

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/300028**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.10.2004**
(Věstník č. 10/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2002/001571**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000295**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3341

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 61 K 47/44 A 61 K 31/41
A 61 K 9/10
A 61 K 9/107
A 61 K 31/4706
A 61 K 31/44
A 61 K 31/4196
A 61 K 31/47
A 61 K 31/015

(71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US

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

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Samoemulgující se kompozice inhibitorů
přenosového proteinu cholesterylesteru**

(57) Anotace:
Inhibitory CETP mají zlepšenou rozpustnost a biologickou dostupnost v lipofilním vehikulu, které obsahuje stravitelný olej, lipofilní rozpouštědlo nebo povrchově aktivní látku. Takové výhodné kompozice jsou samoemulgující se nebo samomikroemulgující se a obsahují: 1. inhibitor CETP, 2. spolurozpouštědlo, 3. povrchově aktivní látku s HLB od 1 do 8, 4. povrchově aktivní látku s HLB větším než 8 až 20 a 5. volitelně stravitelný olej.

CZ 2003 - 3341 A3

SAMOEMULGUJÍCÍ SE KOMPOZICE INHIBITORŮ PŘENOSOVÉHO PROTEINU CHOLESTERYLESTERU

Oblast techniky

Vynález se týká opouzdřených kompozic inhibitorů přenosového proteinu cholesterylesteru (CETP - cholesterol ester transfer protein) pro použití u savců, zvláště lidí, kteréžto kompozice poskytují zvýšené koncentrace inhibitorů CETP pro absorpci a tudíž vyšší biologickou dostupnost.

Dosavadní stav techniky

Inhibitory CETP jako skupinu charakterizuje vysoká vazebná aktivita. Avšak takové inhibitory CETP jsou obecně hydrofobní, z čehož vyplývá, že mají extrémně nízkou rozpustnost ve vodě a mají nízkou biologickou dostupnost při orálním podávání. Obecně se pro takové sloučeniny prokázala obtížná příprava pro orální podávání, kterou by se dosahovaly vyšší hodnoty biologické dostupnosti.

Ateroskleróza a s ní spojené onemocnění věnčité tepny (CAD - coronary artery disease) je hlavní příčinou smrti v industrializovaném světě. Navzdory pokusům změnit sekundární rizikové faktory (kouření, obezita, nedostatek cvičení) a léčbě dyslipoproteinémie úpravou diety a lékovou terapií, zůstává koronární onemocnění srdce (CHD - coronary heart disease) nejčastější příčinou smrti ve Spojených státech, kde kardiovaskulární nemoci se podílejí na úmrtí 44 % a z toho je 53 % spojeno s aterosklerotickou koronární nemocí srdce.

Prokázalo se, že riziko rozvoje tohoto stavu silně korelovalo s určitými koncentracemi plasmových lipidů. Zatímco je možná

zvýšený LDL-cholesterol nejuznávanější formou dyslipoproteinémie, není v žádném případě jediným významným lipidovým přispěvatelem k CHD. Pro CHD je jako rizikový faktor také známý nízký HDL-cholesterol (D. J. Gordon a spol.: „High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease“, *Circulation*, (1989), 79, 8-15).

Vysoké koncentrace LDL-cholesterolu a triglyceridu korelovaly pozitivně s rizikem rozvoje kardiovaskulárních nemocí, zatímco vysoké koncentrace HDL-cholesterolu negativně. Dyslipoproteinémie nepředstavuje tudíž jediný rizikový profil pro CHD, ale může se skládat z jedné nebo více lipidových anomálií.

Mezi mnohými faktory ovládajícími plasmatické koncentrace těchto nemoc podmiňujících látek, ovlivňuje všechny tři přenosový protein cholesterylesteru (CETP). Úlohou tohoto glykoproteinu s molekulovou hmotností 70.000 daltonů, nalezeného u řady živočišných druhů, včetně lidí, je přenášet cholesterylester a triglyceridy mezi lipoproteinovými částčkami, včetně lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL), lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL) a chylomikronů. Čistým výsledkem aktivity CETP je snížení HDL cholesterolu a zvýšení LDL cholesterolu. Má se za to, že tento účinek na profil lipoproteinu podporuje degenerativní změny v tepnách, zvláště u subjektů, jejichž lipidový profil zakládá vyšší riziko CHD.

