



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 19 877 T2** 2009.04.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 581 210 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 19 877.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB03/06087**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 777 117.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/056359**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.12.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **08.07.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.10.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **19.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/4706** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**435345 P**      **20.12.2002**      **US**

(73) Patentinhaber:

**Pfizer Products Inc., Groton, Conn., US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,  
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**

(72) Erfinder:

**FRIESEN, Dwayne Thomas, Bend, Oreg., US;  
LORENZ, Douglas Alan, Bend, Oreg., US; LYON,  
David Keith, Bend, Oreg., US; HANCOCK, Bruno  
C., Groton, Conn., US; MCDERMOTT, T. J., Groton,  
Conn., US; SHANKER, Ravi M., Groton, Conn., US**

(54) Bezeichnung: **DOSIERUNGSFORM ENTHALTEND EINEN CETP-HEMMER UND EINEN HMG-COA REDUKTASE  
HEMMER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Hintergrund

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Dosierungsform, umfassend: (1) eine feste amorphe Dispersion, umfassend einen Cholesterylestertransferprotein(CETP)-Inhibitor und ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer, und (2) einen säureempfindlichen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor.

**[0002]** Es ist gut bekannt, dass Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), ein wichtiges Enzym, das die intrazelluläre Synthese von Cholesterin katalysiert, verringerte Spiegel von Blutcholesterin, insbesondere bezüglich der Low-density-Lipoprotein-Form von Cholesterin, bewirken werden. Daher werden HMG-CoA-Reduktase-Enzym-Inhibitoren als potentiell zweckmäßig als hypocholesterinämische oder hypolipidämische Mittel angesehen.

**[0003]** CETP-Inhibitoren sind eine andere Klasse von Verbindungen, die befähigt sind, die Spiegel des Blutcholesterins, wie durch Erhöhen des High-density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterins und Senken des LDL-Cholesterins, zu modulieren. CETP-Inhibitoren weisen eine extrem geringe Löslichkeit in Wasser auf. Demgemäß müssen CETP-Inhibitoren so formuliert werden, dass sie zum Bereitstellen einer guten Bioverfügbarkeit befähigt sind. Ein Verfahren zum Erhöhen der Bioverfügbarkeit eines CETP-Inhibitors ist es, eine feste amorphe Dispersion des Wirkstoffs und eines die Konzentration erhöhenden Polymers zu bilden. Siehe z. B. WO02/11710 A2. Für viele CETP-Inhibitoren stellt ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer das höchste Maß an Erhöhung bereit.

**[0004]** Es ist gut bekannt, dass eine Kombinationstherapie eines CETP-Inhibitors und eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors verwendet werden kann, um erhöhte LDL-Cholesterin- und niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel zu behandeln. Z. B. betrifft WO02/13797 A2 pharmazeutische Kombinationen von Cholesterylestertransferprotein-Inhibitoren und Atorvastatin. Die Anmeldung offenbart, dass die Verbindungen allgemein getrennt oder zusammen, mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, Vehikel oder Verdünnungsmittel, verabreicht werden können. Die Verbindungen können einzeln oder zusammen in einer beliebigen konventionellen oralen, parenteralen oder transdermalen Dosierungsform verabreicht werden. Zur oralen Verabreichung kann die Zusammensetzung die Form von Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern und dergleichen annehmen.

**[0005]** DeNinno et al., US-Patent 6 310 075 B1, bezieht sich auf CETP-Inhibitoren, pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Inhibitoren enthalten, und die Verwendung derartiger Inhibitoren. DeNinno et al. offenbaren eine pharmazeutische Kombinationszusammensetzung, umfassend einen CETP-Inhibitor und einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. DeNinno offenbart, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend mindestens eine der Verbindungen, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Vehikel, Verdünnungsmittel oder Träger, verabreicht werden können. Zur oralen Verabreichung kann eine pharmazeutische Zusammensetzung die Form von Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern und dergleichen annehmen. In gleicher Weise offenbaren DeNinno et al., US-Patent Nr. 6 197 786 B1, pharmazeutische Kombinationen, die CETP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren umfassen.

**[0006]** WO00/38722 offenbart Kombinationen von CETP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren für kardiovaskuläre Indikationen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen schließen jene ein, die zur oralen, rektalen, topischen, bukkalen und parenteralen Verabreichung geeignet sind. Die Anmeldung offenbart feste Dosierungsformen zur oralen Verabreichung, einschließlich Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulvern, Gel-Caps und Granulaten.

**[0007]** Schmeck et al., US-Patent Nr. 5 932 587, offenbaren eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren. Schmeck et al. offenbaren, dass die CETP-Inhibitoren in Kombination mit bestimmten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, wie Statinen, einschließlich Atorvastatin, verwendet werden können.

**[0008]** Während es gewünscht ist, den CETP-Inhibitor und einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in einer einzelnen Dosierungsform zu kombinieren, präsentiert jedoch das Kombinieren eines CETP-Inhibitors und eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in einer einzelnen Dosierungsform eine Anzahl potentieller Probleme. Einige HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Verbindungen sind dahingehend instabil, dass sie gegenüber Hitze, Feuchtigkeit, Umgebung mit geringem pH und Licht empfindlich sind. Einige HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, wie Atorvastatin, Pravastatin, Florastatin, Rosuvastatin und Cerivastatin, liegen in der Form von Hydroxysäuren

vor, die in einer sauren Umgebung zu einem Lacton abgebaut werden. Andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, wie Lovastatin und Simvastatin, enthalten Substituenten, die in einer sauren Umgebung leicht abgebaut werden. Wenn der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Form von Tabletten, Pulvern, Granulaten oder innerhalb von Kapseln abgepackt wird, kann er durch Kontakt mit den Molekülgruppierungen anderer Komponenten der Dosierungsform weiter destabilisiert werden. Da pharmazeutische Dosierungsformkomponenten, wie Bindemittel, Verdünnungsmittel, Antiklebmittel, oberflächenaktive Mittel und dergleichen, negativ mit der Wirkstoffverbindung Wechselwirken können, kann ein stabilisierendes Mittel für wirksame pharmazeutische Dosierungen erforderlich sein. Z. B. offenbart das US-Patent Nr. 6,126,971 die Zugabe eines Stabilisierungsmittels, wie Calciumcarbonat, um den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Atorvastatin-Calcium zu stabilisieren. Nichtsdestotrotz muss das Mittel zum Stabilisieren des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors auch die Solubilisierung des CETP-Inhibitors ermöglichen bzw. zulassen.

**[0009]** Was demgemäß gewünscht wird, ist eine Dosierungsform, enthaltend einen CETP-Inhibitor und einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, die den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor stabilisiert und die eine gute Bioverfügbarkeit für den CETP-Inhibitor bereitstellt.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0010]** Die vorliegende Erfindung überwindet die Nachteile des Stands der Technik durch Bereitstellen einer Einheitsdosierungsform ("unitary dosage form"), umfassend (1) eine feste amorphe Dispersion, umfassend einen CETP-Inhibitor und ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer, und (2) einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor werden in der Dosierungsform so kombiniert, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander in der Dosierungsform vorliegen.

**[0011]** Mit "Einheitsdosierungsform" ist eine einzelne Dosierungsform gemeint, die sowohl den CETP-Inhibitor als auch den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor enthält, so dass nach der Verabreichung der Einheitsdosierungsform an eine Anwendungsumgebung sowohl der CETP-Inhibitor als auch der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor an die Anwendungsumgebung abgegeben werden. Der Begriff "Einheitsdosierungsform" schließt ein/e einzelne/s Tablette, Caplet, Pille, Kapsel, Pulver und einen Kit ein, der ein/e oder mehrere Tablette/n, Caplet/s, Pille/n, Kapsel/n, Sacht/s, Pulver oder Lösung/en umfasst, die zusammengenommen werden sollen.

**[0012]** Mit "im Wesentlichen getrennt voneinander" ist gemeint, dass eine ausreichende Menge des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors physikalisch getrennt von der festen amorphen Dispersion vorliegt, so dass das saure die Konzentration erhöhende Polymer kein unannehmbares Maß an chemischem Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors verursacht. Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor hat somit eine verbesserte chemische Stabilität in Relation zu einem gemischten Gemisch von (1) Partikeln, die im Wesentlichen aus der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers allein bestehen, und (2) Partikeln, die im Wesentlichen aus dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor allein bestehen. Es wird davon ausgegangen, dass diese verbesserte chemische Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors primär mit der Verringerung des Anteils von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Molekülen, die sich in Kontakt mit der festen amorphen Dispersion von CETP-Inhibitor/saures, die Konzentration erhöhendes Polymer befinden, in Verbindung steht. Wie unten beschrieben werden wird, gibt es viele Weisen, auf welche eine Einheitsdosierungsform, in welcher die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen, formuliert werden kann; d. h., die Einheitsdosierungsform limitiert den Anteil von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Molekülen, die sich in Kontakt mit der festen amorphen Dispersion aus dem CETP-Inhibitor und dem sauren die Konzentration erhöhenden Polymer befinden.

**[0013]** Bei einigen Herangehensweisen ist die Trennung von der Beschaffenheit her makroskopisch; d. h., der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion können z. B. in getrennten Schichten der Dosierungsform vorliegen, so dass sich nur jene HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Moleküle, die an der Grenzfläche der zwei Schichten vorhanden sind, in Kontakt mit der festen amorphen Form befinden können. Eine weitere Trennung zwischen dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und der festen amorphen Dispersion kann erhalten werden, indem eine dritte Schicht bereitgestellt wird, die die zwei Zusammensetzungen trennt. Alternativ kann die Einheitsdosierungsform in Form eines Kits vorliegen, wobei sich der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion innerhalb getrennter Kompartimente in der Dosierungsform befinden.

**[0014]** Bei anderen Herangehensweisen ist die Trennung von der Beschaffenheit her mikroskopisch; d. h., die Trennung kann auf nur einem oder mehreren dazwischen liegenden Molekül/en beruhen. Z. B. kann die Einheitsdosierungsform die feste amorphe Dispersion und eine Vielzahl relativ großer Partikel oder Körnchen, um-

fassend den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, umfassen. Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Moleküle, die im Inneren der Partikel oder Körnchen lokalisiert sind, sind von der festen amorphen Dispersion durch die Moleküle auf der Oberfläche der Partikel oder Körnchen getrennt. Alternativ kann die feste amorphe Dispersion in Form relativ großer Partikel oder Körnchen vorliegen, wobei die Moleküle des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers in der festen amorphen Dispersion auf der Innenseite der Partikel oder Körnchen von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor durch die Moleküle auf der Oberfläche der Partikel oder Körnchen getrennt sind. Alternativ können die Partikel oder Körnchen des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors, die Partikel oder Körnchen der festen amorphen Dispersion, oder beide, mit einem Schutzüberzug bzw. mit einer schützenden Beschichtung beschichtet sein, wodurch der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion getrennt werden. In jedem Fall sind der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen voneinander getrennt, so dass das saure die Konzentration erhöhende Polymer kein unannehmbares Maß an chemischem Abbau bzw. chemischer Zersetzung des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors verursacht.

**[0015]** Eine Bezugnahme auf eine "Anwendungsumgebung" kann entweder in In-vivo-Flüssigkeiten, wie GI-Trakt, subdermale, intranasale, bukkale, intrathekale Räume, Räume im bzw. beim Auge, intraaurale, subkutane Räume, Vaginaltrakt, arterielle und venöse Blutgefäße, Pulmonaltrakt oder intramuskuläres Gewebe eines Tieres, wie eines Säugers, und insbesondere eines Menschen, oder die In-vitro-Umgebung einer Testlösung, wie Phosphat-gepufferte Salzlösung ("phosphate buffered saline") (PBS) oder eine Nüchtern-Duodenum-Modell ("Model Fasted Duodena") (MFD)-Lösung, bedeuten. Eine geeignete PBS-Lösung ist eine wässrige Lösung, umfassend 20 mM Natriumphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), 47 mM Kaliumphosphat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), 87 mM NaCl und 0,2 mM KCl, eingestellt auf pH 6,5 mit NaOH. Eine geeignete MFD-Lösung ist die gleiche PBS-Lösung, wobei zusätzlich 7,3 mM Natriumtaurocholat ("sodium taurocholic acid") und 1,4 mM 1-Palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholin vorhanden sind.

**[0016]** "Verabreichung" an eine Anwendungsumgebung bedeutet, in dem Fall, dass die In-vivo-Anwendungsumgebung der GI-Trakt ist, Abgabe durch Ingestion oder Schlucken oder andere derartige Mittel zur Wirkstoffabgabe. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird verstehen, dass "Verabreichung" an andere In-vivo-Anwendungsumgebungen das Inkontaktbringen der Anwendungsumgebung mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung unter Verwendung von Verfahren, die im Fachgebiet bekannt sind, bedeutet. Siehe z. B. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20. Auflage (2000). In dem Fall, dass die Anwendungsumgebung in vitro ist, bezieht sich "Verabreichung" auf die Platzierung oder Abgabe der Dosierungsform in dem bzw. an das In-vitro-Testmedium. In dem Fall, dass eine Freisetzung des Wirkstoffs in den Magen nicht gewünscht ist, aber eine Freisetzung des Wirkstoffs in das Duodenum oder den Dünndarm gewünscht ist, kann die Anwendungsumgebung auch das Duodenum oder der Dünndarm sein. In derartigen Fällen ist das "Einbringen" in eine Anwendungsumgebung der Zeitpunkt, wenn die Dosierungsform den Magen verlässt und in das Duodenum eintritt.

**[0017]** Die Erfinder stellten fest, dass die Bioverfügbarkeit von CETP-Inhibitoren durch Bilden einer festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors und eines sauren die Konzentration erhöhenden Polymers wesentlich verbessert werden kann. Die Verabreichung des CETP-Inhibitors in Form einer festen amorphen Dispersion, die ein Konzentrations-erhöhendes Polymer enthält, erhöht wesentlich die Konzentration an gelöstem CETP-Inhibitor in der Anwendungsumgebung in Relation zur Verabreichung des CETP-Inhibitors in kristalliner Form. Insbesondere ergab die Verwendung bestimmter saurer die Konzentration erhöhender Polymere substantielle Verbesserungen bei der Bioverfügbarkeit.

**[0018]** Wenn jedoch ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor direkt mit einer festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers gemischt wird und anschließend in einer Tablettierungsformulierung granuliert wird, beobachten die Erfinder einen chemischen Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors, der größer ist als jener, der bei dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor allein beobachtet wird. Die Erfinder lösten das Problem des chemischen Abbaus dadurch, dass sie die feste amorphe Dispersion physikalisch im Wesentlichen von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor trennten, während die Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in einer Einheitsdosierungsform beibehalten wurden. Die Erfinder glauben, dass der chemische Abbau durch das saure die Konzentration erhöhende Polymer oder indirekt durch Migration der Säure zu der Oberfläche des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors verursacht wurde. Überraschenderweise stellten die Erfinder fest, dass die chemische Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in der Einheitsdosierungsform durch Granulieren der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors getrennt von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor verbessert werden konnte. Ohne den Wunsch, an eine spezielle Theorie gebunden zu sein, gehen die Erfinder davon aus, dass, wenn die Granulate bzw. Körnchen, umfassend die feste amorphe Dispersion und Granulierungsexzipientien, mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor gemischt werden und anschließend zu einer Tablette verpresst werden, die feste amorphe Dispersion im We-

sentlichen getrennt von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor vorliegt, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor somit stabilisiert wird. Alternativ können andere Verfahren verwendet werden, um die feste amorphe Dispersion von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu trennen. Zusätzlich kann die basische Beschaffenheit des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors selbst, wenn er z. B. eine basische Salzform ist, oder das Vorhandensein von einem oder mehreren basischen Exzipiens/Exzipientien verwendet werden, um den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor von der sauren Umgebung, die durch die feste amorphe Dispersion erzeugt wird, abzuschirmen.

**[0019]** Die zuvor genannten und andere Ziele, Merkmale und Vorteile der Erfindung werden bei Betrachtung der folgenden detaillierten Beschreibung der Erfindung, zusammengenommen mit den begleitenden Zeichnungen, leichter verstanden werden.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0020]** [Fig. 1–Fig. 8](#) sind schematische Zeichnungen von Querschnitten beispielhafter Ausführungsformen von Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung.

#### Detaillierte Beschreibung der vorliegenden Erfindung

**[0021]** Die vorliegende Erfindung kombiniert einen CETP-Inhibitor und einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in einer Einheitsdosierungsform. Der CETP-Inhibitor ist in Form einer festen amorphen Dispersion, umfassend ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer. Die feste amorphe Dispersion wird mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor kombiniert, so dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander in der Dosierungsform vorliegen. Einheitsdosierungsformen, feste amorphe Dispersionen, Wirkstoffe, Exzipientien und Verfahren zum Bilden der Dosierungsformen werden detaillierter untenstehend diskutiert.

#### EINHEITSDOSIERUNGSFORMEN, IN WELCHEN DER CETP-INHIBITOR UND DER HMG-COA-REDUKTASE-INHIBITOR IM WESENTLICHEN GETRENNT VORLIEGEN

**[0022]** Die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen (1) eine CETP-Inhibitor-Zusammensetzung, die eine feste amorphe Dispersion, umfassend einen CETP-Inhibitor und ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer, umfasst, und (2) eine HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung, die den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor umfasst. Die zwei Zusammensetzungen werden derart kombiniert, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander in der Dosierungsform vorliegen. Die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor sollten im Wesentlichen physikalisch getrennt sein, so dass das saure die Konzentration erhöhende Polymer keine unannehmbaren Ausmaße an chemischem Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors verursacht. Die resultierende Einheitsdosierungsform weist eine verbesserte chemische Stabilität im Vergleich mit einer Kontrolldosierungsform auf, in welcher die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor nicht im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen.

**[0023]** Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und das saure die Konzentration erhöhende Dispersionspolymer sind in der Dosierungsform im Wesentlichen voneinander getrennt. Dies bedeutet, dass der Anteil der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Moleküle in Kontakt mit dem sauren die Konzentration erhöhenden Polymer in der festen amorphen Dispersion ausreichend klein ist, so dass die saure Umgebung, erzeugt durch das saure die Konzentration erhöhende Polymer, nicht zu unannehmbaren Ausmaßen an chemischem Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors führt. Die Trennung des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers resultiert in verbesserter chemischer Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in der Dosierungsform.

**[0024]** Mehrere verschiedene Verfahren können verwendet werden, um die feste amorphe Dispersion und den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu trennen. In einem Verfahren wird die feste amorphe Dispersion mit optionalen Granulierungsexzipientien zu einem CETP-Inhibitor-Granulat ("granulation") granuliert und anschließend mit einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt. Wenn das saure die Konzentration erhöhende Polymer in einem Körnchen vorhanden ist, ist die Menge an saurem die Konzentration erhöhendem Polymer auf der Oberfläche des Körnchens, welches möglicherweise in Kontakt mit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung sein kann, gering aufgrund der Abnahme des Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses, das aus der Verwendung eines großen Körnchens resultiert, verglichen mit einem kleineren Partikel der festen amorphen Dispersion. Zusätzlich verringern die optionalen Granulierungsexzipientien die Menge an saurem die Konzentration erhöhendem Polymer auf der äußeren Oberfläche des

Körnchens. Als ein Ergebnis sind, wenn die Körnchen mit einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt werden, der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und das saure die Konzentration erhöhende Polymer im Wesentlichen getrennt, was in einer verbesserten chemischen Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors resultiert.

**[0025]** Somit wird in einem Aspekt eine Einheitsdosierungsform bereitgestellt, in welcher die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers granuliert ist und anschließend mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor gemischt wurde, schematisch gezeigt als Dosierungsform **10** in [Fig. 1](#). Die Körnchen **12**, umfassend die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers und optionale Granulierungsexzipientien, sind innerhalb der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung **14** eingestreut bzw. verteilt. Die feste amorphe Dispersion innerhalb der Körnchen liegt im Wesentlichen getrennt von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor vor. Die Dosierungsform **10** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **16** beschichtet sein.

**[0026]** Alternativ kann der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor mit optionalen Granulierungsexzipientien granuliert sein und mit einer CETP-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt werden. Somit wird in einem anderen Aspekt eine Einheitsdosierungsform bereitgestellt, in welcher der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor granuliert ist und anschließend mit der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers gemischt wurde, schematisch gezeigt als Dosierungsform **20** in [Fig. 2](#). Die Körnchen **24**, umfassend den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und optionale Granulierungsexzipientien, sind innerhalb der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung **22** eingestreut bzw. verteilt. Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Partikel in den Körnchen liegen im Wesentlichen getrennt von der festen amorphen Dispersion in der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung vor. Die Dosierungsform **20** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **26** beschichtet sein.

**[0027]** In einem anderen Verfahren kann die feste amorphe Dispersion mit optionalen Granulierungsexzipientien zu einem CETP-Inhibitor-Granulat granuliert werden, und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor kann mit optionalen Granulierungsexzipientien zu einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Granulat granuliert werden, und die zwei Granulate können zusammengemischt werden. Somit umfasst in einem anderen Aspekt eine Einheitsdosierungsform ein erstes Granulat, umfassend die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers, gemischt mit einem zweiten Granulat, umfassend den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, schematisch gezeigt als Dosierungsform **30** in [Fig. 3](#). Hierbei ist das CETP-Inhibitor-Granulat **32** mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Granulat **34** gemischt. Überraschenderweise stellen die Erfinder fest, dass die Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors durch Mischen der zwei Granulate miteinander aufrechterhalten werden kann. Im Gegensatz dazu ergibt das Granulieren der festen amorphen Dispersion, des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors und anderer Exzipientien miteinander eine Zusammensetzung, in welcher der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor einen chemischen Abbau erleidet. Die Dosierungsform **30** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **36** beschichtet sein.

**[0028]** Als noch ein anderes Verfahren umfasst die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung eine feste amorphe Dispersion, die mit einem Material beschichtet ist, das nicht sauer ist. Diese Zusammensetzung wird mit einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt, um den Kontakt der festen amorphen Dispersion mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu verhindern. Alternativ kann die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung mit einem Material beschichtet werden, das nicht sauer ist, und anschließend mit der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt werden, um den Kontakt der festen amorphen Dispersion mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu verhindern. In jedem Fall ist die Beschichtung ausreichend dick, um sicherzustellen, dass der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen, was in einer verbesserten chemischen Stabilität resultiert.

**[0029]** Somit wird in einem Aspekt eine Einheitsdosierungsform bereitgestellt, in welcher die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung eine feste amorphe Dispersion, beschichtet mit einer Beschichtung und gemischt mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, umfasst, schematisch gezeigt als Dosierungsform **40** in [Fig. 4](#). Die feste amorphe Dispersion **42** ist mit einer Beschichtung **45** beschichtet. In einer Ausführungsform ist die feste amorphe Dispersion mit einer schützenden Beschichtung bzw. einem Schutzüberzug beschichtet, der nicht sauer ist. Die Beschichtung trennt im Wesentlichen die feste amorphe Dispersion von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Die Beschichtung kann jede beliebige konventionelle Beschichtung sein, die keine sauren Gruppen oder anderes Material enthält, das in nachteiliger Weise entweder mit der festen amorphen Dispersion oder mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Wechselwirken würde. Die beschichtete feste amorphe Dispersion wird dann mit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung **44** gemischt. Die Dosierungsform **40** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **46** beschichtet sein.

**[0030]** In einem anderen Aspekt wird eine Einheitsdosierungsform bereitgestellt, in welcher die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor umfasst, der mit einer nicht-sauren Beschichtung beschichtet ist. Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung wird dann mit der festen amorphen Dispersion gemischt, schematisch gezeigt als Dosierungsform **50** in [Fig. 5](#). Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor **54** ist mit einer Beschichtung **55** beschichtet. Die Beschichtung trennt im Wesentlichen die feste amorphe Dispersion von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Die Beschichtung kann jede beliebige konventionelle Beschichtung sein, die keine sauren Gruppen oder anderes Material enthält, das in nachteiliger Weise entweder mit der festen amorphen Dispersion oder mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Wechselwirken würde. Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor mit Beschichtung wird dann mit der festen amorphen Dispersion **52** gemischt. Die Dosierungsform **50** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **56** beschichtet sein.

**[0031]** Als noch ein anderes Verfahren können die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung als getrennte Bereiche oder Volumina der Dosierungsform, wie als getrennte Schichten, ausgebildet werden. Somit wird in einem Aspekt eine Einheitsdosierungsform bereitgestellt, in welcher die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in getrennten Schichten oder Volumina innerhalb der Dosierungsform vorliegen. In einer Ausführungsform ist die Dosierungsform eine zweischichtige Tablette bzw. Bi-layer-Tablette, schematisch gezeigt als Dosierungsform **60** in [Fig. 6](#). Die Dosierungsform **60** hat eine erste Schicht **62**, bestehend aus der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung, und eine zweite Schicht **64**, bestehend aus der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung. Die Dosierungsform **60** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **66** beschichtet sein. Die Schichten **62** und **64** können mittels jedes beliebigen konventionellen Verfahrens, wie untenstehend beschrieben, gebildet werden. Durch Trennen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in zwei getrennte Schichten, liegen die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander vor. Dies resultiert in annehmbar niedrigen Abbauraten bzw. -geschwindigkeiten des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors.

**[0032]** Eine andere Ausführungsform einer Einheitsdosierungsform ist eine Dreischicht-Dosierungsform bzw. Trilayer-Dosierungsform mit drei Schichten. [Fig. 7](#) zeigt schematisch eine Dreischicht-Dosierungsform **70** mit den Schichten **72**, **74** und **78**. Eine oder mehrere der Schichten **72**, **74** und **78** kann/können die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung sein, und eine oder mehrere der Schichten **72**, **74** und **78** kann/können die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung sein. Dreischicht-Dosierungsformen können durch jedes beliebige konventionelle Verfahren, wie untenstehend beschrieben, gebildet werden. Durch Trennen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in getrennte Schichten, liegen die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor wiederum im Wesentlichen getrennt voneinander vor, was in annehmbar geringen Abbauraten bzw. Zersetzungsraten des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors resultiert. Die Dosierungsform **70** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **76** beschichtet sein.

**[0033]** In einer speziellen Ausführungsform der Dreischicht-Dosierungsform **70** umfasst die Schicht **78** eine nicht-saure Barrierschicht, die die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung **72** von der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung **74** trennt. Die Barrierschicht stellt sicher, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen, was in annehmbar geringen Abbauraten des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors resultiert.

**[0034]** In einer anderen Ausführungsform (nicht gezeigt) weist die Einheitsdosierungsform mehr als drei Schichten auf. Mindestens eine Schicht ist die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung, und mindestens eine Schicht ist die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung. Gegebenenfalls ist mindestens eine der Schichten eine nicht-saure Barrierschicht. Die Schichten werden so angeordnet, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen.

**[0035]** Noch eine andere Ausführungsform einer Einheitsdosierungsform ist eine Dosierungsform mit einem konzentrischen Kern, die einen zentralen Kern und eine äußere Schicht, die den Kern umgibt, aufweist. [Fig. 8](#) zeigt schematisch eine Dosierungsform **80** mit einem zentralen Kern **82** und einer Schicht **84**, die den Kern **82** umgibt. Die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung kann in dem zentralen Kern **82** vorliegen, wobei die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in der umgebenden Schicht **84** vorliegt, oder die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung kann in dem zentralen Kern **82** vorliegen, wobei die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung in der umgebenden Schicht **84** vorliegt. Durch Trennen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in getrennte Volumina bzw. Räume, liegen die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt

voneinander vor, was in annehmbar geringen Abbauraten des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors resultiert. Der zentrale Kern kann gegebenenfalls mit einer nicht-sauren schützenden Beschichtung beschichtet sein, um sicherzustellen, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen. Die Dosierungsform **80** kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung **86** beschichtet sein.

**[0036]** Die Einheitsdosierungsform kann in Form einer Tablette, eines Caplets, einer Pille, Kapsel, eines Pulvers oder einer anderen Dosierungsform, die im Fachgebiet bekannt ist, vorliegen. In einer Ausführungsform werden die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung zusammengemischt und anschließend unter Bildung einer Tablette, eines Caplets, einer Pille oder anderer Dosierungsformen, die durch Kompressionskräfte gebildet werden und im Fachgebiet bekannt sind, verpresst. Beispiele geeigneter Tabletten sind in den [Fig. 1–Fig. 8](#) gezeigt.

**[0037]** Noch ein andere Ausführungsform der Einheitsdosierungsform ist eine Kapsel. Die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung werden gemischt und in einer geeigneten Kapsel, wie einer Hartgelatine-Kapsel oder einer Weichgelatine-Kapsel, die im Fachgebiet bekannt sind (siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences (18. Auflage, 1990)), platziert. Die Zusammensetzungen werden derart ausgebildet bzw. geformt, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Dosierungsform im Wesentlichen getrennt vorliegen. In einer Ausführungsform wird die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung zuerst granuliert und anschließend mit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt, und das Gemisch wird in einer Kapsel platziert. In einer anderen Ausführungsform wird die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung zuerst granuliert und anschließend mit der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt, und das Gemisch wird in einer Kapsel platziert. In noch einer anderen Ausführungsform wird die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung granuliert und mit einem Granulat der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt. In noch einer anderen Ausführungsform umfasst die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung eine feste amorphe Dispersion, die mit einer schützenden Beschichtung beschichtet wurde. Die beschichtete feste amorphe Dispersion wird dann mit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt, und das Gemisch wird in einer Kapsel platziert. In noch einer anderen Ausführungsform umfasst die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung beschichtete HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Partikel. Die beschichteten Partikel werden mit der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung gemischt, und das Gemisch wird in einer Kapsel platziert. In noch einer anderen Ausführungsform umfasst die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung eine verpresste bzw. komprimierte Tablette, die den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und optionale Exzipientien umfasst. Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Tablette wird in einer Kapsel mit einer CETP-Inhibitor-Zusammensetzung platziert. In noch einer anderen Ausführungsform umfasst die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung eine verpresste Tablette, die die feste amorphe Dispersion und optionale Exzipientien umfasst. Die CETP-Inhibitor-Tablette wird in einer Kapsel mit einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung platziert.

**[0038]** Noch eine andere Ausführungsform der Einheitsdosierungsform ist ein Pulver, im Fachgebiet häufig als ein Sachet bezeichnet, oder ein orales Pulver zur (Re-)Konstitution ("constitution") (OPC). Die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung werden gemischt und in einem geeigneten Behälter, wie einem Beutel, einer Flasche, einer Schachtel, einer Tasche oder einem anderen Behälter, der im Fachgebiet bekannt ist, platziert. Die Zusammensetzungen werden derart ausgebildet, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Dosierungsform im Wesentlichen getrennt vorliegen, wie oben beschrieben. Die Pulverdosisierungsform kann anschließend trocken oder gemischt mit einer Flüssigkeit unter Bildung einer Paste, Suspension oder Aufschlämmung vor der Dosierung genommen werden.

**[0039]** Noch eine andere Ausführungsform der Einheitsdosierungsform ist ein Kit, der zwei getrennte Zusammensetzungen umfasst: (1) eine, die die feste amorphe Dispersion, umfassend einen CETP-Inhibitor und ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer umfasst, enthält, und (2) eine, die den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor enthält. Der Kit ist so konzipiert, dass der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen getrennt vorliegen. Der Kit schließt Mittel zum Aufnehmen der getrennten Zusammensetzungen, wie eine geteilte Flasche oder eine geteilte Folienverpackung, ein; jedoch können die getrennten Zusammensetzungen auch in einem einzelnen, ungeteilten Behälter enthalten sein. Typischerweise schließt der Kit Anweisungen zur Verabreichung der getrennten Komponenten ein.

#### CHEMISCHE STABILITÄT

**[0040]** Dosierungsformen, in welchen die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor

im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen, weisen annehmbar geringe Abbauraten des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in der Dosierungsform auf. Die Zusammensetzungen und Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung stellen eine verbesserte chemische Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung, bestehend aus einer äquivalenten Menge der festen amorphen Dispersion und des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors, wobei die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor nicht im Wesentlichen getrennt vorliegen, wie untenstehend detailliert beschrieben, bereit.

**[0041]** Im Allgemeinen kann der Abbau bzw. die Zersetzung des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors unter Verwendung eines beliebigen konventionellen Verfahrens zum Messen der Potenz bzw. Wirksamkeit oder Reinheit eines Wirkstoffes in einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemessen werden. Z. B. kann die Menge an aktivem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, der in einer Zusammensetzung vorhanden ist, anfänglich unter Verwendung von Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder anderer analytischer Techniken, die im Fachgebiet gut bekannt sind, gemessen werden. Alternativ kann die Menge an HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, die anfänglich vorhanden ist, aus der Menge an Wirkstoff, der in der Zusammensetzung vorhanden ist, berechnet werden. Die Potenz bzw. Wirksamkeit der Zusammensetzung wird dann nach der Lagerung bei kontrollierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen für eine angemessene Zeitdauer gemessen. Eine Abnahme bei der Wirksamkeit zeigt an, dass eine chemische Reaktion aufgetreten ist, die zu einer Abnahme in der Menge an aktivem Wirkstoff, der in der Zusammensetzung vorhanden ist, führte, und sie ist ein Anzeichen schlechter chemischer Stabilität.

**[0042]** Ein alternatives Verfahren, das zur Beurteilung der chemischen Stabilität verwendet wird, ist das Analysieren der Rate bzw. Geschwindigkeit der Zunahme bei der Menge eines/von Wirkstoffabbauprodukt/Wirkstoffabbauprodukten in der Zusammensetzung, welche/s eine Reaktion des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors anzeigen würde/n. Eine HPLC oder eine andere analytische Technik kann verwendet werden, um die Konzentration des/der Wirkstoffabbauprodukte/s in einer Zusammensetzung zu bestimmen. Die Menge an Wirkstoffabbauprodukt/en wird vor und nach der Lagerung unter kontrollierten Lagerungsbedingungen gemessen. Die Menge der Zunahme bei dem/den Wirkstoffabbauprodukt/en kann verwendet werden, um die Menge der Abnahme bei der "prozentualen Wirkstoffreinheit" ("percent drug purity"), definiert als das Hundertfache der Gesamtmenge des vorhandenen Wirkstoffs, geteilt durch die Menge an anfänglich vorhandenem Wirkstoff, zu bestimmen. Somit kann die prozentuale Wirkstoffreinheit wie folgt berechnet werden:

$$\text{Prozentuale Wirkstoffreinheit} = 100 \times \left( \frac{\text{gesamter vorhandener Wirkstoff}}{\text{anfänglich vorhandener Wirkstoff}} \right)$$

**[0043]** Wenn die Wirkstoffreinheit aus der Gesamtmenge an Verunreinigungen berechnet wird, kann die prozentuale Wirkstoffreinheit berechnet werden, indem angenommen wird, dass der anfänglich vorhandene Wirkstoff, angegeben ist Gew.-%, gleich 100 Gew.-% minus der Gew.-% der gesamten anfänglichen Verunreinigungen ist, und dass der gesamte vorhandene Wirkstoff gleich 100 Gew.-% minus der Gew.-% der gesamten Verunreinigungen nach der Lagerung, d. h., zu einem etwas späteren Zeitpunkt, ist. Dieses Verfahren zum Berechnen der prozentualen Wirkstoffreinheit erfolgt durch die Formel:

$$\text{Prozentuale Wirkstoffreinheit} = 100 \times \left[ 1 - \left( \frac{\text{gesamte Verunreinigungen}}{\text{anfänglich vorhandener Wirkstoff}} \right) \right]$$

**[0044]** Die Rate bzw. Geschwindigkeit, mit der ein Wirkstoffabbau auftritt, ist allgemein abhängig von den Lagerungsbedingungen. Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor sollte bei Formulierungen in einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung bei Umgebungstemperatur und Umgebungsfeuchtigkeitsbedingungen (z. B. 20% bis 60% relative Feuchtigkeit ("relative humidity") (RH)) für lange Zeitdauern, wie Monate oder Jahre, stabil sein. Um jedoch das Testen bzw. Prüfen zu beschleunigen, können die Lagerungsbedingungen eine erhöhte Temperatur und/oder Feuchtigkeit einsetzen, um längere Lagerungszeiten bei Umgebungsbedingungen zu simulieren. Die Lagerungszeit kann in Abhängigkeit von der Reaktivität des Wirkstoffs und den Lagerungsbedingungen von wenigen Tagen bis zu Wochen oder Monaten variieren.

**[0045]** Ein "Abbaugrad" bzw. "Zersetzungsgrad" des Wirkstoffs nach der Lagerung kann bestimmt werden, indem die finale prozentuale Wirkstoffreinheit (entweder durch Messen der Abnahme des vorhandenen Wirkstoffs oder der Zunahme der vorhandenen Wirkstoffverunreinigungen bestimmt) von der anfänglichen prozentualen Wirkstoffreinheit subtrahiert wird. Z. B. hätte eine Probe der Zusammensetzung, die anfänglich 100 mg HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor enthält und keine messbaren Verunreinigungen aufweist, eine anfängliche prozentuale Wirkstoffreinheit von 100 Gew.-%. Falls nach der Lagerung die Menge an HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Probe auf 95 mg abnimmt, betrüge die finale prozentuale Wirkstoffreinheit 95 Gew.-% und der

Abbaugrad wäre 100 Gew.-% weniger 95 Gew.-% oder 5 Gew.-%. Wenn alternativ festgestellt würde, dass in 100 mg HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor 1 mg Verunreinigungen vorhanden war, hätte er eine anfängliche prozentuale Wirkstoffreinheit von 99 Gew.-%. Falls sich nach der Lagerung die gesamten vorhandenen Verunreinigungen auf 6 Gew.-% erhöht hätten, betrüge die finale prozentuale Wirkstoffreinheit 94 Gew.-% und der Abbaugrad wäre 99 Gew.-% weniger 94 Gew.-% oder 5 Gew.-%.

**[0046]** Alternativ kann der Abbaugrad bestimmt werden, indem die Menge eines oder mehrerer spezifischen/r Wirkstoffabbauprodukte/s, die anfänglich vorhanden war, von der Menge dieses spezifischen Abbauproduktes, die nach der Lagerung vorhanden war, subtrahiert wird. Eine derartige Messung ist zweckmäßig, wenn es mehrere Wirkstoffabbauprodukte gibt, von denen nur eines oder wenige von Belang ist/sind. Wenn z. B. ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor anfänglich ein spezifisches Abbauprodukt in einer Konzentration von 1 Gew.-% enthielt und die Konzentration dieses Abbauproduktes nach der Lagerung 5 Gew.-% betrug, wäre der Abbaugrad 6 Gew.-% weniger 1 Gew.-% oder 5 Gew.-%.

**[0047]** Ein relativer Grad der Verbesserung bei der chemischen Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in einer Testzusammensetzung kann bestimmt werden, indem das Verhältnis des Abbaugrades des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in einer Kontrollzusammensetzung und des Abbaugrades des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in einer Testzusammensetzung unter den gleichen Lagerungsbedingungen für die gleiche Lagerungszeitdauer herangezogen wird. Die Testzusammensetzung ist einfach die Zusammensetzung aus der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers, dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und optionalen zusätzlichen Exzipientien, bei welcher die Einheitsdosierungsform derart hergestellt wird, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen. Die Kontrollzusammensetzung ist einfach die gleiche Menge an fester amorpher Dispersion des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und optionalen zusätzlichen Exzipientien, wobei in dieser die feste amorphe Dispersion, der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die optionalen zusätzlichen Exzipientien in einem einzelnen Schritt miteinander vermischt werden und anschließend unter Bildung eines Rohlings bzw. Formlings ("slug") verpresst werden. Der Rohling kann zu einem kleineren Körnchen vermahlen werden, um das Testen der Kontrollzusammensetzung zu vereinfachen. Wenn z. B. der Abbaugrad des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in einer Testzusammensetzung 1 Gew.-% beträgt und der Abbaugrad des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in einer Kontrollzusammensetzung 5 Gew.-% beträgt, ist der relative Grad der Verbesserung  $5 \text{ Gew.-%} / 1 \text{ Gew.-%}$  gleich 5,0. Bei Zusammensetzungen und Dosierungsformen, in welchen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen, beträgt der relative Grad der Verbesserung mindestens 1,1. Vorzugsweise beträgt der relative Grad der Verbesserung mindestens 1,25, stärker bevorzugt mindestens 2,0, und sogar noch stärker bevorzugt mindestens 3,0, stärker bevorzugt mindestens 5,0. Tatsächlich kann bei einigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung ein relativer Grad der Verbesserung größer als 20 erreicht werden.

**[0048]** Die speziellen Lagerungsbedingungen und die Lagerungszeit können in Abhängigkeit von dem Grad der Säureempfindlichkeit des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors, des speziellen in der festen amorphen Dispersion verwendeten sauren die Konzentration erhöhenden Polymers und dem Verhältnis von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu Polymer in der Zusammensetzung so gewählt werden, wie es zweckmäßig ist. In dem Fall, dass der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor besonders säureempfindlich ist, oder in dem Fall, dass die Zusammensetzung ein geringes Verhältnis von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu Polymer hat, können dann kürzere Lagerungszeitdauern verwendet werden. In dem Fall, dass die Rate bzw. Geschwindigkeit des Abbaus linear ist, wird der relative Grad der Verbesserung unabhängig von der Lagerungszeit sein. In dem Fall jedoch, dass die Abbaurate unter kontrollierten Lagerungsbedingungen nichtlinear ist, wird der Stabilitätstest, der verwendet wird, um die Testzusammensetzung mit der Kontrollzusammensetzung zu vergleichen, vorzugsweise so gewählt, dass der Abbaugrad ausreichend groß ist, damit er genau gemessen werden kann. Typischerweise wird die Zeitdauer so gewählt, dass ein Abbaugrad in der Kontrollzusammensetzung von mindestens 0,1 Gew.-% bis 0,2 Gew.-% beobachtet wird. Jedoch ist die Zeitdauer nicht so lang, dass sich das Verhältnis von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu Polymer wesentlich ändert. Typischerweise ist die Zeitdauer so, dass der beobachtete Abbaugrad für die Testzusammensetzung weniger als 50 Gew.-% und vorzugsweise weniger als 20 Gew.-% beträgt. Wenn die Abbaurate bzw. -geschwindigkeit bei der Kontrollzusammensetzung relativ langsam ist, wird der Test unter kontrollierten Lagerungsbedingungen über eine Zeitdauer durchgeführt, die ausreichend lang ist, um einen aussagekräftigen Vergleich der Stabilität der Testzusammensetzung mit derjenigen der Kontrollzusammensetzung zu ermöglichen.

**[0049]** Ein Stabilitätstest, welcher verwendet werden kann, um zu prüfen, ob eine Zusammensetzung oder Dosierungsform die oben beschriebenen Kriterien der chemischen Stabilität erfüllt, ist die Lagerung der Test-

dispersion und der Kontrolldispersion für 6 Monate bei 40°C und 75% relativer Feuchtigkeit (RH) oder für drei Monate bei 50°C und 75% RH. Ein relativer Grad der Verbesserung kann innerhalb einer kurzen Zeit, wie drei bis fünf Tage, offensichtlich werden, und kürzere Lagerungszeiten können für einige sehr säureempfindliche HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verwendet werden. Beim Vergleich der Dispersionen unter Lagerungsbedingungen, die Umgebungsbedingungen angenähert sind, z. B. 30°C und 60% RH, kann es sein, dass die Lagerungsdauer mehrere Monate oder bis zu zwei Jahre betragen muss.

**[0050]** Zusätzlich ist es bevorzugt, dass die Zusammensetzungen, umfassend einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und eine feste amorphe Dispersion, so in chemischer Stabilität resultieren, dass der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor einen Abbaugrad von weniger als etwa 5 Gew.-%, starker bevorzugt weniger als etwa 2 Gew.-%, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 0,5 Gew.-%, und am stärksten bevorzugt weniger als etwa 0,1 Gew.-%, bei Lagerung bei 40°C und 75% RH für 6 Monate oder weniger als etwa 5 Gew.-%, stärker bevorzugt weniger als etwa 2 Gew.-%, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 0,5 Gew.-%, und noch stärker bevorzugt weniger als etwa 0,1 Gew.-%, bei Lagerung bei 30°C und 60% RH für ein Jahr aufweist. Nichtsdestoweniger können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung einen Abbaugrad aufweisen, der viel größer ist als die bevorzugten Werte, solange die feste amorphe Dispersion den Grad der Verbesserung in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung erreicht, wie er oben beschrieben wurde.

### CHOLESTERYLESTERTRANSFERPROTEIN-INHIBITOREN

**[0051]** Der CETP-Inhibitor kann jede beliebige Verbindung sein, die zum Inhibieren des Cholesterylestertransferproteins befähigt ist. Feste amorphe Dispersionen sind besonders zweckmäßig für CETP-Inhibitoren, die eine ausreichend niedrige Löslichkeit in Wasser, geringe Bioverfügbarkeit oder langsame Absorptiongeschwindigkeit aufweisen, so dass es wünschenswert ist, ihre Konzentration in einer wässrigen Anwendungsumgebung zu erhöhen. Der CETP-Inhibitor ist typischerweise "in Wasser schwer löslich", was bedeutet, dass der CETP-Inhibitor eine minimale Löslichkeit in Wasser von weniger als etwa 1 bis 2 mg/ml bei jeglichem physiologisch relevanten pH (z. B. pH 1–8) und bei etwa 22°C hat. Viele CETP-Inhibitoren sind "im Wesentlichen in Wasser unlöslich", was bedeutet, dass der CETP-Inhibitor eine minimale Löslichkeit in Wasser von weniger als etwa 0,01 mg/ml (oder 10 µg/ml) bei jeglichem physiologisch relevanten pH (z. B. pH 1–8) und bei etwa 22°C hat. (Soweit nichts anderes angegeben ist, wird die Löslichkeit in Wasser, auf die hierin und in den Ansprüchen Bezug genommen wird, bei etwa 22°C bestimmt.) Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung finden mit abnehmender Löslichkeit der CETP-Inhibitoren einen größeren Nutzen und sind somit für CETP-Inhibitoren mit Löslichkeiten von weniger als etwa 10 µg/ml bevorzugt und noch stärker bevorzugt für CETP-Inhibitoren mit Löslichkeiten von weniger als etwa 1 µg/ml. Viele CETP-Inhibitoren haben sogar noch geringere Löslichkeiten (manche sogar weniger als 0,1 µg/ml), und sie benötigen eine dramatische Konzentrationserhöhung, um bei oraler Dosierung zum Erreichen wirksamer Plasmakonzentrationen bei praktischen bzw. praktikablen Dosen ausreichend bioverfügbar zu sein.

**[0052]** Im Allgemeinen hat der CETP-Inhibitor ein Dosis-zu-Löslichkeit in Wasser-Verhältnis größer als etwa 100 ml, wobei die Löslichkeit (mg/ml) der minimale Wert ist, der in einer beliebigen physiologisch relevanten wässrigen Lösung (z. B. jenen mit pH-Werten von 1–8), einschließlich simulierter gastrischer und intestinaler Puffer gemäß USP ("USP simulated gastric and intestinal buffers"), beobachtet wurde, und die Dosis ist in mg. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, wie oben genannt, finden bei abnehmender Löslichkeit des CETP-Inhibitors und zunehmender Dosis größeren Nutzen. Somit sind die Zusammensetzungen bei zunehmendem Dosis-zu-Löslichkeit-Verhältnis bevorzugt, und sie sind somit für Dosis-zu-Löslichkeit-Verhältnisse größer als 1000 ml bevorzugt und stärker bevorzugt für Dosis-zu-Löslichkeit-Verhältnisse größer als etwa 5000 ml. Das Dosis-zu-Löslichkeit-Verhältnis kann bestimmt werden, indem die Dosis (in mg) durch die Löslichkeit in Wasser (in mg/ml) geteilt wird.

**[0053]** Die orale Abgabe vieler CETP-Inhibitoren ist besonders schwierig, weil ihre Löslichkeit in Wasser gewöhnlich extrem gering ist, wobei sie typischerweise weniger als 2 µg/ml beträgt und häufig weniger als 0,1 µg/ml beträgt. Derartig geringe Löslichkeiten sind eine direkte Folge der speziellen Struktureigenschaften der Spezies, die an CETP binden und somit als CETP-Inhibitoren wirken. Diese geringe Löslichkeit ist primär in der hydrophoben Beschaffenheit der CETP-Inhibitoren begründet. Log P, definiert als der Logarithmus zur Basis 10 des Verhältnisses der Wirkstofflöslichkeit in Octanol zur Wirkstofflöslichkeit in Wasser, ist ein weitgehend akzeptiertes Maß der Hydrophobie. Log P kann experimentell gemessen werden oder unter Verwendung von Verfahren, die im Fachgebiet bekannt sind, berechnet werden. Auf berechnete Log P-Werte wird häufig unter Bezugnahme auf ihr Berechnungsverfahren Bezug genommen, wie Alog P, Clog P und Mlog P. Im Allgemeinen sind Log P-Werte für CETP-Inhibitoren größer als 4, und sie sind häufig größer als 5. Somit stellt die Hydrophobie und unlösliche Beschaffenheit der CETP-Inhibitoren als Klasse eine besondere Herausforderung bei

der oralen Abgabe dar. Das Erreichen therapeutischer Wirkstoffspiegel im Blut bei oraler Dosierung von praktischen bzw. praktikablen Wirkstoffmengen erfordert allgemein eine große Erhöhung bei den Wirkstoffkonzentrationen in der gastrointestinalen Flüssigkeit und eine resultierende große Erhöhung bei der Bioverfügbarkeit. Derartige Erhöhungen bei der Wirkstoffkonzentration in der gastrointestinalen Flüssigkeit müssen mindestens etwa 10-fach, und häufig mindestens etwa 50-fach oder sogar mindestens etwa 200-fach, sein, um die gewünschten Blutspiegel zu erreichen. Überraschenderweise zeigte sich, dass die festen amorphen Dispersionen der vorliegenden Erfindung die erforderlichen großen Erhöhungen bei der Wirkstoffkonzentration und Bioverfügbarkeit aufweisen.

**[0054]** Im Gegensatz zum herkömmlichen Wissen, verbessert sich der relative Grad der Erhöhung bei der wässrigen Konzentration und der Bioverfügbarkeit, die durch die festen amorphen Dispersionen bereitgestellt werden, allgemein für CETP-Inhibitoren mit abnehmender Löslichkeit und zunehmender Hydrophobie. Tatsächlich erkannten die Erfinder eine Unterklasse dieser CETP-Inhibitoren, die im Wesentlichen unlöslich in Wasser, sehr hydrophob und durch eine Gruppe physikalischer Eigenschaften gekennzeichnet sind. Diese Unterklasse weist dramatische Erhöhungen bei der wässrigen Konzentration und Bioverfügbarkeit auf, wenn sie unter Verwendung einer festen amorphen Dispersion formuliert wird.

**[0055]** Die erste Eigenschaft dieser Unterklasse von im Wesentlichen unlöslichen, hydrophoben CETP-Inhibitoren ist eine extrem geringe Löslichkeit in Wasser. Mit extrem geringer Löslichkeit in Wasser ist gemeint, dass die minimale wässrige Löslichkeit bei einem physiologisch relevanten pH (pH von 1–8) geringer als etwa 10 µg/ml, und vorzugsweise geringer als etwa 1 µg/ml ist.

**[0056]** Eine zweite Eigenschaft ist ein sehr hohes Dosis-zu-Löslichkeit-Verhältnis. Eine extrem geringe Löslichkeit führt häufig zu schlechter bzw. geringer oder langsamer Absorption des Wirkstoffs aus der Flüssigkeit des Gastrointestinaltrakts, wenn der Wirkstoff oral in einer herkömmlichen Weise dosiert wird. Bei Wirkstoffen mit extrem geringer Löslichkeit wird die schlechte bzw. geringe Absorption allgemein mit zunehmender Dosis (Masse des Wirkstoffs, die oral gegeben wird) zunehmend schwieriger. Somit ist eine zweite Eigenschaft dieser Unterklasse von im Wesentlichen unlöslichen, hydrophoben CETP-Inhibitoren ein sehr hohes Dosis (in mg) – zu Löslichkeit (in mg/ml) – Verhältnis (ml). Mit "sehr hohes Dosis-zu-Löslichkeit-Verhältnis" ist gemeint, dass das Dosis-zu-Löslichkeit-Verhältnis einen Wert von mindestens 1000 ml und vorzugsweise mindestens 5000 ml und stärker bevorzugt mindestens 10.000 ml, aufweist.

**[0057]** Eine dritte Eigenschaft dieser Unterklasse von im Wesentlichen unlöslichen, hydrophoben CETP-Inhibitoren ist, dass sie extrem hydrophob sind. Mit extrem hydrophob ist gemeint, dass der Log P-Wert des Wirkstoffs einen Wert von mindestens 4,0, vorzugsweise einen Wert von mindestens 5,0, und stärker bevorzugt einen Wert von mindestens 5,5, aufweist.

**[0058]** Eine vierte Eigenschaft dieser Unterklasse von im Wesentlichen unlöslichen CETP-Inhibitoren ist, dass sie einen niedrigen Schmelzpunkt haben. Allgemein werden Wirkstoffe dieser Unterklasse einen Schmelzpunkt von etwa 150°C oder weniger, und vorzugsweise etwa 140°C oder weniger, aufweisen.

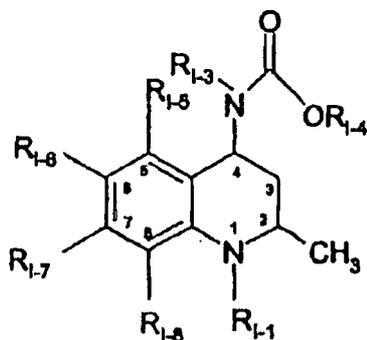
**[0059]** Als eine Konsequenz einiger oder aller dieser vier Eigenschaften haben CETP-Inhibitoren dieser Unterklasse primär typischerweise sehr geringe absolute Bioverfügbarkeiten. Speziell beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen in dieser Unterklasse bei oraler Dosierung in ihrem undispergierten Zustand weniger als etwa 10% und häufig weniger als etwa 5%.

**[0060]** Bei dieser Unterklasse von CETP-Inhibitoren sollte der CETP-Inhibitor bei Dispersion in der festen amorphen Dispersion zumindest im Wesentlichen amorph sein, und er ist stärker bevorzugt fast vollständig amorph, wie untenstehend beschrieben wird. Zusätzlich sollte die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen homogen sein. Wie untenstehend diskutiert, können derartige Dispersionen durch mechanische Verfahren, wie Malen und Extrudieren, Schmelzverfahren, wie Fusion, Schmelzextrusion und Schmelzen-Erstarren ("melt-congealing"), und Lösungsmittelverfahren, wie Nicht-Lösungsmittel-Präzipitation ("non-solvent precipitation"), Sprühbeschichten und Sprühtrocknen, hergestellt werden. Bei Herstellung auf diese Weise weist diese Klasse von im Wesentlichen unlöslichen, hydrophoben CETP-Inhibitoren häufig dramatische Erhöhungen bei der wässrigen Konzentration in der Anwendungsumgebung und bei der Bioverfügbarkeit bei oraler Dosierung auf. Während der Grad der Verbesserung von dem speziellen die Konzentration erhöhenden Polymer abhängen wird, können, wenn bevorzugte die Konzentration erhöhende Polymere verwendet werden (wie untenstehend diskutiert), derartige Zusammensetzungen eine maximale Wirkstoffkonzentration ("maximum drug concentration") (MDC) in einer wässrigen Anwendungsumgebung bereitstellen, die mindestens etwa das 50-Fache, und vorzugsweise mindestens etwa das 200-Fache, der Gleichgewichtskonzentration einer Kon-

trollzusammensetzung, die eine äquivalente Menge des im Wesentlichen unlöslichen, hydrophoben CETP-Inhibitors umfasst, aber frei von dem die Konzentration erhöhenden Polymer ist, beträgt. In gleicher Weise zeigen die Zusammensetzungen auch in einer wässrigen Anwendungsumgebung eine Fläche unter der Konzentration-gegen-Zeit-Kurve ("area under the concentration versus time curve") (AUC) für einen beliebigen Zeitraum von mindestens 90 Minuten zwischen der Zeit des Einbringens in die Anwendungsumgebung und etwa 270 Minuten nach dem Einbringen in die Anwendungsumgebung, die mindestens etwa das 25-Fache, und vorzugsweise mindestens etwa das 100-Fache, derjenigen der Kontrollzusammensetzung, die eine äquivalente Menge an Wirkstoff umfasst, aber frei von dem die Konzentration erhöhenden Polymer ist, beträgt.

**[0061]** Im Folgenden ist mit "pharmazeutisch annehmbare Formen" davon jegliches pharmazeutisch annehmbare Derivat oder jegliche pharmazeutisch annehmbare Variation, einschließlich Stereoisomere, Stereoisomerenmischungen, Enantiomere, Solvate, Hydrate, Isomorphe, Polymorphe, Salzformen und Wirkstoffpräkursoren bzw. Prodrugs, gemeint.

**[0062]** Eine Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus Oxy-substituierten 4-Carboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen mit der Formel I



Formel I

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;

worin  $R_{1,1}$  Wasserstoff,  $Y_1$ ,  $W_1-X_1$ ,  $W_1-Y_1$  ist;

worin  $W_1$  ein Carbonyl, Thiocarbonyl, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;

$X_1$  -O- $Y_1$ , -S- $Y_1$ , -N(H)- $Y_1$  oder -N( $Y_1$ )<sub>2</sub> ist;

wobei  $Y_1$  bei jedem Auftreten unabhängig  $Z_1$  oder eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis zehngliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $Z_1$ ;

wobei  $Z_1$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $Z_1$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

$R_{1,3}$  Wasserstoff oder  $Q_1$  ist;

wobei  $Q_1$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist

mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_i$ ; wobei  $V_i$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $V_i$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carbamoyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylcarbamoyl, Carboxyl,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxyl,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei die  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituenten auch gegebenenfalls mit ein bis neun Fluor substituiert sind;

$R_{1-4}$ ,  $Q_{1-1}$  oder  $V_{1-1}$  ist;

wobei  $Q_{1-1}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{1-1}$ ;

wobei  $V_{1-1}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis sechsgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist;

wobei der  $V_{1-1}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy, Amino, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

wobei entweder  $R_{1-3}$ ,  $V_1$  enthalten muss oder  $R_{1-4}$ ,  $V_{1-1}$  enthalten muss; und  $R_{1-5}$ ,  $R_{1-6}$ ,  $R_{1-7}$  und  $R_{1-8}$  jeweils unabhängig Wasserstoff, Hydroxy oder Oxy sind, wobei Oxy substituiert ist mit  $T_1$  oder einer teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten ein- bis zwölfgliedrigen, geraden oder verzweigten Kohlenstoffkette, wobei die Kohlenstoffe, außer dem verbindenden Kohlenstoff, gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $T_1$ ;

wobei  $T_1$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit einem bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $T_1$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist.

**[0063]** Verbindungen der Formel I werden in US-Patent Nr. 6 140 342, erteilt an den gleichen Anmelder, offenbart.

**[0064]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor aus einer der folgenden Verbindungen der Formel I ausgewählt:

[2R,4S]4-[(3,5-Dichlorbenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Dinitrobenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-car-

bonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(2,6-Dichlorpyridin-4-ylmethyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-7-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)ethoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2,2,2-trifluorethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäurepropylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester;

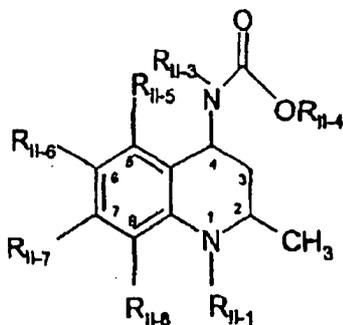
[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methyl-6-trifluormethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S](3,5-Bistrifluormethylbenzyl)-(1-butyryl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)carbaminsäuremethylester;

[2R,4S](3,5-Bistrifluormethylbenzyl)-(1-butyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)carbaminsäuremethylester;

[2R,4S](3,5-Bistrifluormethylbenzyl)-[1-(2-ethylbutyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl]carbaminsäuremethylester-Hydrochlorid.

**[0065]** Eine weitere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus 4-Carboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen mit der Formel II



Formel II

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;

worin  $R_{11-1}$  Wasserstoff,  $Y_{11}$ ,  $W_{11}$ - $X_{11}$ ,  $W_{11}$ - $Y_{11}$  ist;

worin  $W_{11}$  ein Carbonyl, Thiocarbonyl, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;

$X_{11}$  - $O$ - $Y_{11}$ , - $S$ - $Y_{11}$ , - $N(H)$ - $Y_{11}$  oder - $N(Y_{11})_2$  ist;

worin  $Y_{11}$  bei jedem Auftreten unabhängig  $Z_{11}$  oder eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis zehngliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $Z_{11}$ ;

$Z_{11}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis zwölfgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gege-

benenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist; wobei der  $Z_{II}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ Alkyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei das  $(C_1-C_6)$ Alkyl gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

$R_{II-3}$  Wasserstoff oder  $Q_{II}$  ist;

wobei  $Q_{II}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{II}$ ;

wobei  $V_{II}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis zwölfgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $V_{II}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxamoyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylcarboxamoyl, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino oder die  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituenten auch gegebenenfalls mit ein bis neun Fluor substituiert sind;

$R_{II-4}$   $Q_{II-1}$  oder  $V_{II-1}$  ist;

wobei  $Q_{II-1}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{II-1}$ ;

wobei  $V_{II-1}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis sechsgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist;

wobei der  $V_{II-1}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy, Amino, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

wobei entweder  $R_{II-3}$   $V_{II}$  enthalten muss oder  $R_{II-4}$   $V_{II-1}$  enthalten muss; und  $R_{II-5}$ ,  $R_{II-6}$ ,  $R_{II-7}$  und  $R_{II-8}$  jeweils unabhängig Wasserstoff, eine Bindung bzw. ein Bindeglied, Nitro oder Halogen sind, wobei die Bindung bzw. das Bindeglied substituiert ist mit  $T_{II}$  oder einer teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, geraden oder verzweigten  $(C_1-C_{12})$ -Kohlenstoffkette, wobei Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein kann, wobei die Kohlenstoffatome gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $T_{II}$ ;

wobei  $T_{II}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis zwölfgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $T_{II}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alky-

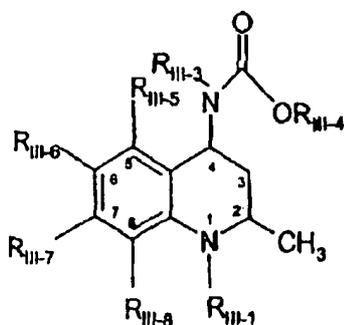
loxy carbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylloxy carbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist; mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Substituenten R<sub>II-5</sub>, R<sub>II-6</sub>, R<sub>II-7</sub> und R<sub>II-8</sub> nicht Wasserstoff ist und nicht durch Oxy mit der Chinolingruppierung verbunden ist.

**[0066]** Verbindungen der Formel II sind in US-Patent Nr. 6 147 090, erteilt an den gleichen Anmelder, offenbart, wobei die gesamte Offenbarung hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

**[0067]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus einer der folgenden Verbindungen der Formel II:

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-7-chlor-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6-chlor-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2,6,7-trimethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6,7-diethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6-ethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester

**[0068]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus Ringe-enthaltenden ("annulated") 4-Carboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen mit der Formel III



Formel III

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;

worin R<sub>III-1</sub> Wasserstoff, Y<sub>III</sub>, W<sub>III</sub>-X<sub>III</sub>, W<sub>III</sub>-Y<sub>III</sub> ist;

worin W<sub>III</sub> ein Carbonyl, Thiocarbonyl, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;

X<sub>III</sub> -O-Y<sub>III</sub>, -S-Y<sub>III</sub>, -N(H)-Y<sub>III</sub> oder -N-(Y<sub>III</sub>)<sub>2</sub> ist;

worin Y<sub>III</sub> bei jedem Auftreten unabhängig Z<sub>III</sub> oder eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis zehngliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Z<sub>III</sub>;

wobei Z<sub>III</sub> ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis zwölfgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und

Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $Z_{III}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ Alkyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei das  $(C_1-C_6)$ Alkyl gegebenenfalls mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

$R_{III-3}$  Wasserstoff oder  $Q_{III}$  ist;

wobei  $Q_{III}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{III}$ ;

wobei  $V_{III}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis zwölfgliedriger Ring mit gegebenenfalls einem bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $V_{III}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxamoyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylcarboxamoyl, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino oder das  $(C_1-C_6)$ Alkyl oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl gegebenenfalls mit ein bis neun Fluor substituiert sind;

$R_{III-4}$   $Q_{III-1}$  oder  $V_{III-1}$  ist;

wobei  $Q_{III-1}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{III-1}$ ;

wobei  $V_{III-1}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis sechsgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist;

wobei der  $V_{III-1}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy, Amino, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls ein bis neun Fluor hat;

wobei entweder  $R_{III-3}$   $V_{III}$  enthalten muss oder  $R_{III-4}$   $V_{III-1}$  enthalten muss; und  $R_{III-5}$  und  $R_{III-6}$  oder  $R_{III-6}$  und  $R_{III-7}$  und/oder  $R_{III-7}$  und  $R_{III-8}$  zusammengenommen werden und mindestens einen vier- bis achtgliedrigen Ring bilden, der teilweise gesättigt oder vollständig ungesättigt ist, gegebenenfalls mit ein bis drei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff;

wobei der Ring oder die Ringe, gebildet von  $R_{III-5}$  und  $R_{III-6}$  oder  $R_{III-6}$  und  $R_{III-7}$  und/oder  $R_{III-7}$  und  $R_{III-8}$ , gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_4)$ Alkylsulfonyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist, mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls ein bis neun Fluor hat;

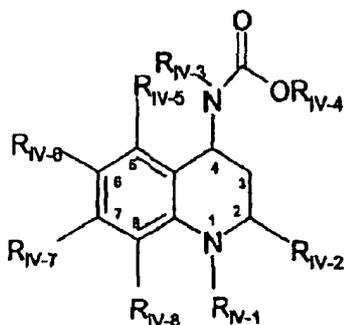
mit der Maßgabe, dass das  $R_{III-5}$ ,  $R_{III-6}$ ,  $R_{III-7}$  und/oder  $R_{III-8}$ , je nachdem, die nicht mindestens einen Ring bilden, jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy oder  $(C_1-C_6)$ Alkyl ist/sind, wobei  $(C_1-C_6)$ Alkyl gegebenenfalls ein bis neun Fluor hat.

**[0069]** Verbindungen der Formel III sind in US-Patent Nr. 6 147 089, anhängig im Namen des gleichen Anmelders, offenbart.

**[0070]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor aus einer der folgenden Verbindungen der Formel III ausgewählt:

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]c hinolin-1-carbonsäureethylester;  
 [6R,8S]8-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-1H-2-thia-5-azacy clopenta[b]naphtalin-5-carbonsäureethylester;  
 [6R,8S]8-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[2,3-g]chin olin-5-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methyl-3,4,6,8-tetrahydro-2H-furo[3,4-g]chin olin-1-carbonsäureethylester;  
 [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[g]c hinolin-1-carbonsäurepropylester;  
 [7R,9S]9-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-7-methyl-1,2,3,7,8,9-hexahydro-6-azacyclope nta[a]naphtalin-6-carbonsäureethylester; und  
 [6S,8R]6-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-8-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-9-azacyclope nta[a]naphtalin-9-carbonsäureethylester

**[0071]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus 4-Carboxyamino-2-Substituent („substituted“-)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen mit der Formel IV



Formel IV

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;

worin  $R_{IV-1}$  Wasserstoff,  $Y_{IV}$ ,  $W_{IV}-X_{IV}$  oder  $W_{IV}-Y_{IV}$  ist;

worin  $W_{IV}$  ein Carbonyl, Thiocarbonyl, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;

$X_{IV}$  -O- $Y_{IV}$ , -S- $Y_{IV}$ , -N(H)- $Y_{IV}$  oder -N( $Y_{IV}$ )<sub>2</sub> ist;

worin  $Y_{IV}$  bei jedem Auftreten unabhängig  $Z_{IV}$  oder eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder voll- ständig ungesättigte ein- bis zehngliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausge- wählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Koh- lenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $Z_{IV}$ ;

wobei  $Z_{IV}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig ge- sättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen wer- den, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sau- erstoff, ist;

wobei der  $Z_{IV}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Al- kenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alky- loxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls un- abhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Al- kyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

worin  $R_{IV-2}$  eine teilweise gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein bis zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, wobei die Kohlenstoffatome gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo; oder worin  $R_{IV-2}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis siebengliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist, wobei der  $R_{IV-2}$ -Ring gegebenenfalls über  $(C_1-C_4)$ Alkyl gebunden ist;

wobei der  $R_{IV-2}$ -Ring gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ Alkyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Oxo oder  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl;

mit der Maßgabe, dass  $R_{IV-2}$  nicht Methyl ist;

$R_{IV-3}$  Wasserstoff oder  $Q_{IV}$  ist;

wobei  $Q_{IV}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{IV}$ ;

wobei  $V_{IV}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $V_{IV}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxamoyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylcarboxamoyl, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei die  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituenten auch gegebenenfalls mit ein bis neun Fluor substituiert sind;

$R_{IV-4}$   $Q_{IV-1}$  oder  $V_{IV-1}$  ist;

wobei  $Q_{IV-1}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{IV-1}$ ;

wobei  $V_{IV-1}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis sechsgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist;

wobei der  $V_{IV-1}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy, Amino, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

wobei entweder  $R_{IV-3}$   $V_{IV}$  enthalten muss oder  $R_{IV-4}$   $V_{IV-1}$  enthalten muss; und  $R_{IV-5}$ ,  $R_{IV-6}$ ,  $R_{IV-7}$  und  $R_{IV-8}$  jeweils unabhängig Wasserstoff, eine Bindung, Nitro oder Halogen sind, wobei die Bindung substituiert ist mit  $T_{IV}$  oder einer teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten geraden oder verzweigten  $(C_1-C_{12})$ -Kohlenstoffkette, wobei Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein kann, und wobei die Kohlenstoffatome gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gege-

benenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $T_{IV}$ ;

wobei  $T_{IV}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $T_{IV}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist; und

wobei  $R_{IV-5}$  und  $R_{IV-6}$  oder  $R_{IV-6}$  und  $R_{IV-7}$  und/oder  $R_{IV-7}$  und  $R_{IV-8}$  auch zusammengenommen werden können und mindestens einen vier- bis achtgliedrigen Ring bilden können, der teilweise gesättigt oder vollständig ungesättigt ist, gegebenenfalls mit ein bis drei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff;

wobei der Ring oder die Ringe, gebildet von  $R_{IV-5}$  und  $R_{IV-6}$  oder  $R_{IV-6}$  und  $R_{IV-7}$  und/oder  $R_{IV-7}$  und  $R_{IV-8}$ , gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_4)$ Alkylsulfonyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_{IV-2}$  Carboxyl oder  $(C_1-C_4)$ Alkylcarboxyl ist, dann  $R_{IV-1}$  nicht Wasserstoff ist.

**[0072]** Verbindungen der Formel IV und ihre Herstellungsverfahren sind in US-Patent Nr. 6 197 786, erteilt an den gleichen Anmelder, offenbart.

**[0073]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor aus einer der folgenden Verbindungen der Formel IV ausgewählt:

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-6-chlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2S,4S]2-Cyclopropyl-4-[(3,5-dichlorbenzyl)methoxycarbonylamino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester;

[2R,4R]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin(„quinaline“)-1-carbonsäureisopropylester;

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxyethylester;

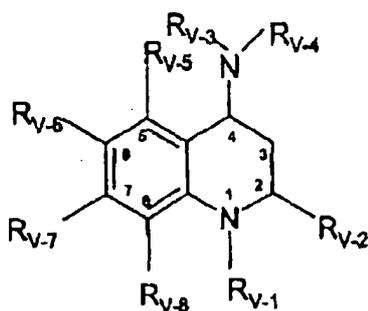
[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäurepropylester; und

[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäurepropylester.

[0074] Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus 4-Amino-Substituent(„substituted”)-2-Substituent(„substituted”)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen mit der Formel V



Formel V

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;

worin  $R_{V-1}$ ,  $Y_V$ ,  $W_V-X_V$  oder  $W_V-Y_V$  ist;

worin  $W_V$  ein Carbonyl, Thiocarbonyl, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;

$X_V-O-Y_V$ ,  $-S-Y_V$ ,  $-N(H)-Y_V$  oder  $-N-(Y_V)_2$  ist;

worin  $Y_V$  bei jedem Auftreten unabhängig  $Z_V$  oder eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis zehngliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $Z_V$ ;

wobei  $Z_V$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $Z_V$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ Alkyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

worin  $R_{V-2}$  eine teilweise gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei die Kohlenstoffatome gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo; oder worin  $R_{V-2}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis siebengliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist, wobei der  $R_{V-2}$ -Ring gegebenenfalls über  $(C_1-C_4)$ Alkyl gebunden ist;

wobei der  $R_{V-2}$ -Ring gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ Alkyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Oxo oder  $(C_1-C_6)$ Alkylloxycarbonyl;

$R_{V-3}$  Wasserstoff oder  $Q_V$  ist;

worin  $Q_V$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe außer dem verbindenden Kohlenstoff gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Koh-

lenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_V$ ; worin  $V_V$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis achtgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $V_V$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxamoyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylcarboxamoyl, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei die  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder  $(C_2-C_6)$ Alkenyl-Substituenten auch gegebenenfalls mit ein bis neun Fluor substituiert sind;

$R_{V.4}$  Cyano, Formyl,  $W_{V.1}Q_{V.1}$ ,  $W_{V.1}V_{V.1}$ ,  $(C_1-C_4)$ Alkylen $V_{V.1}$  oder  $V_{V.2}$  ist,

worin  $W_{V.1}$  Carbonyl, Thiocarbonyl, SO oder  $SO_2$  ist;

worin  $Q_{V.1}$  eine vollständig gesättigte, teilweise ungesättigte oder vollständig ungesättigte ein- bis sechsgliedrige gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette ist, wobei die Kohlenstoffe gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein können, und wobei der Kohlenstoff gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $V_{V.1}$ ;

wobei  $V_{V.1}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis sechsgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $V_{V.1}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Amino, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch mit ein bis neun Fluor substituiert ist;

wobei  $V_{V.2}$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter fünf- bis siebengliedriger Ring ist, enthaltend ein bis vier Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff;

wobei der  $V_{V.2}$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_2)$ Alkyl,  $(C_1-C_2)$ Alkoxy, Hydroxy oder Oxo, wobei  $(C_1-C_2)$ Alkyl gegebenenfalls ein bis fünf Fluor hat; und worin  $R_{V.4}$  Oxycarbonyl, das direkt an den  $C_4$ -Stickstoff gebunden ist, nicht einschließt;

wobei entweder  $R_{V.3}V_V$  enthalten muss oder  $R_{1.4}V_{1.1}$  enthalten muss; und

$R_{V.5}$ ,  $R_{V.6}$ ,  $R_{V.7}$  und  $R_{V.8}$  jeweils unabhängig Wasserstoff, eine Bindung, Nitro oder Halogen sind, wobei die Bindung substituiert ist mit  $T_V$  oder einer teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten geraden oder verzweigten  $(C_1-C_{12})$ -Kohlenstoffkette, wobei Kohlenstoff, gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sein kann, und wobei die Kohlenstoffatome gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Hydroxy, der Kohlenstoff gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Oxo, der Schwefel gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo, der Stickstoff gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist mit Oxo und die Kohlenstoffkette gegebenenfalls monosubstituiert ist mit  $T_V$ ;

wobei  $T_V$  ein teilweise gesättigter, vollständig gesättigter oder vollständig ungesättigter drei- bis zwölfgliedriger Ring mit gegebenenfalls ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder ein bicyclischer Ring, bestehend aus zwei kondensierten teilweise gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten drei- bis sechsgliedrigen Ringen, die als unabhängig genommen werden, gegebenenfalls mit ein bis vier Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;

wobei der  $T_V$ -Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_2-C_6)$ Alkenyl, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- $(C_1-C_6)$ alkylamino, wobei der  $(C_1-C_6)$ Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano,

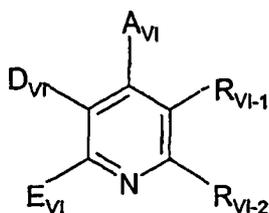
Oxo, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls ein bis neun Fluor hat;  
wobei R<sub>V-5</sub> und R<sub>V-6</sub> oder R<sub>V-6</sub> und R<sub>V-7</sub> und/oder R<sub>V-7</sub> und R<sub>V-8</sub> auch zusammengenommen werden können und mindestens einen Ring bilden können, der ein teilweise gesättigter oder vollständig ungesättigter vier- bis achtgliedriger Ring, gegebenenfalls mit ein bis drei Heteroatomen, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, ist;  
wobei die Ringe, gebildet von R<sub>V-5</sub> und R<sub>V-6</sub> oder R<sub>V-6</sub> und R<sub>V-7</sub> und/oder R<sub>V-7</sub> und R<sub>V-8</sub>, gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Substituent gegebenenfalls auch ein bis neun Fluor hat.

**[0075]** Verbindungen der Formel V sind in US-Patent Nr. 6 140 343, erteilt an den gleichen Anmelder, offenbart.

**[0076]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus einer der folgenden Verbindungen der Formel V:

[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)formylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;  
[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)formylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäurepropylester;  
[2S,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester;  
[2R,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;  
[2R,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
[2S,4S]4-[1-(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)ureido]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;  
[2R,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
[2S,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;  
[2S,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäurepropylester;  
[2S,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)formylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;  
[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)formylamino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
[2S,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester;  
[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)formylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
[2S,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)formylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester;  
[2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)formylamino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester; und  
[2R,4S]4-[Acetyl-(3,5-bistrifluormethylbenzyl)amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester.

**[0077]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus Cycloalkanopyridinen mit der Formel VI

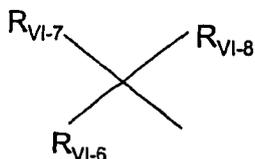


Formel VI

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;  
worin

$A_{VI}$  ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, bezeichnet, das gegebenenfalls substituiert ist mit bis zu fünf identischen oder verschiedenen Substituenten in Form eines Halogen, Nitro, Hydroxyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy, jeweils enthaltend bis zu 7 Kohlenstoffatome, oder in Form einer Gruppe gemäß der Formel  $-NR_{VI-3}R_{VI-4}$ , worin  $R_{VI-3}$  und  $R_{VI-4}$  identisch oder verschieden sind und einen Wasserstoff, Phenyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, bezeichnen,

$D_{VI}$  ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, bezeichnet, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder einem Rest gemäß der Formel  $R_{VI-5}-L_{VI}$ ,

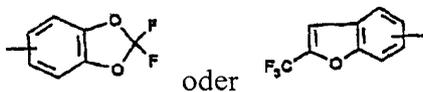


oder  $R_{VI-9}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}$ , wobei

$R_{VI-5}$ ,  $R_{VI-6}$  und  $R_{VI-9}$  unabhängig voneinander ein Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, oder ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, oder einen fünf- bis siebengliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus, enthaltend bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe von S, N und/oder O, wobei die Ringe gegebenenfalls substituiert sind, im Fall der Stickstoff-enthaltenden Ringe auch über die N-Funktion, mit bis zu fünf identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von einem Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxyl, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, einem geradkettigen oder verzweigten Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, einem Aryl oder Trifluormethyl-substituierten Aryl, jeweils enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, oder einem gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus, enthaltend bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe von S, N und/oder O, und/oder in Form einer Gruppe gemäß der Formel  $-OR_{VI-10}$ ,  $-SR_{VI-11}$ ,  $-SO_2R_{VI-12}$  oder  $-NR_{VI-13}R_{VI-14}$ , bezeichnen, wobei

$R_{VI-10}$ ,  $R_{VI-11}$  und  $R_{VI-12}$  unabhängig voneinander ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, das wiederum substituiert ist mit bis zu zwei identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von einem Phenyl, Halogen oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, bezeichnen,  $R_{VI-13}$  und  $R_{VI-14}$  identisch oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R_{VI-3}$  und  $R_{VI-4}$  haben; oder

$R_{VI-5}$  und/oder  $R_{VI-6}$  einen Rest gemäß der Formel



bezeichnen

$R_{VI-7}$  einen Wasserstoff oder ein Halogen bezeichnet, und

$R_{VI-8}$  einen Wasserstoff, ein Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxyl, Trifluormethoxy, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, oder einen Rest gemäß der Formel

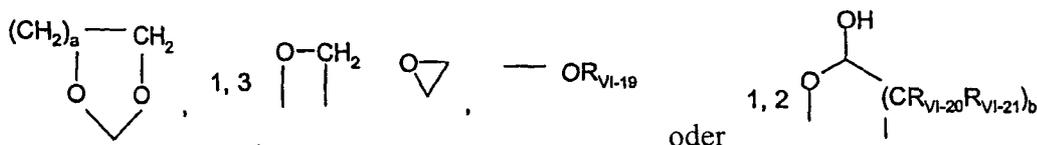
$-NR_{VI-15}R_{VI-16}$ ,

bezeichnet, worin

$R_{VI-15}$  und  $R_{VI-16}$  identisch oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R_{VI-3}$  und  $R_{VI-4}$  haben, oder

$R_{VI-7}$  und  $R_{VI-8}$  zusammen einen Rest gemäß der Formel  $=O$  oder  $=NR_{VI-17}$  bilden, worin

$R_{VI-17}$  einen Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl bezeichnet, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome,  
 $L_{VI}$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette, jeweils enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bezeichnet, die gegebenenfalls mit bis zu zwei Hydroxylgruppen substituiert sind,  
 $T_{VI}$  und  $X_{VI}$  identisch oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette, enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bezeichnen, oder  
 $T_{VI}$  oder  $X_{VI}$  eine Bindung bezeichnet,  
 $V_{VI}$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine  $-NR_{VI-18}$ -Gruppe bezeichnet, wobei  
 $R_{VI-18}$  einen Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, oder ein Phenyl bezeichnet,  
 $E_{VI}$  ein Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 8 Kohlenstoffatome, oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 8 Kohlenstoffatome, oder einem Hydroxyl, oder ein Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Halogen oder Trifluormethyl, bezeichnet,  
 $R_{VI-1}$  und  $R_{VI-2}$  zusammen eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette, enthaltend bis zu 7 Kohlenstoffatome, bilden, die substituiert sein muss mit einer Carbonylgruppe und/oder einem Rest gemäß der Formel



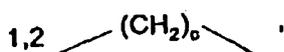
worin

a und b identisch oder verschieden sind und eine Zahl entsprechend 1, 2 oder 3 bezeichnen,  
 $R_{VI-19}$  ein Wasserstoffatom, ein Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 7 Kohlenstoffatome, ein geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl, enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Hydroxyl, einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, oder einem Phenyl, das wiederum substituiert sein kann mit einem Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Phenyl oder Tetrazol-substituiertem Phenyl, und ein Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einer Gruppe gemäß der Formel  $-OR_{VI-22}$ , bezeichnet, wobei

$R_{VI-22}$  ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl, enthaltend bis zu 4 Kohlenstoffatome, oder Benzyl bezeichnet, oder

$R_{VI-19}$  ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl, enthaltend bis zu 20 Kohlenstoffatome, oder Benzoyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy, oder ein geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl, enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bezeichnet,

$R_{VI-20}$  und  $R_{VI-21}$  identisch oder verschieden sind und einen Wasserstoff, ein Phenyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, bezeichnen, oder  $R_{VI-20}$  und  $R_{VI-21}$  zusammen einen drei- bis sechsgliedrigen carbocyclischen Ring bilden und die gebildeten carbocyclischen Ringe gegebenenfalls substituiert sind, gegebenenfalls auch geminal, mit bis zu sechs identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Trifluormethyl, Hydroxyl, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy, jeweils enthaltend 3 bis 7 Kohlenstoffatome, einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonyl, Alkoxy oder Alkylthio, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, das wiederum substituiert ist mit bis zu zwei identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von einem Hydroxyl, Benzoyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy, Oxyacyl oder Carboxyl, jeweils enthaltend bis zu 4 Kohlenstoffatome, und/oder einem Phenyl, das wiederum substituiert sein kann mit einem Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, und/oder die gebildeten carbocyclischen Ringe gegebenenfalls substituiert sind, auch geminal, mit bis zu fünf identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von einem Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbzyl, die wiederum gegebenenfalls substituiert sind mit einem Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro, und/oder gegebenenfalls in Form von einem Rest gemäß der Formel



$-SO_2-C_6H_5$ ,  $-(CO)_dNR_{VI-29}R_{VI-24}$  oder  $=O$ ,

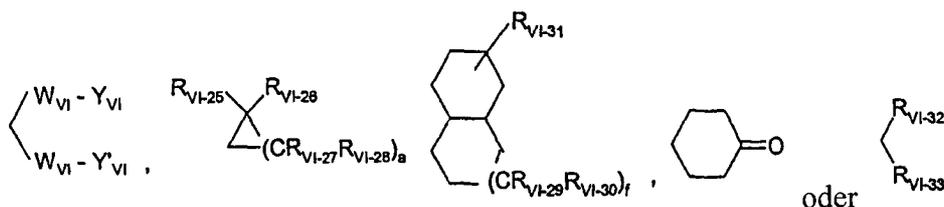
worin

c eine Zahl entsprechend 1, 2, 3 oder 4 ist,

d eine Zahl entsprechend 0 oder 1 ist,

$R_{VI-23}$  und  $R_{VI-24}$  identisch oder verschieden sind und einen Wasserstoff, Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 6 Kohlen-

stoffatome, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit bis zu zwei identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro, bezeichnen, und/oder die gebildeten carbocyclischen Ringe gegebenenfalls substituiert sind mit einem Spiro-verknüpften Rest gemäß der Formel



worin

$W_{VI}$  entweder ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom bezeichnet,

$Y_{VI}$  und  $Y'_{VI}$  zusammen eine zwei- bis sechsgliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

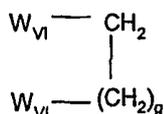
$e$  eine Zahl entsprechend 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 ist,

$f$  eine Zahl entsprechend 1 oder 2 ist,

$R_{VI-25}$ ,  $R_{VI-26}$ ,  $R_{VI-27}$ ,  $R_{VI-28}$ ,  $R_{VI-29}$ ,  $R_{VI-30}$  und  $R_{VI-31}$  identisch oder verschieden sind und einen Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, bezeichnen, oder

$R_{VI-25}$  und  $R_{VI-26}$  oder  $R_{VI-27}$  und  $R_{VI-28}$  jeweils zusammen eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, bezeichnen, oder

$R_{VI-25}$  und  $R_{VI-26}$  oder  $R_{VI-27}$  und  $R_{VI-28}$  jeweils zusammen einen Rest gemäß der Formel



bilden,

worin

$W_{VI}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

$g$  eine Zahl entsprechend 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 ist,

$R_{VI-32}$  und  $R_{VI-33}$  zusammen einen drei- bis siebengliedrigen Heterocyclen bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe gemäß der Formel  $SO$ ,  $SO_2$  oder  $-NR_{VI-34}$  enthält, wobei

$R_{VI-34}$  ein Wasserstoffatom, ein Phenyl, Benzyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 4 Kohlenstoffatome, bezeichnet, und Salze und N-Oxide davon, mit Ausnahme von 5(6H)-Chinolonen, 3-Benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.

**[0078]** Verbindungen der Formel VI sind in der europäischen Patentanmeldung Nr. EP 818448 A1 offenbart.

**[0079]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus einer der folgenden Verbindungen der Formel VI:

2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on;

2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on;

[2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)methanon;

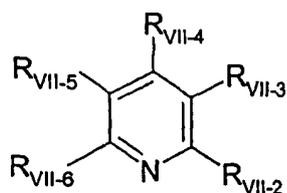
[5-(t-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)methanon;

[5-(t-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)methanol;

5-(t-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin;

2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol.

**[0080]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus substituierten Pyridinen mit der Formel VII

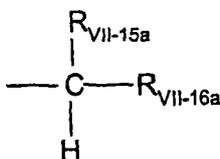


Formel VII

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon,  
worin

R<sub>VII-2</sub> und R<sub>VII-6</sub> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, fluoriertem Alkyl, fluoriertem Aralkyl, chlorfluoriertem Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Alkoxyalkyl und Alkoxyacetyl; mit der Maßgabe, dass mindestens eines von R<sub>VII-2</sub> und R<sub>VII-6</sub> fluoriertes Alkyl, chlorfluoriertes Alkyl oder Alkoxyalkyl ist;

R<sub>VII-3</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Amido, Arylacetyl, Heteroarylacetyl, Hydroxymethyl, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sub>VII-7</sub>, wobei R<sub>VII-7</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl und Cyanoalkyl; und

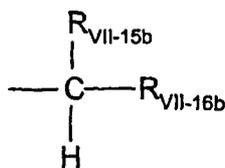


wobei R<sub>VII-15a</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Wasserstoff, Halogen, Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio, Arylthio, Heteroarylthio, Heterocyclylthio, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy und Heterocycliloxy, und

R<sub>VII-16a</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Halogenalkenyl, Alkinyl, Halogenalkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, Arylalkoxy, Trialkylsilyloxy;

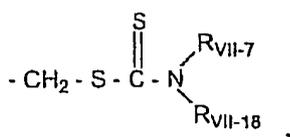
R<sub>VII-4</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenylalkyl, Aralkyl, Heteroarylalkyl, Heterocyclylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenylalkenyl, Aralkenyl, Heteroarylalkenyl, Heterocyclylalkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Heterocycliloxy, Alkanoyloxy, Alkenoyloxy, Alkinoyloxy, Aryloyloxy, Heteroaryloyloxy, Heterocycliloxyloxy, Alkoxyacetyl, Alkenoxyacetyl, Alkinoxyacetyl, Aryloxyacetyl, Heteroaryloxyacetyl, Heterocycliloxyacetyl, Thio, Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio, Arylthio, Heteroarylthio, Heterocyclylthio, Cycloalkylthio, Cycloalkenylthio, Alkylthioalkyl, Alkenylthioalkyl, Alkinylthioalkyl, Arylthioalkyl, Heteroarylthioalkyl, Heterocyclylthioalkyl, Alkylthioalkenyl, Alkenylthioalkenyl, Alkinylthioalkenyl, Arylthioalkenyl, Heteroarylthioalkenyl, Heterocyclylthioalkenyl, Alkylamino, Alkenylamino, Alkinylamino, Arylamino, Heteroarylamino, Heterocyclylamino, Aryldialkylamino, Diarylamino, Diheteroarylamino, Alkylarylamino, Alkylheteroarylamino, Arylheteroarylamino, Trialkylsilyl, Trialkenylsilyl, Triarylsilyl, -CO(O)N(R<sub>VII-8a</sub>R<sub>VII-8b</sub>), wobei R<sub>VII-8a</sub> und R<sub>VII-8b</sub> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, -SO<sub>2</sub>R<sub>VII-9</sub>, wobei R<sub>VII-9</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, -OP(O)(OR<sub>VII-10a</sub>)(OR<sub>VII-10b</sub>), wobei R<sub>VII-10a</sub> und R<sub>VII-10b</sub> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, und -OP(S)(OR<sub>VII-11a</sub>)(OR<sub>VII-11b</sub>), wobei R<sub>VII-11a</sub> und R<sub>VII-11b</sub> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;

R<sub>VII-5</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Heterocycliloxy, Alkylcarbonyloxyalkyl, Alkenylcarbonyloxyalkyl, Alkylcarbonyloxyalkyl, Arylcarbonyloxyalkyl, Heteroarylcarbonyloxyalkyl, Heterocyclylcarbonyloxyalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenylalkyl, Aralkyl, Heteroarylalkyl, Heterocyclylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenylalkenyl, Aralkenyl, Heteroarylalkenyl, Heterocyclylalkenyl, Alkylthioalkyl, Cycloalkylthioalkyl, Alkenylthioalkyl, Alkinylthioalkyl, Arylthioalkyl, Heteroarylthioalkyl, Heterocyclylthioalkyl, Alkylthioalkenyl, Alkenylthioalkenyl, Alkinylthioalkenyl, Arylthioalkenyl, Heteroarylthioalkenyl, Heterocyclylthioalkenyl, Alkoxyalkyl, Alkenoxyalkyl, Alkinoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Heteroaryloxyalkyl, Heterocycliloxyalkyl, Alkoxyalkenyl, Alkenoxyalkenyl, Alkinoxyalkenyl, Aryloxyalkenyl, Heteroaryloxyalkenyl, Heterocycliloxyalkenyl, Cyano, Hydroxymethyl, -CO<sub>2</sub>R<sub>VII-14</sub>, wobei R<sub>VII-14</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;

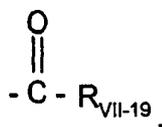


worin  $\text{R}_{\text{VII-15b}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Wasserstoff, Halogen, Alkylthio, Alkenylthio, Alkynylthio, Arylthio, Heteroarylthio, Heterocyclylthio, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Heterocycliloxy, Aroyloxy und Alkylsulfinyloxy, und

$\text{R}_{\text{VII-16b}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Arylalkoxy und Trialkylsilyloxy;



worin  $\text{R}_{\text{VII-17}}$  und  $\text{R}_{\text{VII-18}}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;



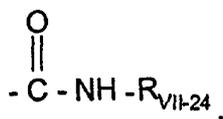
worin  $\text{R}_{\text{VII-19}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl,  $-\text{SR}_{\text{VII-20}}$ ,  $-\text{OR}_{\text{VII-21}}$  und  $-\text{R}_{\text{VII-22}}\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-23}}$ , wobei

$\text{R}_{\text{VII-20}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aminoalkyl, Aminoalkenyl, Aminoalkinyl, Aminoaryl, Aminoheteroaryl, Aminoheterocyclyl, Alkylheteroarylamino, Arylheteroarylamino,

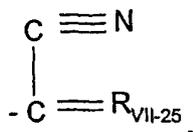
$\text{R}_{\text{VII-21}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl,

$\text{R}_{\text{VII-22}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkylen oder Arylen, und

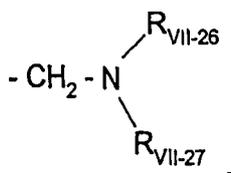
$\text{R}_{\text{VII-23}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;



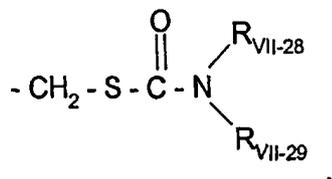
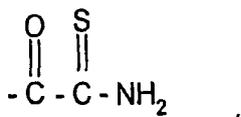
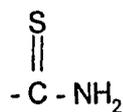
worin  $\text{R}_{\text{VII-24}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aalkyl, Aalkenyl und Aalkinyl;



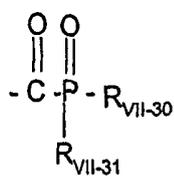
worin  $\text{R}_{\text{VII-25}}$  Heterocyclylidenyl ist;



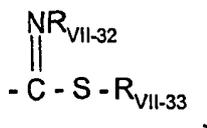
worin  $\text{R}_{\text{VII-26}}$  und  $\text{R}_{\text{VII-27}}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;



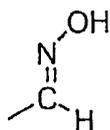
worin  $\text{R}_{\text{VII-28}}$  und  $\text{R}_{\text{VII-29}}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;



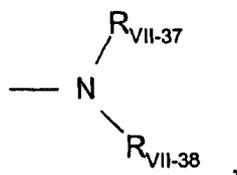
worin  $\text{R}_{\text{VII-30}}$  und  $\text{R}_{\text{VII-31}}$  unabhängig Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy und Heterocyclyoxy sind; und



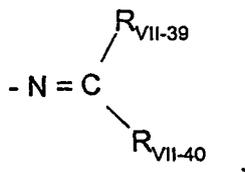
worin  $\text{R}_{\text{VII-32}}$  und  $\text{R}_{\text{VII-33}}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;



$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{R}_{\text{VII-36}})_3$  worin  $\text{R}_{\text{VII-36}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;



worin  $\text{R}_{\text{VII-37}}$  und  $\text{R}_{\text{VII-38}}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;



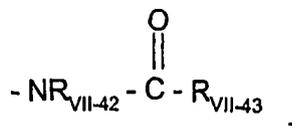
worin  $\text{R}_{\text{VII-39}}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Heterocyclyoxy, Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio, Arylthio, Heteroarylthio und Heterocyclthio,

und

$R_{VII-40}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Halogenaryl, Halogenheteroaryl, Halogenheterocyclyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocyclylalkoxy, Heterocyclylalkenoxy, Heterocyclylalkinoxy, Alkylthio, Alkenylthio, Alkinylthio, Arylthio, Heteroarylthio und Heterocyclylthio;

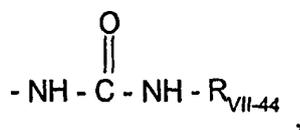


worin  $R_{VII-41}$  Heterocyclylidenyl ist;

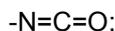
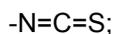
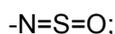


worin  $R_{VII-42}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, und

$R_{VII-43}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Halogenaryl, Halogenheteroaryl und Halogenheterocyclyl;



worin  $R_{VII-44}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;

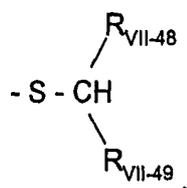


worin  $R_{VII-45}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Halogenaryl, Halogenheteroaryl, Halogenheterocyclyl, Heterocyclyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenylalkyl, Aralkyl, Heteroarylalkyl, Heterocyclylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenylalkenyl, Aralkenyl, Heteroarylalkenyl, Heterocyclylalkenyl, Alkylthioalkyl, Alkenylthioalkyl, Alkinylthioalkyl, Arylthioalkyl, Heteroarylthioalkyl, Heterocyclylthioalkyl, Alkylthioalkenyl, Alkenylthioalkenyl, Alkinylthioalkenyl, Arylthioalkenyl, Heteroarylthioalkenyl, Heterocyclylthioalkenyl, Aminocarbonylalkyl, Aminocarbonylalkenyl, Aminocarbonylalkinyl, Aminocarbonylaryl, Aminocarbonylheteroaryl und Aminocarbonylheterocyclyl,



worin  $R_{VII-46}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, und

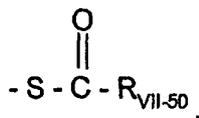
$R_{VII-47}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl; und



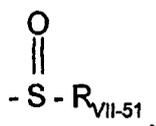
worin  $R_{VII-48}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl,

Heteroaryl und Heterocyclyl, und

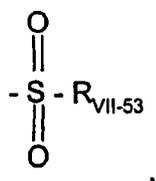
$R_{VII-49}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Heterocyclyloxy, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Halogenaryl, Halogenheteroaryl und Halogenheterocyclyl;



worin  $R_{VII-50}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy und Heterocyclyloxy;



worin  $R_{VII-51}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Halogenaryl, Halogenheteroaryl und Halogenheterocyclyl; und



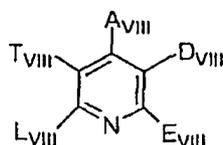
worin  $R_{VII-53}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl;

mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_{VII-5}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Heterocyclylalkyl und Heterocyclylalkenyl, der Heterocyclylrest des zugehörigen Heterocyclylalkyls oder Heterocyclylalkenyls von  $\delta$ -Lacton verschieden ist; und mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_{VII-4}$  Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl ist und einer von  $R_{VII-2}$  und  $R_{VII-6}$  Trifluormethyl ist, dann der andere von  $R_{VII-2}$  und  $R_{VII-6}$  Difluormethyl ist.