Nejsou k dispozici zcela uspokojivé terapie zvyšující HDL. Niacin může významně zvyšovat HDL, ale má vážné problémy se snášenlivostí, která snižují vhodnost jeho použití. Fibráty a inhibitory HMG CoA reduktasy zvyšují HDL cholesterol jenom mírně (o asi 10 až 12 %). V důsledku toho existuje významná nenaplněná léčebná potřeba činidla s dobrou snášenlivostí, které významně zvyšuje plasmatické koncentrace HDL, a tím otáčí

nebo zpomaluje postup aterosklerózy.

Byly vyvinuty inhibitory CETP, které inhibují aktivitu CETP, a tím, jsou-li přítomné v krvi, by měly mít za následek vyšší koncentrace HDL cholesterolu a nižší koncentrace LDL cholesterolu. Pro účinné působení takových inhibitorů CETP se tyto musí absorbovat do krve. Výhodné je orální podávání inhibitorů CETP, protože pokud mají být takové inhibitory CETP účinné, musí se podávat pravidelně, například denně. Upřednostňuje se tudíž možnost, aby pacienti přijímali inhibitory CETP v orální dávkách, spíše než injekčně.

Formulovat inhibitory CETP pro orální aplikaci tak, aby se dosahovaly terapeutické koncentrace v krvi, se však ukázalo jako obtížné. Inhibitory CETP mají obecně mnohé charakteristiky, které činí jejich biologickou dostupnost při orálním podávání obvyklým způsobem špatnou. Inhibitory CETP mají sklon být celkem hydrofobní a neobyčejně nerozpustné ve vodě, s rozpustností ve vodném roztoku obvykle menší než asi 10 $\mu\text{g/mL}$ a typicky menší než 1 $\mu\text{g/mL}$. Často je rozpustnost inhibitorů CETP ve vodě menší než 0,1 $\mu\text{g/mL}$. Rozpustnost některých inhibitorů CETP je vlastně tak malá, že je obtížné ji změřit. Když se inhibitory CETP podávají orálně, mají proto koncentrace inhibitorů CETP ve vodném prostředí gastrointestinálního traktu tendenci být neobyčejně malé, z čehož plyne špatná absorpce z gastrointestinálního traktu do krve. Hydrofobnost inhibitorů CETP vede nejen k nízké rovnovážné rozpustnosti ve vodě, ale také má sklon k tomu, že léky se špatně smáčejí a pomalu rozpouštějí, čímž se dále snižuje jejich rozpouštěcí schopnost a absorpce z gastrointestinálního traktu. Tato kombinace typických znaků má obecně za následek dosti malou biologickou dostupnost pro orální dávky obvyklých krystalických nebo amorfních forem inhibitorů CETP, často s absolutní biologickou dostupností menší než 1 %.

Provedly se různé pokusy pro zvýšení koncentrace inhibitorů CETP ve vodě, ale obecně se setkaly s omezeným úspěchem. Tradiční způsoby formulace neposkytují dostatečnou rozpustnost, a tudíž se dosahovala nízká orální biologická dostupnost. Rozpuštění inhibitorů CETP v hydrofilních rozpouštědlech jako například aceton nebo PEG předem a následné podávání v roztoku selhalo díky neodpovídající rozpustnosti v rozpouštědle nebo vysrážení po zředění ve vodném médiu. Suspenze krystalické léčivé látky neposkytovaly dostatečné koncentrace léčiva v roztoku vzhledem k velmi nízkým rozpustnostem ve vodě, a proto přinášely neodpovídající koncentrace v krvi.

Jeden přístup, který byl objeven pro formulaci inhibitorů CETP, představuje vytvoření roztoků inhibitorů CETP v lipidech. Roztoky v triglyceridech se středně velkým řetězcem měly kvalitu buď orálních roztoků, nebo byly opouzdřeny v měkkých gelech. Nicméně rozpustnost (65 mg/mL nebo menší) některých nejúčinnějších a nejprospěšnějších inhibitorů CETP, známých vynálezců, omezovala dávku na 30 mg v přiměřené velikosti měkkého gelu. Od účinné dávky se očekává, že bude několikanásobkem tohoto množství, a proto by vyžadovala podávání více než dvou dávek v měkkém gelu za den.

Zjistilo se také, že je nezbytné podávat roztoky triglyceridu s jídlem, aby se dosáhlo účinných koncentrací inhibitorů CETP v krvi. Pro některé inhibitory CETP se u lidí pozorovalo dvacet až třicetnásobné zvýšení účinku vlivem potravy, se značnou proměnlivostí mezi pacienty. Účinek potravy je poměr hodnot AUC v plasmě měřený po podání léčiva s jídlem proti podávání ve stavu nalačno. Kromě toho je při absenci jídla minimální inhibice CETP díky nízkému projevu v plasmě nalačno. Bylo by proto zapotřebí označení, které by upozorňovalo, že se má podávat s jídlem. Tato silná závislost projevu na jídle by mohla ohrožovat účinnost medikace při léčbě aterosklerózy,

pokud se nevyhoví vyznačeným instrukcím.