**[0081]** Verbindungen der Formel VII sind in 9941237-A1 offenbart, wobei die vollständige Offenbarung davon durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

**[0082]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel VII: Dimethyl-5,5'-dithiobis[2-difluormethyl-4-(2-methylpropyl)-6-(trifluormethyl)-3-pyridin-carboxylat].

**[0083]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus substituierten Biphenylen mit der Formel VIII



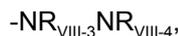
Formel VIII

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin

$A_{VIII}$  für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3 Mal in einer identischen Weise oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder mit einer Gruppe der Formel



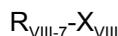
worin  $R_{VIII-1}$  und  $R_{VIII-2}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen,  
 $D_{VIII}$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, welches gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,  
 $E_{VIII}$  und  $L_{VIII}$  entweder identisch oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist mit Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 $E_{VIII}$  die oben angegebene Bedeutung hat und  
 $L_{VIII}$  in diesem Fall für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu dreimal in einer identischen Weise oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl oder Alkoxy, jeweils mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder mit einer Gruppe der Formel



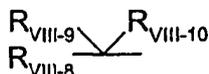
worin  $R_{VIII-3}$  und  $R_{VIII-4}$  identisch oder verschieden sind und die oben für  $R_{VIII-1}$  und  $R_{VIII-2}$  angegebene Bedeutung haben, oder  
 $E_{VIII}$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3 Mal in einer identischen Weise oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl oder Alkoxy jeweils mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder mit einer Gruppe der Formel



worin  $R_{VIII-5}$  und  $R_{VIII-6}$  identisch oder verschieden sind und die oben für  $R_{VIII-1}$  und  $R_{VIII-2}$  angegebene Bedeutung haben, und  
 $L_{VIII}$  in diesem Fall für geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für Cycloalkyloxy mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,  
 $T_{VIII}$  für einen Rest der Formel



oder



steht, worin  $R_{VIII-7}$  und  $R_{VIII-8}$  identisch oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnen oder eine fünf- bis siebengliedrige aromatische, gegebenenfalls benzokondensierte, heterocyclische Verbindung mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bezeichnen, gegebenenfalls bis zu 3 Mal in einer identischen Weise oder verschieden substituiert mit Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder mit Phenyl, Phenoxy oder Thiophenyl, welche wiederum mit Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, und/oder die Ringe substituiert sind mit einer Gruppe der Formel



worin  
 $R_{VIII-11}$  und  $R_{VIII-12}$  identisch oder verschieden sind und die oben für  $R_{VIII-1}$  und  $R_{VIII-2}$  angegebene Bedeutung haben,  
 $X_{VIII}$  eine gerade oder verzweigte Alkylkette oder Alkenylkette, jeweils mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bezeichnet, gegebenenfalls bis zu 2 Mal mit Hydroxy substituiert,  
 $R_{VIII-9}$  Wasserstoff bezeichnet, und  
 $R_{VIII-10}$  Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Mercapto, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

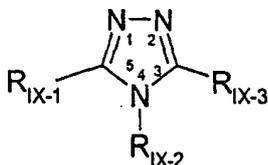


bezeichnet, worin  
 $R_{VIII-13}$  und  $R_{VIII-14}$  identisch oder verschieden sind und die oben für  $R_{VIII-1}$  und  $R_{VIII-2}$  angegebene Bedeutung ha-

ben, oder

R<sub>VIII-9</sub> und R<sub>VIII-10</sub> zusammen mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden. Verbindungen der Formel VIII sind in WO 9804528 offenbart.

**[0084]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus substituierten 1,2,4-Triazolen mit der Formel IX



Formel IX

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;

worin R<sub>IX-1</sub> ausgewählt ist aus Höheralkyl, Höheralkenyl, Höheralkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl und Cycloalkylalkyl;

worin R<sub>IX-2</sub> ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl, wobei

R<sub>IX-2</sub> gegebenenfalls an einer substituierbaren Position substituiert ist mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxy, Halogen, Aryloxy, Aralkyloxy, Aryl, Aralkyl, Aminosulfonyl, Amino, Monoalkylamino und Dialkylamino; und

worin R<sub>IX-3</sub> ausgewählt ist aus Hydrido, -SH und Halogen;

mit der Maßgabe, dass R<sub>IX-2</sub> nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann, wenn R<sub>IX-1</sub> Höheralkyl ist und wenn R<sub>IX-3</sub> -SH ist.

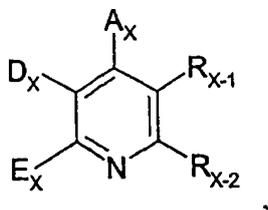
**[0085]** Verbindungen der Formel IX sind in WO 9914204 offenbart.

**[0086]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel IX:

- 2,4-Dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2-fluorphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2-methylphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(3-chlorphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2-methoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(3-methylphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 4-Cyclohexyl-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(3-pyridyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2-ethoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2,6-dimethylphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(4-phenoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 4-(2-Chlorphenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-5-tridecyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-5-tridecyl-4-(3-fluorphenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2-methylthiophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 4-(4-Benzyloxyphenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2-naphthyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-5-tridecyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(1-naphthyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(3-methylthiophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(4-methylthiophenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 4-(4-Aminosulfonylphenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-5-dodecyl-4-(3-methoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thion;
- 2,4-Dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-5-tetradecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;

2,4-Dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-5-undecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion;  
und  
2,4-Dihydro-(4-methoxyphenyl)-5-pentadecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion.

**[0087]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus Heterotetrahydrochinolinen mit der Formel X



Formel X

N-Oxiden der Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon;  
worin

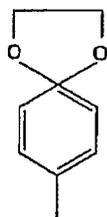
$A_x$  Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten, heterocyclischen Ring, enthaltend bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe, umfassend S, N und/oder O, was im Fall eines gesättigten heterocyclischen Rings an eine Stickstofffunktion gebunden ist, gegebenenfalls darüber verbrückt ist, und in welchem die oben genannten aromatischen Systeme gegebenenfalls bis zu 5 Mal in einer identischen (Weise) oder mit verschiedenen Substituenten in Form von Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy, jeweils mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder mit einer Gruppe der Formel  $-NR_{x-3}R_{x-4}$  substituiert sind,

worin

$R_{x-3}$  und  $R_{x-4}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen,

oder

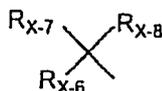
$A_x$  einen Rest der Formel



darstellt,

$D_x$  ein Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, das gegebenenfalls substituiert ist mit Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, oder es stellt einen Rest der Formel

$R_{x-5}L_{x-}$ ,



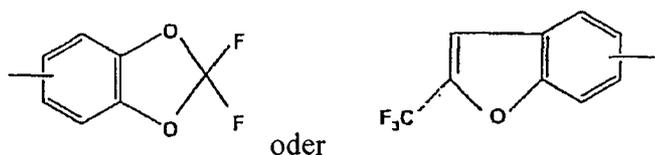
oder

$R_{x-9}-T_x-V_x-X_x-$

dar,

worin  $R_{x-5}$ ,  $R_{x-6}$  und  $R_{x-9}$  unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen fünf- bis siebengliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen heterocyclischen Ring (enthaltend Heteroatome) aus der Reihe, bestehend aus S, N und/oder O, worin die Ringe substituiert sind, gegebenenfalls, im Fall der Stickstoff-enthaltenden aromatischen Ringe über die N-Funktion, mit bis zu 5 identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carbonyl, Trifluorme-

thoxy, geradkettigem oder verzweigtem Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxyacetyl, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, mit Aryl oder Trifluormethyl-substituiertem Aryl, jeweils mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder mit einem, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen fünf- bis siebengliedrigen heterocyclischen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe, bestehend aus S, N und/oder O, und/oder substituiert mit einer Gruppe der Formel  $-OR_{X-10}$ ,  $-SR_{X-11}$ ,  $SO_2R_{X-12}$  oder  $-NR_{X-13}R_{X-14}$ , bezeichnen, worin  $R_{X-10}$ ,  $R_{X-11}$  und  $R_{X-12}$  unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnen, das wiederum substituiert ist mit bis zu 2 identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Phenyl, Halogen oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,  $R_{X-13}$  und  $R_{X-14}$  identisch oder verschieden sind und die für  $R_{X-3}$  und  $R_{X-4}$  oben angegebene Bedeutung haben, oder  $R_{X-5}$  und/oder  $R_{X-6}$  einen Rest der Formel



bezeichnen,

$R_{X-7}$  Wasserstoff oder Halogen bezeichnet, und

$R_{X-8}$  Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR_{X-15}R_{X-16}$  bezeichnet, worin  $R_{X-15}$  und  $R_{X-16}$  identisch oder verschieden sind und die oben für  $R_{X-3}$  und  $R_{X-4}$  angegebene Bedeutung haben, oder

$R_{X-7}$  und  $R_{X-8}$  zusammen einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR_{X-17}$  bilden, worin

$R_{X-17}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnet,

$L_x$  eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bezeichnet, gegebenenfalls substituiert mit bis zu zwei Hydroxygruppen,

$T_x$  und  $X_x$  identisch oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bezeichnen, oder

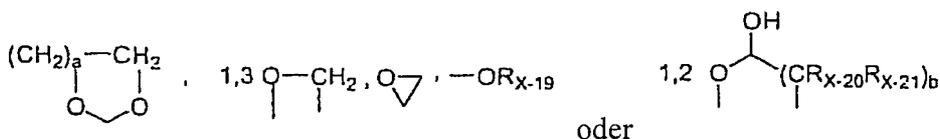
$T_x$  oder  $X_x$  eine Bindung bezeichnet,

$V_x$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine  $-NR_{X-18}$ -Gruppe darstellt, worin

$R_{X-18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bezeichnet,

$E_x$  Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen darstellt, das gegebenenfalls substituiert ist mit Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy, oder ein Phenyl darstellt, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen oder Trifluormethyl,

$R_{X-1}$  und  $R_{X-2}$  zusammen eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bilden, die substituiert sein muss mit einer Carbonylgruppe und/oder mit einem Rest mit der Formel



worin

a und b identisch oder verschieden sind und eine Zahl entsprechend 1, 2 oder 3 bezeichnen,

$R_{X-19}$  Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder mit Phenyl, das wiederum substituiert sein könnte mit Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder mit Phenyl oder mit Tetrazol-substituiertem Phenyl, bezeichnen und wobei das Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit einer Gruppe mit der Formel  $-OR_{X-22}$ ,

worin

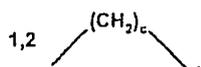
$R_{X-22}$  ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bezeichnet, oder

$R_{X-19}$  ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bezeichnet, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy, oder es bezeichnet geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen,

$R_{X-20}$  und  $R_{X-21}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen,

oder

$R_{X-20}$  und  $R_{X-21}$  zusammen einen drei- bis sechsgliedrigen carbocyclischen Ring bilden und die gebildeten carbocyclischen Ringe gegebenenfalls substituiert sind, gegebenenfalls auch geminal, mit bis zu sechs identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cyclalkyloxy, jeweils mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, mit geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy-carbonyl, Alkoxy oder Alkylthio, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, welches wiederum substituiert ist mit bis zu 2 (Substituenten), identisch oder verschieden, nämlich Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Oxyacyl oder Carbonyl, jeweils mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, und/oder Phenyl, das wiederum substituiert sein kann mit einem Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, und/oder die gebildeten carbocyclischen Ringe gegebenenfalls substituiert sind, auch geminal, mit bis zu 5 identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl, wiederum gegebenenfalls substituiert mit Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro, und/oder gegebenenfalls substituiert sind mit einem Rest mit der Formel

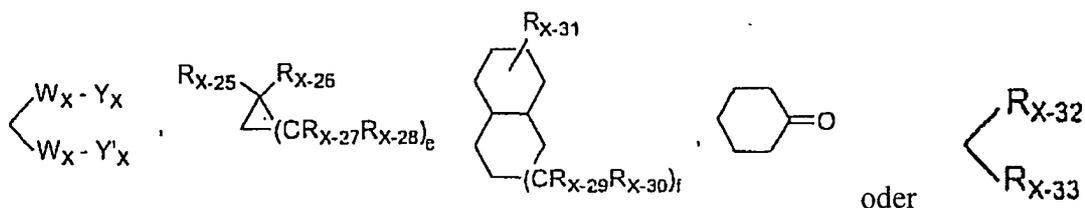


worin

c eine Zahl entsprechend 1, 2, 3 oder 4 bezeichnet,

d eine Zahl entsprechend 0 oder 1 bezeichnet,

$R_{X-23}$  und  $R_{X-24}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzol oder Phenyl bezeichnen, das gegebenenfalls identisch oder verschieden substituiert ist mit bis zu 2 (Substituenten), nämlich Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro, und/oder die gebildeten carbocyclischen Ringe gegebenenfalls substituiert sind mit einem spiroverknüpften Rest mit der Formel



worin

$W_x$  entweder ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom bezeichnet,

$Y_x$  und  $Y'_x$  zusammen eine zwei- bis sechsgliedrige, geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

e eine Zahl entsprechend 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bezeichnet,

f eine Zahl entsprechend 1 oder 2 bezeichnet,

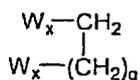
$R_{X-25}$ ,  $R_{X-26}$ ,  $R_{X-27}$ ,  $R_{X-28}$ ,  $R_{X-29}$ ,  $R_{X-30}$  und  $R_{X-31}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen,

oder

$R_{X-25}$  und  $R_{X-26}$  bzw.  $R_{X-27}$  und  $R_{X-28}$  zusammen eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

oder

$R_{X-25}$  und  $R_{X-26}$  oder  $R_{X-27}$  und  $R_{X-28}$  jeweils zusammen einen Rest bilden mit der Formel



worin

$W_x$  die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl entsprechend 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bezeichnet,

$R_{X-32}$  und  $R_{X-33}$  zusammen einen drei- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe mit der Formel  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$  oder  $\pi\text{-NR}_{X-34}$  enthält,

worin

$R_{X-34}$  Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder gerades oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet.

[0088] Verbindungen der Formel X sind in WO 9914215 offenbart.

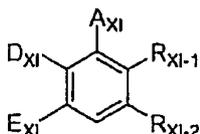
[0089] In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel X:

2-Cyclopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluormethylbenzoyl(„trifluoromethylbenzoyl“))-5,6,7,8-tetrahydrochinolin;

2-Cyclopentyl-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin; und

2-Cyclopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(trifluormethylbenzyl(„trifluoromethylbenzyl“))-5,6,7,8-tetrahydrochinolin.

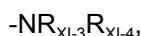
[0090] Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus substituierten Tetrahydronaphthalinen und analogen Verbindungen mit der Formel XI



Formel XI

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin

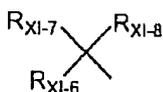
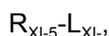
$A_{XI}$  für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht oder für einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise ungesättigten oder ungesättigten, möglicherweise benzokondensierten, Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei Aryl und die heterocyclischen Ringsysteme, die oben erwähnt wurden, bis zu 5fach identisch oder verschieden substituiert sind mit Cyano, Halogen, Nitro, Carboxyl, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl, Oxyalkoxy-carbonyl oder Alkoxy, jeweils mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder einer Gruppe der Formel



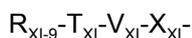
worin

$R_{XI-3}$  und  $R_{XI-4}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen,

$D_{XI}$  für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

$R_{XI-5}$ ,  $R_{XI-6}$  und  $R_{XI-9}$  unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnen oder einen fünf- bis siebengliedrigen, möglicherweise benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bezeichnen, wobei die Cyclen möglicherweise substituiert sind, im Fall der Stickstoff-enthaltenden Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5fach, identisch oder verschieden, mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettigem oder verzweigtem Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, mit Aryl oder Trifluormethyl-substituiertem Aryl, jeweils mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder mit einem möglicherweise benzokondensierten aromatischen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder substituiert sind mit einer Gruppe der Formel

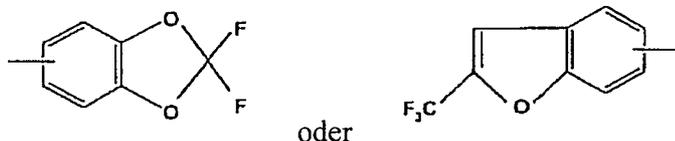


worin

$R_{X_{I-10}}$ ,  $R_{X_{I-11}}$  und  $R_{X_{I-12}}$  unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnen, selbst bis zu 2fach, identisch oder verschieden, substituiert mit Phenyl, Halogen oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

$R_{X_{I-13}}$  und  $R_{X_{I-14}}$  identisch oder verschieden sind und die oben für  $R_{X_{I-3}}$  und  $R_{X_{I-4}}$  angegebene Bedeutung haben, oder

$R_{X_{I-5}}$  und/oder  $R_{X_{I-6}}$  einen Rest der Formel



bezeichnen,

$R_{X_{I-7}}$  Wasserstoff, Halogen oder Methyl bezeichnet,

und

$R_{X_{I-8}}$  Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder einen Rest der Formel  $-NR_{X_{I-15}}R_{X_{I-16}}$  bezeichnet, worin

$R_{X_{I-15}}$  und  $R_{X_{I-16}}$  identisch oder verschieden sind und die oben für  $R_{X_{I-3}}$  und  $R_{X_{I-4}}$  angegebene Bedeutung haben, oder

$R_{X_{I-7}}$  und  $R_{X_{I-8}}$  zusammen einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR_{X_{I-17}}$  bilden, worin

$R_{X_{I-17}}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, bezeichnet,

$L_{X_I}$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die möglicherweise bis zu 2fach mit Hydroxy substituiert ist,

$T_{X_I}$  und  $X_{X_I}$  identisch oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bezeichnen,

oder

$T_{X_I}$  und  $X_{X_I}$  eine Bindung bezeichnen,

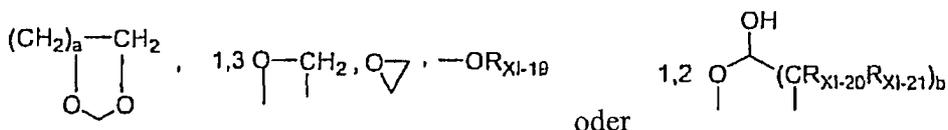
$V_{X_I}$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine  $-NR_{X_{I-18}}$ -Gruppe steht,

worin

$R_{X_{I-18}}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bezeichnet,

$E_{X_I}$  für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, welches möglicherweise substituiert ist mit Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy, oder für Phenyl steht, welches möglicherweise substituiert ist mit Halogen oder Trifluormethyl,

$R_{X_{I-1}}$  und  $R_{X_{I-2}}$  zusammen eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bilden, welche substituiert sein muss mit einer Carbonylgruppe und/oder mit einem Rest der Formel



worin

a und b identisch oder verschieden sind und eine Zahl, 1, 2 oder 3, bezeichnen,

$R_{X_{I-19}}$  Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, welches möglicherweise substituiert ist mit Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder mit Phenyl, welches selbst substituiert sein kann mit Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder mit Phenyl, substituiert mit Phenyl oder Tetrazol, bezeichnet, und Alkyl möglicherweise substituiert ist mit einer Gruppe der Formel  $-OR_{X_{I-22}}$ ,

worin

$R_{X_{I-22}}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bezeichnet,

oder

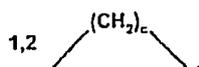
$R_{X_{I-19}}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bezeichnet, welches möglicherweise substituiert ist mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen bezeichnet,

$R_{X_{I-20}}$  und  $R_{X_{I-21}}$  identisch oder verschieden sind, wobei sie Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder ver-

zweites Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen,

oder

$R_{X1-20}$  und  $R_{X1-21}$  zusammen einen drei- bis sechsgliedrigen Carbocyclus bilden, und, möglicherweise auch geminal, die Alkylkette, gebildet von  $R_{X1-1}$  und  $R_{X1-2}$ , möglicherweise bis zu 6fach, identisch oder verschieden, substituiert ist mit Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy, jeweils mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, mit geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy-carbonyl, Alkoxy oder Alkoxythio, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, welches selbst bis zu 2fach identisch oder verschieden substituiert ist mit Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy, Oxyazyl oder Carboxyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, und/oder Phenyl, welches selbst substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, und/oder die Alkylkette, gebildet von  $R_{X1-1}$  und  $R_{X1-2}$ , möglicherweise bis zu 5fach, identisch oder verschieden, auch geminal, substituiert ist mit Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfobenzyl, welche selbst möglicherweise substituiert sind mit Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro, und/oder die Alkylkette, gebildet von  $R_{X1-1}$  und  $R_{X1-2}$ , möglicherweise substituiert ist mit einem Rest der Formel

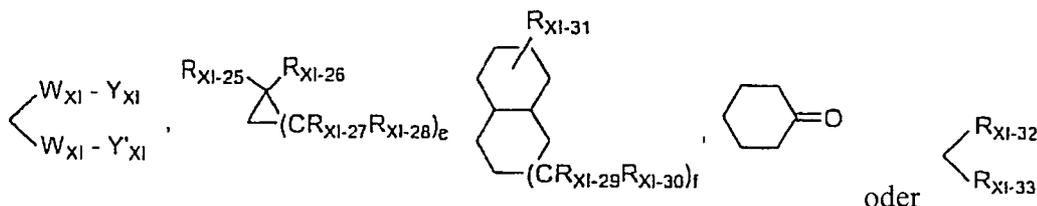


worin

c eine Zahl entsprechend 1, 2, 3 oder 4 bezeichnet,

d eine Zahl entsprechend 0 oder 1 bezeichnet,

$R_{X1-23}$  und  $R_{X1-24}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzol oder Phenyl bezeichnen, welches möglicherweise bis zu 2fach, identisch oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro, und/oder die Alkylkette, gebildet von  $R_{X1-1}$  und  $R_{X1-2}$ , möglicherweise substituiert ist mit einem spiro-verknüpften Rest der Formel



worin

$W_{X1}$  entweder ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom bezeichnet,

$Y_{X1}$  und  $Y'_{X1}$  zusammen eine zwei- bis sechsgliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

e eine Zahl entsprechend 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 ist,

f eine Zahl, 1 oder 2, bezeichnet,

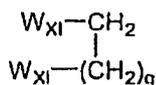
$R_{X1-25}$ ,  $R_{X1-26}$ ,  $R_{X1-27}$ ,  $R_{X1-28}$ ,  $R_{X1-29}$ ,  $R_{X1-30}$  und  $R_{X1-31}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen,

oder

$R_{X1-25}$  und  $R_{X1-26}$  oder  $R_{X1-27}$  und  $R_{X1-28}$  zusammen eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

oder

$R_{X1-25}$  und  $R_{X1-26}$  oder  $R_{X1-27}$  und  $R_{X1-28}$  zusammen einen Rest bilden mit der Formel



worin

$W_{X1}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, ist,

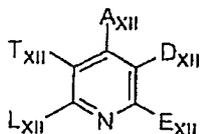
$R_{X1-32}$  und  $R_{X1-33}$  zusammen einen drei- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe mit der Formel  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$  oder  $-\text{NR}_{X1-34}$  enthält,

worin

$R_{X1-34}$  Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet.

**[0091]** Verbindungen der Formel XI sind in WO 9914174 offenbart.

**[0092]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus 2-Aryl-substituierten Pyridinen mit der Formel XII



Formel XII

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin

A<sub>XII</sub> und E<sub>XII</sub> identisch oder verschieden sind und für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, welches möglicherweise bis zu 5fach, identisch oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy, jeweils mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder mit einer Gruppe der Formel -NR<sub>XII-1</sub>R<sub>XII-2</sub>,

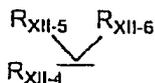
worin

R<sub>XII-1</sub> und R<sub>XII-2</sub> identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen sein sollen,

D<sub>XII</sub> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, welches mit Hydroxy substituiert ist,

L<sub>XII</sub> für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, welches möglicherweise substituiert ist mit Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder mit Hydroxy,

T<sub>XII</sub> für einen Rest der Formel R<sub>XII-3</sub>-X<sub>XII</sub>- oder



steht,

worin

R<sub>XII-3</sub> und R<sub>XII-4</sub> identisch oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein fünf- bis siebengliedriger aromatischer, möglicherweise Benzo-kondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls bis zu 3fach, identisch oder verschieden, substituiert mit Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Nitro, mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl, jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder mit Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio, welches wiederum substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, bedeuten sollen, und/oder wobei die Cyclen möglicherweise substituiert sind mit einer Gruppe der Formel -NR<sub>XII-7</sub>R<sub>XII-8</sub>,

worin

R<sub>XII-7</sub> und R<sub>XII-8</sub> identisch oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von

R<sub>XII-1</sub> und R<sub>XII-2</sub> haben,

X<sub>XII</sub> ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl, jeweils mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, ist, möglicherweise bis zu 2fach substituiert mit Hydroxy oder Halogen,

R<sub>XII-5</sub> für Wasserstoff steht,

und

R<sub>XII-6</sub> Wasserstoff, Halogen, Mercapto, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sub>XII-9</sub>R<sub>XII-10</sub> bedeuten soll,

worin

R<sub>XII-9</sub> und R<sub>XII-10</sub> identisch oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sub>XII-1</sub> und R<sub>XII-2</sub> haben,

oder

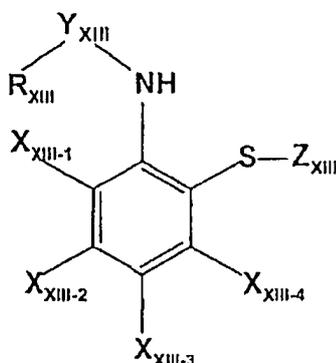
R<sub>XII-5</sub> und R<sub>XII-6</sub> zusammen mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden.

**[0093]** Verbindungen der Formel XII sind in EP 796846-A1 offenbart.

**[0094]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel XII:

4,6-Bis-(p-fluorphenyl)-2-isopropyl-3-[(p-trifluormethylphenyl)-(fluor)methyl]-5-(1-hydroxyethyl)pyridin;  
 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluormethylphenyl)fluormethyl]-3-hydroxymethylpyridin; und  
 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluormethylphenyl)viny]-3-hydroxymethylpyridin.

**[0095]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus Verbindungen mit der Formel XIII



Formel XIII

oder pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin

R<sub>XIII</sub> ein geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-10</sub>-Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, halogeniertes C<sub>1-4</sub>-Niederalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, das substituiert sein kann, C<sub>5-8</sub>-Cycloalkenyl, das substituiert sein kann, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-10</sub>-alkyl, das substituiert sein kann, Aryl, das substituiert sein kann, Aralkyl, das substituiert sein kann, oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoffatomen, Sauerstoffatomen oder Schwefelatomen, die substituiert sein kann, ist,

X<sub>XIII-1</sub>, X<sub>XIII-2</sub>, X<sub>XIII-3</sub>, X<sub>XIII-4</sub> gleich oder verschieden sein können und ein Wasserstoffatom, Halogenatom, C<sub>1-4</sub>-Niederalkyl, halogeniertes C<sub>1-4</sub>-Niederalkyl, C<sub>1-4</sub>-Niederalkoxy, eine Cyanogruppe, Nitrogruppe, Acyl bzw. Aryl sein können,

Y<sub>XIII</sub> -CO- oder -SO<sub>2</sub>- ist; und

Z<sub>XIII</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Mercapto-Schutzgruppe ist.

**[0096]** Verbindungen der Formel XIII und sind in WO 98/35937 offenbart.

**[0097]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel XIII:

N,N'-(Dithiodi-2,1-phenylen)bis[2,2-dimethylpropanamid];

N,N'-(Dithiodi-2,1-phenylen)bis[1-methylcyclohexancarboxamid];

N,N'-(Dithiodi-2,1-phenylen)bis[1-(3-methylbutyl)cyclopentancarboxamid];

N,N'-(Dithiodi-2,1-phenylen)bis[1-(3-methylbutyl)cyclohexancarboxamid];

N,N'-(Dithiodi-2,1-phenylen)bis[1-(2-ethylbutyl)cyclohexancarboxamid];

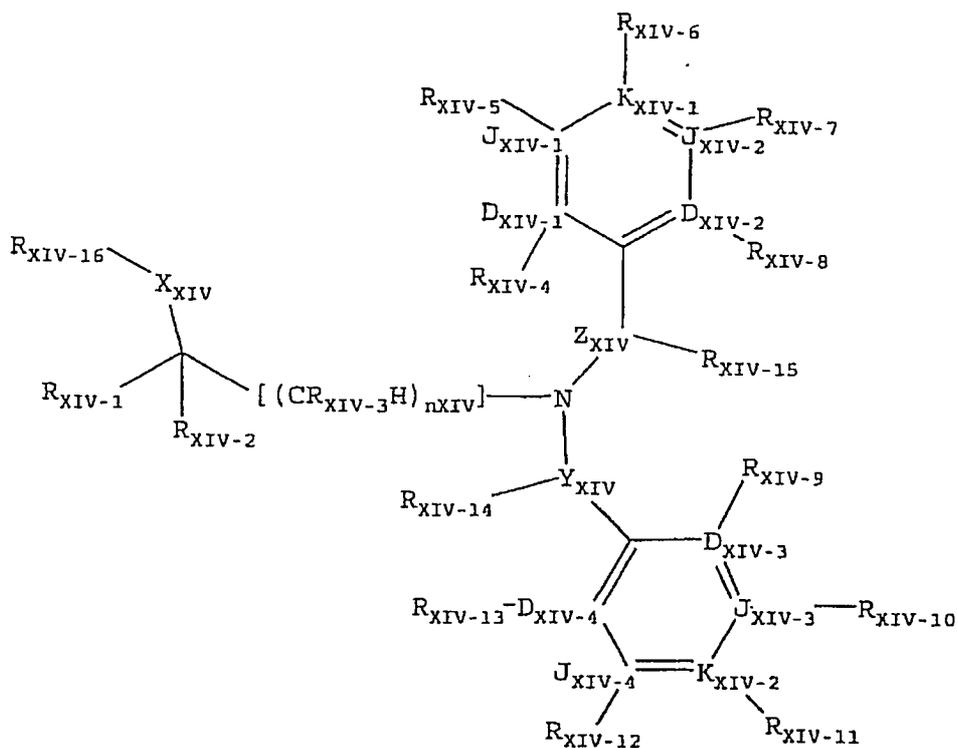
N,N'-(Dithiodi-2,1-phenylen)bistricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamid;

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

Thiopropansäure-2,2-dimethyl-S-[2[[[1-(2-ethylbutyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]phenyl]ester; und

Thioethansäure-S-[2[[[1-(2-ethylbutyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]phenyl]ester.

**[0098]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus polycyclisches Aryl- und Heteroaryl-tertiär-heteroalkylaminen mit der Formel XIV



Formel XIV

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin:

$n_{XIV}$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt von 0 bis 5;

$R_{XIV-1}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxyalkyl und Halogenalkenyloxyalkyl;

$X_{XIV}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, H, F, S, S(O), NH, N(OH), N(Alkyl) und N(Alkoxy);

$R_{XIV-16}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl, Aralkoxyalkyl, Heteroaralkoxyalkyl, Alkylsulfanylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogencycloalkyl, Halogencycloalkenyl, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Halogencycloalkoxyalkyl, Halogencycloalkenyloxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Monocarboalkoxy, Dicarboalkoxyalkyl, Monocarboxamido, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Acyl, Aroyl, Heteroaroyl, Heteroaryloxyalkyl, Dialkoxyphosphonoalkyl, Trialkylsilyl und einem Spacer bzw. einer Seitenkette, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung und einer linearen Spacer-Gruppierung mit 1 bis 4 zusammenhängenden Atomen, verknüpft mit dem Bindungspunkt eines aromatischen Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XIV-4}$ ,  $R_{XIV-8}$ ,  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-13}$ , unter Bildung eines Heterocyclrings mit 5 bis 10 zusammenhängenden Gliedern, mit den Maßgaben, dass die Spacer-Gruppierung keine kovalente Einfachbindung ist, wenn  $R_{XIV-2}$  Alkyl ist, und dass es kein  $R_{XIV-16}$  gibt, worin X H oder F ist;

$D_{XIV-1}$ ,  $D_{XIV-2}$ ,  $J_{XIV-1}$ ,  $J_{XIV-2}$  und  $K_{XIV-1}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C, N, O, S und einer kovalenten Bindung, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines von  $D_{XIV-1}$ ,  $D_{XIV-2}$ ,  $J_{XIV-1}$ ,  $J_{XIV-2}$  und  $K_{XIV-1}$  eine kovalente Bindung ist, nicht mehr als eines von  $D_{XIV-1}$ ,  $D_{XIV-2}$ ,  $J_{XIV-1}$ ,  $J_{XIV-2}$  und  $K_{XIV-1}$  O ist, nicht mehr als eines von  $D_{XIV-1}$ ,  $D_{XIV-2}$ ,  $J_{XIV-1}$ ,  $J_{XIV-2}$  und  $K_{XIV-1}$  S ist, eines von  $D_{XIV-1}$ ,  $D_{XIV-2}$ ,  $J_{XIV-1}$ ,  $J_{XIV-2}$  und  $K_{XIV-1}$  eine kovalente Bindung sein muss, wenn zwei von  $D_{XIV-1}$ ,  $D_{XIV-2}$ ,  $J_{XIV-1}$ ,  $J_{XIV-2}$  und  $K_{XIV-1}$  O und S sind, und nicht mehr als vier von  $D_{XIV-1}$ ,  $D_{XIV-2}$ ,  $J_{XIV-1}$ ,  $J_{XIV-2}$  und  $K_{XIV-1}$  N sind;

$D_{XIV-3}$ ,  $D_{XIV-4}$ ,  $J_{XIV-3}$ ,  $J_{XIV-4}$  und  $K_{XIV-2}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C, N, O, S und einer kovalenten Bindung, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines von  $D_{XIV-3}$ ,  $D_{XIV-4}$ ,  $J_{XIV-3}$ ,  $J_{XIV-4}$  und  $K_{XIV-2}$  eine kovalente Bindung ist, nicht mehr als eines von  $D_{XIV-3}$ ,  $D_{XIV-4}$ ,  $J_{XIV-3}$ ,  $J_{XIV-4}$  und  $K_{XIV-2}$  O ist, nicht mehr als eines von  $D_{XIV-3}$ ,  $D_{XIV-4}$ ,  $J_{XIV-3}$ ,  $J_{XIV-4}$  und  $K_{XIV-2}$  S ist, eines von  $D_{XIV-3}$ ,  $D_{XIV-4}$ ,  $J_{XIV-3}$ ,  $J_{XIV-4}$  und  $K_{XIV-2}$  eine kovalente Bindung sein muss, wenn zwei von  $D_{XIV-3}$ ,  $D_{XIV-4}$ ,  $J_{XIV-3}$ ,  $J_{XIV-4}$  und  $K_{XIV-2}$  O und S sind, und nicht mehr als vier von  $D_{XIV-3}$ ,  $D_{XIV-4}$ ,  $J_{XIV-3}$ ,  $J_{XIV-4}$  und  $K_{XIV-2}$  N sind;

$R_{XIV-2}$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Amino, Aminoalkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Aralkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryloxyalkyl, Alkenyloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Aralkylthioalkyl, Arylthioalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogencycloalkyl, Halo-

gencycloalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Halogencycloalkoxy, Halogencycloalkoxyalkyl, Halogencycloalkenyloxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylthioalkyl, Heteroaralkylthioalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Dicarboalkoxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfonyl, Cycloalkylsulfinyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfinylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfinyl, Heteroarylsulfonyl, Heteroarylsulfinylalkyl, Aralkylsulfinylalkyl, Aralkylsulfonylalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Carboxamid, Carboxamidoalkyl, Carboaralkoxy, Dialkoxyposphono, Diaralkoxyposphono, Dialkoxyposphonoalkyl und Diaralkoxyposphonoalkyl;

$R_{XIV-2}$  und  $R_{XIV-3}$  unter Bildung einer linearen Spacer-Gruppierung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung und einer Gruppierung mit 1 bis 6 zusammenhängenden Atomen, unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkyl mit 3 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Cycloalkenyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und mit einem Heterocyclyl mit 4 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, zusammengenommen werden;

$R_{XIV-3}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Hydroxy, Halogen, Cyano, Aryloxy, Hydroxyalkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acyl, Sulfhydryl, Acylamido, Alkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroarylthio, Aralkylthio, Aralkoxyalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Aroyl, Heteroaroyl, Aralkylthioalkyl, Heteroaralkylthioalkyl, Heteroaryloxyalkyl, Alkenyloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogencycloalkyl, Halogencycloalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Halogencycloalkoxy, Halogencycloalkoxyalkyl, Halogencycloalkenyloxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylthioalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Dicarboalkoxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfonyl, Cycloalkylsulfinyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfinylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfinyl, Heteroarylsulfonyl, Heteroarylsulfinylalkyl, Aralkylsulfinylalkyl, Aralkylsulfonylalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Carboxamid, Carboxamidoalkyl, Carboaralkoxy, Dialkoxyposphono, Diaralkoxyposphono, Dialkoxyposphonoalkyl und Diaralkoxyposphonoalkyl;  $Y_{XIV}$  ausgewählt ist aus einer Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung,  $(C(R_{XIV-14})_2)_{q_{XIV}}$ , worin  $q_{XIV}$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 1 und 2, und  $(CH(R_{XIV-14}))_{g_{XIV}}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-14}))_{p_{XIV}}$ , worin  $g_{XIV}$  und  $p_{XIV}$  ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 und 1;

$R_{XIV-14}$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Hydroxy, Halogen, Cyano, Aryloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxyalkyl, Acyl, Aroyl, Heteroaroyl, Heteroaryloxyalkyl, Sulfhydryl, Acylamido, Alkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Aralkoxyalkylalkoxy, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Aralkylthioalkyl, Heteroaralkoxythioalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryloxyalkyl, Alkenyloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogencycloalkyl, Halogencycloalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Halogencycloalkoxy, Halogencycloalkoxyalkyl, Halogencycloalkenyloxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylthioalkyl, Heteroaralkylthioalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Dicarboalkoxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfonyl, Cycloalkylsulfinyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfinylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfinyl, Heteroarylsulfonyl, Heteroarylsulfinylalkyl, Aralkylsulfinylalkyl, Aralkylsulfonylalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Carboxamid, Carboxamidoalkyl, Carboaralkoxy, Dialkoxyposphono, Diaralkoxyposphono, Dialkoxyposphonoalkyl, Diaralkoxyposphonoalkyl, einem Spacer, ausgewählt aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 3 bis 6 Atomen, verknüpft mit dem Bindungspunkt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-13}$ , unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkenylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, und einem Spacer, ausgewählt aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 2 bis 5 Atomen, verknüpft mit dem Bindungspunkt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-8}$ , unter Bildung eines Heterocyclyls mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, mit der Maßgabe, dass, wenn  $Y_{XIV}$  eine kovalente Bindung ist, ein  $R_{XIV-14}$ -Substituent nicht an  $Y_{XIV}$  gebunden ist;

$R_{XIV-14}$  und  $R_{XIV-14}$ , wenn an verschiedene Atome gebunden, unter Bildung einer Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Bindung, Alkyl, Halogenalkyl und einem Spacer, ausgewählt aus einer Gruppe, bestehend aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 2 bis 5 Atomen, verbunden unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe aus einem gesättigten Cycloalkyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Cycloalkenyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, zusammengenommen werden;

$R_{XIV-14}$  und  $R_{XIV-14}$ , wenn an dasselbe Atom gebunden, unter Bildung einer Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Oxo, Thiono, Alkylen, Halogenalkylen und einem Spacer, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 3 bis 7 Atomen, verknüpft unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkyl mit 4 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Cycloalkenyl mit 4 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclyl mit 4 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, zusammengenommen werden;

$W_{XIV}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus 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)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>N( $R_{XIV-14}$ ), ( $R_{XIV-14}$ )NS(O)<sub>2</sub> und N( $R_{XIV-14}$ ), mit der Maßgabe, dass  $R_{XIV-14}$  ausgewählt ist aus etwas anderem als Halogen und Cyano;

$Z_{XIV}$  unabhängig ausgewählt ist aus einer Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung,  $(C(R_{XIV-15})_2)_{q_{XIV-2}}$ , worin  $q_{XIV-2}$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 1 und 2,  $(CH(R_{XIV-15}))_{j_{XIV}}-W-(CH(R_{XIV-15}))_{k_{XIV}}$ , worin  $j_{XIV}$  und  $k_{XIV}$  ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 und 1, mit der Maßgabe, dass, wenn  $Z_{XIV}$  eine kovalente Einfachbindung ist, kein  $R_{XIV-15}$ -Substituent an  $Z_{XIV}$  gebunden ist;

$R_{XIV-15}$  unabhängig ausgewählt ist, wenn  $Z_{XIV} (C(R_{XIV-15})_2)_{q_{XIV}}$  ist, worin  $q_{XIV}$  eine ganze Zahl, ausgewählt aus 1 und 2, ist, aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Hydroxy, Halogen, Cyano, Aryloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxyalkyl, Acyl, Aroyl, Heteroaroyl, Heteroaryloxyalkyl, Sulfhydryl, Acylamido, Alkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Aralkoxyalkyl, Alkylsulfanylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Aralkylthioalkyl, Heteroaralkylthioalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryloxyalkyl, Alkenyloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogencycloalkyl, Halogencycloalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Halogencycloalkoxy, Halogencycloalkoxyalkyl, Halogencycloalkenyloxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylthioalkyl, Heteroaralkylthioalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Dicarboalkoxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Alkylsulfanyl, Alkylsulfonyl, Halogenalkylsulfanyl, Halogenalkylsulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfanylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Aralkylsulfanyl, Aralkylsulfonyl, Cycloalkylsulfanyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfanylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfonyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Aralkylsulfanylalkyl, Aralkylsulfonylalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Carboxamid, Carboxamidoalkyl, Carboaralkoxy, Dialkoxyphosphono, Diaralkoxyphosphono, Dialkoxyphosphonoalkyl, Diaralkoxyphosphonoalkyl, einem Spacer, ausgewählt aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 3 bis 6 Atomen, verknüpft mit dem Bindungspunkt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-8}$ , unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkenylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, und einem Spacer, ausgewählt aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 2 bis 5 Atomen, verknüpft mit dem Bindungspunkt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-13}$ , unter Bildung eines Heterocyclyls mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern;

$R_{XIV-15}$  und  $R_{XIV-15}$ , wenn an verschiedene Atome gebunden, unter Bildung einer Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Bindung, Alkylen, Halogenalkylen und einem Spacer, ausgewählt aus einer Gruppe, bestehend aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 2 bis 5 Atomen, verknüpft unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe aus einem gesättigten Cycloalkyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Cycloalkenyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, zusammengenommen werden;

$R_{XIV-15}$  und  $R_{XIV-15}$ , wenn an dasselbe Atom gebunden, unter Bildung einer Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Oxo, Thiono, Alkylen, Halogenalkylen und einem Spacer, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer Gruppierung mit einer Kettenlänge von 3 bis 7 Atomen, verknüpft unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkyl mit 4 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Cycloalkenyl mit 4 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclyl mit 4 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, zusammengenommen werden;

$R_{XIV-15}$  unabhängig ausgewählt ist, wenn  $Z_{XIV} (CH(R_{XIV-15}))_{j_{XIV}}-W-(CH(R_{XIV-15}))_{k_{XIV}}$  ist, worin  $j_{XIV}$  und  $k_{XIV}$  ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 und 1, aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Halogen, Cyano, Aryloxy, Carboxyl, Acyl, Aroyl, Heteroaroyl, Hydroxyalkyl, Heteroaryloxyalkyl, Acylamido, Alkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryloxyalkyl, Aralkoxyalkyl, Heteroaralkoxyalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylsulfanylalkyl, Alkenyloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogencycloalkyl, Halogencycloalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Halogencycloalkoxy, Halogencycloalkoxyalkyl, Halogencycloalkenyloxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylthioalkyl, Heteroaralkylthioalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Dicarboalkoxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Alkylsulfanyl, Alkylsulfonyl, Halogenalkylsulfanyl, Halogenalkylsulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfanylalkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonylalkyl, Aralkylsulfanyl, Aralkylsulfonyl, Cycloalkylsulfanyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfanylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfonyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Aralkylsulfonylalkyl, Aralkyl-

sulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Carboxamid, Carboxamidoalkyl, Carboaralkoxy, Dialkoxyphosphonoalkyl, Diaralkoxyphosphonoalkyl, einem Spacer, ausgewählt aus einer linearen Gruppierung mit einer Kettenlänge von 3 bis 6 Atomen, verknüpft mit dem Bindungspunkt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-8}$ , unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkenylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclenring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, und einem Spacer, ausgewählt aus einer linearen Gruppierung mit einer Kettenlänge von 2 bis 5 Atomen, verknüpft mit dem Bindungspunkt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-13}$ , unter Bildung eines Heterocyclenrings mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern;

$R_{XIV-4}$ ,  $R_{XIV-5}$ ,  $R_{XIV-6}$ ,  $R_{XIV-7}$ ,  $R_{XIV-8}$ ,  $R_{XIV-9}$ ,  $R_{XIV-10}$ ,  $R_{XIV-11}$ ,  $R_{XIV-12}$  und  $R_{XIV-13}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Perhalogenaryloxy, Alkanoylalkyl, Alkanoylalkoxy, Alkanoyloxy, N-Aryl-N-alkylamino, Heterocyclenalkoxy, Heterocyclenlythio, Hydroxyalkoxy, Carboxamidoalkoxy, Alkoxy-carbonylalkoxy, Alkoxy-carbonylalkenylalkoxy, Aralkanoxyalkoxy, Aralkenoyl, N-Alkylcarboxamido, N-Halogenalkylcarboxamido, N-Cycloalkylcarboxamido, N-Arylcarboxamidoalkoxy, Cycloalkylcarbonyl, Cyanoalkoxy, Heterocyclen-carbonyl, Hydrido, Carboxy, Heteroaralkylthio, Heteroaralkoxy, Cycloalkylamino, Acylalkyl, Acylalkoxy, Aroylalkoxy, Heterocyclenloxy, Aralkylaryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Heterocyclenyl, Perhalogenaralkyl, Aralkylsulfonyl, Aralkylsulfonylalkyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfinylalkyl, Halogenocycloalkyl, Halogenocycloalkenyl, Cycloalkylsulfinyl, Cycloalkylsulfinylalkyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroaryl-amino, N-Heteroaryl-amino-N-alkylamino, Heteroaryl-aminoalkyl, Halogenalkylthio, Alkanoyloxy, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Halogenalkoxyalkyl, Heteroaralkoxy, Cycloalkoxy, Cycloalkenylloxy, Cycloalkoxyalkyl, Cycloalkylalkoxy, Cycloalkenylloxyalkyl, Cycloalkylendioxy, Halogenocycloalkoxy, Halogenocycloalkoxyalkyl, Halogenocycloalkenylloxy, Halogenocycloalkenylloxyalkyl, Hydroxy, Amino, Thio, Nitro, Niederalkylamino, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Arylamino, Aralkylamino, Arylthio, Arylthioalkyl, Heteroaralkoxyalkyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfinylalkyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonylalkyl, Heteroaryl-sulfinylalkyl, Heteroaryl-sulfonylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Halogenalkylsulfinylalkyl, Halogenalkylsulfonylalkyl, Alkylsulfonylamido, Alkylaminosulfonyl, Amidosulfonyl, Monoalkylamidosulfonyl, Dialkylamidosulfonyl, Monoarylamidosulfonyl, Arylsulfonylamido, Diarylamidosulfonyl, Monoalkyl-monoaryl-amidosulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Heteroarylthio, Heteroaryl-sulfinyl, Heteroaryl-sulfonyl, Heterocyclen-sulfonyl, Heterocyclenlythio, Alkanoyl, Alkenoyl, Aroyl, Heteroaroyl, Aralkanoxy, Heteroaralkanoxy, Halogenalkanoxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkenylloxy, Alkenylloxyalkyl, Alkylendioxy, Halogenalkylendioxy, Cycloalkyl, Cycloalkylalkanoxy, Cycloalkenyl, Niedercycloalkylalkyl, Niedercycloalkenylalkyl, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxy, Hydroxyhalogenalkyl, Hydroxyaralkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyheteroaralkyl, Halogenalkoxyalkyl, Aryl, Heteroaralkinyl, Aryloxy, Aralkoxy, Aryloxyalkyl, gesättigtem Heterocyclenyl, teilweise gesättigtem Heterocyclenyl, Heteroaryl, Heteroarylloxy, Heteroarylloxyalkyl, Arylalkenyl, Heteroarylalkenyl, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Alkoxy-carboxamido, Alkylamidocarbonylamido, Arylamidocarbonylamido, Carboalkoxyalkyl, Carboalkoxyalkenyl, Carboaralkoxy, Carboxamido, Carboxamidoalkyl, Cyano, Carbohalogenalkoxy, Phosphono, Phosphonoalkyl, Diaralkoxyphosphono und Diaralkoxyphosphonoalkyl, mit der Maßgabe, dass ein bis fünf Nicht-Hydrido-Ringssubstituenten  $R_{XIV-9}$ ,  $R_{XIV-10}$ ,  $R_{XIV-11}$ ,  $R_{XIV-12}$  und  $R_{XIV-13}$  vorhanden sind und  $R_{XIV-4}$ ,  $R_{XIV-5}$ ,  $R_{XIV-6}$ ,  $R_{XIV-7}$ ,  $R_{XIV-8}$ ,  $R_{XIV-9}$ ,  $R_{XIV-10}$ ,  $R_{XIV-11}$ ,  $R_{XIV-12}$  und  $R_{XIV-13}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind, um die tetravalente Beschaffenheit des Kohlenstoffs, die trivalente Beschaffenheit des Stickstoffs, die divalente Beschaffenheit des Schwefels und die divalente Beschaffenheit des Sauerstoffs aufrecht zu erhalten;

$R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-5}$ ,  $R_{XIV-5}$  und  $R_{XIV-6}$ ,  $R_{XIV-6}$  und  $R_{XIV-7}$ ,  $R_{XIV-7}$  und  $R_{XIV-8}$ ,  $R_{XIV-8}$  und  $R_{XIV-9}$ ,  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-10}$ ,  $R_{XIV-10}$  und  $R_{XIV-11}$ ,  $R_{XIV-11}$  und  $R_{XIV-12}$  und  $R_{XIV-12}$  und  $R_{XIV-13}$  unabhängig ausgewählt sind, um Spacer-Paare zu bilden, wobei ein Spacer-Paar unter Bildung einer linearen Gruppierung mit 3 bis 6 zusammenhängenden Atomen, die die Bindungspunkte der Spacer-Paarglieder unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkenylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem teilweise gesättigten Heterocyclenring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Heteroarylring mit 5 bis 6 zusammenhängenden Gliedern und einem Aryl, verknüpft sind, zusammengenommen wird, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-5}$ ,  $R_{XIV-5}$  und  $R_{XIV-6}$ ,  $R_{XIV-6}$  und  $R_{XIV-7}$  und  $R_{XIV-7}$  und  $R_{XIV-8}$  zur gleichen Zeit verwendet wird, und dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-10}$ ,  $R_{XIV-10}$  und  $R_{XIV-11}$ ,  $R_{XIV-11}$  und  $R_{XIV-12}$  und  $R_{XIV-12}$  und  $R_{XIV-13}$  zur gleichen Zeit verwendet wird;

$R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-9}$ ,  $R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-13}$ ,  $R_{XIV-8}$  und  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-8}$  und  $R_{XIV-13}$  unabhängig ausgewählt sind, um ein Spacer-Paar zu bilden, wobei das Spacer-Paar unter Bildung einer linearen Gruppierung, wobei die lineare Gruppierung einen Ring bildet, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem teilweise gesättigten Heterocyclenring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heteroarylring mit 5 bis 6 zusammenhängenden Gliedern, zusammengenommen wird, mit der Maßgabe, dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-9}$ ,  $R_{XIV-4}$  und  $R_{XIV-13}$ ,  $R_{XIV-8}$  und  $R_{XIV-9}$  und  $R_{XIV-8}$  und  $R_{XIV-13}$  zur gleichen Zeit verwendet wird.

[0099] Verbindungen der Formel XIV sind in WO 00/18721 offenbart.

**[0100]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel XIV:

- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Fluorphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Fluorphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

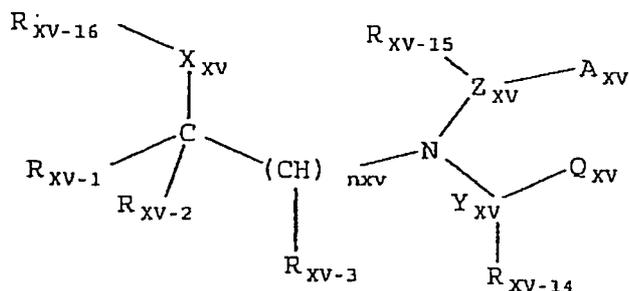
or-2-propanol;

- 3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Fluorophenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

nol;  
3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(4-Fluorphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(4-Fluorphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;und  
 3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol.

**[0101]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus substituierten N-Aliphatisch-N-aromatisch-tertiär-Heteroalkylaminen mit der Formel XV



Formel XV

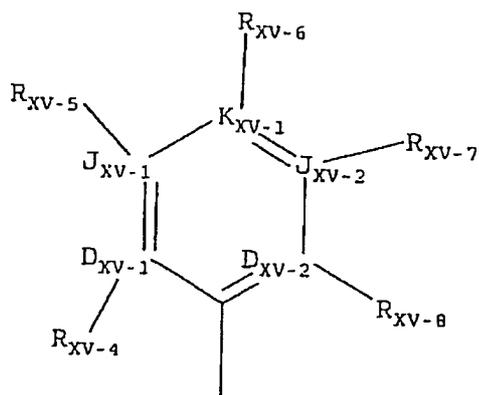
und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin:

$n_{XV}$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 1 bis 2;

$A_{XV}$  und  $Q_{XV}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

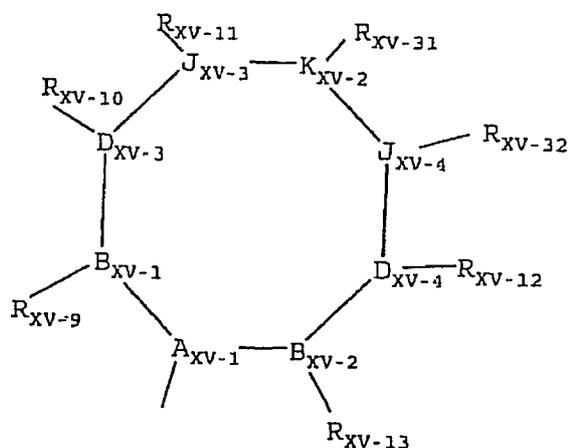
$-CH_2(CR_{XV-37}R_{XV-38})_{vXV}(CR_{XV-33}R_{XV-34})_{uXV}-T_{XV}(CR_{XV-35}R_{XV-36})_{wXV}-H$ ,

AQ-1



und

AQ-2



mit den Maßgaben, dass eines von  $A_{XV}$  und  $Q_{XV}$  AQ-1 sein muss und dass eines von  $A_{XV}$  und  $Q_{XV}$  aus der Gruppe ausgewählt sein muss, bestehend aus AQ-2 und  $-\text{CH}_2(\text{CR}_{XV-37}\text{R}_{XV-38})_{vXV}-(\text{CR}_{XV-33}\text{R}_{XV-34})_{uXV}-\text{T}_{XV}-(\text{CR}_{XV-35}\text{R}_{XV-36})_{wXV}-\text{H}$ ;  
 $\text{T}_{XV}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer einzelnen kovalenten Bindung, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(R<sub>XV-33</sub>)=C(R<sub>XV-35</sub>), und C≡C;

$v_{XV}$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt von 0 bis 1, mit der Maßgabe, dass  $v_{XV}$  1 ist, wenn eines von R<sub>XV-33</sub>, R<sub>XV-34</sub>, R<sub>XV-35</sub> und R<sub>XV-36</sub> Aryl oder Heteroaryl ist;

$u_{XV}$  und  $w_{XV}$  ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 bis 6;

$A_{XV-1}$  C(R<sub>XV-30</sub>) ist;

$D_{XV-1}$ ,  $D_{XV-2}$ ,  $J_{XV-1}$ ,  $J_{XV-2}$  und  $K_{XV-1}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C, N, O, S und einer kovalenten Bindung, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines von  $D_{XV-1}$ ,  $D_{XV-2}$ ,  $J_{XV-1}$ ,  $J_{XV-2}$  und  $K_{XV-1}$  eine kovalente Bindung ist, nicht mehr als eines von  $D_{XV-1}$ ,  $D_{XV-2}$ ,  $J_{XV-1}$ ,  $J_{XV-2}$  und  $K_{XV-1}$  O ist, nicht mehr als eines von  $D_{XV-1}$ ,  $D_{XV-2}$ ,  $J_{XV-1}$ ,  $J_{XV-2}$  und  $K_{XV-1}$  S ist, eines von  $D_{XV-1}$ ,  $D_{XV-2}$ ,  $J_{XV-1}$ ,  $J_{XV-2}$  und  $K_{XV-1}$  eine kovalente Bindung sein muss, wenn zwei von  $D_{XV-1}$ ,  $D_{XV-2}$ ,  $J_{XV-1}$ ,  $J_{XV-2}$  und  $K_{XV-1}$  O und S sind, und nicht mehr als vier von  $D_{XV-1}$ ,  $D_{XV-2}$ ,  $J_{XV-1}$ ,  $J_{XV-2}$  und  $K_{XV-1}$  N sind;

$B_{XV-1}$ ,  $B_{XV-2}$ ,  $D_{XV-3}$ ,  $D_{XV-4}$ ,  $J_{XV-3}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $K_{XV-2}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C, C(R<sub>XV-30</sub>), N, O, S und einer kovalenten Bindung, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als fünf von  $B_{XV-1}$ ,  $B_{XV-2}$ ,  $D_{XV-3}$ ,  $D_{XV-4}$ ,  $J_{XV-3}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $K_{XV-2}$  eine kovalente Bindung sind, nicht mehr als zwei von  $B_{XV-1}$ ,  $B_{XV-2}$ ,  $D_{XV-3}$ ,  $D_{XV-4}$ ,  $J_{XV-3}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $K_{XV-2}$  O sind, nicht mehr als zwei von  $B_{XV-1}$ ,  $B_{XV-2}$ ,  $D_{XV-3}$ ,  $D_{XV-4}$ ,  $J_{XV-3}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $K_{XV-2}$  S sind, nicht mehr als zwei von  $B_{XV-1}$ ,  $B_{XV-2}$ ,  $D_{XV-3}$ ,  $D_{XV-4}$ ,  $J_{XV-3}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $K_{XV-2}$  N sind;

$B_{XV-1}$  und  $D_{XV-3}$ ,  $D_{XV-4}$  und  $J_{XV-3}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $K_{XV-2}$  und  $J_{XV-4}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $D_{XV-4}$  und  $D_{XV-4}$  und  $B_{XV-2}$  unabhängig ausgewählt sind, um ein Innenring-Spacer-Paar ("in-ring spacer pair") zu bilden, wobei das Spacer-Paar ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C(R<sub>XV-33</sub>)=C(R<sub>XV-35</sub>) und N=N, mit den Maßgaben, dass AQ-2 ein Ring aus mindestens fünf zusammenhängenden Gliedern sein muss, dass nicht mehr als zwei aus der Gruppe der Spacer-Paare gleichzeitig C(R<sub>XV-33</sub>)=C(R<sub>XV-35</sub>) sind und dass nicht mehr als eines aus der Gruppe der

Spacer-Paare N=N sein kann, es sei denn, die anderen Spacer-Paare sind etwas anderes als  $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$ , O, N und S;

$R_{XV-1}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenalkyl und Halogenalkoxymethyl;

$R_{XV-2}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Aryl, Alkyl, Alkenyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl und Heteroaryl;

$R_{XV-3}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Aryl, Alkyl, Alkenyl, Halogenalkyl und Halogenalkoxyalkyl;

$Y_{XV}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung,  $(CH_2)_q$ , worin q eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 1 bis 2, und  $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$ , worin j und k ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 bis 1;

$Z_{XV}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung,  $(CH_2)_q$ , worin q eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 1 bis 2, und  $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$ , worin j und k ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 bis 1;

$R_{XV-4}$ ,  $R_{XV-8}$ ,  $R_{XV-9}$  und  $R_{XV-13}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Halogen, Halogenalkyl und Alkyl;

$R_{XV-30}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Halogen, Halogenalkyl, Alkylamino, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Alkyl, Alkenyl, Halogenalkoxy und Halogenalkoxyalkyl, mit der Maßgabe, dass  $R_{XV-30}$  ausgewählt ist, um die tetravalente Beschaffenheit des Kohlenstoffs, die trivalente Beschaffenheit des Stickstoffs, die divalente Beschaffenheit des Schwefels und die divalente Beschaffenheit des Sauerstoffs aufrecht zu erhalten;

$R_{XV-30}$ , wenn an  $A_{XV-1}$  gebunden, unter Bildung eines linearen Intra-Ring-Spacers ("intra-ring linear spacer") zusammengenommen wird, wobei der  $A_{XV-1}$ -Kohlenstoff am Verbindungspunkt von  $R_{XV-30}$  mit dem Bindungspunkt einer Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-32}$  verbunden wird, wobei der lineare Intra-Ring-Spacer ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung und einer Spacer-Gruppierung mit 1 bis 6 zusammenhängenden Atomen, unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkyl mit 3 bis 10 zusammenhängenden Gliedern, einem Cycloalkenyl mit 5 bis 10 zusammenhängenden Gliedern und einem Heterocyclyl mit 5 bis 10 zusammenhängenden Gliedern;

$R_{XV-30}$ , wenn an  $A_{XV-1}$  gebunden, unter Bildung eines verzweigten Intra-Ring-Spacers ("intra-ring branched spacer") zusammengenommen wird, wobei der  $A_{XV-1}$ -Kohlenstoff am Verbindungspunkt von  $R_{XV-30}$  mit den Bindungspunkten jedes Glieds eines Beliebigen der Substituentenpaare, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Substituentenpaaren  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-12}$  und  $R_{XV-32}$  und  $R_{XV-12}$ , verbunden wird, und wobei der verzweigte Intra-Ring-Spacer ausgewählt ist, um zwei Ringe zu bilden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cycloalkyl mit 3 bis 10 zusammenhängenden Gliedern, Cycloalkenyl mit 5 bis 10 zusammenhängenden Gliedern und Heterocyclyl mit 5 bis 10 zusammenhängenden Gliedern;

$R_{XV-4}$ ,  $R_{XV-5}$ ,  $R_{XV-6}$ ,  $R_{XV-7}$ ,  $R_{XV-8}$ ,  $R_{XV-9}$ ,  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-33}$ ,  $R_{XV-34}$ ,  $R_{XV-35}$  und  $R_{XV-36}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Carboxy, Heteroaralkylthio, Heteroaralkoxy, Cycloalkylamino, Acylalkyl, Acylalkoxy, Aroylalkoxy, Heterocycliloxy, Aralkylaryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Heterocyclyl, Perhalogenaralkyl, Aralkylsulfonyl, Aralkylsulfonylalkyl, Aralkylsulfanyl, Aralkylsulfanylalkyl, Halogencycloalkyl, Halogencycloalkenyl, Cycloalkylsulfanyl, Cycloalkylsulfanylalkyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroarylamino, N-Heteroarylamino-N-alkylamino, Heteroarylaminolalkyl, Halogenalkylthio, Alkanoyloxy, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Halogenalkoxylalkyl, Heteroaralkoxy, Cycloalkoxy, Cycloalkenyloxy, Cycloalkoxyalkyl, Cycloalkylalkoxy, Cycloalkenyloxyalkyl, Cycloalkylendioxy, Halogencycloalkoxy, Halogencycloalkoxyalkyl, Halogencycloalkenyloxy, Halogencycloalkenyloxyalkyl, Hydroxy, Amino, Thio, Nitro, Niederalkylamino, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Arylamino, Aralkylamino, Arylthio, Arylthioalkyl, Heteroaralkoxyalkyl, Alkylsulfanyl, Alkylsulfanylalkyl, Arylsulfanylalkyl, Arylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfanylalkyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Halogenalkylsulfanylalkyl, Halogenalkylsulfonylalkyl, Alkylsulfonamido, Alkylaminosulfonyl, Amidosulfonyl, Monoalkylamidisulfonyl, Dialkylamidisulfonyl, Monoarylamididisulfonyl, Arylsulfonamido, Diarylamididisulfonyl, Monoalkylmonoarylamididisulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfonyl, Heteroarylthio, Heteroarylsulfanyl, Heteroarylsulfonyl, Heterocyclilsulfonyl, Heterocyclylthio, Alkanoyl, Alkenoyl, Aroyl, Heteroaroyl, Aralkanoyl, Heteroaralkanoyl, Halogenalkanoyl, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkenyloxy, Alkenyloxyalkyl, Alkylendioxy, Halogenalkylendioxy, Cycloalkyl, Cycloalkylalkanoyl, Cycloalkenyl, Niedercycloalkylalkyl, Niedercycloalkenylalkyl, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxy, Hydroxyhalogenalkyl, Hydroxyaralkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyheteroaralkyl, Halogenalkoxyalkyl, Aryl, Heteroaralkinyl, Aryloxy, Aralkoxy, Aryloxyalkyl, gesättigtem Heterocyclyl, teilweise gesättigtem Heterocyclyl, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heteroaryloxyalkyl, Arylalkenyl, Heteroarylalkenyl, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Alkoxy-carboxamido, Alkylamidocarbonylamido, Alkylamidocarbonylamido, Carboalkoxyalkyl, Carboalkoxyalkenyl, Carboalkoxy, Carboxamido, Carboxamidoalkyl, Cyano, Carbohalogenalkoxy, Phosphono, Phosphonoalkyl, Diaralkoxyphosphono und Diaralkoxyphosphonoalkyl, mit den Maßgaben, dass  $R_{XV-4}$ ,  $R_{XV-5}$ ,  $R_{XV-6}$ ,  $R_{XV-7}$ ,  $R_{XV-8}$ ,  $R_{XV-9}$ ,  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-33}$ ,

$R_{XV-34}$ ,  $R_{XV-35}$  und  $R_{XV-36}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind, um die tetravalente Beschaffenheit des Kohlenstoffs, die trivalente Beschaffenheit des Stickstoffs, die divalente Beschaffenheit des Schwefels und die divalente Beschaffenheit des Sauerstoffs aufrecht zu erhalten, dass nicht mehr als drei der  $R_{XV-33}$ - und  $R_{XV-34}$ -Substituenten gleichzeitig ausgewählt sind aus etwas anderem außer aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und Halogen, und dass nicht mehr als drei der  $R_{XV-35}$ - und  $R_{XV-36}$ -Substituenten gleichzeitig ausgewählt sind aus etwas anderem außer aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und Halogen;

$R_{XV-9}$ ,  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-32}$  unabhängig als Oxo gewählt sind, mit den Maßgaben, dass  $B_{XV-1}$ ,  $B_{XV-2}$ ,  $D_{XV-3}$ ,  $D_{XV-4}$ ,  $J_{XV-3}$ ,  $J_{XV-4}$  und  $K_{XV-2}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C und S, nicht mehr als zwei von  $R_{XV-9}$ ,  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-32}$  gleichzeitig Oxo sind, und dass  $R_{XV-9}$ ,  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-32}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind, um die tetravalente Beschaffenheit des Kohlenstoffs, die trivalente Beschaffenheit des Stickstoffs, die divalente Beschaffenheit des Schwefels und die divalente Beschaffenheit des Sauerstoffs aufrecht zu erhalten;

$R_{XV-4}$  und  $R_{XV-5}$ ,  $R_{XV-5}$  und  $R_{XV-6}$ ,  $R_{XV-6}$  und  $R_{XV-7}$ ,  $R_{XV-7}$  und  $R_{XV-8}$ ,  $R_{XV-9}$  und  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-32}$  und  $R_{XV-12}$  und  $R_{XV-12}$  und  $R_{XV-13}$  unabhängig ausgewählt sind, um Spacer-Paare zu bilden, wobei ein Spacer-Paar unter Bildung einer linearen Gruppierung mit 3 bis 6 zusammenhängenden Atomen zusammengenommen wird, wobei die die Bindungspunkte der Spacer-Paarglieder unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkenylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem teilweise gesättigten Heterocyclenring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Heteroarylring mit 5 bis 6 zusammenhängenden Gliedern und einem Aryl, verknüpft sind, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XV-4}$  und  $R_{XV-5}$ ,  $R_{XV-5}$  und  $R_{XV-6}$ ,  $R_{XV-6}$  und  $R_{XV-7}$ ,  $R_{XV-7}$  und  $R_{XV-8}$ , zur gleichen Zeit verwendet wird, und dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XV-9}$  und  $R_{XV-10}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-32}$  und  $R_{XV-12}$  und  $R_{XV-12}$  und  $R_{XV-13}$ , zur gleichen Zeit verwendet wird;

$R_{XV-9}$  und  $R_{XV-11}$ ,  $R_{XV-9}$  und  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-9}$  und  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-9}$  und  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-9}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-10}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-12}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-13}$ ,  $R_{XV-11}$  und  $R_{XV-32}$ ,  $R_{XV-12}$  und  $R_{XV-31}$ ,  $R_{XV-13}$  und  $R_{XV-31}$  und  $R_{XV-13}$  und  $R_{XV-32}$  unabhängig ausgewählt sind, um ein Spacer-Paar zu bilden, wobei das Spacer-Paar unter Bildung einer linearen Spacer-Gruppierung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung und einer Gruppierung mit 1 bis 3 zusammenhängenden Atomen, unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkyl mit 3 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Cycloalkenyl mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem gesättigten Heterocyclenring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem teilweise gesättigten Heterocyclenring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, zusammengenommen wird, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines der Gruppe von Spacer-Paaren zur gleichen Zeit verwendet wird;

$R_{XV-37}$  und  $R_{XV-38}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Hydroxy, Amino, Thio, Halogen, Halogenalkyl, Alkylamino, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Cyano, Alkyl, Alkenyl, Halogenalkoxy und Halogenalkoxyalkyl.

**[0102]** Verbindungen der Formel XV sind in Nr. WO 00/18723 offenbart.

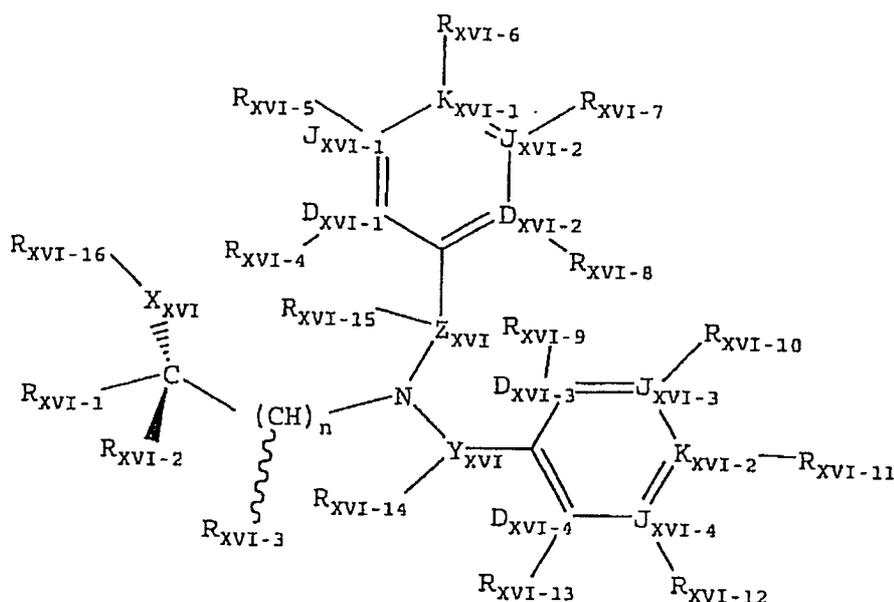
**[0103]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel XV:

- 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][(3-trifluormethyl)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][(3-pentafluorethyl)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][(3-trifluormethoxy)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][(3-trifluormethyl)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][(3-pentafluorethyl)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][(3-trifluormethoxy)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)cyclohexylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl](cyclohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl](cyclopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;
- 3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl](cyclopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;



3-[[[(3-Pentafluorethyl)phenyl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethoxy)phenyl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethyl)phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Pentafluorethyl)phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethoxy)phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-isopropoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-cyclopentyloxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-phenoxy)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-trifluormethyl)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-pentafluorethyl)cyclohexyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(2-Trifluormethyl)pyrid-6-yl]methyl](3-trifluormethoxycyclohexyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethyl)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethyl)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)-2,2,-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)-2,2,-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)-2,2,-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylphenoxy)-2,2,-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethyl)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[(3-Trifluormethoxy)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol; und  
 3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-(phenoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol.

**[0104]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus (R)-chiralen, halogenierten 1-substituierten Amino-(n + 1)-Alkanolen mit der Formel XVI

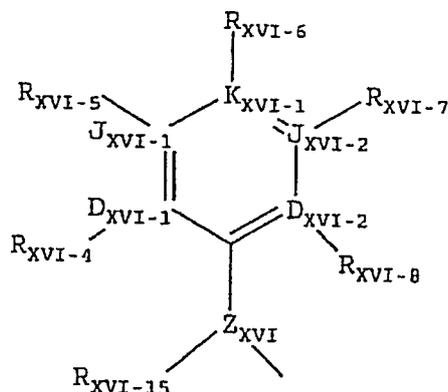


Formel XVI

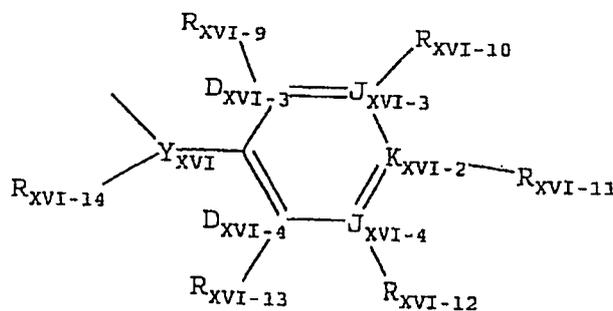
und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin:  
 $n_{XV}$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt von 1 bis 4;

$X_{XIV}$  Oxy ist;

$R_{XVI-1}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxymethyl und Halogenalkenyloxymethyl, mit der Maßgabe, dass  $R_{XVI-1}$  einen höheren Rang im stereochemischen System von Cahn, Ingold, Prelog hat als sowohl  $R_{XVI-2}$  als auch  $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ , wobei  $A_{XVI}$  die Formel XVI-(II) hat und  $Q$  die Formel XVI-(III) hat;



XVI-II



XVI-III

[0105]  $R_{XVI-16}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Alkyl, Acyl, Aroyl, Heteroaroyl, Trialkylsilyl und einem Spacer, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung und einer linearen Spacer-Gruppierung mit einer Kettenlänge von 1 bis 4 Atomen, verbunden mit dem Bindungspunkt jedes aromatischen Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $R_{XVI-4}$ ,  $R_{XVI-8}$ ,  $R_{XVI-9}$  und  $R_{XVI-13}$ , unter Bildung eines Heterocyclrings mit 5 bis 10 zusammenhängenden Gliedern;

$D_{XVI-1}$ ,  $D_{XVI-2}$ ,  $J_{XVI-1}$ ,  $J_{XVI-2}$  und  $K_{XVI-1}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C, N, O, S und einer kovalenten Bindung, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines von  $D_{XVI-1}$ ,  $D_{XVI-2}$ ,  $J_{XVI-1}$ ,  $J_{XVI-2}$  und  $K_{XVI-1}$  eine kovalente Bindung ist, nicht mehr als eines von  $D_{XVI-1}$ ,  $D_{XVI-2}$ ,  $J_{XVI-1}$ ,  $J_{XVI-2}$  und  $K_{XVI-1}$  O ist, nicht mehr als eines von  $D_{XVI-1}$ ,  $D_{XVI-2}$ ,  $J_{XVI-1}$ ,  $J_{XVI-2}$  und  $K_{XVI-1}$  S ist, eines von  $D_{XVI-1}$ ,  $D_{XVI-2}$ ,  $J_{XVI-1}$ ,  $J_{XVI-2}$  und  $K_{XVI-1}$  eine kovalente Bindung sein muss, wenn zwei von  $D_{XVI-1}$ ,  $D_{XVI-2}$ ,  $J_{XVI-1}$ ,  $J_{XVI-2}$  und  $K_{XVI-1}$  O und S sind, und nicht mehr als vier von  $D_{XVI-1}$ ,  $D_{XVI-2}$ ,  $J_{XVI-1}$ ,  $J_{XVI-2}$  und  $K_{XVI-1}$  N sind;

$D_{XVI-3}$ ,  $D_{XVI-4}$ ,  $J_{XVI-3}$ ,  $J_{XVI-4}$  und  $K_{XVI-2}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C, N, O, S und einer kovalenten Bindung, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines eine kovalente Bindung ist, nicht mehr als eines von  $D_{XVI-3}$ ,  $D_{XVI-4}$ ,  $J_{XVI-3}$ ,  $J_{XVI-4}$  und  $K_{XVI-2}$  O ist, nicht mehr als eines von  $D_{XVI-3}$ ,  $D_{XVI-4}$ ,  $J_{XVI-3}$ ,  $J_{XVI-4}$  und  $K_{XVI-2}$  S ist, nicht mehr als zwei von  $D_{XVI-3}$ ,  $D_{XVI-4}$ ,  $J_{XVI-3}$ ,  $J_{XVI-4}$  und  $K_{XVI-2}$  O und S sind, eines von  $D_{XVI-3}$ ,  $D_{XVI-4}$ ,  $J_{XVI-3}$ ,  $J_{XVI-4}$  und  $K_{XVI-2}$  eine kovalente Bindung sein muss, wenn zwei von  $D_{XVI-3}$ ,  $D_{XVI-4}$ ,  $J_{XVI-3}$ ,  $J_{XVI-4}$  und  $K_{XVI-2}$  O und S sind, und nicht mehr als vier von  $D_{XVI-3}$ ,  $D_{XVI-4}$ ,  $J_{XVI-3}$ ,  $J_{XVI-4}$  und  $K_{XVI-2}$  N sind;

$R_{XVI-2}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Aryl, Aralkyl, Alkyl, Alkenyl, Alkenyloxy, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogencycloalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Halogencycloalkoxy, Halogencycloalkoxyalkyl, Perhalogenaryl, Perhalogenaralkyl, Perhalogenaryloxyalkyl, Heteroaryl, Dicyanoalkyl und Carboalkoxycyanoalkyl, mit der Maßgabe, dass  $R_{XVI-2}$  einen niedrigeren Rang im Cahn, Ingold, Prelog-System hat als sowohl  $R_{XVI-1}$  als auch  $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XIV})Q_{XIV}$ ;

$R_{XVI-3}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Hydroxy, Cyano, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxy, Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryl, Alkenyloxyalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboxamid und Carboxamidoalkyl, mit den Maßgaben, dass  $(CH_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$  einen niedrigeren Rang im stereochemischen System von Cahn, Ingold, Prelog hat als  $R_{XVI-1}$  und einen höheren Rang im stereochemischen System von Cahn, Ingold, Prelog als  $R_{XVI-2}$  hat;

$Y_{XVI}$  ausgewählt ist aus einer Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung,  $(C(R_{XVI-14})_2)_q$ , worin  $q$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 1 und 2, und  $(CH(R_{XVI-14}))_g-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-14}))_p$ , worin  $g$  und  $p$  ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 und 1;

$R_{XVI-14}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Hydroxy, Cyano, Hydroxyalkyl, Acyl, Alkoxy, Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxyalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Carboalkoxy, Carboxamid und Carboxamidoalkyl;

$Z_{XVI}$  ausgewählt ist aus einer Gruppe, bestehend aus einer kovalenten Einfachbindung,  $(C(R_{XVI-15})_2)_q$ , worin  $q$  eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 1 und 2, und  $(CH(R_{XVI-15}))_j-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-15}))_k$ , worin  $j$  und  $k$  ganze Zahlen sind, unabhängig ausgewählt aus 0 und 1;

$W_{XVI}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus 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)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>N( $R_{XVI-14}$ ), ( $R_{XVI-14}$ )NS(O)<sub>2</sub> und N( $R_{XVI-14}$ ), mit der Maßgabe, dass  $R_{XVI-14}$  nicht Cyano ist;

$R_{XVI-15}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Cyano, Hydroxyalkyl, Acyl, Alkoxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxyalkyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxy, Halogenalkoxyalkyl, Halogenalkenyloxyalkyl, Monocarboalkoxyalkyl, Monocyanoalkyl, Dicyanoalkyl, Carboalkoxycyanoalkyl, Carboalkoxy, Carboxamid und Carboxamidoalkyl;

$R_{XVI-4}$ ,  $R_{XVI-5}$ ,  $R_{XVI-6}$ ,  $R_{XVI-7}$ ,  $R_{XVI-8}$ ,  $R_{XVI-9}$ ,  $R_{XVI-10}$ ,  $R_{XVI-11}$ ,  $R_{XVI-12}$  und  $R_{XVI-13}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Carboxy, Heteroaralkylthio, Heteroaralkoxy, Cycloalkylamino, Acylalkyl, Acylalkoxy, Aroylalkoxy, Heterocyclyloxy, Aralkylaryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Heterocyclyl, Perhalogenaralkyl, Aralkylsulfonyl, Aralkylsulfonylalkyl, Aralkylsulfanyl, Aralkylsulfanylalkyl, Halogenencycloalkyl, Halogenencycloalkenyl, Cycloalkylsulfanyl, Cycloalkylsulfanylalkyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Heteroarylamino, N-Heteroarylamino-N-alkylamino, Heteroaralkyl, Heteroarylaminoalkyl, Halogenalkylthio, Alkanoyloxy, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Halogenalkoxyalkyl, Heteroaralkoxy, Cycloalkoxy, Cycloalkenylloxy, Cycloalkoxyalkyl, Cycloalkylalkoxy, Cycloalkenylloxyalkyl, Cycloalkylendioxy, Halogenencycloalkoxy, Halogenencycloalkoxyalkyl, Halogenencycloalkenylloxy, Halogenencycloalkenylloxyalkyl, Hydroxy, Amino, Thio, Nitro, Niederalkylamino, Alkylthio, Alkylthioalkyl, Arylamino, Aralkylamino, Arylthio, Arylthioalkyl, Heteroaralkoxyalkyl, Alkylsulfanyl, Alkylsulfanylalkyl, Arylsulfanylalkyl, Arylsulfonylalkyl, Heteroarylsulfanylalkyl, Heteroarylsulfonylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Halogenalkylsulfanylalkyl, Halogenalkylsulfonylalkyl, Alkylsulfonamido, Alkylaminosulfonyl, Amidosulfonyl, Monoalkylamidosulfonyl, Dialkyl, Amidosulfonyl, Monoarylamidosulfonyl, Arylsulfonamido, Diarylamidosulfonyl, Monoalkylmonoarylamidosulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfonyl, Heteroarylthio, Heteroarylsulfanyl, Heteroarylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heterocyclylthio, Alkanoyl, Alkenoyl, Aroyl, Heteroaroyl, Aralkanoyl, Heteroaralkanoyl, Halogenalkanoyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkenylloxy, Alkenylloxyalkyl, Alkylendioxy, Halogenalkylendioxy, Cycloalkyl, Cycloalkylalkanoyl, Cycloalkenyl, Niedercycloalkylalkyl, Niedercycloalkenylalkyl, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkoxy, Hydroxyhalogenalkyl, Hydroxyaralkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyheteroaralkyl, Halogenalkoxyalkyl, Aryl, Heteroaralkinyl, Aryloxy, Aralkoxy, Aryloxyalkyl, gesättigtem Heterocyclyl, teilweise gesättigtem Heterocyclyl, Heteroaryl, Heteroarylloxy, Heteroarylloxyalkyl, Arylalkenyl, Heteroarylalkenyl, Carboxyalkyl, Carboalkoxy, Alkoxy-carboxamido, Alkylamidocarbonylamido, Arylamidocarbonylamido, Carboalkoxyalkyl, Carboalkoxyalkenyl, Carboaralkoxy, Carboxamido, Carboxamidoalkyl, Cyano, Carbohalogenalkoxy, Phosphono, Phosphonoalkyl, Diaralkoxyphosphono und Diaralkoxyphosphonoalkyl, mit der Maßgabe, dass  $R_{XVI-4}$ ,  $R_{XVI-5}$ ,  $R_{XVI-6}$ ,  $R_{XVI-7}$ ,  $R_{XVI-8}$ ,  $R_{XVI-9}$ ,  $R_{XVI-10}$ ,  $R_{XVI-11}$ ,  $R_{XVI-12}$  und  $R_{XVI-13}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind, um die tetravalente Beschaffenheit des Kohlenstoffs, die trivalente Beschaffenheit des Stickstoffs, die divalente Beschaffenheit des Schwefels und die divalente Beschaffenheit des Sauerstoffs aufrechtzuerhalten;

$R_{XVI-4}$  und  $R_{XVI-5}$ ,  $R_{XVI-5}$  und  $R_{XVI-6}$ ,  $R_{XVI-6}$  und  $R_{XVI-7}$ ,  $R_{XVI-7}$  und  $R_{XVI-8}$ ,  $R_{XVI-9}$  und  $R_{XVI-10}$ ,  $R_{XVI-10}$  und  $R_{XVI-11}$ ,  $R_{XVI-11}$  und  $R_{XVI-12}$  und  $R_{XVI-12}$  und  $R_{XVI-13}$  unabhängig ausgewählt sind, um Spacer-Paare zu bilden, wobei ein Spacer-Paar unter Bildung einer linearen Gruppierung mit 3 bis 6 zusammenhängenden Atomen zusammengenommen wird, wobei die Bindungspunkte der Spacer-Paar-Glieder unter Bildung eines Rings, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Cycloalkenylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem teilweise gesättigten Heterocyclylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern, einem Heteroarylring mit 5 bis 6 zusammenhängenden Gliedern und einem Aryl, verbunden ist, mit den Maßgaben, dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XVI-4}$  und  $R_{XVI-5}$ ,  $R_{XVI-5}$  und  $R_{XVI-6}$ ,  $R_{XVI-6}$  und  $R_{XVI-7}$  und  $R_{XVI-7}$  und  $R_{XVI-8}$  zur gleichen Zeit verwendet wird, und dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XVI-9}$  und  $R_{XVI-10}$ ,  $R_{XVI-10}$  und  $R_{XVI-11}$ ,  $R_{XVI-11}$  und  $R_{XVI-12}$  und  $R_{XVI-12}$  und  $R_{XVI-13}$ , zur gleichen Zeit verwendet werden kann;

$R_{XVI-4}$  und  $R_{XVI-9}$ ,  $R_{XVI-4}$  und  $R_{XVI-13}$ ,  $R_{XVI-8}$  und  $R_{XVI-9}$  und  $R_{XVI-8}$  und  $R_{XVI-13}$  unabhängig ausgewählt sind, um ein Spacer-Paar zu bilden, wobei das Spacer-Paar unter Bildung einer linearen Gruppierung zusammengenommen wird, wobei die lineare Gruppierung einen Ring bildet, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem teilweise gesättigten Heterocyclylring mit 5 bis 8 zusammenhängenden Gliedern und einem Heteroarylring mit 5 bis 6 zusammenhängenden Gliedern, mit der Maßgabe, dass nicht mehr als eines aus der Gruppe, bestehend aus den Spacer-Paaren  $R_{XVI-4}$  und  $R_{XVI-9}$ ,  $R_{XVI-4}$  und  $R_{XVI-13}$ ,  $R_{XVI-8}$  und  $R_{XVI-9}$  und  $R_{XVI-8}$  und  $R_{XVI-13}$  zur gleichen Zeit verwendet wird.

**[0106]** Verbindungen der Formel XVI sind in WO 00/18724 offenbart.

**[0107]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel XVI:

(2R)-3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-pro-

panol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Fluorphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2-Difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2-Trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(3-Trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

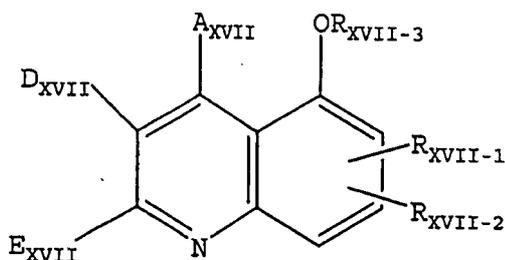
(2R)-3-[[3-(4-Fluorophenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[3-(trifluoromethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[3,5-difluorophenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(Pentafluorethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2-Difluoromethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2-Trifluoromethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Difluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(3-Trifluoromethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl][[3-(pentafluorethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Trifluoromethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2,3-Dichlorophenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Fluorophenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(Heptafluorpropyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[3-(heptafluorpropyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2,3-Dichlorphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Fluorphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-3-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2-Fluor-5-bromphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[2-fluor-5-(trifluor-methyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino,phenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-3-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxyphenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Trifluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Isopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Cyclopropylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-(2-Furyl)phenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2,3-Dichlorophenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Fluorophenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2-Fluor-5-bromophenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-[3-(Pentafluorethyl)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3,5-Dimethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Ethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-t-Butylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(3-Methylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(Phenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-[3-(N,N-Dimethylamino)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(3R)-3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylphenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[[3,5-difluorophenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl][3-[cyclohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
(2R)-3-[[3-(2-Difluormethoxy-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-Trifluormethyl-4-pyridyloxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[3-(3-Difluormethoxyphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol;  
 (2R)-3-[[[3-(3-Trifluormethylthio)phenoxy]phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol; und  
 (2R)-3-[[3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenoxy)phenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol.

**[0108]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus Chinolinen der Formel XVII

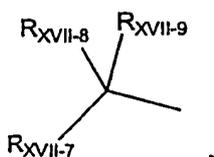


Formel XVII

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin:

$A_{XVII}$  ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, bezeichnet, das gegebenenfalls substituiert ist mit bis zu 5 identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von einem Halogen, Nitro, Hydroxyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy, jeweils enthaltend bis zu 7 Kohlenstoffatome, oder in Form einer Gruppe gemäß der Formel  $-NR_{XVII-4}R_{XVII-5}$ , worin  $R_{XVII-4}$  und  $R_{XVII-5}$  identisch oder verschieden sind und einen Wasserstoff, ein Phenyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, bezeichnen,  
 $D_{XVII}$  ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, bezeichnet, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder einem Rest gemäß der Formel

$R_{XVII-6}-L_{XVII-7}$ ,



oder

$R_{XVII-10}-T_{XVII-11}-V_{XVII-12}-X_{XVII-13}$

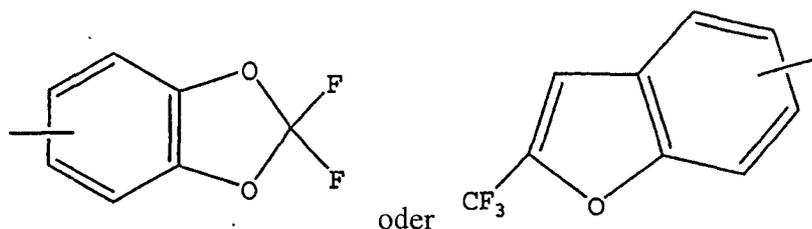
worin

$R_{XVII-6}$ ,  $R_{XVII-7}$ ,  $R_{XVII-10}$  unabhängig voneinander ein Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, oder ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, oder einen fünf- bis siebengliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus, enthaltend bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe von S, N und/oder O, bezeichnen, wobei die Ringe gegebenenfalls substituiert sind, im Fall der Stickstoff-enthaltenden Ringe auch über die N-Funktion, mit bis zu 5 identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von einem Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxyl, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, einem geradkettigen oder verzweigten Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, einem Aryl oder Trifluormethyl-substituierten Aryl, jeweils enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, oder einem gegebenenfalls benzokondensierten aromatischen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus, enthaltend bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe von S, N und/oder O, und/oder in Form einer Gruppe der Formel  $-OR_{XVII-11}$ ,  $-SR_{XVII-12}$ ,  $-SO_2R_{XVII-13}$  oder  $-NR_{XVII-14}R_{XVII-15}$ ;

$R_{XVII-11}$ ,  $R_{XVII-12}$  und  $R_{XVII-13}$  unabhängig voneinander ein Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, bezeichnen, welches wiederum substituiert ist mit bis zu zwei identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von einem Phenyl, Halogen oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome,

$R_{XVII-14}$  und  $R_{XVII-15}$  identisch oder verschieden sind und die für  $R_{XVII-4}$  und  $R_{XVII-5}$  oben angegebene Bedeutung haben, oder

$R_{XVII-65}$  und/oder  $R_{XVII-7}$  einen Rest gemäß der Formel



bezeichnen,

$R_{XVII-8}$  einen Wasserstoff oder Halogen bezeichnet, und

$R_{XVII-9}$  einen Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxyl, Trifluormethoxy, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, oder einen Rest gemäß der Formel  $-NR_{XVII-16}R_{XVII-17}$  bezeichnet;

$R_{XVII-16}$  und  $R_{XVII-17}$  identisch oder verschieden sind und die für  $R_{XVII-4}$  und  $R_{XVII-5}$  oben angegebene Bedeutung haben, oder

$R_{XVII-8}$  und  $R_{XVII-9}$  zusammen einen Rest gemäß der Formel  $=O$  oder  $=NR_{XVII-18}$  bilden;

$R_{XVII-18}$  einen Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl, jeweils enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, bezeichnet,

$L_{XVII}$  eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylkette, jeweils enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome bezeichnet, gegebenenfalls mit bis zu zwei Hydroxylgruppen substituiert;

$T_{XVII}$  und  $X_{XVII}$  identisch oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette, enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bezeichnen; oder

$T_{XVII}$  und  $X_{XVII}$  eine Bindung bezeichnen;

$V_{XVII}$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder  $-NR_{XVII-19}$  bezeichnet;

$R_{XVII-19}$  einen Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 6 Kohlenstoffatome, oder ein Phenyl bezeichnet,

$E_{XVII}$  ein Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 8 Kohlenstoffatome, oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, enthaltend bis zu 8 Kohlenstoffatome, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 8 Kohlenstoffatome, oder einem Hydroxyl, oder ein Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Halogen oder Trifluormethyl, bezeichnet;

$R_{XVII-1}$  und  $R_{XVII-2}$  identisch oder verschieden sind und ein Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 8 Kohlenstoffatome, Wasserstoff, Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, Hydroxy, Cyano, ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder  $NR_{XVII-20}R_{XVII-21}$  bezeichnen;

$R_{XVII-20}$  und  $R_{XVII-21}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen; und/oder

$R_{XVII-1}$  und/oder  $R_{XVII-2}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, Trifluormethoxy, Hydroxy oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Aryl, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls substituiert mit bis zu fünf der gleichen oder von verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen und  $NR_{XVII-22}R_{XVII-23}$ , sind;

$R_{XVII-22}$  und  $R_{XVII-23}$  identisch oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bezeichnen; und/oder

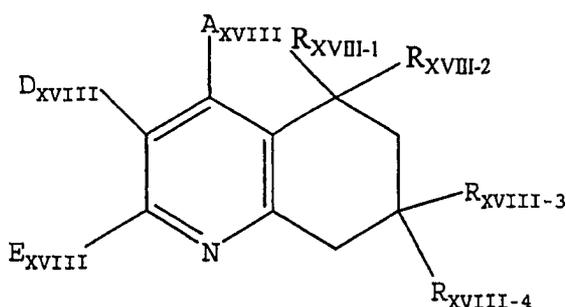
$R_{XVII-1}$  und  $R_{XVII-2}$  zusammengenommen ein geradkettiges oder verzweigtes Alken oder Alkan mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, bilden;

$R_{XVII-3}$  Wasserstoff, ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen, ein Benzoyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy, ein geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 7 Fluoratomen, ein Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxyl, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl, welches wiederum substituiert sein kann mit Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluorphenoxy oder Phenyl oder einem Tetrazol-substituierten Phenyl und/oder einem Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einer Gruppe gemäß der Formel  $-OR_{XVII-24}$ , bezeichnet;

$R_{XVII-24}$  ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist.

**[0109]** Verbindungen der Formel XVII sind in WO 98/39299 offenbart.

**[0110]** Eine andere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen findet, besteht aus 4-Phenyltetrahydrochinolinen der Formel XVIII

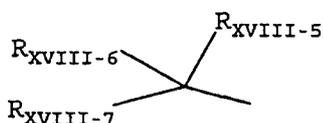


Formel XVIII

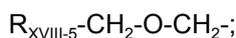
N-Oxiden davon und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin:

A<sub>XVIII</sub> ein Phenyl bezeichnet, gegebenenfalls substituiert mit bis zu zwei identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Halogen, Trifluormethyl oder einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl oder Alkoxy, enthaltend bis zu 3 Kohlenstoffatome;

D<sub>XVIII</sub> die Formel



oder



bezeichnet;

R<sub>XVIII-5</sub> und R<sub>XVIII-6</sub> unter Bildung von =O zusammengenommen werden; oder

R<sub>XVIII-5</sub> Wasserstoff bezeichnet und R<sub>XVIII-6</sub> Halogen oder Wasserstoff bezeichnet; oder

R<sub>XVIII-5</sub> und R<sub>XVIII-6</sub> Wasserstoff bezeichnen;

R<sub>XVIII-7</sub> und R<sub>XVIII-8</sub> identisch oder verschieden sind und Phenyl, Naphthyl, Benzothiazolyl, Chinoliny, Pyrimidyl oder Pyridyl mit bis zu vier identischen oder verschiedenen Substituenten in Form von Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> oder NR<sub>XVIII-9</sub>NR<sub>XVIII-10</sub> bezeichnen;

R<sub>XVIII-9</sub> und R<sub>XVIII-10</sub> identisch oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu drei Kohlenstoffatomen bezeichnen;

E<sub>XVIII</sub> ein Cycloalkyl aus 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl von bis zu acht Kohlenstoffatomen bezeichnet;

R<sub>XVIII-1</sub> Hydroxy bezeichnet;

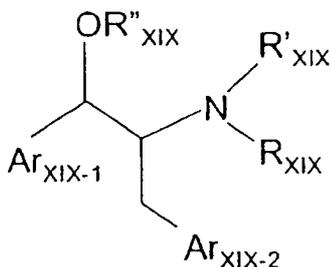
R<sub>XVIII-2</sub> Wasserstoff oder Methyl bezeichnet;

R<sub>XVIII-3</sub> und R<sub>XVIII-4</sub> identisch oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu drei Kohlenstoffatomen bezeichnen; oder

R<sub>XVIII-3</sub> und R<sub>XVIII-4</sub> zusammengenommen ein Alkenylen bilden, aufgebaut aus zwischen zwei und vier Kohlenstoffatomen.