Přetrvává proto potřeba vývoje orálních kompozic inhibitorů CETP, které by podstatně snižovaly účinnost jídla, primárně pomocí zlepšení jejich projevu nalačno, a tím minimalizaci proměnlivosti klinických výsledků od pacienta k pacientovi. Žádoucím zlepšením by také bylo zvýšení dávky na kapsli.

O nedostatečném smíchání mezi olejovitými kompozicemi a vodným prostředím gastrointestinálního traktu se ví, že vede k proměnlivému vyprazdňování žaludku a tím k proměnlivé absorpci. Obvyklým prostředkem pro zvýšení biologické dostupnosti hydrofobních léčiv nalačno je použití povrchově aktivní látky nebo kombinace povrchově aktivních látek, aby se vytvořila emulze, která, pokud obsahuje dostatečně malé částice, může vést k posílení absorpce léčiva. Lipidové roztoky obsahující povrchově aktivní látky, které při smíchání s nějakým vodným médiem spontánně vytvářejí emulze, se v literatuře označují jako samoemulgující se systémy uvolňování léčiv (SEDDS) (S. Charman a spol.: *Pharm. Res.* (1992), sv. 9, 87). Představují isotropické směsi oleje, typicky triglyceridy se středním řetězcem a neiontový emulgátor, který vytváří jemné emulze, když se zlehka smíchá s vodní tekutinou, například takovou jako v žaludku a ve střevech a má vhodnou polaritu pro rychlé uvolnění léčiva (C. W. Pouton: *Adv. Drug Deliv. Rev.* (1997), sv. 25, 47; P. P. Constantinides: *Pharm. Res.*, (1995), sv. 12, 1561; A. Humberstone a W. Charman: *Adv. Drug Del. Res.*, (1997), sv. 25, 103). Zpočátku se SEDDS definovaly tím, že vytvářejí emulzi s velikostí částic pod pět mikronů (S. Charman a spol.: *Pharm. Res.* (1992), sv. 9, 87) a využívaly MIGLYOL® a jedinou povrchově aktivní látku, Tagat TO, která měla HLB (hydrofilní-lipofilní rovnováhu) deset, aby vytvářela emulzi s velikostí kapének tři mikrony. Tagat není k dispozici pro humánní použití, jako jsou jiné excipienty s vhodnými

vlastnostmi.

Většina úsilí jak v otevřené, tak v patentové literatuře, se investovala do kompozic cyklosporinu. Kompozice cyklosporinu, u které se zjistilo, že zvyšuje biologickou dostupnost pomocí vytvoření emulze *in situ*, využívala triglyceridy s dlouhým řetězcem, polyglykolované glyceridy a ethanol a prodávala se jako Sandimmune® (Cavanak (Sandoz)). Viz US patent 4,388,307 (1983). Tato kompozice měla nevýhodu ve značné proměnlivosti biologické dostupnosti a farmakokinetickém profilu. Následně byl vyvinutý samoemulgující se systém (Meinzer, (Sandoz) WO 93/20833; Ritschel: *Clin. Transplant.* (1996), sv. 10, 364) s použitím polyethoxylovaného hydrogenovaného ricínového oleje (Cremophor® RH40), mono-, di- a triglyceridů z kukuřičného oleje, propylenglykolu a ethanolu. Tato kompozice v měkké želatinové kapsli, prodávaná jako Neoral®, snižuje proměnlivost v projevu a také snižuje nepříliš veliký účinek jídla (Mueller: *Pharm. Res.* (1994), sv. 11, 151).

Na místo ethanolu nebo propylenglykolu se použila lipofilní rozpouštědla, která nebudou migrovat do pouzdra a nebudou ovlivňovat jeho integritu a/nebo těkat, a tím působit na koncentraci v náplni a na rozpustnost. Triacetin se použil jako další lipofilní rozpouštědlo pro cyklosporinové mikroemulzní předem připravené koncentráty s triglyceridy s dlouhým řetězcem a s povrchově aktivní látkou s vysokým HLB (Hong (Chong Kun Dang Corp.) WO 99/000002). Použil se také samotný nebo ve směsi s propylenglykol-dikaprylátem/dikaprátem a s povrchově aktivní látkou s vysokým HLB pro ketoprofen a z něho odvozené protizánětlivé kyseliny (Shelley a Wei (Scherer) WO 95/31979A).