**[0111]** Verbindungen der Formel XVIII sind in WO 99/15504 offenbart.

**[0112]** Eine weitere Klasse von CETP-Inhibitoren, die bei der vorliegenden Erfindung Nutzen finden, besteht aus Aminoethanol-Derivaten der Formel XIX



Formel XIX

und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon, worin:

Ar<sub>XIX-1</sub> eine aromatische Ringgruppe bezeichnet, die eine Substitutionsgruppe enthalten kann;

Ar<sub>XIX-2</sub> eine aromatische Ringgruppe bezeichnet, die eine Substitutionsgruppe enthalten kann;

R<sub>XIX</sub> eine Acylgruppe bezeichnet;

R'<sub>XIX</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Kohlenwasserstoffgruppe bezeichnet, die eine Substitutionsgruppe enthalten kann; und

OR<sub>XIX</sub> eine Hydroxylgruppe bezeichnet, die geschützt sein kann.

**[0113]** Verbindungen der Formel XIX werden in WO 2002/059077 offenbart, wobei die gesamte Offenbarung davon durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

**[0114]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor ausgewählt aus den folgenden Verbindungen der Formel XIX und deren Salzen:

N-[(1RS,2SR)-2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclopenten-1-carboxamid;

4-Fluor-N-((1R,2S)-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-((4-(trifluormethyl)phenyl)methyl)ethyl)-1-naphthalincarboxamid;

N-[(1R,2S)-2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzyl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclopenten-1-carboxamid;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzyl]ethyl]-5,6-dihydronaphthalin-1-carboxamid;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

4-Fluor-N-[(1R,2S)-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzyl]ethyl]naphthalin-1-carboxamid;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[a]cycloocten-1-carboxamid;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropylbenzyl)ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

N-[(1RS,2SR)-2-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-((4-trifluormethyl)phenyl)methyl)ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

N-((2RS,2SR)-2-Hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)-1-((4-(trifluormethyl)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzyl]ethyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

N-((2RS,2SR)-2-Hydroxy-2-(4-phenyloxy)phenyl)-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluorethyl)oxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

N-((1RS,2SR)-2-(4-((4-chlor-3-ethylphenyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluorethyl)oxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

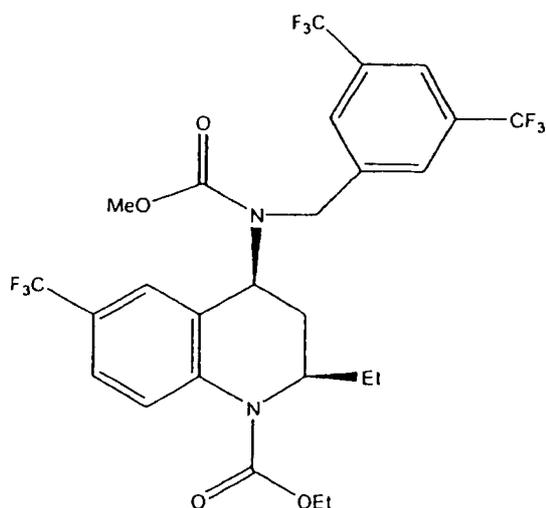
N-((1RS,2SR)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-2-hydroxy-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

N-((1RS,2SR)-2-(6-fluorpyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-((3-((1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl)methyl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[a]cyclohepten-1-carboxamid;

N-[(1RS,2SR)-1-(4-tert.-butylbenzyl)-2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-5-chlor-1-naphthoamid;

4-Fluor-N-((1RS,2SR)-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[(2,2,3,3-tetrafluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl]ethyl)-1-naphthoamid.

**[0115]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der CETP-Inhibitor [2R,4S]-4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester, auch bekannt als Torcetrapib. Torcetrapib wird durch die folgende Formel dargestellt



**[0116]** CETP-Inhibitoren, insbesondere Torcetrapib, und Verfahren zum Herstellen derartiger Verbindungen werden im Detail in den US-Patenten mit den Nummern 6 197 786 und 6 313 142, in den PCT-Anmeldungen mit den Nummern WO 01/40190A1, WO 02/088085A2 und WO 02/088069A2 offenbart. Torcetrapib hat eine ungewöhnlich geringe Löslichkeit in wässrigen Umgebungen, wie der Luminalflüssigkeit des menschlichen GI-Traktes. Die Löslichkeit in Wasser von Torcetrapib ist geringer als etwa 0,04 µg/ml. Torcetrapib muss in dem GI-Trakt in einer Löslichkeits-verbesserten Form präsentiert werden, um eine ausreichenden Wirkstoffkonzentration in dem GI-Trakt zu erreichen, um eine ausreichende Absorption in das Blut zu erreichen, um den gewünschten therapeutischen Effekt auszulösen.

#### FESTE AMORPHE DISPERSIONEN VON CETP-INHIBITOREN

**[0117]** Der CETP-Inhibitor und das die Konzentration erhöhende Polymer werden kombiniert und als feste amorphe Dispersion ausgebildet bzw. dazu geformt. Mit fester amorpher Dispersion ist ein festes Material gemeint, in welchem zumindest ein Teil des CETP-Inhibitors in amorpher Form vorliegt und in dem Polymer dispergiert bzw. verteilt ist. Vorzugsweise ist zumindest ein bedeutender Teil bzw. Hauptteil des CETP-Inhibitors in der festen amorphen Dispersion amorph. Mit "amorph" ist einfach gemeint, dass der CETP-Inhibitor in einem nicht-kristallinen Zustand vorliegt. Wie hierin verwendet, meint der Begriff "ein bedeutender Teil bzw. ein Hauptteil" des CETP-Inhibitors, dass zumindest 60 Gew.-% des Wirkstoffs in der festen amorphen Dispersion in der amorphen Form anstelle der kristallinen Form vorliegen. Vorzugsweise ist der CETP-Inhibitor in der festen amorphen Dispersion im Wesentlichen amorph. Wie hierin verwendet, bedeutet "im Wesentlichen amorph", dass die Menge des CETP-Inhibitors in kristalliner Form etwa 25 Gew.-% nicht überschreitet. Stärker bevorzugt ist der CETP-Inhibitor in der festen amorphen Dispersion "nahezu vollständig amorph", was bedeutet, dass die Menge des CETP-Inhibitors in der kristallinen Form etwa 10 Gew.-% nicht überschreitet. Die Mengen an kristallinem CETP-Inhibitor können mittels Pulver-Röntgendiffraktometrie ("Powder X-Ray Diffraction") (PXRD), Rasterelektronenmikroskop (REM)-Analyse, Differential-Scanning-Kalorimetrie (DSC) oder jeder beliebigen anderen quantitativen Standardmessung gemessen werden.

**[0118]** Die festen Dispersionen können von etwa 1 bis etwa 80 Gew.-% CETP-Inhibitor, in Abhängigkeit von der Dosis des CETP-Inhibitors und der Wirksamkeit des die Konzentration erhöhenden Polymers enthalten. Die Erhöhung der wässrigen CETP-Inhibitor-Konzentrationen und die relative Bioverfügbarkeit sind typischerweise bei geringen CETP-Inhibitor-Spiegeln bzw. -leveln, typischerweise weniger als etwa 25 bis etwa 40 Gew.-%, am besten. Aufgrund der Einschränkungen der Dosierungsformgröße in der Praxis können jedoch höhere CETP-Inhibitor-Level bevorzugt sein und in manchen Fällen gut funktionieren.

**[0119]** Der amorphe CETP-Inhibitor kann innerhalb der festen amorphen Dispersion in relativ reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen als eine feste Lösung des Wirkstoffs mit homogener Verteilung durch das ganze Polymer hindurch oder als eine beliebige Kombination dieser Zustände oder jener Zustände, die zwischen diesen liegen, vorliegen. Die feste amorphe Dispersion ist vorzugsweise im Wesentlichen homogen, so dass der amorphe CETP-Inhibitor so homogen wie möglich innerhalb des gesamten Polymers verteilt bzw. dispergiert ist. Wie hierin verwendet, bedeutet "im Wesentlichen homogen", dass die Fraktion des CETP-Inhibitors, die in relativ reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen innerhalb der festen amorphen Dispersion vorhanden ist, relativ klein ist, in der Größenordnung von weniger als 20 Gew.-%, und vorzugsweise weniger als 10 Gew.-%, der Gesamtmenge des Wirkstoffs. Feste amorphe Dispersionen, die im Wesentlichen homogen sind, sind allgemein physikalisch stabiler und haben verbesserte die Konzentration erhöhende Ei-

genschaften, und somit wiederum eine verbesserte Bioverfügbarkeit in Relation zu nicht-homogenen Dispersionen.

**[0120]** In Fällen, in denen der CETP-Inhibitor und das Polymer Glasübergangstemperaturen aufweisen, die ausreichend weit voneinander entfernt sind (größer als etwa 20°C), kann der Anteil bzw. die Fraktion des Wirkstoffs, der in relativ reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen innerhalb der festen amorphen Dispersion vorhanden ist, durch Bestimmen der Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) der festen amorphen Dispersion bestimmt werden.  $T_g$ , wie hierin verwendet, ist die charakteristische Temperatur, bei der ein glasartiges Material, bei allmählichem bzw. graduellen Erhitzen, eine relativ rasche (z. B. in 10 bis 100 Sekunden) physikalische Veränderung von einem glasartigen Zustand in einen gummiartigen Zustand durchläuft. Die  $T_g$  eines amorphen Materials, wie eines Polymers, Wirkstoffs oder einer Dispersion, kann mittels einiger Techniken, einschließlich mittels eines dynamisch-mechanischen Analysators (DMA), eines Dilatometers, eines dielektrischen Analysators und mittels DSC, gemessen werden. Die genauen Werte, die mittels jeder Technik gemessen werden, können etwas variieren, liegen aber gewöhnlich innerhalb von 10°C bis 30°C voneinander. Wenn die feste amorphe Dispersion eine einzelne  $T_g$  aufweist, beträgt die Menge an CETP-Inhibitor in reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen in der festen amorphen Dispersion allgemein weniger als etwa 10 Gew.-%, was bestätigt, dass die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen homogen ist. Dies steht im Kontrast zu einer einfachen physikalischen Mischung der reinen amorphen Wirkstoffpartikel und der reinen amorphen Polymerpartikel, welche allgemein zwei verschiedene  $T_g$  aufweist, nämlich eine, die diejenige des Wirkstoffs ist, und eine, die diejenige des Polymers ist. Bei einer festen amorphen Dispersion, die zwei verschiedene  $T_g$  aufweist, eine in der Nähe der Wirkstoff- $T_g$  und eine der verbleibenden Wirkstoff-/Polymer-Dispersion, liegt mindestens ein Teil des Wirkstoffs in relativ reinen amorphen Domänen vor. Die Menge an CETP-Inhibitor, die in relativ reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen vorhanden ist, kann bestimmt werden, indem zuerst Kalibrierstandards von im Wesentlichen homogenen Dispersionen hergestellt werden, um die  $T_g$  der festen amorphen Dispersion gegen die Wirkstoffbelastung ("drug loading") in der Dispersion zu bestimmen. Aus diesen Kalibrierdaten und der  $T_g$  der Wirkstoff-/Polymer-Dispersion kann der Anteil bzw. die Fraktion des CETP-Inhibitors in relativ reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen bestimmt werden. Alternativ kann die Menge an CETP-Inhibitor, die in den relativ reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen vorhanden ist, bestimmt werden, indem die Größe der Wärmekapazität für den Übergang in der Nähe der Wirkstoff- $T_g$  mit Kalibrierstandards verglichen wird, welche im Wesentlichen aus einer physikalischen Mischung von amorphem Wirkstoff und Polymer bestehen. In jedem Fall wird eine feste amorphe Dispersion als im Wesentlichen homogen angesehen, wenn der Anteil des CETP-Inhibitors, der in relativ reinen amorphen Wirkstoffdomänen oder -bereichen innerhalb der festen amorphen Dispersion vorhanden ist, weniger als 20 Gew.-%, und vorzugsweise weniger als 10 Gew.-%, der Gesamtmenge an CETP-Inhibitor beträgt.

#### SAURE DIE KONZENTRATION ERHÖHENDE POLYMERE

**[0121]** Die festen amorphen Dispersionen der vorliegenden Erfindung umfassen einen CETP-Inhibitor und ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer. Die sauren die Konzentration erhöhenden Polymere, die zur Verwendung in den festen amorphen Dispersionen geeignet sind, sollten in dem Sinne inert sein, dass sie nicht chemisch mit dem CETP-Inhibitor in einer nachteiligen Weise reagieren. Das Polymer sollte eine Löslichkeit in Wasser von mindestens 0,1 mg/ml über mindestens einen Teil des pH-Bereichs von 1–8 aufweisen.

**[0122]** Mit "saures Polymer" ist ein beliebiges Polymer gemeint, das eine signifikante Anzahl an Säuregruppierungen besitzt. Im Allgemeinen wäre eine signifikante Anzahl an Säuregruppierungen größer als oder gleich etwa 0,1 Milliäquivalente an Säuregruppierungen pro Gramm Polymer. "Säuregruppierungen" schließen jegliche funktionelle Gruppen ein, die hinreichend sauer sind und die im Kontakt mit oder gelöst in Wasser zumindest teilweise ein Wasserstoffkation an Wasser abgeben können und somit die Wasserstoffionenkonzentration erhöhen. Diese Definition schließt jede funktionelle Gruppe oder jeden "Substituenten" ein, wie die Bezeichnung lautet, wenn die funktionelle Gruppe kovalent an ein Polymer gebunden ist, die/der einen  $pK_a$  von weniger als etwa 10 aufweist. Hier wird der Begriff  $pK_a$  in seiner traditionellen Form verwendet, wobei der  $pK_a$  der negative Logarithmus der Säuredissoziationskonstante ("acid ionization constant") ist. Der  $pK_a$  wird durch solche Faktoren, wie Lösungsmittel, Temperatur, Wassergehalt und Ionenstärke der Medien oder der Matrix, in welchen/welcher sich die Säure befindet, beeinflusst werden. Soweit nichts anderes angegeben ist, wird angenommen, dass der  $pK_a$  in destilliertem Wasser bei 25°C gemessen wird. Da im Allgemeinen die Erfindung nützlich ist, je saurer das Polymer ist, ist die Erfindung bevorzugt für Polymere mit funktionellen Gruppen mit  $pK_a$  von weniger als etwa 7, und sogar noch stärker bevorzugt mit  $pK_a$  von weniger als etwa 6. Beispielhafte Klassen von funktionellen Gruppen, die in der obigen Beschreibung eingeschlossen sind, schließen Carbonsäuren, Thiocarbonsäuren, Phosphate, phenolische Gruppen und Sulfonate ein. Derartige funktionelle Gruppen können die Primärstruktur des Polymers darstellen, wie bei Polyacrylsäure, aber allgemeiner sind sie kovalent mit

dem Gerüst des Stammpolymers verbunden und werden daher als "Substituenten" bezeichnet.

**[0123]** Es ist bevorzugt, dass das die Konzentration erhöhende Polymer von seiner Beschaffenheit her "amphiphil" ist, was bedeutet, dass das Polymer hydrophobe und hydrophile Anteile aufweist. Amphiphile Polymere werden bevorzugt, weil davon ausgegangen wird, dass derartige Polymere dazu neigen, starke Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff aufzuweisen und die Bildung verschiedener Typen von Polymer/Wirkstoff-Anordnungen bzw. -Aggregaten ("polymer/drug assemblies") in der Lösung fördern können. Eine besonders bevorzugte Klasse amphiphiler Polymere sind jene, die ionisierbar sind, wobei die ionisierbaren Teile derartiger Polymere, wenn sie ionisiert sind bzw. Ionen bilden können („ionisable“), mindestens einen Teil der hydrophilen Anteile des Polymers darstellen. Ohne den Wunsch, durch eine spezielle Theorie gebunden zu sein, können derartige Polymer/Wirkstoff-Anordnungen z. B. hydrophobe Wirkstoffcluster umfassen, die von dem die Konzentration erhöhenden Polymer umgeben sind, wobei die hydrophoben Bereiche des Polymers nach innen auf den Wirkstoff gerichtet sind und die hydrophilen Bereiche des Polymers nach außen auf die wässrige Umgebung gerichtet sind. Alternativ können in Abhängigkeit von der speziellen chemischen Beschaffenheit des Wirkstoffs die ionisierten funktionellen Gruppen des Polymers z. B. über Ionenpaarung oder Wasserstoffbrückenbindungen mit den ionischen oder polaren Gruppen des Wirkstoffs assoziieren. Im Fall von ionisierbaren Polymeren würden die hydrophilen Bereiche des Polymers die ionisierten funktionellen Gruppen einschließen. Zusätzlich kann die Abstoßung der gleichartigen Ladungen der ionisierten Gruppen derartiger Polymere (in dem Fall, dass das Polymer ionisierbar ist) dazu dienen, die Größe der Polymer/Wirkstoff-Anordnungen bzw. -Aggregate auf den Nanometer- oder Submikrometer-Maßstab zu beschränken. Derartige Wirkstoff/die Konzentration erhöhendes Polymer-Anordnungen in Lösung können leicht geladenen polymeren Micellen-artigen Strukturen ähneln. Ungeachtet des Wirkungsmechanismus beobachteten die Erfinder in jedem Fall, dass derartige amphiphile Polymere, insbesondere ionisierbare Cellulose-basierte Polymere, wie jene, die untenstehend aufgelistet sind, derart Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff zeigten, dass eine höhere Wirkstoffkonzentration in einer wässrigen Anwendungsumgebung aufrechterhalten wurde.

**[0124]** Eine Klasse saurer die Konzentration erhöhender Polymere, die zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfasst ionisierbare, nicht-Cellulose-basierte Polymere. Beispielhafte Polymere schließen Folgendes ein: Carbonsäure-funktionalisierte Vinylpolymere, wie die Carbonsäure-funktionalisierten Polymethacrylate und die Carbonsäure-funktionalisierten Polyacrylate, wie die EUDRAGIT®-Reihen, hergestellt von Rohm Tech Inc., Malden, Massachusetts; Proteine, wie Gelatine und Albumin; und Carbonsäure-funktionalisierte Stärken, wie Stärkeglykolat.

**[0125]** Nicht-Cellulose-basierte Polymere, die amphiphil sind, sind Copolymere eines relativ hydrophilen und eines relativ hydrophoben Monomers. Beispiele schließen Acrylat- und Methacrylat-Copolymere ein. Beispiele handelsüblicher Qualitäten derartiger Copolymere schließen die EUDRAGIT®-Reihen ein, welche Copolymere von Methacrylaten und Acrylaten sind.

**[0126]** Eine bevorzugte Klasse von Polymeren umfasst saure ionisierbare Cellulose-basierte Polymere mit mindestens einem Ester- und/oder Ether-verknüpften Substituenten, bei welcher das Polymer einen Substitutionsgrad von mindestens 0,05 für jeden Substituenten aufweist. Es sollte angemerkt werden, dass bei der hierin verwendeten Polymernomenklatur Ether-verknüpfte Substituenten vor "Cellulose" als der Gruppierung, die an die Ethergruppe gebunden ist, zitiert werden; z. B. hat "Ethylbenzoesäurecellulose" Ethoxybenzoesäure-Substituenten. In analoger Weise werden Ester-verknüpfte Substituenten nach "Cellulose" als Carboxylat zitiert; z. B. weist "Cellulosephthalat" eine Carbonsäure jeder Phthalatgruppierung in Ester-Verknüpfung mit dem Polymer und die andere Carbonsäure, nicht-umgesetzt, auf.

**[0127]** Es sollte auch angemerkt werden, dass eine Polymerbezeichnung, wie "Celluloseacetatphthalat" (CAP) sich auf ein beliebiges (Mitglied) der Familie von Cellulosepolymeren bezieht, die Acetat- und Phthalatgruppen, gebunden über Esterverknüpfungen, bei einem signifikanten Anteil der Hydroxylgruppen des Cellulose-basierten Polymers aufweisen. Allgemein kann der Substitutionsgrad jeder Substituentengruppe von 0,05 bis 2,9 reichen, solange die anderen Kriterien des Polymers erfüllt werden. "Substitutionsgrad" bezieht sich auf die durchschnittliche Anzahl der drei Hydroxylgruppen pro Saccharidwiederholungseinheit bei der Cellulosekette, die substituiert wurden. Wenn z. B. alle der Hydroxylgruppen an der Cellulosekette Phthalat-substituiert wurden, beträgt der Phthalat-Substitutionsgrad 3. Ebenfalls eingeschlossen innerhalb jedes Polymerfamilien-Typs sind Cellulose-basierte Polymere, die zusätzliche Substituenten aufweisen, die in relativ geringen Mengen, welche die Leistung bzw. Performance des Polymers nicht wesentlich verändern, hinzugefügt wurden.

**[0128]** Amphiphile Cellulose-basierte (Polymere) umfassen Polymere, in denen das Cellulose-basierte

Stammpolymer sowohl hydrophile als auch hydrophobe Substituenten aufweist. Hydrophobe Substituenten können im Wesentlichen jeder Substituent sein, der, bei Substitution in einem genügend hohen Level oder Substitutionsgrad, das Cellulose-basierte Polymer im Wesentlichen unlöslich in Wasser machen kann. Beispiele hydrophober Substituenten schließen Ether-verknüpfte Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl etc., oder Ester-verknüpfte Alkylgruppen, wie Acetat, Propionat, Butyrat etc., und Ether- und/oder Ester-verknüpfte Arylgruppen, wie Phenyl, Benzoat oder Phenylat, ein. Hydrophile Bereiche des Polymers können entweder jene Teile sein, die relativ unsubstituiert sind, da die unsubstituierten Hydroxylgruppen selbst relativ hydrophil sind, oder jene Bereiche, die mit hydrophilen Substituenten substituiert sind. Hydrophile Substituenten schließen Ether- oder Ester-verknüpfte nicht-ionisierbare Gruppen, wie die Hydroxyalkylsubstituenten Hydroxyethyl, Hydropropyl, und die Alkylethergruppen, wie Ethoxyethoxy oder Methoxyethoxy, ein. Besonders bevorzugte hydrophile Substituenten sind jene, die Ether- oder Ester-verknüpfte ionisierbare Gruppen, wie Carbonsäuren, Thiocarbonsäuren, substituierte Phenoxygruppen, Amine, Phosphate oder Sulfonate, sind.

**[0129]** Eine besonders bevorzugte Klasse von sauren Cellulose-basierten Polymeren umfasst Polymere, die bei physiologisch relevantem pH zumindest teilweise ionisierbar sind und mindestens einen ionisierbaren Substituenten einschließen, welcher entweder Ether-verknüpft oder Ester-verknüpft sein kann. Exemplarische Ether-verknüpfte ionisierbare Substituenten schließen Folgendes ein: Carbonsäuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Alkoxybenzoesäuren, wie Ethoxybenzoesäure oder Propoxybenzoesäure, die verschiedenen Isomere von Alkoxyphthalsäure, wie Ethoxyphthalsäure und Ethoxyisophthalsäure, die verschiedenen Isomere von Alkoxynicotinsäure, wie Ethoxynicotinsäure, und die verschiedenen Isomere von Picolinsäure, wie Ethoxypicolinsäure etc., Thiocarbonsäuren, wie Thioessigsäure, substituierte Phenoxygruppen, wie Hydroxyphenoxy etc., Phosphate, wie Phosphatethoxy, und Sulfonate, wie Sulfonatethoxy. Beispielhafte Ester-verknüpfte ionisierbare Substituenten schließen Folgendes ein: Carbonsäuren, wie Succinat, Citrat, Phthalat, Terephthalat, Isophthalat, Trimellitat und die verschiedenen Isomere von Pyridindicarbonsäure etc., Thiocarbonsäuren, wie Thiosuccinat, substituierte Phenoxygruppen, wie Aminosalicylsäure, Phosphate, wie Acetylphosphat, und Sulfonate, wie Acetylsulfonat. Um ebenfalls die erforderliche Löslichkeit in Wasser aufzuweisen, ist es für aromatisch-substituierte Polymere wünschenswert, dass ausreichend hydrophile Gruppen, wie Hydroxypropyl oder Carbonsäure-funktionelle Gruppen, an das Polymer gebunden sind, um das Polymer bei pH-Werten, bei welchen jegliche ionisierbare Gruppen ionisiert werden, wasserlöslich zu machen. In einigen Fällen kann der aromatische Substituent selbst ionisierbar sein, wie bei Phthalat- oder Trimellitat-Substituenten.

**[0130]** Das Polymer kann auch neutrale oder nicht-ionisierbare Substituenten enthalten, welche entweder Ether-verknüpft oder Ester-verknüpft sein können. Exemplarische Ether-verknüpfte, nicht-ionisierbare Substituenten schließen Folgendes ein: Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl etc., Hydroxyalkylgruppen, wie Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl etc., und Arylgruppen, wie Phenyl. Exemplarische Ester-verknüpfte, nicht-ionisierbare Substituenten schließen Folgendes ein: Alkylgruppen, wie Acetat, Propionat, Butyrat etc., und Arylgruppen, wie Phenylat. Wenn jedoch Arylgruppen eingeschlossen sind, kann es erforderlich sein, dass das Polymer eine ausreichende Menge eines hydrophilen Substituenten einschließt, so dass das Polymer zumindest etwas Löslichkeit in Wasser bei einem beliebigen physiologisch relevanten pH von 1 bis 8 aufweist.

**[0131]** Exemplarische Cellulose-basierte Polymere, die bei physiologisch relevanten pH(-Werten) zumindest teilweise ionisiert sind, schließen Folgendes ein: Hydroxypropylmethylcellulose, Acetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosesuccinat, Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxyethylmethylcellulosesuccinat, Hydroxyethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxyethylmethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxyethylmethylcelluloseacetatphthalat, Carboxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethylcarboxymethylcellulose, Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Methylcelluloseacetatphthalat, Ethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosesuccinatphthalat, Cellulosepropionatphthalat, Hydroxypropylcellulosebutyratphthalat, Celluloseacetatrimellitat, Methylcelluloseacetatrimellitat, Ethylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylcelluloseacetatrimellitatsuccinat, Cellulosepropionatrimellitat, Cellulosebutyratrimellitat, Celluloseacetaterephthalat, Celluloseacetatisophthalat, Celluloseacetatpyridindicarboxylat, Salicylsäurecelluloseacetat, Hydroxypropylsalicylsäurecelluloseacetat, Ethylbenzoesäurecelluloseacetat, Hydroxypropylethylbenzoesäurecelluloseacetat, Ethylphthalsäurecelluloseacetat, Ethylnicotinsäurecelluloseacetat und Ethylpicolinsäurecelluloseacetat.

**[0132]** Exemplarische saure Cellulose-basierte Polymere, die die Definition von amphiphil, nämlich mit hydrophilen und hydrophoben Bereichen, erfüllen, schließen Polymere, wie Celluloseacetatphthalat und Cellulose-

acetatrimellitat, ein, bei welchen die Cellulose-basierten Wiederholungseinheiten, die einen oder mehrere Acetat-Substituenten aufweisen, in Relation zu jenen, die keine Acetat-Substituenten aufweisen oder einen oder mehrere ionisierte/n Phthalat- oder Trimellitat-Substituenten aufweisen, hydrophob sind.

**[0133]** Eine besonders wünschenswerte Untergruppe von Cellulose-basierten sauren Polymeren sind jene, die sowohl einen Carbonsäure-funktionellen aromatischen Substituenten als auch einen Alkylat-Substituenten besitzen, und somit amphiphil sind. Exemplarische Polymere schließen Celluloseacetatphthalat, Methylcelluloseacetatphthalat, Ethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalatsuccinat, Cellulosepropionatphthalat, Hydroxypropylcellulosebutyratphthalat, Celluloseacetatrimellitat, Methylcelluloseacetatrimellitat, Ethylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylcelluloseacetatrimellitatsuccinat, Cellulosepropionatrimellitat, Cellulosebutyratrimellitat, Celluloseacetaterephthalat, Celluloseacetatisophthalat, Celluloseacetatpyridindicarboxylat, Salicylsäurecelluloseacetat, Hydroxypropylsalicylsäurecelluloseacetat, Ethylbenzoesäurecelluloseacetat, Hydroxypropylethylbenzoesäurecelluloseacetat, Ethylphthalsäurecelluloseacetat, Ethylnicotinsäurecelluloseacetat und Ethylpicolinsäurecelluloseacetat ein.

**[0134]** Eine weitere besonders wünschenswerte Untergruppe von amphiphilen Cellulose-basierten sauren Polymeren sind jene, die einen nicht-aromatischen Carboxylat-Substituenten besitzen. Beispielhafte Polymere schließen Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosuccinat, Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxyethylmethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxyethylmethylcellulosuccinat, Hydroxyethylcelluloseacetatsuccinat und Carboxymethylethylcellulose ein.

**[0135]** Bezüglich dieser Cellulose-basierten Polymere, die bei physiologisch relevanten pH(-Werten) zumindest teilweise ionisiert sind, stellten die Erfinder fest, dass die Folgenden am stärksten zu bevorzugen sind: Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatrimellitat und Carboxymethylethylcellulose. Das am stärksten bevorzugte ist Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS).

**[0136]** Obwohl spezifische Polymere als geeignet zur Verwendung in den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung diskutiert wurden, können auch Gemische derartiger Polymere geeignet sein. Somit soll der Begriff "die Konzentration erhöhendes Polymer" Gemische von Polymeren zusätzlich zu einer einzelnen Spezies des Polymers einschließen.

**[0137]** Die Menge des die Konzentration erhöhenden Polymers in Relation zur Menge des CETP-Inhibitors, die in den festen Wirkstoffdispersionen vorhanden ist, hängt von dem Wirkstoff und dem die Konzentration erhöhenden Polymer ab und kann von einem Wirkstoff-zu-Polymer-Gewichtsverhältnis von 0,01 bis 5 oder von etwa 1 bis etwa 80 Gew.-% Wirkstoff breit variieren. In den meisten Fällen, außer wenn die CETP-Inhibitor-Dosis ziemlich gering ist, z. B. 25 mg oder weniger, ist es jedoch bevorzugt, dass das Wirkstoff-zu-Polymer-Verhältnis größer als 0,05 und geringer als 2,5 (von etwa 5 bis etwa 70 Gew.-% Wirkstoff) ist, und häufig wird die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration oder der relativen Bioverfügbarkeit bei Wirkstoff-zu-Polymer-Verhältnissen von 1 (etwa 50 Gew.-% Wirkstoff) oder weniger oder bei manchen Wirkstoffen sogar bei 0,2 (etwa 17 Gew.-% Wirkstoff) oder weniger beobachtet. In Fällen, in denen die Wirkstoffdosis etwa 25 mg oder weniger beträgt, kann das Wirkstoff-zu-Polymer-Gewichtsverhältnis signifikant geringer als 0,05 sein. Im Allgemeinen erhöhen sich die Erhöhungen der Wirkstoffkonzentration oder der relativen Bioverfügbarkeit ungeachtet der Dosis mit abnehmendem Wirkstoff-zu-Polymer-Gewichtsverhältnis. Aufgrund der Einschränkungen in der Praxis, nämlich das Geringhalten der Gesamtmasse einer Dosierungsform, ist es jedoch häufig wünschenswert, ein relativ hohes Wirkstoff-zu-Polymer-Verhältnis zu verwenden, solange zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Das maximale Wirkstoff:Polymer-Verhältnis, das zufriedenstellende Ergebnisse ergibt, variiert von Wirkstoff zu Wirkstoff und wird am besten in den unten beschriebenen In-vitro- und/oder In-vivo-Auflösungstests bestimmt.

## KONZENTRATIONSERHÖHUNG

**[0138]** Das in der festen amorphen Dispersion verwendete Polymer ist ein "die Konzentration erhöhendes Polymer", was bedeutet, dass es zumindest eine, und vorzugsweise beide, der folgenden Bedingungen erfüllt. Die erste Bedingung ist, dass das die Konzentration erhöhende Polymer die maximale Wirkstoffkonzentration ("maximum drug concentration") (MDC) des CETP-Inhibitors in der Anwendungsumgebung in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung, bestehend aus einer äquivalenten Menge des undispergierten CETP-Inhibitors, aber ohne Polymer, erhöht. D. h., sobald die Zusammensetzung in eine Anwendungsumgebung einge-

bracht wird, erhöht das Polymer die wässrige Konzentration des CETP-Inhibitors in Relation zu der Kontrollzusammensetzung. Es soll verstanden werden, dass die Kontrollzusammensetzung frei von Solubilisierungsmitteln oder anderen Komponenten ist, welche die Löslichkeit des CETP-Inhibitors erheblich beeinflussen würden, und dass der CETP-Inhibitor in der Kontrollzusammensetzung in fester Form vorliegt. Die Kontrollzusammensetzung ist bestimmungsgemäß bzw. herkömmlicherweise die undispergierte oder kristalline Form des CETP-Inhibitors allein. Vorzugsweise erhöht das Polymer die MDC des CETP-Inhibitors in wässriger Lösung um mindestens das 1,25-Fache in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung, stärker bevorzugt um mindestens das 2-Fache, und am stärksten bevorzugt um mindestens das 3-Fache. Überraschenderweise kann das Polymer extrem große Erhöhungen bei der wässrigen Konzentration erreichen. In einigen Fällen beträgt die MDC des CETP-Inhibitors, die durch die feste Zusammensetzung bereitgestellt wird, mindestens das 10-Fache, mindestens das 50-Fache, mindestens das 200-Fache, mindestens das 500-Fache bis zu mehr als das 1000-Fache der Gleichgewichtskonzentration, die durch die Kontrolle bereitgestellt wird.

**[0139]** Die zweite Bedingung ist, dass das die Konzentration erhöhende Polymer die Fläche unter der Konzentration-in-der-Anwendungsumgebung-gegen-Zeit-Kurve (AUC) des CETP-Inhibitors in der Anwendungsumgebung in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung, bestehend aus dem undispergierten CETP-Inhibitor, aber ohne Polymer, erhöht. (Die Berechnung einer AUC ist eine gut bekannte Vorgehensweise in dem pharmazeutischen Fachgebiet und wird z. B. in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics", ACS Monograph 185 (1986), beschrieben). Spezieller stellt die Zusammensetzung, umfassend den CETP-Inhibitor und das die Konzentration erhöhende Polymer, in der Anwendungsumgebung eine AUC für eine beliebige 90-minütige Dauer bei von etwa 0 bis etwa 270 Minuten nach dem Einbringen in die Anwendungsumgebung bereit, die mindestens das 1,25-Fache derjenigen der oben beschriebenen Kontrollzusammensetzung beträgt. Vorzugsweise beträgt die AUC in der Anwendungsumgebung, die durch die Zusammensetzung bereitgestellt wird, mindestens das 2-Fache, stärker bevorzugt mindestens das 3-Fache, derjenigen der Kontrollzusammensetzung. Für einige CETP-Inhibitoren können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung einen AUC-Wert bereitstellen, der mindestens das 5-Fache, mindestens das 25-Fache, mindestens das 100-Fache, und sogar mehr als das 200-Fache, derjenigen einer Kontrollzusammensetzung, wie oben beschrieben, beträgt.

**[0140]** Wie zuvor erwähnt, kann eine "Anwendungsumgebung" entweder die In-vivo-Umgebung, wie der GI-Trakt eines Tieres, insbesondere eines Menschen, oder die In-vitro-Umgebung einer Testlösung, wie Phosphat-gepufferte Salz (PBS)-Lösung oder Nüchtern-Duodenum-Modell (MFD)-Lösung, sein.

**[0141]** Die Konzentrationserhöhung kann entweder durch In vivo-Tests oder durch In vitro-Auflösungstests bestimmt werden. Eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung erfüllt die Konzentrationserhöhungskriterien in mindestens einer der obigen Testumgebungen.

**[0142]** In dem Fall, dass die Anwendungsumgebung der GI-Trakt eines Tieres ist, kann die Konzentration des gelösten Wirkstoffs durch ein konventionelles Verfahren, das im Fachgebiet bekannt ist, bestimmt werden. Ein Verfahren ist ein Dekonvolutionsverfahren. In diesem Verfahren wird die Serum- oder Plasma-Wirkstoffkonzentration auf der Ordinate (Y-Achse) gegen die Zeit der Blutprobennahme auf der Abszisse (X-Achse) aufgetragen. Die Daten können dann analysiert werden, um die Wirkstofffreisetzungsraten bzw. -geschwindigkeiten in den GI-Trakt unter Verwendung einer beliebigen konventionellen Analyse, wie der Wagner-Nelson- oder der Loo-Riegelman-Analyse, zu bestimmen. Siehe auch Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics" (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington, D. C., 1986). Die Behandlung der Daten in dieser Weise ergibt ein apparentes In vivo-Wirkstofffreisetzungsprofil. Ein anderes Verfahren besteht darin, den Patienten zu intubieren und periodisch Proben direkt aus dem GI-Trakt zu entnehmen.

**[0143]** Die festen amorphen Dispersionen des CETP-Inhibitors und des die Konzentration erhöhenden Polymers, die in den erfindungsgemäßen Dosierungsformen verwendet werden, stellen eine erhöhte Konzentration des gelösten CETP-Inhibitors in In-vitro-Auflösungstests bereit. Es wurde bestimmt, dass die erhöhte Wirkstoffkonzentration in In-vitro-Auflösungstests in MFD-Lösung oder in PBS-Lösung ein guter Indikator der In-vivo-Performance und der Bioverfügbarkeit ist. Eine geeignete PBS-Lösung ist eine wässrige Lösung, die 20 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 47 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 87 mM NaCl und 0,2 mM KCl, eingestellt auf pH 6,5 mit NaOH, umfasst. Eine geeignete MFD-Lösung ist die gleiche PBS-Lösung, wobei darin auch 7,3 mM Natriumtaurocholat und 1,4 mM 1-Palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholin vorhanden sind. Insbesondere kann bei einer Zusammensetzung, gebildet durch das erfindungsgemäße Verfahren, ein Auflösungstest durchgeführt werden, indem sie zu der MFD- oder PBS-Lösung gegeben wird und indem zur Förderung der Auflösung gerührt oder umgewälzt wird.

**[0144]** Ein In-vitro-Test zur Beurteilung der erhöhten CETP-Inhibitor-Konzentration in wässriger Lösung kann durchgeführt werden, indem (1) unter Rühren bzw. Umwälzen eine ausreichende Menge der Kontrollzusammensetzung, typischerweise der undispergierte CETP-Inhibitor allein, zu dem In-vitro-Testmedium, wie eine MFD- oder eine PBS-Lösung, zugegeben wird, um die Gleichgewichtskonzentration des CETP-Inhibitors zu erreichen; (2) in einem separaten Gefäß unter Rühren bzw. Umwälzen eine ausreichende Menge der Testverbindung (z. B. die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitors und des Polymers) in das gleiche Testmedium derart zugegeben wird, dass, falls sich der gesamte CETP-Inhibitor löste, die theoretische Konzentration des CETP-Inhibitors die Gleichgewichtskonzentration des CETP-Inhibitors um einen Faktor von mindestens 2, und vorzugsweise um einen Faktor von mindestens 10, überschreiten würde; und (3) die gemessene MDC und/oder AUC in Wasser der Testzusammensetzung in dem Testmedium mit der Gleichgewichtskonzentration und/oder mit der AUC der Kontrollzusammensetzung in Wasser verglichen wird. Beim Durchführen eines derartigen Auflösungsstests ist die Menge der verwendeten Testzusammensetzung oder Kontrollzusammensetzung eine Menge, derart, dass, falls sich der gesamte CETP-Inhibitor löste, die CETP-Inhibitor-Konzentration mindestens das 2-Fache, vorzugsweise mindestens das 10-Fache, und am stärksten bevorzugt mindestens das 100-Fache, derjenigen der Gleichgewichtskonzentration betragen würde. Tatsächlich kann es für einige extrem unlösliche CETP-Inhibitoren zur Identifizierung der erzielten MDC erforderlich sein, eine Menge der Testverbindung derart zu verwenden, dass, falls sich der gesamte CETP-Inhibitor löste, die CETP-Inhibitor-Konzentration das 1000-Fache oder sogar mehr derjenigen der Gleichgewichtskonzentration des CETP-Inhibitors betragen würde.

**[0145]** Die Konzentration des gelösten CETP-Inhibitors wird typischerweise als Funktion der Zeit durch Probenahme aus dem Testmedium und Auftragen der CETP-Inhibitor-Konzentration in dem Testmedium gegen die Zeit gemessen, so dass die MDC ermittelt werden kann. Als MDC wird der Maximalwert des gelösten CETP-Inhibitors genommen, der über die Dauer des Tests gemessen wurde. Die AUC im Wasser wird berechnet, indem die Konzentration-gegen-Zeit-Kurve über eine beliebige 90-minütige Zeitdauer zwischen der Zeit des Einbringens der Zusammensetzung in die wässrige Anwendungsumgebung (wenn die Zeit gleich null ist) und 270 Minuten nach dem Einbringen in die Anwendungsumgebung (wenn die Zeit gleich 270 Minuten ist) integriert wird. Wenn die Zusammensetzung ihre MDC rasch erreicht, etwa in weniger als etwa 30 Minuten, reicht das verwendete Zeitintervall zur Berechnung der AUC typischerweise von Zeit gleich null bis Zeit gleich 90 Minuten. Wenn jedoch die AUC einer Zusammensetzung über eine oben beschriebene beliebige 90-minütige Zeitdauer das Kriterium dieser Erfindung erfüllt, dann wird die gebildete Zusammensetzung als innerhalb des Rahmens dieser Erfindung liegend angesehen.

**[0146]** Um große Wirkstoffpartikel ("drug particulates") zu vermeiden, welche eine fehlerhafte Bestimmung ergeben würden, wird die Testlösung entweder filtriert oder zentrifugiert. Als "gelöster Wirkstoff" wird typischerweise das Material genommen, das entweder einen 0,45 µm-Spritzenfilter passiert oder alternativ das Material, das nach der Zentrifugation in dem Überstand verbleibt. Die Filtration kann unter Verwendung eines 0,45 µm-Polyvinylidendifluorid-Spritzenfilters, 13 mm, vertrieben von Scientific Resources unter der Marke TITAN<sup>®</sup>, durchgeführt werden. Eine Zentrifugation wird typischerweise in einem Mikrozentrifugenröhrchen aus Polypropylen durch Zentrifugieren bei 13000 G für 60 Sekunden durchgeführt. Andere ähnliche Filtrations- oder Zentrifugationsverfahren können eingesetzt werden, und zweckmäßige Ergebnisse können erhalten werden. Z. B. kann die Verwendung anderer Mikrofiltertypen Werte ergeben, die etwas höher oder geringer ( $\pm 10$ –40%) als jene sind, die mit dem oben beschriebenen Filter erhalten wurden, aber sie werden noch immer die Identifizierung bevorzugter Dispersionen ermöglichen. Es sollte anerkannt werden, dass diese Definition von "gelöster Wirkstoff" nicht nur monomere solvatisierte Wirkstoffmoleküle umfasst, sondern auch einen breiten Bereich von Spezies, wie Polymer/Wirkstoff-Anordnungen bzw. Aggregate, die Submikrometer-Abmessungen aufweisen, wie Wirkstoffaggregate, Aggregate von Gemischen aus Polymer und Wirkstoff, Micellen, polymere Micellen, kolloidale Partikel oder Nanokristalle, Polymer/Wirkstoff-Komplexe und andere derartige Wirkstoff-enthaltende Spezies, die in dem Filtrat oder Überstand in dem beschriebenen Auflösungsstest vorhanden sind.

**[0147]** In einem anderen separaten Aspekt stellen die festen amorphen Dispersionen, wenn an einen Menschen oder ein anderes Tier in einem nüchternen Zustand oral eine Dosierung abgegeben wird ("dosed"), eine verbesserte Konzentration des gelösten CETP-Inhibitors im Blut in Relation zu der Kontrollzusammensetzung bereit. Die feste amorphe Dispersion erreicht eine höhere maximale Wirkstoffkonzentration ( $C_{max}$ ) des CETP-Inhibitors im Blut (Serum oder Plasma) in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung, bestehend aus einer äquivalenten Menge an kristallinem Wirkstoff in seiner Form mit der geringsten Energie oder der amorphen Form, falls die kristalline Form unbekannt ist. Es soll verstanden werden, dass die Kontrollzusammensetzung frei von Solubilisierungsmitteln oder anderen Komponenten ist, welche die Löslichkeit des CETP-Inhibitors erheblich beeinflussen würden. Vorzugsweise stellt die feste amorphe Dispersion eine  $C_{max}$  des CETP-Inhibitors im Blut bereit, die mindestens das 1,25-Fache derjenigen, die durch die Kontrollzusammensetzung be-

reitgestellt wird, stärker bevorzugt mindestens das 2-Fache, und am stärksten bevorzugt mindestens das 3-Fache, ist.

**[0148]** Alternativ stellen die festen amorphen Dispersionen, wenn an einen Menschen oder ein anderes Tier oral eine Dosierung abgegeben wird, eine AUC bei der CETP-Inhibitorkonzentration im Blut bereit, die mindestens etwa das 1,25-Fache, vorzugsweise mindestens etwa das 2-Fache, vorzugsweise mindestens das etwa 3-Fache, vorzugsweise mindestens das etwa 4-Fache, vorzugsweise mindestens das etwa 6-Fache, vorzugsweise mindestens das 10-Fache, und sogar noch stärker bevorzugt mindestens das etwa 20-Fache, derjenigen beträgt, die beobachtet wird, wenn eine Dosis der Kontrollzusammensetzung, bestehend aus einer äquivalenten Menge an undispergiertem CETP-Inhibitor, abgegeben wird bzw. dosiert wird. Es wird angemerkt, dass über derartige Zusammensetzung auch gesagt werden kann, dass sie eine relative Bioverfügbarkeit von etwa dem 1,25-Fachen bis etwa dem 20-Fachen derjenigen der Kontrollzusammensetzung aufweisen.

**[0149]** Die relative Bioverfügbarkeit von CETP-Inhibitoren in den festen amorphen Dispersionen kann in vivo bei Tieren oder Menschen unter Verwendung konventioneller Verfahren zum Durchführen einer derartigen Bestimmung getestet werden. Ein In-vivo-Test, wie eine Crossover-Studie, kann verwendet werden, um zu bestimmen, ob eine Zusammensetzung des CETP-Inhibitors und des die Konzentration erhöhenden Polymers eine erhöhte relative Bioverfügbarkeit verglichen mit einer Kontrollzusammensetzung, wie oben beschrieben, bereitstellt. In einer In-vitro-Crossover-Studie wird eine Testzusammensetzung einer festen amorphen Dispersion eines CETP-Inhibitors und eines Polymers in einer Dosierung an die Hälfte einer Gruppe von Testsubjekten abgegeben, und nach einer geeigneten Auswaschperiode (z. B. eine Woche) wird denselben Subjekten eine Kontrollzusammensetzung, die aus einer äquivalenten Menge des undispergierten CETP-Inhibitors besteht, als die Testzusammensetzung (aber ohne dass Polymer vorhanden ist) in einer Dosierung abgegeben. An die andere Hälfte der Gruppe wird zuerst die Kontrollzusammensetzung, gefolgt von der Testzusammensetzung, in einer Dosierung abgegeben. Die relative Bioverfügbarkeit wird als die Fläche unter der Blutkonzentration (Serum oder Plasma)-gegen-Zeit-Kurve (AUC), bestimmt für die Testgruppe, geteilt durch die AUC im Blut, bereitgestellt durch die Kontrollzusammensetzung, gemessen. Vorzugsweise wird dieses Test/Kontroll-Verhältnis für jedes Subjekt bestimmt, und anschließend werden die Verhältnisse über alle Subjekte in der Studie gemittelt. In-vivo-Bestimmungen der AUC können durchgeführt werden, indem die Serum- oder Plasmakonzentration des Wirkstoffs auf der Ordinate (Y-Achse) gegen die Zeit auf der Abszisse (X-Achse) aufgetragen wird. Um eine Dosierung zu erleichtern bzw. zu ermöglichen, kann ein Dosierungsvehikel verwendet werden, um die Dosis zu verabreichen. Das Dosierungsvehikel ist vorzugsweise Wasser, aber es kann auch Materialien zum Suspendieren der Test- oder Kontrollzusammensetzung enthalten, vorausgesetzt, dass diese Materialien die Zusammensetzung nicht lösen oder die Wirkstofflöslichkeit in vivo verändern.

## HERSTELLUNG VON DISPERSIONEN

**[0150]** Die festen amorphen Dispersionen des CETP-Inhibitors und des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers können gemäß eines beliebigen konventionellen Verfahrens zum Bilden fester amorpher Dispersionen hergestellt werden, das darin resultiert, dass zumindest ein bedeutender Teil (mindestens 60%) des CETP-Inhibitors sich im amorphen Zustand befindet. Derartige Verfahren schließen mechanische, thermische und Lösungsmittelverfahren ein. Exemplarische mechanische Verfahren schließen Vermahlen und Extrudieren ein; Schmelzverfahren schließen Hochtemperaturfusion ("high temperature fusion"), Lösungsmittel-modifizierte Fusion und Schmelzen-Erstarren-Verfahren ("melt-congeal processes") ein; und Lösungsmittelverfahren schließen Nicht-Lösungsmittel-Präzipitation ("non-solvent precipitation"), Sprühbeschichten und Sprühtrocknen ein. Siehe z. B. die folgenden US-Patente, deren entsprechende Veröffentlichungen hierin durch Bezugnahme eingeschlossen sind: Nrn. 5 456 923 und 5 939 099, welche die Bildung von Dispersionen durch Extrusionsverfahren beschreiben, Nrn. 5 340 591 und 4 673 564, welche die Bildung von Dispersionen durch Vermahlungsverfahren beschreiben, und Nrn. 5 707 646 und 4 894 235, welche die Bildung von Dispersionen durch Schmelzen-Erstarren-Verfahren beschreiben.

**[0151]** Wenn der CETP-Inhibitor einen relativ geringen Schmelzpunkt aufweist, typischerweise geringer als etwa 200°C und vorzugsweise geringer als etwa 150°C, ist die Verwendung eines Schmelzen-Erstarren- oder Schmelzextrusionsverfahrens vorteilhaft. In derartigen Verfahren wird ein geschmolzenes Gemisch, umfassend den CETP-Inhibitor und das die Konzentration erhöhende Polymer, rasch abgekühlt, um das geschmolzene Gemisch unter Bildung einer festen amorphen Dispersion zu verfestigen. Mit "geschmolzenes Gemisch" ist gemeint, dass das Gemisch, umfassend den CETP-Inhibitor und das die Konzentration erhöhende Polymer, ausreichend erhitzt ist, so dass es ausreichend flüssig wird, damit sich der CETP-Inhibitor wesentlich in einem oder mehreren der die Konzentration erhöhenden Polymere und anderen Exzipientien verteilt bzw. darin dispergiert wird. Dies erfordert allgemein, dass das Gemisch auf etwa 10°C oder mehr über dem Schmelzpunkt

des am niedrigsten schmelzenden Exzipiens oder CETP-Inhibitors in der Zusammensetzung erhitzt wird. Der CETP-Inhibitor kann in dem geschmolzenen Gemisch als eine reine Phase, als eine Lösung des CETP-Inhibitors mit homogener Verteilung innerhalb des gesamten geschmolzenen Gemisches oder eine beliebige Kombination dieser Zustände oder jener Zustände, die zwischen diesen liegen, vorliegen. Das geschmolzene Gemisch ist vorzugsweise im Wesentlichen homogen, so dass der CETP-Inhibitor so homogen wie möglich innerhalb des gesamten Gemisches dispergiert bzw. verteilt ist. Wenn die Temperatur des geschmolzenen Gemischs unterhalb des Schmelzpunkts von sowohl dem CETP-Inhibitor als auch dem die Konzentration erhöhenden Polymer liegt, sind die geschmolzenen Exzipientien, das die Konzentration erhöhende Polymer und der CETP-Inhibitor vorzugsweise ausreichend ineinander löslich, so dass sich ein wesentlicher Teil des CETP-Inhibitors in dem die Konzentration erhöhenden Polymer oder den Exzipientien verteilt bzw. darin dispergiert ist. Es ist häufig bevorzugt, dass das Gemisch über den niedrigeren der Schmelzpunkte des die Konzentration erhöhenden Polymers und des CETP-Inhibitors erwärmt wird. Es sollte angemerkt werden, dass viele die Konzentration erhöhende Polymere amorph sind. In derartigen Fällen bezieht sich der Schmelzpunkt auf den Erweichungspunkt des Polymers. Obwohl der Begriff "Schmelzpunkt" sich allgemein spezifisch auf die Temperatur bezieht, bei der ein kristallines Material aus seinem kristallinen in seinen flüssigen Zustand übergeht, wird der Begriff, wie hierin verwendet, somit breiter verwendet, wobei er sich auf das ausreichende Erwärmen eines beliebigen Materials oder Gemisches aus Materialien bezieht, so dass es in einer Weise ähnlich einem kristallinen Material im flüssigen Zustand flüssig wird.

**[0152]** Allgemein kann die Verarbeitungstemperatur von etwa 50°C bis zu etwa 200°C oder höher, in Abhängigkeit von dem Schmelzpunkt des CETP-Inhibitors und des Polymers, variieren, wobei der Letztere eine Funktion der ausgewählten Polymerqualität ist. Jedoch sollte die Verarbeitungstemperatur nicht so hoch sein, dass ein unannehmbare Abbaugrad des CETP-Inhibitors oder Polymers auftritt. In einigen Fällen sollte das geschmolzene Gemisch unter einer inerten Atmosphäre geformt bzw. gebildet werden, um einen Abbau des CETP-Inhibitors und/oder Polymers bei der Verarbeitungstemperatur zu verhindern. Wenn relativ hohe Temperaturen verwendet werden, ist es häufig zu bevorzugen, die Zeit, in welcher das Gemisch bei erhöhter Temperatur vorliegt, zu minimieren, um den Abbau zu minimieren.

**[0153]** Das geschmolzene Gemisch kann auch einen Exzipienten einschließen, der die Schmelztemperatur des geschmolzenen Gemischs verringern wird, wodurch eine Verarbeitung bei einer geringeren Temperatur ermöglicht wird. Wenn derartige Exzipientien eine geringe Flüchtigkeit aufweisen und bei der Verfestigung im Wesentlichen in dem Gemisch verbleiben, können sie allgemein bis zu 30 Gew.-% des geschmolzenen Gemisches ausmachen. Z. B. kann ein Weichmacher zu dem Gemisch zugegeben werden, um die Schmelztemperatur des Polymers zu verringern. Beispiele für Weichmacher schließen Wasser, Triethylcitrat, Triacetin und Dibutylsebacat ein. Flüchtige Mittel, die das Polymer lösen oder quellen lassen, wie Aceton, Wasser, Methanol und Ethylacetat, können auch zugesetzt werden, um den Schmelzpunkt des geschmolzenen Gemischs zu verringern. Wenn derartige flüchtige Exzipientien zugesetzt werden, kann zumindest ein Teil bis zu im Wesentlichen allen derartigen Exzipientien in dem Verfahren der Umwandlung des geschmolzenen Gemisches in ein festes Gemisch oder danach verdampfen. In derartigen Fällen kann die Verarbeitung als eine Kombination von Lösungsmittelverarbeitung und Schmelzen-Erstarren oder Schmelzextrusion angesehen werden. Die Entfernung derartigen flüchtiger Exzipientien aus dem geschmolzenen Gemisch kann durch Aufbrechen oder Atomisieren bzw. Zerstäuben des geschmolzenen Gemischs in kleine Tröpfchen und Inkontaktbringen der Tröpfchen mit einer Flüssigkeit, so dass die Tröpfchen sowohl abkühlen als auch das gesamte oder einen Teil des flüchtigen Exzipiens verlieren, erreicht werden. Beispiele anderer Exzipientien, die zu dem Gemisch zugegeben werden können, um die Verarbeitungstemperatur zu verringern, schließen Polymere mit geringem Molekulargewicht oder Oligomere, wie Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon und Poloxamere, Fette und Öle, einschließlich Mono-, Di- und Triglyceride, natürliche und synthetische Wachse, wie Carnauba-Wachs, Bienenwachs, mikrokristallines Wachs, Rizinuswachs bzw. hydriertes Rizinusöl und Paraffinwachs, langkettige Alkohole, wie Cetylalkohol und Stearylalkohol, und langkettige Fettsäuren, wie Stearinsäure, ein. Wie oben angegeben, kann, wenn das zugegebene Exzipiens flüchtig ist, dieses aus dem Gemisch entfernt werden, während es noch geschmolzen ist oder nach der Verfestigung, wobei die feste amorphe Dispersion gebildet wird.

**[0154]** Nahezu jedes beliebige Verfahren kann verwendet werden, um das geschmolzene Gemisch zu bilden bzw. zu formen. Ein Verfahren beinhaltet das Schmelzen des die Konzentration erhöhenden Polymers in einem Gefäß und anschließend das Zugeben des CETP-Inhibitors zu dem geschmolzenen Polymer. Ein anderes Verfahren beinhaltet das Schmelzen des CETP-Inhibitors in einem Gefäß und anschließend das Zugeben des die Konzentration erhöhenden Polymers. In noch einem anderen Verfahren kann ein festes Gemisch aus dem CETP-Inhibitor und dem die Konzentration erhöhenden Polymer zu einem Gefäß zugegeben werden, und das Gemisch wird unter Bildung des geschmolzenen Gemischs erhitzt.

**[0155]** Sobald das geschmolzene Gemisch gebildet wird, kann es gemischt werden, um sicherzustellen, dass der CETP-Inhibitor homogen innerhalb des gesamten geschmolzenen Gemisches verteilt ist. Ein derartiges Mischen kann unter Verwendung mechanischer Mittel, wie Überkopf-Mischer ("overhead mixers"), magnetisch angetriebene Mischer und Rührstäbe, Planetenmischer und Homogenisatoren, durchgeführt werden. Wenn das geschmolzene Gemisch in einem Gefäß gebildet wird, können die Inhalte des Gefäßes gegebenenfalls aus dem Gefäß heraus und durch einen Inline- oder statischen Mischer gepumpt werden und anschließend in das Gefäß zurückgeführt werden. Die Menge an Scher(kraft), die verwendet wird, um das geschmolzene Gemisch zu mischen, sollte ausreichend hoch sein, um eine gleichförmige Verteilung des CETP-Inhibitors in dem geschmolzenen Gemisch sicherzustellen. Das geschmolzene Gemisch kann von wenigen Minuten bis zu einigen Stunden gemischt werden, wobei die Mischzeit von der Viskosität des Gemisches und der Löslichkeit des CETP-Inhibitors und dem Vorhandensein optionaler Exzipientien in dem die Konzentration erhöhenden Polymer abhängt.

**[0156]** Noch ein anderes Verfahren zum Herstellen des geschmolzenen Gemischs ist es, zwei Gefäße zu verwenden, wobei der CETP-Inhibitor in dem ersten Gefäß und das die Konzentration erhöhende Polymer in einem zweiten Gefäß geschmolzen wird. Die zwei Schmelzen werden anschließend durch einen statischen Inline-Mischer oder Extruder gepumpt, um das geschmolzene Gemisch zu produzieren, welches dann rasch verfestigt wird.

**[0157]** Noch ein anderes Verfahren zum Herstellen des geschmolzenen Gemischs ist mittels der Verwendung eines Extruders, wie ein Einzelschnecken- oder Doppelschneckenextruder, die beide im Fachgebiet gut bekannt sind. In derartigen Vorrichtungen wird eine feste Beschickung der Zusammensetzung dem Extruder zugeführt, wobei die Kombination aus Hitze und Scherkräften ein gleichförmig gemischtes geschmolzenes Gemisch erzeugt, welches anschließend rasch unter Bildung der festen amorphen Dispersion verfestigen kann. Die feste Beschickung kann unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden, die im Fachgebiet zum Erhalten von festen Gemischen mit hoher Gleichförmigkeit der Inhaltsstoffe gut bekannt sind. Alternativ kann der Extruder mit zwei Zuführungen ausgestattet sein, was ermöglicht, dass der CETP-Inhibitor dem Extruder durch eine Zuführung und das Polymer durch die andere zugeführt werden. Andere Exzipientien zum Verringern der Verarbeitungstemperatur, wie oben beschrieben, können in der festen Beschickung eingeschlossen sein oder sie können im Fall von flüssigen Exzipientien, wie Wasser, unter Verwendung von Verfahren, die im Fachgebiet gut bekannt sind, in den Extruder injiziert werden.

**[0158]** Der Extruder sollte so konzipiert sein, dass er ein geschmolzenes Gemisch erzeugt, bei dem der CETP-Inhibitor gleichförmig innerhalb der gesamten Zusammensetzung verteilt ist. Verschiedene Zonen in dem Extruder sollten auf geeignete Temperaturen erwärmt werden, um die gewünschte Extrudattemperatur sowie den gewünschten Misch- oder Schergrad unter Verwendung von Vorgehensweisen, die im Fachgebiet gut bekannt sind, zu erhalten.

**[0159]** Wenn der CETP-Inhibitor eine hohe Löslichkeit in dem die Konzentration erhöhenden Polymer aufweist, wird eine geringere Menge mechanischer Energie zur Bildung der festen amorphen Dispersion erforderlich sein. In dem Fall, dass der Schmelzpunkt des undispergierten CETP-Inhibitors größer als der Schmelzpunkt des undispergierten die Konzentration erhöhenden Polymers ist, kann die Verarbeitungstemperatur unterhalb der Schmelztemperatur des undispergierten CETP-Inhibitors, aber größer als der Schmelzpunkt des Polymers sein, da sich der CETP-Inhibitor in dem geschmolzenen Polymer lösen wird. Wenn der Schmelzpunkt des undispergierten CETP-Inhibitors geringer ist als der Schmelzpunkt des undispergierten die Konzentration erhöhenden Polymers, kann die Verarbeitungstemperatur über dem Schmelzpunkt des undispergierten CETP-Inhibitors aber unterhalb des Schmelzpunkts des undispergierten die Konzentration erhöhenden Polymers liegen, da der geschmolzene CETP-Inhibitor sich in dem Polymer lösen wird oder darin absorbiert werden wird.

**[0160]** Wenn der CETP-Inhibitor eine geringe Löslichkeit in dem Polymer aufweist, kann eine höhere Menge mechanischer Energie zur Bildung der festen amorphen Dispersion erforderlich sein. Hierbei kann es sein, dass die Verarbeitungstemperatur über dem Schmelzpunkt des CETP-Inhibitors und des Polymers liegen muss. Wie oben erwähnt, kann alternativ ein flüssiges Exzipiens oder eines mit niedrigem Schmelzpunkt, das das Schmelzen oder die gegenseitige Löslichkeit des die Konzentration erhöhenden Polymers und eines CETP-Inhibitors fördert, zugegeben werden. Eine hohe Menge mechanischer Energie kann auch erforderlich sein, um den CETP-Inhibitor und das Polymer unter Bildung einer Dispersion zu mischen. Typischerweise werden die niedrigste Verarbeitungstemperatur und eine Extruderausführung, welche die geringste Menge mechanischer Energie, d. h. Scherung, vermittelt, die eine zufriedenstellende Dispersion (im Wesentlichen amorph und im Wesentlichen homogen) erzeugt, gewählt, um die Exposition des CETP-Inhibitors gegenüber rauen Be-

dingungen zu minimieren.

**[0161]** Sobald das geschmolzene Gemisch des CETP-Inhibitors und des die Konzentration erhöhenden Polymers gebildet ist, sollte das Gemisch rasch verfestigt werden, um die feste amorphe Dispersion zu bilden. Mit "rasch verfestigt" ist gemeint, dass das geschmolzene Gemisch ausreichend schnell verfestigt wird, so dass keine wesentliche Phasentrennung des CETP-Inhibitors und des Polymers auftritt. Typischerweise bedeutet dies, dass das Gemisch in weniger als etwa 10 Minuten, vorzugsweise weniger als etwa 5 Minuten, und stärker bevorzugt weniger als 1 Minute, verfestigt werden sollte. Wenn das Gemisch nicht rasch verfestigt wird, kann eine Phasentrennung auftreten, die in der Bildung von CETP-Inhibitor-reichen und Polymer-reichen Phasen resultiert.

**[0162]** Die Verfestigung erfolgt primär durch Abkühlen des geschmolzenen Gemischs auf mindestens etwa 10° und vorzugsweise mindestens etwa 30°C unterhalb seines Schmelzpunktes. Wie oben erwähnt, kann die Verfestigung zusätzlich durch Verdampfen aller bzw. des gesamten oder eines Teils von einem oder mehreren flüchtigen Exzipients/Exzipientien oder Lösungsmittel/n gefördert werden. Um rasches Abkühlen und Verdampfen flüchtiger Exzipientien zu fördern, wird das geschmolzene Gemisch häufig in einer Gestalt mit großer Oberfläche, wie ein Stäbchen oder eine Faser oder Tröpfchen, ausgebildet. Z. B. kann das geschmolzene Gemisch durch ein oder mehrere kleine Löcher unter Bildung langer dünner Fasern oder Stäbchen gedrückt werden, oder es kann einer Vorrichtung, wie ein Zerstäuber, wie eine rotierende Scheibe, zugeführt werden, die das geschmolzene Gemisch in Tröpfchen von 1 µm bis 1 cm im Durchmesser aufbricht. Die Tröpfchen werden dann mit einer relativ kühlen Flüssigkeit, wie Luft oder Stickstoff, zur Förderung des Abkühlens und des Verdampfens in Kontakt gebracht.

**[0163]** Ein zweckmäßiges Werkzeug zum Beurteilen und Auswählen von Bedingungen zum Bilden von im Wesentlichen homogenen, im Wesentlichen amorphen Dispersionen über ein Schmelzen-Erstarren- oder Schmelzextrusionsverfahren ist das Differential-Scanning-Kalorimeter (DSC). Während die Rate bzw. Geschwindigkeit, mit welcher Proben in einem DSC erhitzt und abgekühlt werden können, beschränkt ist, ermöglicht es doch die genaue Kontrolle des Temperaturverlaufs ("thermal history") einer Probe. Z. B. können der CETP-Inhibitor und das die Konzentration erhöhende Polymer trocken gemischt und anschließend in der DSC-Probenschale platziert werden. Das DSC kann anschließend so programmiert werden, dass die Probe mit der gewünschten Geschwindigkeit erhitzt wird, dass die Probe bei der gewünschten Temperatur für eine gewünschte Zeit gehalten wird und dass die Probe anschließend rasch auf Umgebungstemperatur oder eine geringere Temperatur abgekühlt wird. Die Probe kann dann über das DSC erneut analysiert werden, um zu verifizieren, dass sie in eine im Wesentlichen homogene, im Wesentlichen amorphe Dispersion (d. h., die Probe hat eine einzelne  $T_g$ ) überführt wurde. Unter Verwendung dieser Vorgehensweise können die Temperatur und die Zeit, die zum Erreichen einer im Wesentlichen homogenen, im Wesentlichen amorphen Dispersion für einen gegebenen CETP-Inhibitor und ein gegebenes die Konzentration erhöhendes Polymer erforderlich sind, bestimmt werden.

**[0164]** Ein anderes Verfahren zum Bilden fester amorpher Dispersionen ist mittels "Lösungsmittelverarbeitung", welches in der Auflösung des CETP-Inhibitors und eines oder mehrerer Polymers/Polymere in einem gemeinsamen Lösungsmittel besteht. "Gemeinsam" bedeutet hierbei, dass das Lösungsmittel, welches ein Gemisch von Verbindungen sein kann, sowohl den CETP-Inhibitor als auch das/die Polymer/e lösen wird. Nachdem sowohl der CETP-Inhibitor als auch das Polymer gelöst worden sind, wird das Lösungsmittel schnell durch Verdampfen oder durch Mischen mit einem Nicht-Lösungsmittel entfernt. Exemplarische Verfahren sind Sprühtrocknen, Sprühbeschichten (Beschichten mittels Dragiertrommel ("pan-coating"), Wirbelschicht-Beschichten etc.) und Präzipitation durch rasches Mischen der Polymer- und CETP-Inhibitor-Lösung mit CO<sub>2</sub>, Wasser oder irgendeinem anderen Nicht-Lösungsmittel. Vorzugsweise resultiert das Entfernen des Lösungsmittels in der Bildung einer im Wesentlichen homogenen, festen amorphen Dispersion. In derartigen Dispersionen wird der CETP-Inhibitor so homogen wie möglich innerhalb des gesamten Polymers verteilt bzw. dispergiert, und es kann davon ausgegangen werden, dass sie eine feste Lösung des CETP-Inhibitors, dispergiert in dem/den Polymeren, sind, wobei die feste amorphe Dispersion thermodynamisch stabil ist, was bedeutet, dass die Konzentration des CETP-Inhibitors in dem Polymer bei oder unterhalb ihres Gleichgewichtswertes liegt, oder sie kann als übersättigte feste Lösung angesehen werden, in welcher die CETP-Inhibitor-Konzentration in dem/den die Konzentration erhöhenden Polymer/en überhalb ihres Gleichgewichtswertes liegt.

**[0165]** Das Lösungsmittel kann durch Sprühtrocknen entfernt werden. Der Begriff "Sprühtrocknen" wird in konventioneller Weise verwendet und bezieht sich breit auf Verfahren, die das Aufbrechen flüssiger Gemische in kleine Tröpfchen (Atomisieren bzw. Zerstäuben) und das rasche Entfernen des Lösungsmittels aus dem Gemisch in einer Sprühtrocknungsvorrichtung beinhalten, wobei es eine starke Triebkraft für das Verdampfen des

Lösungsmittels aus den Tröpfchen gibt. Sprühtrocknungsverfahren und die Sprühtrocknungsausrüstung werden allgemein in Perry's Chemical Engineers' Handbook, Seiten 20–54 bis 20–57 (Sechste Auflage, 1984) beschrieben. Mehr Details über Sprühtrocknungsverfahren und -ausrüstung werden als Übersicht von Marschall, "Atomization and Spray-Drying", 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954), und Masters, Spray Drying Handbook (Vierte Auflage, 1985) dargestellt. Die starke Triebkraft für die Lösungsmittelverdampfung wird allgemein durch Aufrechterhalten des Partialdrucks des Lösungsmittels in der Sprühtrocknungsvorrichtung gut unterhalb des Dampfdrucks des Lösungsmittels bei der Temperatur der trocknenden Tröpfchen bereitgestellt. Dies wird erreicht durch (1) Aufrechterhalten des Drucks in der Sprühtrocknungsvorrichtung bei einem teilweisen Vakuum (z. B. 0,01 bis 0,50 atm), oder (2) Mischen der flüssigen Tröpfchen mit einem warmen Trocknungsgas oder (3) sowohl (1) als auch (2). Zusätzlich kann zumindest ein Teil der Wärme, die zum Verdampfen des Lösungsmittels erforderlich ist, durch Erhitzen der Sprühlösung bereitgestellt werden.

**[0166]** Lösungsmittel, die zum Sprühtrocknen geeignet sind, können jede beliebige organische Verbindung sein, in welcher der CETP-Inhibitor und das Polymer wechselseitig löslich sind. Vorzugsweise ist das Lösungsmittel auch flüchtig, und zwar mit einem Siedepunkt von 150°C oder weniger. Zusätzlich sollte das Lösungsmittel eine relativ geringe Toxizität aufweisen und bis zu einem Grad aus der festen amorphen Dispersion entfernt werden, der gemäß den Richtlinien von The International Committee on Harmonization (ICH) annehmbar ist. Für das Entfernen des Lösungsmittels bis zu diesem Grad kann eine nachfolgende Verarbeitungsstufe, wie Hordentrocknen bzw. Plattentrocknen, erforderlich sein. Bevorzugte Lösungsmittel schließen Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol und Butanol, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon und Methylisobutylketon, Ester, wie Ethylacetat und Propylacetat, und verschiedene andere Lösungsmittel, wie Acetonitril, Methylenchlorid, Toluol, Tetrahydrofuran und 1,1,1-Trichlorethan, ein. Lösungsmittel mit geringerer Flüchtigkeit, wie Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid, können ebenfalls verwendet werden. Gemische aus Lösungsmitteln, wie 50% Methanol und 50% Aceton, können ebenfalls verwendet werden, wie auch Mischungen mit Wasser verwendet werden können, solange das Polymer und der CETP-Inhibitor ausreichend löslich sind, um das Sprühtrocknungsverfahren praktikabel zu machen. Im Allgemeinen sind aufgrund der hydrophoben Beschaffenheit der CETP-Inhibitoren mit geringer Löslichkeit nichtwässrige Lösungsmittel bevorzugt, was bedeutet, dass das Lösungsmittel weniger als etwa 10 Gew.-% Wasser umfasst.

**[0167]** Die Lösungsmittel-führende Beschickung, umfassend den CETP-Inhibitor und das die Konzentration erhöhende Polymer, kann unter einer breiten Vielfalt von Bedingungen sprühgetrocknet werden und doch immer noch Dispersionen mit annehmbaren Eigenschaften ergeben. Z. B. können verschiedene Düsentypen verwendet werden, um die Sprühlösung zu zerstäuben, wobei dadurch die Sprühlösung als Ansammlung kleiner Tröpfchen in die Sprühtrocknungskammer eingebracht wird. Es kann im Wesentlichen jeder beliebige Düsentyp verwendet werden, um die Lösung zu versprühen, solange die Tröpfchen, die gebildet werden, ausreichend klein sind, so dass sie (aufgrund des Verdampfens des Lösungsmittels) ausreichend trocknen, so dass sie nicht an der Sprühtrocknungskammerwand haften oder diese überziehen.

**[0168]** Obwohl die maximale Tröpfchengröße als eine Funktion der Größe, Gestalt und des Fließmusters innerhalb des Sprühtrockners breit variiert, sollten die Tröpfchen allgemein weniger als etwa 500 µm im Durchmesser aufweisen, wenn sie die Düse verlassen. Beispiele von Düsentypen, die verwendet werden können, um die festen amorphen Dispersionen zu bilden, schließen die Zweistoff-Düse ("two-fluid nozzle"), die Düse vom Fontänen-Typ ("fountain-type"), die flache Düse vom Fächer-Typ ("flat fan-type"), die Druckdüse und den Rotationszerstäuber ein. In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Druckdüse verwendet, wie im Detail in der ebenfalls anhängigen provisorischen Anmeldung US Nr. 60/353 986 des gleichen Anmelders offenbart, wobei die Offenbarung davon hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

**[0169]** Die Sprühlösung kann an die Spähdüse oder -düsen bei einem weiten Bereich von Temperaturen und Fließgeschwindigkeiten bzw. Flussraten abgegeben werden. Allgemein kann die Temperatur der Sprühlösung von irgendwo direkt über den Gefrierpunkt des Lösungsmittels bis zu etwa 20°C über seinem Siedepunkt bei Umgebungsdruck (durch unter Druck Setzen der Lösung) und in einigen Fällen sogar noch höher reichen. Die Flussraten der Sprühlösung zu der Spähdüse können über einen weiten Bereich in Abhängigkeit vom Düsentyp, der Sprühtrocknergröße und den Sprühtrocknungsbedingungen, wie Einlasstemperatur und Flussrate des Trocknungsgases, variieren. Allgemein kommt die Energie zum Verdampfen des Lösungsmittels aus der Sprühlösung in einem Sprühtrocknungsverfahren primär von dem Trocknungsgas.

**[0170]** Das Trocknungsgas kann im Prinzip im Wesentlichen jedes beliebige Gas sein, aber aus Sicherheitsgründen und um eine unerwünschte Oxidation des CETP-Inhibitors oder anderer Materialien in der festen amorphen Dispersion zu minimieren, wird ein inertes Gas, wie ein Stickstoff, Stickstoff-angereicherte Luft oder Argon, verwendet. Das Trocknungsgas wird typischerweise bei einer Temperatur zwischen etwa 60° und etwa

300°C, und vorzugsweise zwischen etwa 80° und etwa 240°C, in die Trocknungskammer eingebracht.

**[0171]** Das große Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis der Tröpfchen und die große Triebkraft für das Verdampfen des Lösungsmittels führen zu raschen Verfestigungszeiten für die Tröpfchen. Die Verfestigungszeiten sollten weniger als etwa 20 Sekunden, vorzugsweise weniger als etwa 10 Sekunden, und stärker bevorzugt weniger als 1 Sekunde, betragen. Diese rasche Verfestigung ist häufig kritisch, damit die Partikel eine gleichförmige, homogene Dispersion beibehalten, anstatt sich in CETP-Inhibitor-reiche und Polymer-reiche Phasen zu trennen. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Höhe und das Volumen des Sprühtrockners angepasst, um ausreichend Zeit für die Tröpfchen bereitzustellen, um vor dem Aufprallen auf eine innere Oberfläche des Sprühtrockners zu trocknen, wie im Detail in der ebenfalls anhängigen provisorischen Anmeldung US Nr. 60/354 080 des gleichen Anmelders, nun veröffentlicht als US-Patentanmeldung 20030163931, hierin durch Bezugnahme eingeschlossen, beschrieben. Wie oben angemerkt, ist es, um große Erhöhungen bei der Konzentration und der Bioverfügbarkeit zu erhalten, häufig notwendig, eine Dispersion zu erhalten, die so homogen wie möglich ist.

**[0172]** Nach der Verfestigung verbleibt das feste Pulver typischerweise für etwa 5 bis 60 Sekunden in der Sprühtrocknungskammer, wobei weiterhin Lösungsmittel aus dem festen Pulver verdampft wird. Der letztendliche Lösungsmittelgehalt der festen Dispersion, wie sie den Trockner verlässt, sollte gering sein, da dies die Mobilität der CETP-Inhibitor-Moleküle in der festen amorphen Dispersion verringert, wobei dadurch ihre Stabilität verbessert wird. Allgemein sollte der Lösungsmittelgehalt der festen amorphen Dispersion, wie sie die Sprühtrocknungskammer verlässt, kleiner als 10 Gew.-%, und vorzugsweise kleiner als 2 Gew.-% betragen. Nach der Bildung kann die feste amorphe Dispersion getrocknet werden, um verbleibendes Lösungsmittel zu entfernen, und zwar unter Verwendung geeigneter Trocknungsverfahren, wie Hordentrocknen, Wirbelschicht-trocknen, Mikrowellentrocknen, Bandtrocknung Rotationstrocknen ("rotary drying") und andere Trocknungsverfahren, die im Fachgebiet bekannt sind.

**[0173]** Die feste amorphe Dispersion liegt gewöhnlich in der Form kleiner Partikel vor. Die mittlere Größe der Partikel kann weniger als 500 µm im Durchmesser oder weniger als 100 µm im Durchmesser, weniger als 50 µm im Durchmesser oder weniger als 25 µm im Durchmesser betragen. Wenn die feste amorphe Dispersion durch Sprühtrocknen gebildet wird, liegt die resultierende Dispersion in der Form derartiger kleiner Partikel vor. Wenn die feste amorphe Dispersion durch andere Verfahren gebildet wird, wie durch Schmelzen-Erstarren- oder Extrusionsverfahren, kann die resultierende Dispersion gesiebt, vermahlen oder anderweitig bearbeitet werden, um eine Vielzahl kleiner Partikel zu ergeben.

**[0174]** Sobald die feste amorphe Dispersion, umfassend den CETP-Inhibitor und das die Konzentration erhöhende Polymer, gebildet wurde, können mehrere Verarbeitungsabläufe verwendet werden, um die Einarbeitung der Dispersion in eine Dosierungsform zu erleichtern bzw. zu ermöglichen. Diese Verarbeitungsabläufe schließen Trocknen, Granulieren und Vermahlen ein.

**[0175]** Die feste amorphe Dispersion kann granuliert werden, um die Partikelgröße zu erhöhen und die Handhabung der Dispersion während der Bildung einer geeigneten Dosierungsform zu verbessern. Vorzugsweise wird die mittlere Größe der Körnchen von 50 bis 1000 µm reichen. Derartige Granulierungsverfahren können durchgeführt werden, bevor oder nachdem die Zusammensetzung getrocknet wurde, wie oben beschrieben. Trocken- oder Feuchtgranulierungsverfahren können für diesen Zweck verwendet werden. Ein Beispiel eines Trockengranulierungsverfahrens ist die Walzenkompaktierung. Feuchtgranulierungsverfahren können sogenannte Granulierung mit niedriger Scher(kraft) und mit hoher Scher(kraft) sowie Wirbelschichtgranulierung einschließen. In diesen Verfahren wird eine Granulierungsflüssigkeit bzw. ein Granulierungsfluid mit der Zusammensetzung gemischt, nachdem die trockenen Komponenten gemischt worden sind, um die Bildung der granulierten Zusammensetzung zu unterstützen. Beispiele für Granulierungsflüssigkeiten schließen Wasser, Ethanol, Isopropylalkohol, n-Propanol, die verschiedenen Isomere von Butanol und Gemische davon ein.

**[0176]** Wenn ein Feuchtgranulierungsverfahren verwendet wird, wird die granulierten Zusammensetzung häufig vor der weiteren Verarbeitung getrocknet. Beispiele für geeignete Trocknungsverfahren, die in Verbindung mit Feuchtgranulierung verwendet werden, sind die gleichen wie jene, die oben beschrieben sind. In dem Fall, dass die feste amorphe Dispersion durch ein Lösungsmittelverfahren hergestellt wird, kann die Zusammensetzung vor der Entfernung des verbliebenen Lösungsmittels granuliert werden. Während des Trocknungsverfahrens werden das verbleibende Lösungsmittel und die Granulierungsflüssigkeit gleichzeitig aus der Zusammensetzung entfernt.

**[0177]** Sobald die Zusammensetzung granuliert ist, kann sie anschließend zum Erzielen der gewünschten

Partikelgröße vermahlen werden. Beispiele geeigneter Verfahren zum Vermahlen der Zusammensetzung schließen Vermahlen mittels Hammermühle, Kugelmühle, Strahlmühle, Walzenmühle, Schneidmühle und andere Vermahlungsverfahren ein, die im Fachgebiet bekannt sind.

**[0178]** Verfahren zum Bilden fester amorpher Dispersionen von CETP-Inhibitoren und den die Konzentration-erhöhenden Polymeren werden im Detail in den ebenfalls anhängigen U. S. Patentanmeldungen mit den Nrn. 09/918,127 und 10/066091 des gleichen Anmelders, die hierin durch Bezugnahme eingeschlossen sind, beschrieben.

#### HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN

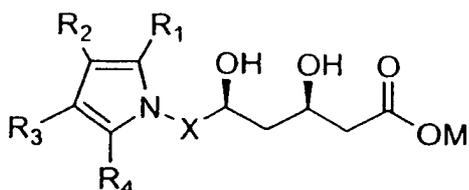
**[0179]** Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor kann jeder beliebige HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor sein, der zur Verringerung der Plasmakonzentrationen von Low-density-Lipoprotein, Gesamtcholesterin oder beidem befähigt ist. Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist säureempfindlich, was bedeutet, dass der Wirkstoff entweder chemisch mit sauren Spezies reagiert oder sich in ihrer Gegenwart anderweitig zersetzt bzw. abgebaut wird. Beispiele für chemische Reaktionen schließen Hydrolyse, Lactonbildung oder Umesterung in Gegenwart saurer Spezies ein.

**[0180]** In einem Aspekt stammt der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus einer Klasse von Therapeutika, die allgemein Statine genannt werden. Beispiele für HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die verwendet werden können, schließen, aber ohne Einschränkung darauf, Folgendes ein: Lovastatin (MEVACOR<sup>®</sup>; siehe US-Pat. Nrn. 4 231 938; 4 294 926; 4 319 039), Simvastatin (ZOCOR<sup>®</sup>, siehe US-Pat. Nrn. 4 444 784; 4 450 171, 4 820 850; 4 916 239), Pravastatin (PRAVACHOL<sup>®</sup>, siehe US-Pat. Nrn. 4 346 227; 4 537 859; 4 410 629; 5 030 447 und 5 180 589), Lactone von Pravastatin (siehe US-Pat. Nr. 4 448 979), Fluvastatin (LESCOL<sup>®</sup>, siehe US-Pat. Nrn. 5 354 772; 4 911 165; 4 739 073; 4 929 437; 5 189 164; 5 118 853; 5 290 946; 5 356 896), Lactone von Fluvastatin, Atorvastatin (LIPITOR<sup>®</sup>, siehe US-Pat. Nrn. 5 273 995; 4 681 893; 5 489 691; 5 342 952), Lactone von Atorvastatin, Cerivastatin (auch bekannt als Rivastatin und BAYCHOL<sup>®</sup>, siehe US-Patent Nr. 5 177 080 und europäische Anmeldung Nr. EP-491226A), Lactone von Cerivastatin, Rosuvastatin (Crestor<sup>®</sup>, siehe US-Pat. Nrn. 5 260 440 und RE37314 und europäisches Patent Nr. EP521471), Lactone von Rosuvastatin, lavastatin, Nisvastatin, "Visastatin", Atavastatin, Bervastatin, Compactin, Dihydrocompactin, Dalvastatin, Fluindostatin, Pitivastatin, Mevastatin (siehe US-Pat. Nr. 3 983 140) und "Velostatin" (auch bezeichnet als Synvinolin). Andere Beispiele der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren werden beschrieben in den US-Patenten mit den Nrn. 5 217 992; 5 196 440; 5 189 180; 5 166 364; 5 157 134; 5 110 940; 5 106 992; 5 099 035; 5 081 136; 5 049 577; 5 025 017; 5 011 947; 5 010 105; 4 970 221; 4 940 800; 4 866 058; 4 686 237; 4 647 576; den europäischen Anmeldungen mit den Nrn. 0142146A2 und 0221025A1; und den PCT-Anmeldungen mit den Nrn. WO 86/03488 und WO 86/07054. Ebenso eingeschlossen sind die pharmazeutisch annehmbaren Formen der Obigen. Alle obigen Literaturzitate sind hierin durch Bezugnahme eingeschlossen. Vorzugsweise wird der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Cerivastatin, Rivastatin, Mevastatin, "Velostatin", Compactin, Dalvastatin, Fluindostatin, Rosuvastatin, Pitivastatin, Dihydrocompactin und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon. Mit "pharmazeutisch annehmbare Formen" ist jedes pharmazeutisch annehmbare Derivat oder jede pharmazeutisch annehmbare Variation, einschließlich Stereoisomere, Stereoisomerengemische, Enantiomere, Solvate, Hydrate, Isomorphe, Polymorphe, Salzformen und Wirkstoffpräkursoren bzw. Prodrugs, gemeint.

**[0181]** Ein Test, um zu bestimmen, ob ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor säureempfindlich ist, ist es, den Wirkstoff an eine saure wässrige Lösung abzugeben und die Wirkstoffkonzentration gegen die Zeit aufzutragen. Die saure Lösung sollte einen pH von 1–4 aufweisen. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die säureempfindlich sind, sind jene, bei welchen die Wirkstoffkonzentration um mindestens 1% innerhalb von 24 Stunden nach dem Abgeben des Wirkstoffs an die saure Lösung abnimmt. Wenn sich die Wirkstoffkonzentration um 1% in der 6–24 Stunden-Zeitdauer ändert, dann ist der Wirkstoff „leicht säureempfindlich“. Wenn sich die Wirkstoffkonzentration um 1% in der 1–6 Stunden-Zeitdauer ändert, dann ist der Wirkstoff „mäßig säureempfindlich“. Wenn sich die Wirkstoffkonzentration um 1% in weniger als 1 Stunde ändert, dann ist der Wirkstoff „hoch säureempfindlich“. Die vorliegende Erfindung findet zunehmend Nutzen für HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die leicht säureempfindlich, mäßig säureempfindlich und hoch säureempfindlich sind.

**[0182]** In einer Ausführungsform ist der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus trans-6-[2-(3- oder 4-Carboxamido-substituiertes Pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxypyran-2-onen und den entsprechenden Pyran-Ring-geöffneten Hydroxysäuren, die davon abgeleitet sind. Diese Verbindungen wurden in U.S. Patent Nr. 4681893, welches hiermit durch Bezugnahme in die vorliegende Beschreibung eingeschlossen ist, beschrieben. Die Pyran-Ring-geöffneten Hydroxysäuren, welche Intermediate in der Synthese

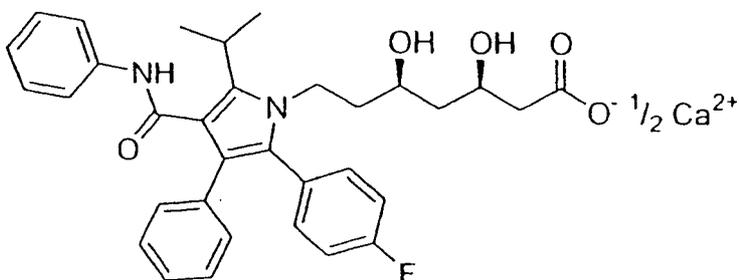
der Lactonverbindungen sind, können als freie Säuren oder als pharmazeutisch annehmbare Metall- oder Aminalsalze verwendet werden. Insbesondere können diese Verbindungen durch die folgende Struktur dargestellt werden:



worin X -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- ist;

R<sub>1</sub> 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Cyclohexyl, Norbornenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl, Phenyl, Phenyl, substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Hydroxyl, Trifluormethyl, Alkyl mit eins bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit eins bis vier Kohlenstoffatomen oder Alkanoylalkoxy mit zwei bis acht Kohlenstoffatomen; ist; entweder R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ist, wobei entweder R<sub>5</sub> oder R<sub>6</sub> unabhängig Wasserstoff, Alkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl, Phenyl, Phenyl, substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl oder Carboalkoxy mit drei bis acht Kohlenstoffatomen ist; und das andere von R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Wasserstoff, Alkyl mit eins bis sechs Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenyl, substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Hydroxyl, Trifluormethyl, Alkyl mit eins bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit eins bis vier Kohlenstoffatomen oder Alkanoyloxy mit zwei bis acht Kohlenstoffatomen, ist; R<sub>4</sub> Alkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Trifluormethyl ist, und M ein pharmazeutisch annehmbares Salz (z. B. Gegenion) ist, welches ein pharmazeutisch annehmbares Metallsalz oder ein pharmazeutisch annehmbares Aminalsalz einschließt.

**[0183]** Unter den stereospezifischen Isomeren ist ein bevorzugter HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Atorvastatin-Trihydrat-Hemicalciumsalz. Diese bevorzugte Verbindung ist die Ring-geöffnete Form von (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid, nämlich das Enantiomer [R(R\*,R\*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptensäure-Hemicalciumsalz. Seine chemische Struktur kann durch die folgende Struktur dargestellt werden:



Formel A

**[0184]** Das spezifische Isomer wurde in dem U.S. Patent Nr. 5,273,995, welches hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist, beschrieben. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Atorvastatin, der cyclisierten Lactonform von Atorvastatin, einem 2-Hydroxy, 3-Hydroxy- oder 4-Hydroxy-Derivat derartiger Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon.

**[0185]** In der Praxis kommt die Verwendung der Salzformen der Verwendung der Säure- oder Lactonform gleich. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Rahmens der Erfindung sind jene, die von Basen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Calciumhydroxid, 1-Deoxy-2-(methylamino)-D-glucitol, Magnesiumhydroxid, Zinkhydroxid, Aluminiumhydroxid, Eisen(II)- oder Eisen(III)-hydroxid, Ammoniumhydroxid oder organischen Aminen, wie N-Methylglucamin, Cholin, Arginin und dergleichen, abgeleitet sind. Vorzugsweise werden die Lithium-, Calcium-, Magnesium-, Aluminium- und Eisen(II)- oder Eisen(III)-salze aus dem Natrium- oder Kaliumsalz hergestellt, indem das geeignete Reagens zu einer Lösung des Natrium- oder Kaliumsalzes zugegeben wird, d. h., die Zugabe von Calciumchlorid zu einer Lösung des Natrium- oder Kaliumsalzes der Verbindung der Formel A wird das Calciumsalz davon ergeben.

## HERSTELLUNG VON EINHEITSDOSIERUNGSFORMEN

**[0186]** Die Einheitsdosierungsform wird durch Kombinieren einer CETP-Inhibitor-Zusammensetzung mit einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gebildet, so dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt voneinander in der Dosierungsform vorliegen. Wie oben beschrieben, ist mit im Wesentlichen getrennt gemeint, dass eine ausreichende Menge des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors physikalisch getrennt von der festen amorphen Dispersion vorliegt, so dass das saure die Konzentration erhöhende Polymer kein unannehmbares Maß an chemischem Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors verursacht. Es wird davon ausgegangen, dass diese verbesserte chemische Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors primär mit der Verringerung des Anteils der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Moleküle in Verbindung steht, die sich in Kontakt mit der festen amorphen Dispersion von CETP-Inhibitor/saures die Konzentration erhöhendes Polymer befinden.

**[0187]** Bei einigen Einheitsdosierungsformen ist die Trennung von der Beschaffenheit her makroskopisch, d. h. der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion sind physikalisch getrennt. Dies kann z. B. durch Platzieren des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors und der festen amorphen Dispersion in getrennten Schichten der Dosierungsform erreicht werden, so dass sich nur jene HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Moleküle, die an der Grenzfläche zwischen den zwei Schichten vorhanden sind, in Kontakt mit der festen amorphen Dispersion befinden können. Eine weitere Trennung zwischen dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und der festen amorphen Dispersion kann durch Bereitstellen einer dritten Schicht erhalten werden, welche die zwei Zusammensetzungen trennt. Alternativ kann die Einheitsdosierungsform in Form eines Kits vorliegen, wobei sich der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion innerhalb getrennter Kompartimente in der Dosierungsform befinden. Weitere Details der Einheitsdosierungsformen, bei welchen die Trennung von ihrer Beschaffenheit makroskopisch ist, werden untenstehend beschrieben.

**[0188]** Bei anderen Einheitsdosierungsformen ist die Trennung von ihrer Beschaffenheit her mikroskopisch, d. h., die Trennung kann in nur einem oder mehreren dazwischen liegenden Molekülen begründet sein. Dies ist der Fall, wenn die Dosierungsform ein Gemisch von Partikeln oder Körnchen umfasst. Die Einheitsdosierungsform kann z. B. die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitor und eine Vielzahl von relativ großen Partikeln oder Körnchen, umfassend den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, umfassen. Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Moleküle, die im Inneren der Partikel oder Körnchen lokalisiert sind, sind von der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors durch jene Moleküle an der Oberfläche der Partikel oder Körnchen getrennt. Weiterhin wird der Einschluss von Exzipienten in die Partikel oder Körnchen, die den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor enthalten, die Anzahl von Molekülen des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors an der Oberfläche der Partikel oder Körnchen verringern, was in einer weiteren Trennung des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors von der festen amorphen Dispersion resultiert.

**[0189]** Alternativ kann die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitors in Form relativ großer Partikel oder Körnchen vorliegen, wobei die Moleküle des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers in der festen amorphen Dispersion im Inneren bzw. auf der Innenseite der Partikel oder Körnchen durch jene Moleküle auf der Oberfläche der Partikel oder Körnchen von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor getrennt sind. Der Einschluss von Granulierungsexzipienten in die Partikel oder Körnchen verringert weiter den Anteil an fester amorpher Dispersion an der Oberfläche der Partikel oder Körnchen.

**[0190]** Alternativ können Partikel oder Körnchen des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors, Partikel oder Körnchen der festen amorphen Dispersion oder beide mit einer schützenden Beschichtung bzw. einem Schutzüberzug beschichtet sein, wobei somit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion getrennt werden. In jedem Fall liegen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen getrennt voneinander vor, so dass das saure die Konzentration erhöhende Polymer kein unannehmbares Maß an chemischem Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors verursacht.

**[0191]** Die Menge an CETP-Inhibitor und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, die in der Dosierungsform vorhanden ist, wird in Abhängigkeit von der gewünschten Dosis für jede Verbindung variieren, welche wiederum von der Wirksamkeit der Verbindung und dem behandelten Zustand abhängt. Z. B. reicht die gewünschte Dosis für den CETP-Inhibitor Torcetrapib, auch bekannt als [2R,4S]-4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester, von 1 mg/Tag bis zu 1000 mg/Tag, vorzugsweise von 10 bis 250 mg/Tag, stärker bevorzugt von 30 bis 90 mg/Tag.

**[0192]** Bei dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Atorvastatin-Calcium reicht die Dosis von 1 bis 160 mg/Tag,

vorzugsweise von 2 bis 80 mg/Tag. Bei den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Lovastatin, Pravastatin-Natrium, Simvastatin, Rosuvastatin-Calcium und Fluvastatin-Natrium reicht die Dosierung von 2 bis 160 mg/Tag, vorzugsweise von 10 bis 80 mg/Tag. Bei dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Cerivastatin-Natrium reicht die Dosis von 0,05 bis 1,2 mg/Tag, vorzugsweise von 0,1 bis 1,0 mg/Tag.

**[0193]** Die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst die feste amorphe Dispersion und optionale Exzipientien in Abhängigkeit von dem Typ der Dosierungsform, der hergestellt wird. Die Menge an fester amorpher Dispersion, die in der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung vorhanden ist, kann gemäß der gewünschten Dosis des CETP-Inhibitors variieren. In einem Aspekt hat die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung eine hohe Beladung bzw. Fracht der festen amorphen Dispersion. Hohe Frachten der Dispersion in der Zusammensetzung minimieren die Größe der Dosierungsform, was die Dosierungsform leichter zu schlucken macht und die Patienten-Compliance verbessert. In Abhängigkeit von der CETP-Inhibitor-Dosis kann die feste amorphe Dispersion mindestens 30 Gew.-% der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung umfassen. Stärker bevorzugt umfasst die feste amorphe Dispersion mindestens 40 Gew.-%, und am stärksten bevorzugt mindestens 50 Gew.-% der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung.

**[0194]** Zusätzlich zu der festen amorphen Dispersion kann die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung auch ein Zerfallsförderungsmittel umfassen. Der Einschluss eines Zerfallsförderungsmittels in die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung fördert die rasche Auflösung der Dosierungsform, wenn diese in eine wässrige Anwendungsumgebung eingebracht wird. Beispiele für Zerfallsförderungsmittel schließen Natriumstärkeglykolat, Natriumcarboxymethylcellulose, Calciumcarboxymethylcellulose, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, gepulverte Cellulose, Niederalkyl-substituiertes Hydroxypropylcellulose, Polacrillin-Kalium, Stärke, vorgelatinierte bzw. Quellstärke, Natriumalginat und Gemische davon ein. Von diesen sind Crospovidon, Croscarmellose-Natrium, Niederalkyl-substituierte Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Polacrillin-Kalium und Gemische davon bevorzugt, wobei Crospovidon und Croscarmellose-Natrium am stärksten bevorzugt sind. Die Menge an Zerfallsförderungsmittel, das in der Dosierungsform eingearbeitet ist, wird von mehreren Faktoren, einschließlich den Eigenschaften der festen amorphen Dispersion, anderen Exzipientien, die in der Zusammensetzung vorhanden sind, und der gewünschten Freisetzungsgeschwindigkeit bzw. -rate des CETP-Inhibitors aus der Dosierungsform, abhängen. Allgemein wird das Zerfallsförderungsmittel von etwa 1 Gew.-% bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von 5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung umfassen.

**[0195]** Die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung kann auch ein Poren-bildendes Mittel ("porosigen") einschließen. Ein "Poren-bildendes Mittel" ist ein Material, das, wenn es in der Formulierung vorhanden ist, die die feste amorphe Dispersion enthält, zu einer hohen Porosität und einer hohen Festigkeit nach dem Verpressen des Gemischs in eine Tablette führt. Zusätzlich sind bevorzugte Poren-bildende Mittel in einer sauren Umgebung mit Löslichkeiten in Wasser, typischerweise größer als 1 mg/ml bei einem pH von kleiner als etwa 4, löslich. Allgemein ist der vorherrschende Verformungsmechanismus für Poren-bildende Mittel unter Druck eher Spröbruch als plastisches Fließen. Beispiele für Poren-bildende Mittel schließen Akazien-Gummi, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Calciumsulfat-Dihydrat, komprimierbaren Zucker ("compressible sugar"), dibasisches Calciumphosphat (wasserfrei und Dihydrat), tribasisches Calciumphosphat, monobasisches Natriumphosphat, dibasisches Natriumphosphat, Lactose, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat, Siliciumdioxid, Magnesiumaluminiumsilicat, Maltodextrin, Mannit, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Sorbit, Saccharose und Xylit ein. Von diesen sind mikrokristalline Cellulose und beide Formen des di-basischen Calciumphosphats (wasserfrei und Dihydrat) bevorzugt. Wie bei der Auswahl des Zerfallsförderungsmittels wird die Menge des Poren-bildenden Mittels, die in der Dosierungsform eingearbeitet ist, von den Eigenschaften der festen amorphen Dispersion, dem Zerfallsförderungsmittel und dem Poren-bildenden Mittel, die ausgewählt wurden, abhängen. Allgemein wird das Poren-bildende Mittel von 5 bis 70 Gew.-% und vorzugsweise von 10 bis 50 Gew.-% der Dosierungsform umfassen.

**[0196]** Andere konventionelle Formulierungsexzipientien können in der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung eingesetzt werden, einschließlich jener Exzipientien, die im Fachgebiet gut bekannt sind, z. B. jene, die in Remington's Pharmaceutical Sciences (18. Aufl., 1990) beschrieben sind. Allgemein können Exzipientien, wie oberflächenaktive Mittel, pH-Modifizierungsmittel, Füllstoffe, Matrixmaterialien, Komplexierungsmittel, Solubilisierungsmittel, Pigmente, Gleit- bzw. Schmiermittel, Gleitmittel, Aroma-gebende Mittel usw., für gebräuchliche Zwecke und in typischen Mengen verwendet werden, ohne die Eigenschaften der Zusammensetzungen nachteilig zu beeinflussen.

**[0197]** Eine sehr nützliche Klasse von Exzipientien sind oberflächenaktive Mittel, vorzugsweise bei Vorhandensein von 0 bis 10 Gew.-%. Geeignete oberflächenaktive Mittel schließen Fettsäure- und Alkylsulfonate,

kommerzielle oberflächenaktive Mittel, wie Benzalkoniumchlorid (HYAMINE® 1622 von Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey), Dioctylnatriumsulfosuccinat (DOCUSATE SODIUM von Mallinckrodt Specialty Chemicals, St. Louis, Missouri), Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (TWEEN® von ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware, LIPOSORB® O-20 von Lipochem Inc., Patterson, New Jersey, CAPMUL® POE-0 von Abitec Corp., Janesville, Wisconsin), natürliche oberflächenaktive Mittel, wie Natriumtaurocholat ("sodium taurocholic acid"), 1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin, Lecithin und andere Phospholipide, und Mono- und Diglyceride und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen, ein. Derartige Materialien können vorteilhafterweise verwendet werden, um die Auflösungsgeschwindigkeit bzw. -rate z. B. durch ein Erleichtern des Benetzens zu erhöhen oder um anderweitig die Geschwindigkeit bzw. Rate der CETP-Inhibitor-Freisetzung aus der Dosierungsform zu erhöhen.

**[0198]** Der Einschluss von pH-Modifizierungsmitteln, wie Säuren, Basen oder Puffer, kann in einer Menge von 0 bis 10 Gew.-% ebenfalls vorteilhaft sein. Saure pH-Modifizierungsmittel (z. B. Säuren, wie Citronensäure oder Bernsteinsäure) verzögern die Auflösung der festen amorphen Dispersion, die den CETP-Inhibitor und das saure die Konzentration erhöhende Polymer umfasst.

**[0199]** In einer bevorzugten Ausführungsform schließt die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung auch eine Base ein. Der Einschluss einer Base kann den pH in der Nachbarschaft des sauren die Konzentration erhöhenden Polymers lokal erhöhen, was zu einer Verbesserung bei der chemischen Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors führt. Der Begriff "Base" wird breit verwendet, um nicht nur starke Basen, wie Natriumhydroxid, sondern auch schwache Basen und Puffer einzuschließen, die zum Erzielen der gewünschten Erhöhung der chemischen Stabilität befähigt sind. Beispiele für Basen schließen Hydroxide, wie Natriumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Cholinhydroxid, Hydrogencarbonate, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Ammoniumhydrogencarbonat, Carbonate, wie Ammoniumcarbonat, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, Amine, wie Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Ethanolamin, Diethanolamin, N-Methylglucamin, Glucosamin, Ethylendiamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, N-Benzyl-2-phenethylamin, Cyclohexylamin, Cyclopentylamin, Diethylamin, Isopropylamin, Diisopropylamin, Dodecylamin und Triethylamin, Proteine, wie Gelatine, Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Guanin, Glycin und Adenin, polymere Amine, wie Polyaminomethacrylate, wie Eudragit E, konjugierte Basen verschiedener Säuren, wie Natriumacetat, Natriumbenzoat, Ammoniumacetat, Dinatriumphosphat, Trinatriumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Natriumphenolat, Natriumsulfat, Ammoniumchlorid und Ammoniumsulfat, Salze von EDTA, wie Tetranatrium-EDTA, und Salze von verschiedenen sauren Polymeren, wie Natriumstärkeglykolat, Natriumcarboxymethylcellulose und Natriumpolyacrylsäure, ein. In einer Ausführungsform neutralisiert die Base partiell das saure die Konzentration erhöhende Polymer. Mit "partiell neutralisieren" ist gemeint, dass die Base dazu führt, dass mindestens ein Teil der Säuregruppierungen oder Säuresubstituenten an dem sauren die Konzentration erhöhenden Polymer in ihrer deprotonierten Form vorliegt. Derartige neutralisierte saure Polymere werden detaillierter in der ebenfalls anhängigen provisorischen Patentanmeldung mit dem Titel "Dosage Forms Comprising a CETP Inhibitor and an HMG-CoA Reductase Inhibitor", provisorische US-Patentanmeldung Nr. 60/435 298, eingereicht am 20.12.2002, des gleichen Anmelders, deren Offenbarung hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist, beschrieben. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Base in einer Menge vorhanden, die in einem molaren Überschuss in Relation zu dem Säuresubstituenten des Dispersionspolymers ist.

**[0200]** Beispiele anderer Matrixmaterialien, Füllstoffe oder Verdünnungsmittel schließen Dextrose, komprimierbare Zucker, wasserhaltige Lactose, Getreide- bzw. Maisstärke, Kieselsäureanhydrid, Polysaccharide, Dextrate, Dextran, Dextrin, Dextrose, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Poloxamere und Polyethylenoxid ein.

**[0201]** Ein weiteres optionales Exzipiens ist ein Bindemittel, wie Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol oder Stärke.

**[0202]** Beispiele für Wirkstoffkomplexbildungsmittel oder Solubilisierungsmittel schließen Polyethylenglykole, Coffein, Xanthen, Gentsisinsäure und Cyclodextrine ein.

**[0203]** Beispiele für Schmier- bzw. Gleitmittel schließen Calciumstearat, Glycerylmonostearat, Glycerylpalmittostearat, hydriertes Pflanzenöl, leichtes Mineralöl, Magnesiumstearat, Mineralöl, Polyethylenglykol, Natriumbenzoat, Natriumlaurylsulfat, Natriumstearylumarat, Stearinsäure, Talkum und Zinkstearat ein.

**[0204]** Beispiele für Gleitmittel schließen Siliciumdioxid, Talkum und Getreide- bzw. Maisstärke ein.

**[0205]** Die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung kann gemäß jedem beliebigen konventionellen Verfahren gebildet werden. In einer Ausführungsform wird die Zusammensetzung durch Mischen der festen amorphen Dis-

persion und optionaler Exzipientien unter Verwendung von Vorgehensweisen, die im Fachgebiet gut bekannt sind (siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences (18. Aufl., 1990)), gebildet. Beispiele für Mischvorrichtungen schließen Twin-shell-Blender, Wirbelschicht(mischer) und V-Mischer ein.

**[0206]** In einer anderen Ausführungsform ist die Zusammensetzung granuliert. Beispielhafte Verfahren sind Feuchtgranulierung und Trockengranulierung. Die feste amorphe Dispersion kann mit oder ohne Zugabe anderer optionaler Exzipientien granuliert werden. Z. B. können die feste amorphe Dispersion, ein Zerfallsförderungsmittel und ein Poren-bildendes Mittel durch mechanische Mittel, z. B. mittels Walzenkompaktierung bzw. -verdichtung oder "Schlagen" ("slugging"), gefolgt von Vermahlen unter Bildung von Körnchen, granuliert werden. Die Körnchen bzw. Granulate haben typischerweise verbesserte Fließ-, Handhabungs-, Misch- und Komprimierungseigenschaften in Relation zu den nicht-granulierten Materialien. Feuchtgranulierungstechniken können ebenfalls verwendet werden, vorausgesetzt, die Lösungsmittel und Verfahren verändern nicht die Eigenschaften der festen amorphen Dispersion. Wenn eine Feuchtgranulierung verwendet wird, wird die Granulierungsflüssigkeit typischerweise aus den Körnchen bzw. Granulaten während des oder nach dem Granulierungsverfahren entfernt. Die so gebildeten Körnchen haben typischerweise einen mittleren Durchmesser im Bereich von 50 µm bis 1000 µm, vorzugsweise von 50 µm bis etwa 800 µm, obwohl auch Körnchen außerhalb dieses Bereichs verwendet werden können. Verbesserte Benetzungs-, Zerfalls-, Verteilungs- bzw. Dispergier- und Auflösungsseigenschaften können durch Einschließen anderer Exzipientien, die oben beschrieben sind, erhalten werden.

**[0207]** In einer anderen Ausführungsform umfasst die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung die feste amorphe Dispersion, beschichtet mit einem Schutzüberzug bzw. einer schützenden Beschichtung. Die Beschichtung ist nicht sauer und trennt im Wesentlichen die feste amorphe Dispersion von dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Vorzugsweise ist das Beschichtungsmaterial in Wasser löslich oder in der Anwendungsumgebung dispergierbar. Beispiele für Beschichtungsmaterialien schließen Zucker, wie Glucose, Saccharose, Xylit, Fructose, Lactose, Mannit, Sorbit und Maltit, Cellulose-basierte Polymere, wie Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, nicht-Cellulose-basierte Polymere, wie Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polypropylenglykol, Polyethylen-Polypropylenglykol-Copolymere (Poloxamere), Polyvinylpyrrolidinon, Stärke, Dextran, Dextrin, Polydextrose, Polyalkene, Polyether, Polyvinylalkohole, Polyvinylhalogenide, Polyvinylether, Wachse, wie synthetisches Wachs, mikrokristallines Wachs, Paraffinwachs, Carnauba-Wachs, und Bienenwachs, und Glyceride, wie Glycerylmonooleat, Glycerylmonostearat, Glycerylpalmitostearat, polyethoxilierte Rizinusöl-Derivate, Glycerylmono-, -di- und -tribehenate, hydrierte Pflanzenöle, Glyceryltripalmitat, Glyceryltristearat, ein. Gemische aus Beschichtungsmaterialien können ebenfalls verwendet werden. Bevorzugte Beschichtungsmaterialien schließen Cellulose-basierte Polymere, wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, nicht-Cellulose-basierte Polymere, wie Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Poloxamere und Polyvinylpyrrolidinon, und Gemische davon ein.

**[0208]** Die feste amorphe Dispersion kann unter Verwendung eines beliebigen Verfahrens, das im Fachgebiet bekannt ist, einschließlich Lösungsbeschichtungs- und Schmelzbeschichtungs("hot melt coating")-verfahren, beschichtet werden. In Lösungsbeschichtungsverfahren wird die Beschichtung hergestellt, indem zuerst eine Lösung oder Suspension, umfassend das Beschichtungsexzipiens, eine Flüssigkeit (z. B. ein Lösungsmittel) und optionale Beschichtungsadditive, gebildet wird. Die Beschichtungsmaterialien können vollständig in der Flüssigkeit gelöst oder nur in der Flüssigkeit als Emulsion oder Suspension oder irgendwo dazwischen dispergiert werden. Latexdispersionen sind ein spezifisches Beispiel einer Emulsion oder Suspension, die als Beschichtungslösung zweckmäßig sein kann. Die für diese Lösung verwendete Flüssigkeit sollte in dem Sinne inert sein, dass sie nicht mit dem Wirkstoff reagiert oder diesen zersetzt, und sie sollte pharmazeutisch annehmbar sein. Vorzugsweise ist die Flüssigkeit flüchtig. Mit "flüchtig" ist gemeint, dass das Material einen Siedepunkt von weniger als etwa 150°C bei Umgebungsdruck aufweist, obwohl kleine Mengen von Flüssigkeiten mit höheren Siedepunkten verwendet werden können und noch immer annehmbare Ergebnisse erhalten werden.

**[0209]** Beispiele für Flüssigkeiten, die zur Verwendung beim Beschichten der festen amorphen Dispersion geeignet sind, schließen Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isomere von Propanol und Isomere von Butanol, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon und Ethylisobutylketon, Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Octan und Mineralöl, Ether, wie Methyl-tert.-butylether, Ethylether und Ethylenglykolmonoethylether, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methyldichlorid und Ethyldichlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidinon, Acetonitril, Wasser und Gemische davon ein.

**[0210]** Die Beschichtungsformulierung schließt häufig Additive zur Erleichterung der Aufbringung oder Ver-

besserung der Beständigkeit bzw. Festigkeit oder Stabilität der Beschichtung ein. Vorzugsweise ist jedes Beschichtungsadditiv nicht sauer. Beispiele für Beschichtungsadditive schließen Weichmacher, wie Mineralöle, Petrolatum, Lanolinalkohole, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Sorbit und Triethanolamin, Porenbildner, wie Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenoxid, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, und Gleitmittel, wie kolloidales Siliciumdioxid, Talkum und Getreide- bzw. Maisstärke, ein.

**[0211]** Die Beschichtung kann auf der festen amorphen Dispersion gebildet werden, indem die Dispersion mit der Beschichtungsformulierung unter Verwendung einer Standardbeschichtungsvorrichtung, wie Wirbelschichtbeschichtungsvorrichtungen (z. B. Würster-Beschichtungsvorrichtungen oder Top-Spray-Beschichtungsvorrichtungen, erhältlich von Glatt Air Technologies, Inc., Ramsey, New Jersey, und von Niro Pharma Systems, Bubendorf, Schweiz) und Rotationsgranulatoren ("rotary granulators") (z. B. CF-Granulator, erhältlich von Freund Corp.), in Kontakt gebracht wird. In einigen Fällen wird die feste amorphe Dispersion vor dem Beschichten mit der nicht-sauren Beschichtung granuliert.

**[0212]** In einem Verfahren wird ein Würster-Wirbelschichtsystem verwendet. In diesem System wird ein zylindrisches Abteil (die Würster-Säule) innerhalb eines konischen Produktbehälters in der Vorrichtung platziert. Luft fließt durch eine Verteilerplatte, die am Boden des Produktbehälters lokalisiert ist, um die feste amorphe Dispersion zu fluidisieren, wobei der Hauptteil der sich aufwärts bewegenden Luft durch die Würster-Säule hindurchfließt. Die Partikel der festen amorphen Dispersion werden in die Würster-Säule gezogen, welche mit einer Zerstäuberdüse ausgestattet ist, welche die Beschichtungsformulierung aufwärts sprüht. Die Partikel der festen amorphen Dispersion werden beschichtet, während sie durch die Würster-Säule hindurchgehen, wobei die Flüssigkeit entfernt wird, während die Dispersionspartikel die Säule verlassen.

**[0213]** Alternativ kann ein Top-Spray-Verfahren verwendet werden, um die Beschichtung aufzubringen. In diesem Verfahren wird die Beschichtungsformulierung abwärts auf die fluidisierten Dispersionspartikel gesprüht. Die Flüssigkeit verdampft von den beschichteten Dispersionspartikeln, und die beschichteten Dispersionspartikel werden in der Vorrichtung erneut fluidisiert. Die Beschichtung wird fortgesetzt, bis die gewünschte Beschichtungsdicke erreicht ist. Allgemein ist es bevorzugt, dass die Beschichtung mindestens 1 µm dick, vorzugsweise mindestens 5 µm dick und stärker bevorzugt mindestens 10 µm dick, sei.

**[0214]** In einem anderen Verfahren wird die Beschichtung auf die feste amorphe Dispersion unter Verwendung einer Feuchtgranulierungstechnik aufgebracht. In diesem Verfahren wird das Beschichtungsmaterial zuerst in einer Granulierungsflüssigkeit gelöst oder suspendiert. Dieses Granulierungsgemisch wird anschließend auf die feste amorphe Dispersion gesprüht oder damit vermischt, was in einer dünnen Schicht des Beschichtungsmaterials auf der äußeren Oberfläche der resultierenden Körnchen resultiert. Die Granulierungsflüssigkeit wird in einem nachfolgenden Trocknungsschritt aus den Körnchen entfernt.

**[0215]** Die Beschichtung kann auch unter Verwendung einer Schmelzbeschichtungstechnik aufgebracht werden. In diesem Verfahren werden die Beschichtungsexzipienten und -additive zuerst geschmolzen und anschließend auf die Dispersionspartikel gesprüht. Typischerweise wird die Schmelzbeschichtung in einer Wirbelschicht bzw. einem Fließbett, ausgerüstet mit einer Top-Spray-Anordnung, eingesetzt.

**[0216]** Ein anderes Verfahren zum Aufbringen einer Schmelzbeschichtung auf die Partikel der festen amorphen Dispersion ist es, ein modifiziertes Schmelzen-Erstarrungsverfahren zu verwenden. In diesem Verfahren werden die Dispersionspartikel in den geschmolzenen Beschichtungsexzipienten suspendiert, wobei der Schmelzpunkt der Dispersion größer als der Schmelzpunkt der Beschichtungsexzipienten ist. Diese Suspension wird dann in Tröpfchenform gebracht, umfassend Dispersionspartikel, die im Wesentlichen von den Beschichtungsexzipienten umgeben sind. Die Tröpfchen werden typischerweise durch die Verwendung eines Verneblers bzw. Zerstäubers, wie eines Rotations- oder Fliehkraftzerstäubers, gebildet. Die Tröpfchen werden dann zum Erstarrenlassen der Beschichtungsexzipienten abgekühlt, wobei sich die beschichtete Dispersion bildet.

**[0217]** Die Beschichtung kann auch in einem Rotationsgranulator angewendet werden. In derartigen Vorrichtungen rotieren horizontale Scheiben mit hoher Geschwindigkeit, wobei sich ein rotierender "Strang" ("rope") von Dispersionspartikeln an den Wänden des Gefäßes bildet. Die Beschichtung wird auf diesen Strang gesprüht, wobei die feste amorphe Dispersion beschichtet wird. Diese Technik kann bei Schmelz- und Flüssigkeits-basierten Beschichtungslösungen verwendet werden.

**[0218]** Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und optionale Exzipienten in Abhängigkeit von der Dosierungsform, die hergestellt wird. Die Menge des

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors kann gemäß der gewünschten Dosis des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors variieren. Vorzugsweise ist der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor kristallin. Die HMG-CoA-Reduktase-Zusammensetzung stabilisiert vorzugsweise den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, insbesondere gegenüber Abbau aufgrund des Vorhandenseins von sauren Materialien in der Dosierungsform oder der Verarbeitungsumgebung, wie sie auch den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor vor photochemischer Zersetzung während der Lagerung schützt.

**[0219]** In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung ein Stabilisierungsmittel. Das Stabilisierungsmittel stabilisiert den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor durch Verringern des Säure-katalysierten Abbaus. Das Stabilisierungsmittel kann ein basisches anorganisches pharmazeutisch annehmbares Salz sein. Beispielhafte Salze schließen Folgendes ein: Calciumsalze, wie Calciumcarbonat und Calciumhydroxid, Magnesiumsalze, wie Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxid, Magnesiumoxid, Magnesiumsilicat, Magnesiumaluminat und Aluminiummagnesiumhydroxid, Lithiumsalze, wie Lithiumhydroxid und ähnliche Lithiumverbindungen, oder andere in gleicher Weise geeignete Salze von Erdalkalimetallen. Die basischen anorganischen Salze von Calcium, Lithium oder Magnesium können in einem Gewichtsverhältnis im Bereich zwischen etwa 0,1 zu 1 und etwa 50 zu 1 von Salzverbindung zu aktivem Inhaltsstoff verwendet werden.

**[0220]** Ein bevorzugtes Stabilisierungsmittel ist Calciumcarbonat. Die Erfinder beobachteten, dass die Größe der Calciumcarbonatpartikel in Relation zu der Effektivität bzw. Wirksamkeit des Calciumcarbonats als Stabilisierungsmittel steht, wobei eine kleinere Partikelgröße in einer besseren Leistung als Stabilisierungsmittel resultiert. Bevorzugte Grade bzw. Qualitätsstufen von Calciumcarbonat sind die Qualitätsstufen des gefällten Calciumcarbonats ("precipitated grades of calcium carbonate") mit einer Partikelgröße von weniger als etwa 10 Mikrometer ( $\mu\text{m}$ ). Exemplarische Qualitätsstufen für gefälltes Calciumcarbonat schließen Vicality Medium PCC und Vicality Heavy PCC, erhältlich von Specialty Minerals, Pre-carb 15, erhältlich von Mutchler, und PCC-250, erhältlich von Particle Dynamics, ein.

**[0221]** Die HMG-CoA-Reduktase-Zusammensetzung kann auch zusätzlich zu einem stabilisierenden Metall- oder Erdalkalimetallsalz, zusätzliche Exzipientien einschließen, die im Fachgebiet als geeignete Mittel bekannt sind, umfassend Kombinationen und Konzentrationen, wie sie weiterhin untenstehend beschrieben sind. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die HMG-CoA-Reduktase-Zusammensetzung konventionelle zusätzliche Materialien, die zum Bilden einer Tablette geeignet sind. Derartige Exzipientien schließen ein Verdünnungsmittel, Bindemittel und ein Zerfallsförderungsmittel ein. Antioxidantien können ebenfalls in die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung eingearbeitet werden, um jegliche Oxidation der Wirkstoffverbindung zu verhindern. Z. B. sind butyliertes Hydroxyanisol, Natriumascorbat, butyliertes Hydroxytoluol, Natriummetabisulfat, Äpfelsäure, Citronensäure und Ascorbinsäure Antioxidantien, die verwendet werden könnten.

**[0222]** In einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst die Zusammensetzung ein Stabilisierungsmittel, Verdünnungsmittel, ein Zerfallsförderungsmittel und ein oberflächenaktives Mittel. Bei dem grundlegenden bzw. basischen Exzipiens, Calciumcarbonat, wurde festgestellt, dass es chemisch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, wie Atorvastatin-Calcium, stabilisiert. Mikrokristalline Cellulose und wasserhaltige Lactose werden als geeignete Verdünnungsmittel eingesetzt. Croscarmellose-Natrium ist als ein Zerfallsförderungsmittel vorhanden. Das nicht-ionische Detergens Tween 80 wird als ein oberflächenaktives Mittel verwendet. Die Zusammensetzung enthält auch Hydroxypropylcellulose als Bindemittel, ausgewählt aus mehreren anwendbaren Substanzen, wie z. B. Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Hydroxymethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose. Als Antioxidantien können Reagenzien, wie butyliertes Hydroxyanisol, Natriumascorbat, Ascorbinsäure oder andere, gegebenenfalls in die Zusammensetzung eingearbeitet werden. Magnesiumstearat kann aus einer Gruppe ausgewählt werden, die andere Substanzen, wie Stearinsäure, Palmitinsäure, Talkum oder ähnliche schmierende Verbindungen, einschließt.

**[0223]** Andere mögliche und ergänzende Inhaltsstoffe, wie Konservierungsstoffe, Trocknungsmittel, Gleitmittel oder färbende Mittel, die bei Fachleuten auf dem Gebiet als konventionell bekannt sind, können gegebenenfalls in der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung eingeschlossen sein.

**[0224]** In einem Aspekt umfasst die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung die folgenden Konzentrationsbereiche für die Inhaltsstoffe, bezogen auf das Gewicht: der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor liegt in dem Bereich von etwa 1% bis etwa 50% vor, Calciumcarbonat von etwa 5% bis etwa 75%, mikrokristalline Cellulose von etwa 5% bis etwa 75%, wasserhaltige Lactose von etwa 1% bis etwa 80%, Croscarmellose-Natrium von etwa 1% bis etwa 15%, Hydroxypropylcellulose von etwa 0,5% bis etwa 6%, Tween 80 von etwa 0,1% bis

etwa 4%, Magnesiumstearat von etwa 0,25% bis etwa 2% und Natriumascorbat von etwa 0,0% bis etwa 3%.

**[0225]** Eine stärker bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst die folgenden näherungsweise Konzentrationen für die Inhaltsstoffe, bezogen auf das Gewicht: etwa 13,9 Gew.-% des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin-Hemicalcium-Trihydrat, etwa 42,4 Gew.-% Calciumcarbonat, etwa 17,7 Gew.-% mikrokristalline Cellulose, etwa 19,2 Gew.-% vorgelatinierte bzw. Quellstärke, etwa 2,5 Gew.-% Hydroxypropylcellulose und etwa 0,5 Gew.-% Tween 80.

**[0226]** Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung kann mittels jeglichem konventionellem Verfahren zum Kombinieren des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors mit den Exzipientien gebildet werden. Exemplarische Verfahren schließen Feucht- und Trockengranulierung ein. Wenn eine Feuchtgranulierung verwendet wird, wird vorzugsweise ein Stabilisierungsmittel, wie Calciumcarbonat, eingearbeitet, um den chemischen Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors auf einem annehmbaren Maß zu halten.

**[0227]** Ein exemplarisches Verfahren zum Bilden der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst (a) Vermahlen eines Überschusses des Wirkstoffs, (b) Lösen mindestens eines Bindemitteladditivs in einer wässrigen oberflächenaktives Mittel-Lösung, (c) Mischen des gemahlene Wirkstoffs mit mindestens einem Wirkstoff-stabilisierenden Additiv und mindestens einem Verdünnungsmitteladditiv mit dem Wirkstoff-stabilisierenden Additiv und einer Hälfte eines Zerfallsförderungsmitteladditivs in einem Rotationsmischgefäß, ausgestattet mit einer Zerkleinerungsvorrichtung, (d) Granulieren des gemischten Wirkstoffinhaltsstoffgemisches aus Stufe (c) mit der oberflächenaktives Mitte/Bindemittel-Lösung aus Stufe (b) in graduellen Erhöhungen bzw. Inkrementen ("gradual increments") in dem mit einer Zerkleinerungsvorrichtung) ausgestatteteten Mischgefäß, (e) Trocknen der granulierten Wirkstoffmischung über Nacht bei etwa 50°C, (f) Sieben des getrockneten granulierten Wirkstoffgemischs, (g) Mischen mittels Trommelmischer ("tumble blending") des gesiebten Wirkstoffgemischs mit der verbleibenden Menge des Zerfallsförderungsmitteladditivs, (h) getrenntes Mischen eines Aliquots des Wirkstoffgemischs aus Schritt (g) mit Magnesiumstearat, Sieben desselben, und Rückführen desselben in das Wirkstoffgemisch aus Schritt (g) und Mischen mittels Trommelmischer des gesamten Wirkstoffgemisches.

**[0228]** In einer anderen Ausführungsform umfasst die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, beschichtet mit einer schützenden Beschichtung. In dieser Ausführungsform sind die Kristalle des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors oder der Körnchen, umfassend den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die optionalen Exzipientien, mit einer schützenden Beschichtung beschichtet. Die gleichen schützenden Beschichtungen und Beschichtungsverfahren, die oben für das Aufbringen einer schützenden Beschichtung auf die feste amorphe Dispersion beschrieben wurden, können verwendet werden, um den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor zu beschichten.

**[0229]** Die Einheitsdosierungsform wird durch Kombinieren der CETP-Inhibitor-Beschichtung mit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung gebildet, so dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im Wesentlichen getrennt in der Dosierungsform vorliegen.

**[0230]** In einer Ausführungsform werden die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung zusammengemischt und anschließend unter Bildung der Dosierungsform, wie Tabletten, Caplets oder Pillen, verpresst. Nahezu jedes Verfahren kann verwendet werden, um die Zusammensetzungen zu vermischen, vorausgesetzt, die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor verbleiben im Wesentlichen getrennt in der Dosierungsform. Z. B. können die Zusammensetzungen in Rotationsmischern ("rotating shell mixers"), Fixed-shell-Mischern, Planeten-Paddel-Mischern ("planetary paddle mixers") und Twin-shell-Mischern, die alle im Fachgebiet bekannt sind, gemischt werden.

**[0231]** Die verpressten Dosierungsformen können unter Verwendung einer beliebigen einer breiten Vielfalt von Pressen, die bei der Herstellung pharmazeutischer Dosierungsformen verwendet werden, geformt werden. Beispiele schließen Einzelstanzenpressen, Rotationstablettenpressen ("rotary tablet presses") und Mehrschicht-Rotationstablettenpressen ("multilayer rotary tablet presses"), die im Fachgebiet alle gut bekannt sind, ein. Siehe Remington's Pharmaceutical Sciences (18. Aufl., 1990). Die verpresste Dosierungsform kann von beliebiger Gestalt, einschließlich rund, oval, länglich bzw. rechteckig, zylindrisch oder dreieckig, sein. Die obere und die untere Oberfläche der verpressten Dosierungsform können flach, rund, konkav oder konvex sein.

**[0232]** Wenn sie durch Verpressen gebildet wurde, weist die Dosierungsform vorzugsweise eine "Festigkeit" von mindestens 5 Kilopond (kP)/cm<sup>2</sup>, und stärker bevorzugt mindestens 7 kP/cm<sup>2</sup>, auf. Hierbei ist "Festigkeit" die Bruchkraft, auch bekannt als die Tabletten-"Härte", die erforderlich ist, um eine aus den Materialien gebil-

dele Tablette zu zerbrechen, geteilt durch die maximale Querschnittsfläche der Tablette, die senkrecht zu dieser Kraft ist. Die Bruchkraft kann unter Verwendung eines Schleuniger Tablet Hardness Tester, Modell 6D, gemessen werden. Um die gewünschte Festigkeit zu erreichen, sollte das Gemisch aus CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung mit ausreichender Kraft während der Bildung der Dosierungsform verpresst werden, während sichergestellt wird, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Dosierungsform im Wesentlichen getrennt verbleiben. Die Presskraft, die erforderlich ist, um diese Festigkeit zu erreichen, wird von der Größe der Tablette abhängen, aber sie wird allgemein größer als etwa 5 kP/cm<sup>2</sup> sein. Die Abriebfestigkeit bzw. Bröckeligkeit ("Friability") ist ein gut bekanntes Maß der Beständigkeit einer Dosierungsform gegenüber Oberflächenabrieb, die den Gewichtsverlust in Prozent misst, nachdem die Dosierungsform einer standardisierten Bewegungsvorgehensweise unterzogen wurde. Abriebfestigkeitswerte von 0,8 bis 1,0% werden so angesehen, dass sie die obere Beschränkung der Annehmbarkeit darstellen. Dosierungsformen mit einer Festigkeit größer als 5 kP/cm<sup>2</sup> sind allgemein sehr robust mit einer Abriebfestigkeit von weniger als 0,5%, vorzugsweise weniger als 0,1%.

**[0233]** In einigen Ausführungsformen umfasst die Einheitsdosierungsform auch eine Trennschicht, die die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung physikalisch von der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung trennt. Die Trennschicht ist vorzugsweise nicht sauer. Beispiele geeigneter Materialien zur Verwendung in der Trennschicht schließen jene ein, die oben als geeignet zur Verwendung beim Bilden einer schützenden Beschichtung um die feste amorphe Dispersion aufgelistet wurden.

**[0234]** In einer Ausführungsform umfasst die Einheitsdosierungsform ein erstes Granulat ("granulation"), umfassend die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitors und das saure die Konzentration erhöhende Polymer, gemischt mit einem zweiten Granulat, umfassend den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, wie schematisch als Dosierungsform **50** in [Fig. 5](#) gezeigt. Hierbei wird das CETP-Inhibitor-Granulat **52** mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Granulat **54** gemischt und anschließend zu der Einheitsdosierungsform verpresst.

**[0235]** Das folgende Verfahren kann verwendet werden, um eine derartige verpresste Einheitsdosierungsform zu bilden. Zuerst werden die Körnchen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung hergestellt. Z. B. kann eine feste amorphe Dispersion, die etwa 25 Gew.-% des CETP-Inhibitors [2R,4S]4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester in einem die Konzentration erhöhenden Polymer, wie Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) enthält, über ein Sprühtrocknungsverfahren hergestellt werden. Als Nächstes können etwa 60,15 Gew.-% der festen amorphen Dispersion, etwa 14,79 Gew.-% mikrokristalline Cellulose und etwa 10,03 Gew.-% Crospovidon 15 Minuten lang z. B. in einem Twin-shell-Mischer gemischt werden. Als Nächstes werden etwa 0,25 Gew.-% Magnesiumstearat zugegeben, und das Gemisch wird für weitere 5 Minuten gemischt. Das Gemisch kann dann unter Verwendung einer Walzenkompaktiervorrichtung verdichtet werden. Die Größe der Presskörper kann dann durch Vermahlen verringert werden. Als Nächstes werden etwa 14,78 Gew.-% dibasisches Calciumphosphat, wasserfrei, zugegeben und es wird für etwa 5 Minuten in einem Twin-shell-Mischer gemischt, wobei die Körnchen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 140 µm gebildet werden.

**[0236]** Als Nächstes werden die Körnchen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung hergestellt. Z. B. können etwa 13,9 Gew.-% des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin-Hemicalcium-Trihydrat, etwa 42,4 Gew.-% Calciumcarbonat, etwa 17,7 Gew.-% mikrokristalline Cellulose und etwa 19,2 Gew.-% vorgelatinierte bzw. Quellstärker in einem Wirbelschichtgranulator bzw. Fließbettgranulator fluidisiert werden. Eine wässrige Lösung, die etwa 2,5 Gew.-% Hydroxypropylcellulose und etwa 0,5 Gew.-% Tween 80 enthält, wird anschließend unter Bildung von Körnchen in das Bett gesprüht. Die Körnchen werden in dem Bett getrocknet, um das Granulierungswasser zu entfernen. Die Größe der Körnchen kann dann durch Vermahlen unter Bildung von Körnchen mit einer mittleren Körnchengröße von etwa 110 µm verringert werden.

**[0237]** Zur Bildung einer Einheitsdosierungsform, umfassend 60 mgA des CETP-Inhibitors und 40 mgA des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors, werden 399 mg der CETP-Inhibitor-Körnchen und 313 mg der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Körnchen anschließend in einem Twin-shell-Mischer 10 Minuten lang gemischt. Als Nächstes werden 1,8 mg des Schmiermittels Magnesiumstearat zu dem Gemisch zugegeben, und es wird für weitere 5 Minuten gemischt. Die verpressten Tabletten, die 713,78 mg Material enthalten, werden dann unter Verwendung eines modifizierten ovalen Fertigungsmittels mit 0,3301 Zoll (0,8385 cm) mal 0,6603 Zoll (1,6772 cm) geformt. Pressen bis 20 kN resultierte in einer Tablette mit einer Härte von 8,2 kP. Basierend auf einer Tablettenquerschnittsfläche von 1,1 cm<sup>2</sup> entspricht dies einer Tablettenfestigkeit von 7,5 kP cm<sup>2</sup>.

**[0238]** Alternativ kann das oben beschriebene Gemisch der zwei Zusammensetzungen in eine Kapsel, wie

eine Hart- oder Weichgelatine kapsel oder eine Kapsel, hergestellt aus einem beliebigen anderen Material, z. B. Stärke, zur Bildung der Einheitsdosierungsform gefüllt werden.

**[0239]** In einer anderen Ausführungsform kann die Einheitsdosierungsform durch das folgende Verfahren gebildet werden. Zuerst kann der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor mit Exzipientien gemischt und unter Verwendung einer Trocken- oder Feuchtgranulierungstechnik unter Bildung von Körnchen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung granuliert werden. Die Körnchen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung können dann mit der festen amorphen Dispersion, umfassend den CETP-Inhibitor und das saure die Konzentration erhöhende Polymer und optionale Exzipientien, gemischt werden, und das resultierende Gemisch kann unter Verwendung von Trocken- oder Feuchtgranulierungstechniken granuliert werden. Die resultierenden Körnchen, umfassend die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung und die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung, können dann zu einer Tablette, einem Caplet oder einer Pille verpresst werden, oder die Körnchen können in eine Kapsel, wie eine Hart- oder Weichgelatine kapsel, gefüllt werden.

**[0240]** In einer anderen Ausführungsform kann die Einheitsdosierungsform durch das folgende Verfahren gebildet werden. Zuerst kann die feste amorphe Dispersion, umfassend den CETP-Inhibitor und das saure die Konzentration erhöhende Polymer, mit optionalen Exzipientien gemischt werden und unter Verwendung einer Trocken- oder Feuchtgranulierungstechnik unter Bildung von Körnchen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung granuliert werden. Die Körnchen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung können dann mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und optionalen Exzipientien gemischt werden, und das resultierende Gemisch kann unter Verwendung von Trocken- oder Feuchtgranulierungstechniken granuliert werden. Die resultierenden Körnchen, umfassend die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung und die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung, können dann zu einer Tablette, einem Caplet oder einer Pille verpresst werden, oder die Körnchen können in eine Kapsel, wie eine Hart- oder Weichgelatine kapsel, gefüllt werden.

**[0241]** In einer anderen Ausführungsform kann die Einheitsdosierungsform durch das folgende Verfahren gebildet werden. Zuerst kann die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung zu einer Tablette, einem Caplet oder einer Pille verpresst werden. Die resultierende gepresste Tablette, das resultierende gepresste Caplet oder die resultierende gepresste Pille kann dann mit der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung in einer Kapsel platziert werden. Alternativ kann zuerst die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung zu einer Tablette, einem Caplet oder einer Pille verpresst werden. Die resultierende gepresste Tablette, das resultierende gepresste Caplet oder die resultierende gepresste Pille können dann zusammen mit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in einer Kapsel platziert werden.

**[0242]** In einer anderen Ausführungsform kann die Einheitsdosierungsform durch das folgende Verfahren gebildet werden. Zuerst kann die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung zu multipartikulären Teilchen bzw. Multipartikulaten geformt werden, wobei Verfahren verwendet werden, die im Fachgebiet gut bekannt sind, wie mittels Extrusion-Sphäronisierung ("extrusion spherization"), kryogener Pelletierung ("cryogenic pelletization"), Sprühtrocknen oder Schmelzen/Erstarren. Siehe z. B. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20. Auflage (2000). Die resultierenden Multipartikulate können dann zusammen mit der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung in einer Kapsel platziert werden. Alternativ kann zuerst die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung zu Multipartikulaten geformt werden und zusammen mit der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in einer Kapsel platziert werden. In einem anderen Verfahren kann die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung zu Multipartikulaten geformt werden, und die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung kann zu Multipartikulaten geformt werden, welche anschließend gemischt und in einer Kapsel platziert werden.

**[0243]** In einer anderen Ausführungsform liegt die Einheitsdosierungsform in Form eines Kits vor. Der Kit umfasst zwei getrennte Zusammensetzungen: (1) eine, die die feste amorphe Dispersion, umfassend einen CETP-Inhibitor und ein saures die Konzentration erhöhendes Polymer, enthält, und (2) eine, die den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor enthält. Der Kit ist so konzipiert, dass der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und die feste amorphe Dispersion im Wesentlichen getrennt vorliegen. Der Kit schließt Mittel zum Aufnehmen der getrennten Zusammensetzungen, wie einen unterteilten Behälter, wie eine Flasche, einen Beutel, eine Schachtel, eine Tasche oder einen anderen Behälter, der im Fachgebiet bekannt ist, oder eine unterteilte Folienpackung ein; jedoch können die getrennten Zusammensetzungen auch innerhalb eines einzelnen, nicht-unterteilten Behälters enthalten sein. Ein Beispiel dieses Typs eines Kits ist eine Blisterpackung, wobei jeder einzelne Blister zwei (oder mehr) Tabletten enthält, wobei eine (oder mehrere) Tabletten die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst/umfassen, und die zweite (oder mehrere) Tablette/n die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst/umfassen. In einer Ausführungsform liegt die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in Form einer gepressten Tablette vor. In einer anderen Ausführungsform liegt

die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung in Form einer gepressten Tablette vor. In einer anderen Ausführungsform liegt die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung in Form von Multipartikulaten vor. In einer anderen Ausführungsform liegt die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung in Form von Multipartikulaten vor. Typischerweise schließt der Kit Anweisungen zur Verabreichung der getrennten Komponenten ein.

**[0244]** Somit umfasst in einer Ausführungsform die Einheitsdosierungsform einen Kit, wobei der Kit (1) eine therapeutisch wirksame Menge eines CETP-Inhibitors in einer CETP-Inhibitor-Zusammensetzung, (2) eine therapeutisch wirksame Menge eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung, und (3) einen Behälter zum Aufnehmen der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst.

**[0245]** Ein Beispiel eines derartigen Kits ist in Anspielung auf das oben Gesagte eine sogenannte Blisterpackung. Blisterpackungen sind in der Verpackungsindustrie gut bekannt und werden verbreitet zum Verpacken pharmazeutischer Einheitsdosierungsformen ("unit dosage forms"), wie Tabletten, Kapseln und dergleichen, verwendet. Blisterpackungen bestehen im Allgemeinen aus einer Folie bzw. einem Blatt eines relativ starren Materials, bedeckt mit einer Folie eines vorzugsweise transparenten Kunststoffmaterials. Während des Verpackungsverfahrens werden in der Kunststoffolie Einbuchtungen gebildet. Die Einbuchtungen haben die Größe und Gestalt der Tabletten oder Kapseln, die verpackt werden sollen. Als Nächstes werden die Tabletten oder Kapseln in den Einbuchtungen platziert und die Folie aus relativ starrem Material wird an der Kunststoffolie an der Seite der Folie, welche gegenüber der Richtung liegt, in welche die Einbuchtungen gebildet wurden, abgedichtet bzw. verschlossen. Als ein Ergebnis sind die Tabletten oder Kapseln in den Einbuchtungen zwischen der Kunststoffolie und der Folie bzw. dem Blatt eingeschlossen. Vorzugsweise ist die Festigkeit des Blattes bzw. der Folie derart, dass die Tabletten oder Kapseln durch manuelles Aufbringen von Druck an den Einbuchtungen, wodurch eine Öffnung in der Folie bzw. dem Blatt an der Stelle der Einbuchtung gebildet wird, aus der Blisterpackung entfernt werden können. Die Tablette/n oder Kapsel/n kann/können dann über diese Öffnung entfernt bzw. entnommen werden.

**[0246]** Es kann wünschenswert sein, eine Gedächtnishilfe bei dem Kit bereitzustellen, z. B. in Form von Zahlen neben den Tabletten oder Kapseln, wobei die Zahlen den Tagen des Regimes entsprechen, während derer die so bezeichneten Tabletten oder Kapseln eingenommen werden sollten. Andere Beispiele einer derartigen Gedächtnishilfe ist ein Kalender, der auf der Karte aufgedruckt ist, z. B. wie folgt "Erste Woche, Montag, Dienstag, ... etc. ... Zweite Woche, Montag, Dienstag, ..." etc. Andere Variationen von Gedächtnishilfen werden leicht offensichtlich werden.

## BESCHICHTUNGEN

**[0247]** Die Einheitsdosierungsform kann gegebenenfalls mit einer konventionellen Beschichtung, die im Fachgebiet bekannt ist, beschichtet sein. Die Beschichtungen können verwendet werden, um Geschmack zu maskieren, die Erscheinung zu verbessern, das Schlucken der Dosierungsform zu erleichtern, oder die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Dosierungsform zu verzögern, zu verlängern bzw. zu verzögern oder anderweitig zu kontrollieren. Derartige Beschichtungen können durch jegliches konventionelle Mittel, einschließlich Wirbelschichtbeschichtung, Sprühbeschichtung, Beschichtung mittels Dragiertrommel und Pulverbeschichtung unter Verwendung wässriger oder organischer Lösungsmittel, hergestellt werden. Beispiele geeigneter Beschichtungsmaterialien schließen Saccharose, Maltit, Celluloseacetat, Ethylcellulose, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polymethacrylate, Polyacrylate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Cetylalkohol, Gelatine, Maltodextrin, Paraffinwachs, mikrokristallines Wachs und Carnuba-Wachs ein. Gemische aus Polymeren können ebenfalls verwendet werden. Bevorzugte Beschichtungen schließen die kommerziellen wässrigen Beschichtungsformulierungen Surelease® und Opadry® ein, die von Colorcon Inc. (West Point, Pennsylvania) erhältlich sind.

**[0248]** Um eine schlechte Tolerierung zu vermeiden oder einen Abbau zu vermeiden, ist es in einigen Fällen gewünscht, dass die Wirkstoffe in der Einheitsdosierungsform nicht in den Magen freigesetzt werden. In diesen Fällen kann die Dosierungsform auch mit einer oder mehreren pH-empfindlichen bzw. -sensitiven Beschichtungszusammensetzung/en, im Fachgebiet allgemein als "magensaftresistente bzw. darmlösliche" Beschichtungen bezeichnet, mittels konventioneller Vorgehensweisen überzogen werden, um die Freisetzung des Wirkstoffs zu verzögern, bis er das Duodenum oder den Dünndarm erreicht. pH-sensitive Polymere, die als magensaftresistente bzw. darmlösliche Beschichtungen geeignet sind, schließen jene ein, welche bei dem pH des Magens relativ unlöslich und impermeabel sind, die aber bei dem pH des Duodenums und des Dünndarms löslicher oder leichter zerfallend bzw. sich auflösend oder permeabel sind. Derartige pH-sensitive Polymere schließen Polyacrylamide, Phthalat-Derivate, wie saures Phthalat von Kohlehydraten, Amyloseacetatphthalat,

Celluloseacetatphthalat (CAP), andere Celluloseesterphthalate, Celluloseetherphthalate, Hydroxypropylcellulosephthalat (HPCP), Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPECp), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), HPMCAS, Methylcellulosephthalat (MCP), Polyvinylacetatphthalat (PVAcP), Polyvinylacetathydrogenphthalat, Natrium-CAP, Stärkesäurephthalat, Celluloseacetatrimellitat (CAT), Styrol-Maleinsäuredibutylphthalat-Copolymer, Styrol-Maleinsäure/Polyvinylacetatphthalat-Copolymer, Styrol- und Maleinsäure-Copolymere, Polyacrylsäure-Derivate, wie Acrylsäure- und Acrylsäureester-Copolymere, Polymethacrylsäure und Ester davon, Polycarylsäure- und Methacrylsäure-Copolymere, Schellack und Copolymere von Vinylacetat und Crotonsäure.

**[0249]** Eine bevorzugte Gruppe pH-sensitiver Polymere schließt CAP, PVAcP, HPMCP, HPMCAS, anionische Acrylsäure-Copolymere von Methacrylsäure und Methylmethacrylat und Copolymere von Acrylsäure und mindestens einem Acrylsäureester ein.

**[0250]** Um die pH-sensitive Beschichtung auf der Dosierungsform aufzubringen, wird das pH-sensitive Polymer zuerst in einem geeigneten Lösungsmittel unter Bildung einer Beschichtungslösung gelöst oder suspendiert. Geeignete Lösungsmittel für diesen Zweck schließen Ketone, wie Aceton, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, n-Propylalkohol und die verschiedenen Isomere von Butanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Wasser und Gemische dieser Lösungsmittel ein. Das Polymer kann auch in dem Lösungsmittel suspendiert werden. Die Beschichtungslösung kann auch einen Latex bzw. eine Kunstharz-Dispersion ("latex") des pH-sensitiven Polymers, suspendiert in einer wässrigen Lösung, umfassen.

**[0251]** Die Beschichtungslösung kann auch einen oder mehrere Weichmacher, wie Polyethylenglykole, Triethylcitrat, Propylenglykole, Diethylphthalat, Dibutylphthalat, Rizinusöl, Triacetin und andere, die im Stand der Technik bekannt sind, enthalten. Die Beschichtungslösung kann auch einen oder mehrere Emulgator/en, wie Polysorbat 80, enthalten. Die Beschichtung wird in konventioneller Weise, typischerweise durch Tauchen, Sprühbeschichten oder Beschichten mittels Dragiertrommel, durchgeführt.

**[0252]** Die Beschichtungslösung kann auch eine Base oder einen Puffer, wie jene oben Diskutierten, enthalten. Die Verwendung einer Base oder eines Puffers wird sicherstellen, dass der pH der Beschichtungslösung nicht so gering ist, dass der chemische Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors erhöht wird. Die Verwendung einer Base oder eines Puffers kann auch verwendet werden, um die Reaktion der Beschichtungsformulierung mit anderen Exzipientien in der Dosierungsform zu minimieren.

**[0253]** Die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um jeden beliebigen Zustand zu behandeln, welcher Gegenstand einer Behandlung durch Verabreichen eines CETP-Inhibitors und eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors ist, wie offenbart in der ebenfalls anhängigen US-Patentanmeldung Nr. 2002/0035125A1 des gleichen Anmelders.

**[0254]** In einem Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für eine Behandlung gegen Atherosklerose verwendet.

**[0255]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für das Verlangsamen und/oder Anhalten der Progression von atherosklerotischen Plaques verwendet.

**[0256]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für das Verlangsamen der Progression von atherosklerotischen Plaques in Koronararterien verwendet.

**[0257]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für das Verlangsamen der Progression von atherosklerotischen Plaques in Karotiden verwendet.

**[0258]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für das Verlangsamen der Progression von atherosklerotischen Plaques im peripheren Arteriensystem verwendet.

**[0259]** In einem anderen Aspekt verursachen die Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung, wenn zur Behandlung von Atherosklerose verwendet, die Regression atherosklerotischer Plaques.

**[0260]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für die Regression atherosklerotischer Plaques in Koronararterien verwendet.

**[0261]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für die Re-

gression atherosklerotischer Plaques in Karotiden verwendet.

**[0262]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für die Regression atherosklerotischer Plaques in dem peripheren Arteriensystem verwendet.

**[0263]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für die HDL-Erhöhung-Behandlung und antihyperlipidämische Behandlung (einschließlich LDL-Senkung) verwendet.

**[0264]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für Behandlung gegen Angina verwendet.

**[0265]** In einem anderen Aspekt werden die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung für die Handhabung eines kardialen Risikos verwendet.

**[0266]** Andere Merkmale und Ausführungsformen der Erfindung werden aus den folgenden Beispielen offensichtlich werden, welche zur Veranschaulichung der Erfindung statt zur Beschränkung ihres beabsichtigten Rahmens gegeben werden.

## BEISPIELE

### Beispiel 1

**[0267]** Ein Granulat ("granulation") des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin und ein Granulat einer festen amorphen Dispersion, enthaltend einen CETP-Inhibitor und ein die Konzentration erhöhendes Polymer, wurden getrennt gebildet. Die zwei Granulate wurden kombiniert und bei 50°C und 50% relativer Feuchtigkeit drei Wochen lang gelagert. Die Stabilität von Atorvastatin wurde gemessen, und es wurde festgestellt, dass sie sich in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung verbessert hatte.

**[0268]** Das folgende Verfahren wurde verwendet, um eine sprühgetrocknete Dispersion, enthaltend 25 Gew.-%

[2R,4S]-4-[(3,5-Bistrifluormethylbenzyl)methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureethylester (Torcetrapib) und 75 Gew.-% Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (mittelkörnige Qualitätsstufe ("medium granular grade"), erhältlich von Shin Etsu, befindlich in Japan) (hierin als "HPMCAS-MG" bezeichnet) zu bilden. Zuerst wurde eine Sprühlösung, enthaltend 25 g Torcetrapib, 75 g HPMCAS-MG und 900 g Aceton, gebildet. Die Sprühlösung wurde unter Verwendung einer Hochdruckpumpe (Zenith Z-Drive 2000 High-Pressure Gear Pump bzw. Hochdruckzahnradpumpe) zu einem Sprühtrockner (Niro Typ XP Portable Spray-Dryer bzw. tragbarer Sprühtrockner mit einem Flüssigkeitszuführungsprozessgefäß [PSD-1]), ausgestattet mit einem Druckzerstäuber (Druckdüse und Rumpf von Spraying Systems ("Spraying Systems Pressure Nozzle and Body") (SK 79-16)), gepumpt. Der PSD-1 war mit einer 9-Zoll-Kammererweiterung ausgestattet. Der Sprühtrockner war auch mit einer Verteilerplatte bzw. einem Luftverteiler mit 1% Öffnungsfläche ausgerüstet. Die Düse saß während des Betriebs bündig mit der Verteilerplatte. Die Sprühlösung wurde mit etwa 185 gm/min bei einem Zerstäuberdruck bzw. Zerstäubungsdruck von etwa 280 psi zu dem Sprühtrockner gepumpt. Das Trocknungsgas (Stickstoff) wurde durch die Verteilerplatte mit einer Einlasstemperatur von etwa 98°C zirkulieren gelassen. Das verdampfte Lösungsmittel und das feuchte Trocknungsgas verließen den Sprühtrockner bei einer Temperatur von  $31 \pm 4^\circ\text{C}$ . Die durch dieses Verfahren gebildete sprühgetrocknete Dispersion wurde in einem Cyclon bzw. einer Wirbelkammer gesammelt und hatte ein spezifisches Volumen ("bulk specific volume") von etwa 5 cm<sup>3</sup>/gm. Die feste amorphe Dispersion wurde unter Verwendung eines Konvektionshordentrockners mit Einfachdurchgang von Gruenberg, betrieben bei 40°C für etwa 16 Stunden, nachgetrocknet.

**[0269]** Die sprühgetrocknete feste amorphe Dispersion wurde in einem In-vitro-Auflösungstest unter Verwendung eines Mikrozentrifugenverfahrens beurteilt. In diesem Test wurden 7,2 mg der sprühgetrockneten festen amorphen Dispersion in einem Mikrozentrifugenröhrchen platziert. Das Röhrchen wurde in einem Ultraschallbad bzw. Beschallungsbad bei 37°C platziert, und 1,8 ml Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS) bei pH 6,5 und 290 mOsm/kg wurden zugegeben, was in einer Torcetrapib-Konzentration von 1000 µg/ml resultieren würde, wenn sich der gesamte Wirkstoff gelöst hätte. Die Probe wurde rasch unter Verwendung eines Vortex-Mischers für etwa 60 Sekunden gemischt. Die Probe wurde bei 13.000 G bei 37°C 1 Minute lang zentrifugiert. Es wurden dann Proben aus der resultierenden Überstandslösung entnommen und 1:6 (bezogen auf das Volumen) mit Methanol verdünnt und anschließend mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert.

Die Inhalte der Röhrcchen wurden auf dem Vortex-Mischer gemischt und ungestört bei 37°C stehen gelassen, bis die nächste Probe genommen wurde. Proben wurden bei 4, 10, 20, 40, 90 und 1200 Minuten gesammelt. Die in diesen Proben erhaltenen Wirkstoffkonzentrationen sind in Tabelle 1 gezeigt, wobei sie den Mittelwert aus Doppelbestimmungen darstellen.

**[0270]** Als eine Kontrolle wurde ein In-vitro-Auflösungstests unter Verwendung der oben beschriebenen Vorgehensweisen mit der Ausnahme durchgeführt, dass 1,8 mg kristalliner Wirkstoff verwendet wurden. Die in den In-vitro-Auflösungstests erhaltenen Wirkstoffkonzentrationen sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

Probe	Zeit (min)	Torcetrapib-Konzentration (µg/ml)	AUC (min-µg/ml)
Feste amorphe Dispersion	0	0	0
	4	328	660
	10	701	3700
	20	781	11200
	40	805	27000
	90	780	66600
	1200	439	743200
Kristalliner Wirkstoff	0	0	0
	4	< 1	< 2
	10	< 1	< 8
	20	< 1	< 18
	40	< 1	< 38
	90	< 1	< 88
	1200	< 1	< 1200

**[0271]** Die Ergebnisse dieser Auflösungstests sind in Tabelle 2 zusammengefasst, welche die Maximalkonzentration von Torcetrapib in Lösung während der ersten 90 Minuten des Tests ( $MDC_{90}$ ), die Fläche unter der Konzentration-in-Wasser-gegen-Zeit-Kurve nach 90 Minuten ( $AUC_{90}$ ) und die Konzentration bei 1200 Minuten ( $C_{1200}$ ) zeigt.

Tabelle 2

Probe	Wasserlösliches Polymer	Torcetrapib-Konz. in der Dispersion (Gew.-%)	Rezeptor-Lösung	$MDC_{90}$ (µg/ml)	$AUC_{90}$ (min-µg/ml)	$C_{1200}$ (µg/ml)
Feste amorphe Dispersion	HPM-CAS-MF	25	PBS	805	66600	439
Kristalliner Wirkstoff	keine	NA	PBS	< 1	< 88	< 1

**[0272]** Die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die feste amorphe Dispersion eine Konzentrationserhöhung in Relation zu dem kristallinen Wirkstoff bereitstellte. Die feste amorphe Dispersion stellte einen  $C_{max,90}$ -Wert bereit, der mehr als das 805-Fache desjenigen des kristallinen Wirkstoffs betrug und einen  $AUC_{90}$ -Wert, der mehr als das 756-Fache desjenigen des kristallinen Wirkstoffs betrug.

**[0273]** Ein Granulat ("granulation") der obigen Torcetrapib-Dispersion wurde mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt: 60 Gew.-% feste amorphe Dispersion, 14,8 Gew.-% mikrokristalline Cellulose (Avicel PH105, erhältlich von FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania), 10,0 Gew.-% Crospovidon (Polyplasdone, er-

hältlich von International Specialty Products, Wayne, New Jersey), 14,8 Gew.-% diabasches Calciumphosphat, wasserfrei (A-Tab, erhältlich von Rodia, Inc., Cranbury, New Jersey) und 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat. Zuerst wurden die feste amorphe Dispersion, die mikrokristalline Cellulose und das Crospovidon in einen 8-Quart-Twin-shell-Mischer gegeben und 15 Minuten lang gemischt. Die Hälfte des Magnesiumstearats wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 5 Minuten lang gemischt. Das Gemisch wurde unter Verwendung eines TF-Mini-Walzenkompaktierers ("TF-mini roller compactor") mit einem Walzendruck von 450 psi, einer Walzengeschwindigkeit von 4 UpM, einer Schneckengeschwindigkeit von 25 UpM und einer Ziel-Banddicke von 0,07 bis 0,08 Zoll walzenkompaktiert. Das Gemisch wurde anschließend unter Verwendung einer M5A-Mühle mit einem 0,033 Zoll Conidur-Sieb bei 500 UpM mit dem Stangenkopf in Messerrichtung vermahlen. Als Nächstes wurde das Granulat zu einem 8-Quart-Twin-shell-Mischer zugegeben und 15 Minuten lang gemischt. Dicalciumphosphat wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 15 Minuten lang gemischt. Die verbliebene Hälfte des Magnesiumstearats wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 5 Minuten lang gemischt. Das resultierende Granulat bildete die CETP-Inhibitor-Zusammensetzung.

**[0274]** Ein Granulat ("granulation") von Atorvastatin-Calcium wurde unter Verwendung des folgenden Verfahrens hergestellt. Das Granulat enthielt 13,9 Gew.-% Atorvastatin-Trihydrat-Hemicalciumsalz, 42,4 Gew.-% Calciumcarbonat (Pre-carb 150, erhältlich von Mutchler Inc., Westwood, NJ), 17,7 Gew.-% mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC Corp.), 3,8 Gew.-% Croscarmellose-Natrium (AcDiSol, FMC Corp.), 0,5 Gew.-% Polysorbat 80 (Crillet 4HP, Croda, Parsippany, NJ), 2,6 Gew.-% Hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Hercules, Wilmington, DE) und 19,2 Gew.-% vorgelatinierte bzw. Quellstärke (Starch 1500, erhältlich von Colorcon, Inc., West Point, PA). Um das Granulat zu bilden, wurden das Atorvastatin-Calcium, das Calciumcarbonat, die mikrokristalline Cellulose und die Stärke in eine Wirbelschichtgranulierungsvorrichtung eingebracht. Eine Granulierungsflüssigkeit, umfassend das Polysorbat 80 und Hydroxypropylcellulose, gelöst in Wasser, wurde in das fluidisierte Material unter Bildung der Körnchen eingesprüht. Das Gewicht des verwendeten Wassers war gleich der Hälfte des Gewichts des Granulats. Das Granulat wurde dann in der Wirbelschicht bzw. dem Fließbett unter Verwendung von Luft mit einer Einlasstemperatur von etwa 45°C getrocknet, bis ein Endpunkt von weniger als 2% Wasserverlust beim Trocknen erreicht war. Die Körnchen wurden dann unter Verwendung einer Fitzpatrick M5A-Mühle vermahlen. Die Mühle war mit einer ~0,03 Zoll-Raspelplatte und einer Raspelstange, betrieben bei etwa 500 UpM in einer Vorwärtsrichtung der Messer (gegen den Uhrzeigersinn), ausgestattet. Die durchschnittliche Partikelgröße der Körnchen war bei Verwendung einer Sieb-Analyse 105 µm. Diese Zusammensetzung umfasste die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung.

**[0275]** Um Beispiel 1 zu bilden, wurden 86 Gew.-% der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung und 14 Gew.-% der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung zusammen in einem Twin-shell-Mischer gemischt, gesiebt, erneut gemischt und anschließend zu Rohlingen verpresst. Die Rohlinge wurden dann unter Verwendung eines Mörsers und eines Pistills vermahlen. Das saure die Konzentration erhöhende Polymer HPMCAS umfasste 38,7 Gew.-% von Beispiel 1 und das Atorvastatin-Calcium umfasste 1,96 Gew.-% von Beispiel 1 für ein HPMCAS/Atorvastatin-Verhältnis von 19,7 (G/G).

**[0276]** Kontrolle 1 bestand aus einem Gemisch von kristallinem Atorvastatin-Calcium (2 Gew.-%) und der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors (98 Gew.-%). Das kristalline Atorvastatin-Calcium und die feste amorphe Dispersion wurden zusammen in einem Turbula-Mischer gemischt, gesiebt, erneut gemischt und anschließend zu Rohlingen verpresst. Die Rohlinge wurden dann unter Verwendung eines Mörsers und eines Pistills vermahlen. Das saure die Konzentration erhöhende Polymer HPMCAS umfasste 73,5 Gew.-% der Kontrolle 1 und das Atorvastatin-Calcium umfasste 2 Gew.-% der Kontrolle 1 für ein HPMCAS-Atorvastatin-Verhältnis von 36,8 (G/G).

**[0277]** Kontrolle 2 bestand aus einem Gemisch von kristallinem Atorvastatin (1,42 Gew.-%), der CETP-Inhibitor-Dispersion (62,50 Gew.-%) und all den Exzipientien, die für beide Granulate verwendet wurden (Calciumcarbonat – 4,32 Gew.-%, Croscarmellose-Natrium – 0,39 Gew.-%, mikrokristalline Cellulose – 3,07 Gew.-%, vorgelatinierte bzw. Quellstärke – 1,95, Polysorbat 80 – 0,05 Gew.-%, Hydroxypropylcellulose – 0,26, Crospovidon – 10,42, Magnesiumstearat – 0,26, Dicalciumphosphat – 15,36 Gew.-%). Die Materialien wurden in einem Turbula-Mischer gemischt, gesiebt, erneut gemischt und anschließend zu Rohlingen verpresst. Die Rohlinge wurden dann unter Verwendung eines Mörsers und eines Pistills vermahlen. Das saure die Konzentration erhöhende Polymer HPMCAS umfasste 46,9 Gew.-% der Kontrolle 2 und das Atorvastatin umfasste 1,42 Gew.-% der Kontrolle 1 für ein HPMCAS/Atorvastatin-Verhältnis von 33,0 (G/G).

**[0278]** Beispiel 1 und die Kontrollen 1 und 2 wurden bei 50°C und 75% relativer Feuchtigkeit 3 Wochen lang gelagert, um die Geschwindigkeit bzw. Rate der chemischen und physikalischen Veränderungen, die in den Materialien auftreten, zu erhöhen, um ein längeres Lagerungsintervall in einer typischen Lagerungsumgebung

zu simulieren.

**[0279]** Nach der Lagerung wurden die Proben unter Verwendung von HPLC hinsichtlich der Atorvastatin-Reinheit untersucht. Um die Proben mittels HPLC zu analysieren, wurde eine Probe der Zusammensetzung, enthaltend etwa 0,4 mgA Atorvastatin, zu einem Lösungsmittel ("dissolving solvent") zugegeben. Das Lösungsmittel wurde hergestellt, indem 150 ml 50 mM Ammoniumacetat (pH 7,0), 600 ml Acetonitril und 250 ml Methanol kombiniert wurden. Die mobile Phase A wurde hergestellt, indem 3 ml Essigsäure zu 530 ml Wasser gegeben wurden, wobei der pH mit Ammoniumhydroxid auf 4,0 eingestellt wurde, und indem dann 270 ml Acetonitril und 200 ml Tetrahydrofuran zugegeben wurden. Die mobile Phase B wurde hergestellt, indem 1 ml Essigsäure zu 100 ml Wasser zugegeben wurde, die Hälfte der Ammoniumhydroxidmenge, die zum Einstellen der mobilen Phase A verwendet wurde, zugegeben wurde, dann 700 ml Acetonitril und 200 ml Tetrahydrofuran zugegeben wurden. Die Proben wurden unter Verwendung einer Waters Spherisorb ODS2-Säule mit einer Lösungsmittelflussrate von 1,5 ml/min analysiert. Tabelle 3 zeigt den verwendeten Lösungsmittelgradienten.

Tabelle 3

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

**[0280]** Die UV-Absorption von Atorvastatin und Atorvastatin-Verunreinigungen wurde bei einer Wellenlänge von 244 nm gemessen. Die Atorvastatinlacton-Verunreinigung, welche nach etwa 10,4 Minuten eluiert wurde, wurde als Basis für den Vergleich gewählt. Alle Verunreinigungs-Peakflächen wurden addiert, und die Lacton-Verunreinigung als Prozentsatz der Gesamtpeakfläche wurde berechnet, um den Abbaugrad zu ergeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4

Probe	Abbaugrad (Gew.-%)
Beispiel 1	0,17
Kontrolle 1	1,55
Kontrolle 2	2,66

**[0281]** Die Ergebnisse aus Tabelle 4 zeigen, dass das Atorvastatin in der Probe von Kontrolle 1 (Atorvastatin, gemischt mit der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors) 1,55 Gew.-% Lacton-Verunreinigung enthielt. Kontrolle 2 (ein Gemisch, enthaltend kristallines Atorvastatin, die feste amorphe Dispersion des CETP-Inhibitors und die in beiden Granulaten verwendeten Exzipientien) enthielt 2,66 Gew.-% Lacton-Verunreinigung. Beispiel 1 zeigte, dass das Granulieren des Atorvastatins mit Exzipientien, anschließendes Granulieren der festen amorphen Dispersion mit Exzipientien, gefolgt vom Mischen der zwei Granulate, eine verbesserte Atorvastatin-Stabilität bereitstellte. Ein relativer Grad der Verbesserung bei der chemischen Stabilität wurde bestimmt, indem das Verhältnis des Abbaugrades des Wirkstoffs in den Kontrollzusammensetzungen und des Abbaugrades des Wirkstoffs in Beispiel 1 herangezogen wurde. Beim Vergleich mit Kontrolle 1 wies Beispiel 1 einen relativen Grad der Verbesserung von 9,12 (1,55 Gew.-%/0,17 Gew.-%) auf. Beim Vergleich mit Kontrolle 2 wies Beispiel 1 einen relativen Grad der Verbesserung von 15,6 auf.

#### Beispiele 2 und 3

**[0282]** Um Beispiel 2 zu bilden, wurden die gleichen Gewichte der granulierten CETP-Inhibitor-Zusammensetzung aus Beispiel 1 und der granulierten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung aus Beispiel 1 vermischt, wie in Beispiel 1 beschrieben, und aus dem Gemisch wurden 200 mg-Tabletten gebildet. Das saure Polymer HPMCAS umfasste 22,5 Gew.-% von Beispiel 2 und das Atorvastatin-Calcium umfasste 6,95 Gew.-% von Beispiel 2 für ein Verhältnis von HPMCAS zu Atorvastatin von 3,24.

**[0283]** Um Beispiel 3 zu bilden, wurden Tabletten, die getrennte Schichten der CETP-Inhibitor-Zusammensetzung aus Beispiel 1 und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung aus Beispiel 1 enthielten, hergestellt. Jede der Tabletten aus Beispiel 3 enthielt 400 mg des Dispersionsgranulats in einer Schicht und 288 mg des Atorvastatin-Granulats in einer zweiten Schicht. Das saure die Konzentration erhöhende Polymer HPMCAS umfasste 26,2 Gew.-% von Beispiel 3 und das Atorvastatin umfasste 5,82 Gew.-% von Beispiel 3 für ein HPMCAS zu Atorvastatin-Verhältnis von 4,5.

**[0284]** Die Beispiele 2 und 3 wurden bei 50°C und 75% relativer Feuchtigkeit 3 Wochen lang gelagert und unter Verwendung von HPLC analysiert, wie oben beschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5

Probe	Abbaugrad (Gew.-%)
Beispiel 2	0,09
Beispiel 3	0,04

**[0285]** Beispiel 2 zeigt, dass Tabletten, die hergestellt wurden, indem zuerst getrennte Granulate (eines, das die feste amorphe Dispersion enthält, und eines, das das Atorvastatin enthält) gebildet wurden und dann die Granulate unter Bildung einer Tablette vermischt wurden, eine Dosierungsform mit verbesserter Atorvastatin-Stabilität bereitstellen. Beim Vergleich von Beispiel 2 mit Kontrolle 2 (ein Gemisch, enthaltend kristallines Atorvastatin, CETP-Inhibitor-Dispersion und die in beiden Granulaten verwendeten Exzipientien) betrug der relative Grad der Verbesserung 29,6. Beispiel 3 zeigte, dass Tabletten, die hergestellt wurden, indem getrennte Schichten des Granulats der festen amorphen Dispersion und des Atorvastatin-Granulats gebildet wurden, eine weitere Verbesserung bei der Atorvastatin-Stabilität bereitstellten. Beim Vergleich von Beispiel 3 mit Kontrolle 2 betrug der relative Grad der Verbesserung 66,5.

Beispiele 4 bis 11

**[0286]** Einheitsdosierungsformen wurden durch das Verfahren, das für Beispiel 2 beschrieben wurde, mit den in Tabelle 6 angegebenen Ausnahmen hergestellt. Die Eigenschaften der Tabletten werden in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 6

Beispiel	CETP-Inhibitor-Zusammensetzung (Gew.-%)	HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung (Gew.-%)	Tablettengewicht (mg)	Tabletten-CETP-Inhibitor-Dosis (mg)	Tabletten-Atorvastatin-Calcium-Dosis (mg)	Saures-Polymer-zu-HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Verhältnis (G/G)
Beispiel 4*	71,65	28,10	278,45	30	10	8,3
Beispiel 5*	24,11	75,64	827,57	30	80	1,0
Beispiel 6*	71,65	28,10	556,89	60	20	8,3
Beispiel 7*	55,90	43,85	713,78	60	40	4,1
Beispiel 8*	82,22	11,53	678,44	90	10	23,1
Beispiel 9*	48,75	51,00	1227,57	90	80	3,1
Beispiel 10*	90,84	8,91	878,45	120	10	33,0
Beispiel 11*	83,40	16,36	956,89	120	20	16,5

\*0,25 Gew.-% Magnesiumstearat wurden mit den zwei Zusammensetzungen vor dem Bilden der Tabletten gemischt.

Tabelle 7

Beispiel	Größe der modifizierten ovalen Tablette (cm × cm)	Tablettenquerschnittsfläche (cm <sup>2</sup> )	Tablettenhärte (kP)	Tablettenfestigkeit (kP/cm <sup>2</sup> )
Beispiel 4	0,6126 × 1,2253	0,6	13,2	22,0
Beispiel 5	0,8806 × 1,7615	1,2	31,9	26,6
Beispiel 6	0,7719 × 1,6492	1,0	14,2	14,2
Beispiel 7	0,8385 × 1,6772	1,1	8,2	7,5
Beispiel 8	0,8245 × 1,6492	1,1	23,4	21,3
Beispiel 9	1,0617 × 1,8999	1,6	45,7	28,6
Beispiel 10	0,8987 × 1,7976	1,3	8,6	6,6
Beispiel 11	0,9246 × 1,8491	1,3	9,4	7,2

**[0287]** Proben der Tabletten der Beispiele 6, 7, 10 und 11 wurden 6 Wochen lang bei 40°C und 75% RF gelagert. Tabelle 8 gibt die Konzentration des Lacton-Abbauprodukts in der Tablette vor und nach der Lagerung sowie den Abbaugrad des Atorvastatin-Calcium an. Diese Daten zeigen, dass die Bildung der Tabletten unter Verwendung der granulierten Zusammensetzungen in geringen Abbaugraden für das Atorvastatin-Calcium resultiert.

Tabelle 8

Beispiel	Abbauproduktkonzentration (Gew.-%)		Abbaugrad (Gew.-%)
	Vor der Lagerung	Nach sechswöchiger Lagerung bei 40°C/75% RF	
Beispiel 6	0,05	0,08	0,03
Beispiel 7	0,06	0,07	0,01
Beispiel 10	0,09	0,12	0,03
Beispiel 11	0,03	0,10	0,07

Beispiel 12

**[0288]** Ein Granulat des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin und eine feste amorphe Dispersion, enthaltend einen CETP-Inhibitor und ein die Konzentration erhöhendes Polymer, wurden kombiniert und bei 40°C und 75% relativer Feuchtigkeit 6 Wochen lang gelagert. Die Zusammensetzung zeigte annehmbare Mengen an chemischem Abbau des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors.

**[0289]** Eine sprühgetrocknete feste amorphe Dispersion, enthaltend 40 Gew.-% Torcetrapib und 60 Gew.-% Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (hoch-körnige Qualitätsstufe ("high granular grade"), erhältlich von Shin Etsu, befindlich in Japan) (hierin als "HPMCAS-HG" bezeichnet), wurde unter Verwendung eines Verfahrens gebildet, das dem in Beispiel 1 beschriebenen mit den folgenden Ausnahmen ähnlich ist. Die Sprühlösung enthielt 20 g Torcetrapib, 30 g HPMCAS-HG und 450 g Aceton. Die Sprühlösung wurde in den PSD-1-Sprührockner, ausgestattet mit einem Druckzerstäuber (Druckdüse und Rumpf von Spraying Systems ("Spraying Systems Pressure Nozzle and Body") (SK 80-16)), gepumpt. Der PSD-1 war mit einer 9-Zoll-Kammererweiterung ausgestattet. Der Sprührockner war auch mit einer Verteilerplatte mit 1% Öffnungsfläche ausgestattet. Die Sprühlösung wurde mit etwa 145 gm/Min mit einem Zerstäubungsdruck bzw. Zerstäuberdruck von etwa 250 psi zu dem Sprührockner gepumpt. Das Trocknungsgas (Stickstoff) wurde durch die Verteilerplatte bei einer Einlasstemperatur von etwa 97°C zirkulieren gelassen. Das verdampfte Lösungsmittel und das feuchte Trocknungsgas verließen den Sprührockner bei einer Temperatur von 46°C. Die feste amorphe Dispersion wurde unter Verwendung eines Konvektionshordentrockners mit Einzeldurchgang von Gruenberg, betrieben bei 40°C für etwa 16 Stunden, nachgetrocknet.

**[0290]** Die sprühgetrocknete feste amorphe Dispersion wurde in einem In-vitro-Auflösungstest unter Verwen-

ung eines Mikrozentrifugenverfahrens beurteilt. In diesem Test wurden 4,5 mg der sprühgetrockneten festen amorphen Dispersion in einem Mikrozentrifugenröhrchen platziert. Das Röhrchen wurde in einem Ultraschallbad bzw. Beschallungsbad bei 37°C platziert, und 1,8 ml Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS) bei pH 6,5 und 290 mOsm/kg wurden zugegeben, was in einer Torcetrapib-Konzentration von 1000 µg/ml resultieren würde, wenn sich der gesamte Wirkstoff gelöst hätte. Die Probe wurde rasch unter Verwendung eines Vortex-Mischers für etwa 60 Sekunden gemischt. Die Probe wurde bei 13.000 G bei 37°C 1 Minute lang zentrifugiert. Aus der resultierenden Überstandslösung wurden dann Proben entnommen und 1:6 (bezogen auf das Volumen) mit Methanol verdünnt und anschließend mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert. Die Inhalte des Röhrchens wurden auf dem Vortex-Mischer gemischt und ungestört bei 37°C stehen gelassen, bis die nächste Probe entnommen wurde. Die Proben wurden bei 4, 10, 20, 40, 90 und 1200 Minuten gesammelt. Die Wirkstoffkonzentrationen, die in diesen Proben enthalten waren, sind in Tabelle 9 gezeigt, wobei sie den Durchschnitt von Doppelbestimmungen darstellen. Die Ergebnisse der Tests unter Verwendung von kristallinem Wirkstoff sind in Tabelle 9 zum Vergleich eingeschlossen.

Tabelle 9

Probe	Zeit (min)	Torcetrapib-Konzentration (µg/ml)	AUC (min-µg/ml)
Feste amorphe Dispersion	0	0	0
	4	79	200
	10	22	500
	20	18	700
	40	17	1000
	90	18	1900
	1200	210	129000
Kristalliner Wirkstoff	0	0	0
	4	< 1	< 2
	10	< 1	< 8
	20	< 1	< 18
	40	< 1	< 38
	90	< 1	< 88
	1200	< 1	< 1200

**[0291]** Die Ergebnisse dieser Auflösungsstests sind in Tabelle 10 zusammengefasst, welche die Maximalkonzentration von Torcetrapib in Lösung während der ersten 90 Minuten des Tests ( $MDC_{90}$ ), die Fläche unter der Konzentration-in-Wasser-gegen-Zeit-Kurve nach 90 Minuten ( $AUC_{90}$ ) und die Konzentration bei 1200 Minuten ( $C_{1200}$ ) zeigt.

Tabelle 10

Probe	Wasserlösliches Polymer	Torcetrapib-Konz. in der Dispersion (Gew.-%)	Rezeptor-Lösung	$MDC_{90}$ (µg/ml)	$AUC_{90}^{(min-µg/ml)}$	$C_{1200}$ (µg/ml)
Feste amorphe Dispersion	HPM-CAS-HG	40	PBS	79	1900	210
Kristalliner Wirkstoff	Keines	NA	PBS	< 1	< 88	< 1

**[0292]** Die in Tabelle 10 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die feste amorphe Dispersion eine Konzentrationserhöhung in Relation zu dem kristallinen Wirkstoff bereitstellte. Die feste amorphe Dispersion stellte einen  $C_{max,90}$ -Wert bereit, der größer als das 79-Fache desjenigen des kristallinen Wirkstoffs war, und

einen AUC<sub>90</sub>-Wert, der größer als das 21-Fache desjenigen des kristallinen Wirkstoffs war.

**[0293]** Um Beispiel 12 zu bilden, wurden 78 Gew.-% der festen amorphen Dispersion des CETP-Inhibitors und 22 Gew.-% der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung aus Beispiel 1 miteinander in einem Twin-shell-Mischer gemischt, gesiebt, erneut gemischt und anschließend zu Rohlingen verpresst. Das saure die Konzentration erhöhende Polymer HPMCAS-HG umfasste 47 Gew.-% von Beispiel 12 und das Atorvastatin-Calcium umfasste 0,93 Gew.-% von Beispiel 12 für ein HPMCAS-HG/Atorvastatin-Verhältnis von 15 (G/G).

**[0294]** Beispiel 12 wurde bei 40°C und 75% relativer Feuchtigkeit 6 Wochen lang gelagert, um die Rate bzw. Geschwindigkeit der chemischen und physikalischen Veränderungen, die in den Materialien auftreten, zu erhöhen, um ein längeres Lagerungsintervall in einer typischen Lagerumgebung zu simulieren. Nach der Lagerung wurde die Probe hinsichtlich der Atorvastatin-Reinheit unter Verwendung von HPLC, wie in Beispiel 1 beschrieben, analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst und zeigen, dass die Probe einen Abbaugrad von 0,16 Gew.-% aufwies, was zeigt, dass das Mischen eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Granulats mit einer festen amorphen Dispersion in annehmbar geringen Abbaugraden des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors resultiert.

Tabelle 11

Beispiel	Abbauproduktkonzentration (Gew.-%)		Abbaugrad (Gew.-%)
	Vor der Lagerung	Nach sechswöchiger Lagerung bei 40°C/75% RF	
Beispiel 12	0,05	0,21	0,16

**[0295]** Die Begriffe und Ausdrücke, welche in der vorausgehenden Beschreibung verwendet wurden, werden darin als Begriffe der Beschreibung und nicht der Beschränkung verwendet, und es besteht keine Intention des Ausschließens von Äquivalenten der gezeigten und beschriebenen Merkmale oder von Teilen davon bei der Verwendung derartiger Begriffe und Ausdrücke, wobei anerkannt wird, dass der Rahmen der Erfindung nur durch die Ansprüche, welche folgen, definiert und beschränkt wird.

### Patentansprüche

1. Einheitsdosierungsform, umfassend:

- (a) eine Cholesterylestertransferprotein-Inhibitor-Zusammensetzung, wobei die Cholesterylestertransferprotein-Inhibitor-Zusammensetzung eine feste amorphe Dispersion eines Cholesterylestertransferprotein-Inhibitors und eines sauren die Konzentration erhöhenden Polymers umfasst; und
- (b) eine HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung, umfassend einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor; wobei die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Dosierungsform im Wesentlichen getrennt voneinander vorliegen.

2. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei die Dosierungsform eine Vielzahl von Körnchen der Cholesterylestertransferprotein-Inhibitor-Zusammensetzung und eine Vielzahl von Körnchen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst.

3. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei die Dosierungsform mindestens zwei Schichten umfasst, wobei mindestens eine der Schichten die Cholesterylestertransferprotein-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst und eine andere der Schichten die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung umfasst.

4. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei mindestens eine aus der Cholesterylestertransferprotein-Inhibitor-Zusammensetzung und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung eine nicht-saure Beschichtung aufweist.

5. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei die Dosierungsform ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Tablette, einem Caplet, einer Pille, einer Kapsel, einem Pulver und einem Kit, umfassend ein/e oder mehrere Tablette/n, Caplet/s, Pille/n, Kapsel/n, Sachet/s, Pulver oder Lösung/en, dazu bestimmt zusammengekommen zu werden.

6. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung eine Verbesserung bei der che-

mischen Stabilität des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors in Relation zu einer Kontrollzusammensetzung bereitstellt, die im Wesentlichen aus einem gemischten Gemisch der einzelnen Komponenten der Cholesterylestertransferprotein-Inhibitor-Zusammensetzung und den einzelnen Komponenten der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung besteht.

7. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Cerivastatin, Rivas-tatin, Mevastatin, „Velostatin“, Compactin, Dalvastatin, Fluindostatin, Rosuvastatin, „Pitivastatin“, Dihydrocom-pactin und pharmazeutisch annehmbaren Formen davon.

8. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei das saure die Konzentration verstärkende Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxypropyl-methylcellulosesuccinat, Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxyethylmethylcellulosesuccinat, Hydroxyethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxyethylmethylcelluloseacetat-succinat, Hydroxyethylmethylcelluloseacetatphthalat, Carboxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethyl-carboxymethylcellulose, Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Methylcelluloseacetatphtha-lat, Ethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetat-phthalat, Hydroxypropylcelluloseacetatphthalatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosesuccinatphthalat, Cellulosepropionatphthalat, Hydroxypropylcellulosebutyratphthalat, Celluloseacetatrimellitat, Methylcelluloseacetatrimellitat, Ethylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropyl-celluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatrimellitat, Hydroxypropylcelluloseacetatrimelli-tatsuccinat, Cellulosepropionatrimellitat, Cellulosebutyratrimellitat, Celluloseacetaterephthalat, Cellulosea-cetatisophthalat, Celluloseacetatpyridindicarboxylat, Salicylsäurecelluloseacetat, Hydroxypropylsalicylsäure-celluloseacetat, Ethylbenzoesäurecelluloseacetat, Hydroxypropylethylbenzoesäurecelluloseacetat, Ethylph-thalsäurecelluloseacetat, Ethylnicotinsäurecelluloseacetat, Ethylpicolinsäurecelluloseacetat und Gemischen davon.

9. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, wobei mindestens eine aus der Cholesterylestertransferpro-tein-Inhibitor-Zusammensetzung und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung weiterhin eine Base umfasst.

10. Einheitsdosierungsform nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 9, wobei der Cholesterylester-transferprotein-Inhibitor Torcetrapib ist und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Atorvastatin ist oder pharma-zeutisch annehmbare Formen davon.

11. Einheitsdosierungsform nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 10, wobei das saure die Konzentr-ation erhöhende Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxypropylmethylcelluloseace-tatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatrimellitat, Carbo-xymethylethylcellulose und Gemischen davon.

12. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 11, wobei das Polymer Hydroxypropylmethylcelluloseacetat-succinat ist.

13. Verfahren zur Bildung einer Einheitsdosierungsform, umfassend:

- (a) Bilden einer festen amorphen Dispersion, umfassend einen Cholesterylestertransferprotein-Inhibitor und ein die Konzentration erhöhendes Polymer; und
- (b) Kombinieren der festen amorphen Dispersion mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, um die Einheits-dosierungsform zu bilden;

wobei die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor so kombiniert werden, dass die feste amorphe Dispersion und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Dosierungsform im Wesentlichen ge-trennt voneinander vorliegen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei Schritt (b) weiterhin den Schritt des Bildens einer Vielzahl von Körnchen, umfassend die feste amorphe Dispersion, und weiterhin den Schritt des Bildens einer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Zusammensetzung und anschließend das Mischen der HMG-CoA-Redukta-se-Inhibitor-Zusammensetzung mit der Vielzahl von Körnchen umfasst.

15. Verfahren nach Anspruch 13, wobei der Schritt (b) weiterhin das Bilden von mindestens zwei Schichten umfasst, wobei mindestens eine der Schichten die feste amorphe Dispersion umfasst und eine andere der

DE 603 19 877 T2 2009.04.30

Schichten den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor umfasst.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

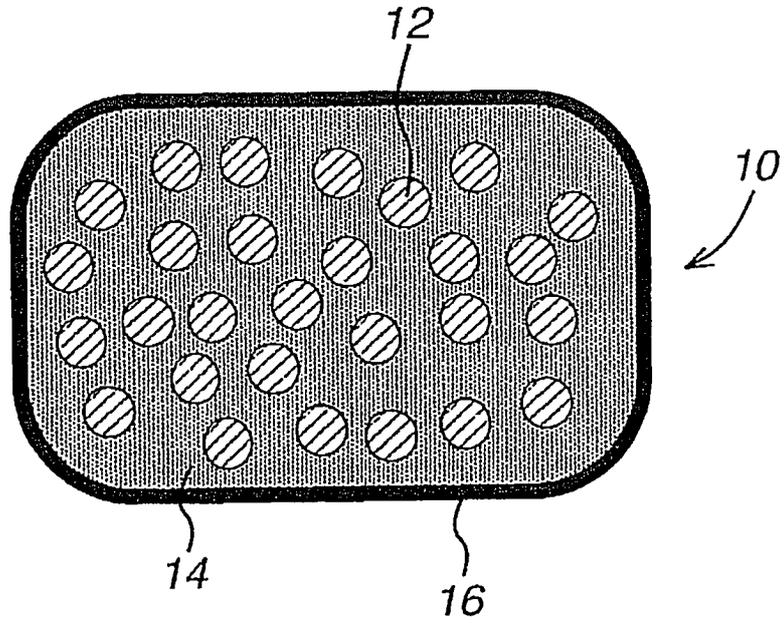


FIG. 2

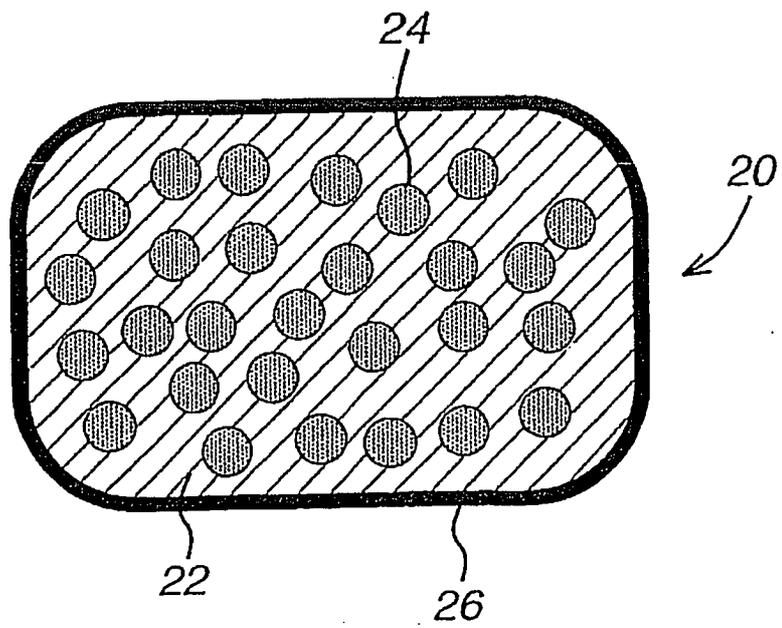


FIG. 3

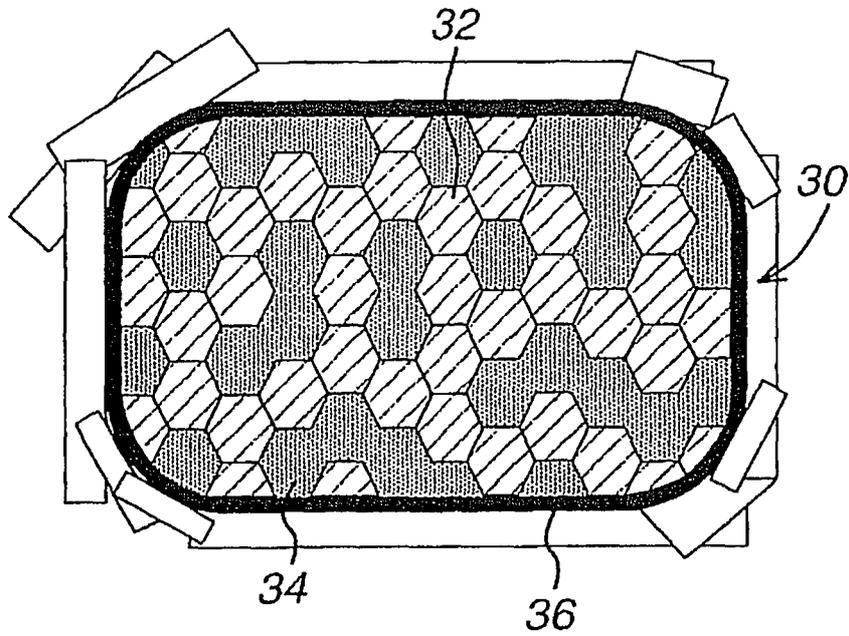


FIG. 4

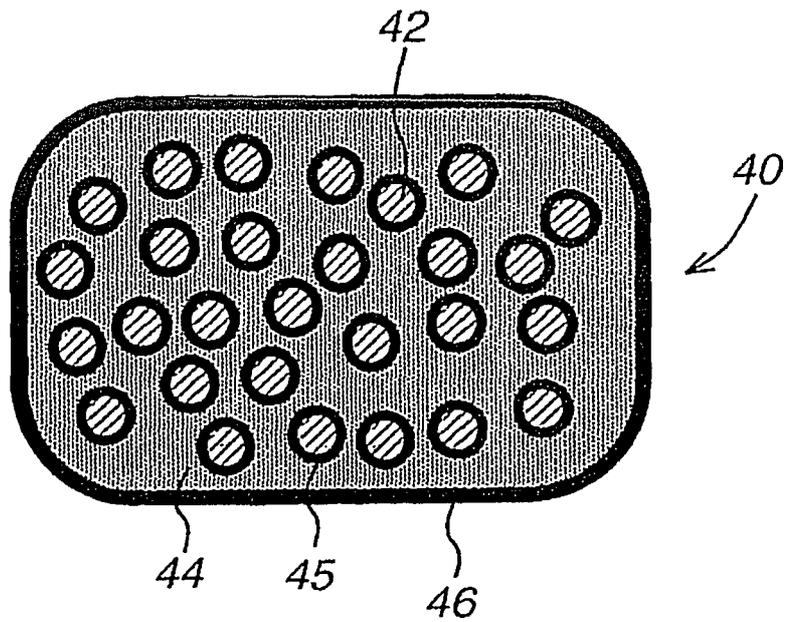


FIG. 5

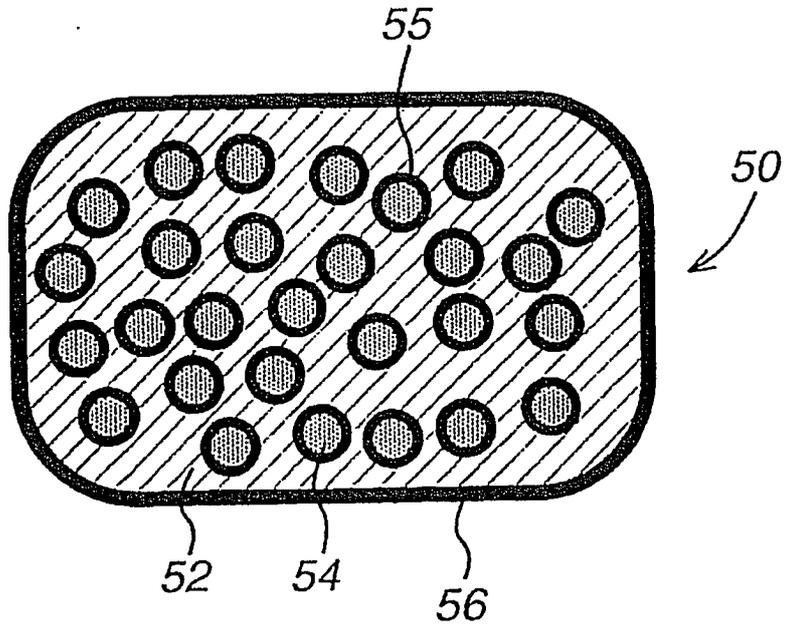


FIG. 6

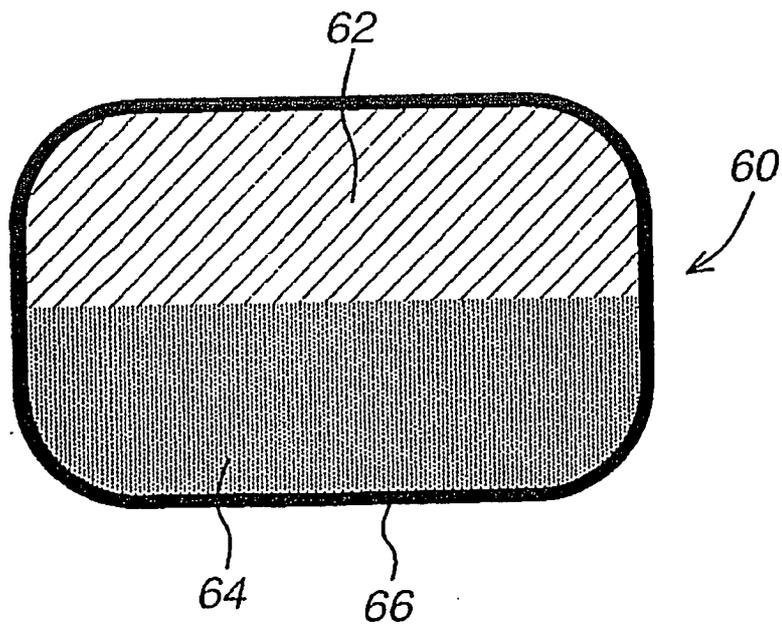


FIG. 7

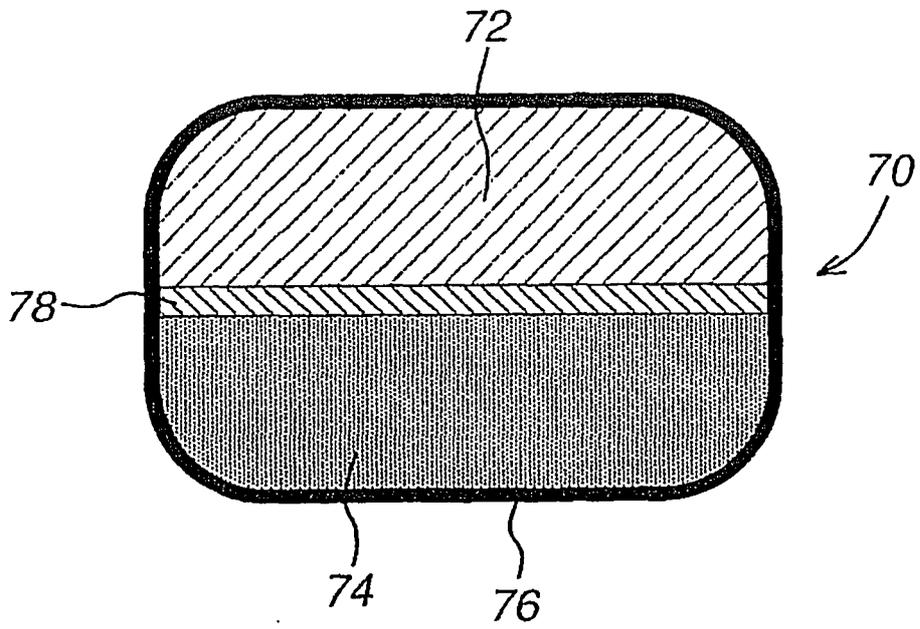


FIG. 8