US patent číslo 5,993,858 popisuje použití nějakého oleje, povrchově aktivní látky s vysokým HLB, další povrchově aktivní látkou a s triacetinem jako spolurozpouštědlem pro samo-

emulgující se kompozice hydrofobních léčivých látek. Pro cyklosporinové samoemulgující se systémy se také použil propylen-karbonát jako lipofilní rozpouštědlo (Woo (Novartis) WO 97/48410 a US patent číslo 5,958,876 (1999)). Byla také podaná zpráva o použití ethyl-laktátu jako dalšího rozpouštědla pro cyklosporinové kompozice, včetně klinického hodnocení (WO 00/40219).

Podstata vynálezu

Souhrn vynálezu

Předmětem vynálezu jsou farmaceutické kompozice, které představují kapalně roztoky, suspenze a emulze (olej ve vodě) inhibitorů CETP, přičemž jsou uvedené roztoky aplikovatelné orálně. Roztoky nebo disperze lze aplikovat například jako náplně v opouzdřených lékových formách, jako jsou tvrdé nebo měkké želatinové kapsle. Inhibitory CETP lze rozpustit nebo dispergovat v rozličných lipofilních vehikulech, jak se dále popisují a diskutují níže, například v stravitelných olejích, rozpouštědlech a povrchově aktivních látkách, včetně směsí jakýchkoli dvou nebo více výše uvedených vehikul.

Odkazu na složku kompozice, jako je „stravitelný olej“, „povrchově aktivní látka“ a tak dále, se má dále rozumět tak, že zahrnuje směsi takových složek, například směsi stravitelných olejů a povrchově aktivních látek.

V prvním provedení vynálezu se inhibitor CETP rozpouští nebo disperguje v stravitelném oleji, jako je triglyceridový olej se střední délkou řetězce nebo směs stravitelných olejů.

Ve druhém provedení se inhibitor CETP rozpouští nebo disperguje ve stravitelném oleji s jednou nebo více povrchově

aktivními látkami s vysokým HLB. Výše zmíněný roztok nebo disperze obsahující povrchově aktivní látku s vysokým HBL nebo směs povrchově aktivní látky může volitelně obsahovat jednu nebo více povrchově aktivních látek s nízkým HBL.

Ve třetím provedení vynálezu se inhibitor CETP rozpouští nebo disperguje ve farmaceuticky přijatelném lipofilním rozpouštědle obsahujícím stravitelný olej nebo směs stravitelného oleje. Roztok či disperze inhibitoru CETP s rozpouštědlem nebo jeho roztok či disperze s kombinací rozpouštědla a stravitelného oleje mohou volitelně obsahovat jednu nebo více povrchově aktivních látek s vysokým HBL a/nebo jednu či více povrchově aktivních látek s nízkým HBL.

Přítomnost jedné nebo více povrchově aktivních látek může, po uvedení farmaceutické kompozice do kontaktu s vodou, vytvořit emulzi, která je buď předem vytvořená pomocí smíchání s vodní fází nebo která se vytvoří *in vivo* kontaktem s vodnými kapalinami gastrointestinálního traktu. Vytvoření emulze může zlepšit biologickou dostupnost ve stavu nalačno, a tím snižovat účinek jídla u lidí (např. účinek jídla na absorpci a/nebo biologickou dostupnost léčiva). Navíc k podávání ve formě kapslí, umožňuje také konzumaci oleje jako nápoje. Použití povrchově aktivních látek pro ustavení emulze může mít také význam pro zvýšení projevu v toxikologických složkách. Spojení stravitelného oleje se spolurozpouštědlem může mít výhodu vyšší rozpustnosti, a tím vyšší dávky v daném objemu kompozice, než se dosahuje se samotným stravitelným olejem. Pro biologickou dostupnost je výhodné, aby se celá dávka rozpustila. Přítomnost třetí složky v kterémkoli z výše uvedených provedení vynálezu může také zlepšit mísitelnost prvních dvou složek.

V prvním provedení je tudíž předmětem vynálezu orálně aplikovatelná farmaceutická kompozice obsahující inhibitor CETP

a lipofilní vehikulum vybrané ze stravitelného oleje, lipofilního rozpouštědla (na které se zde odkazujeme také jako na „spolurozpouštědlo“ bez ohledu na to, zda je nebo není ve skutečnosti použité další rozpouštědlo), lipofilní povrchově aktivní látka a směsi kterýchkoliv dvou nebo více z nich. Výhodná provedení vynálezu zahrnují inhibitor CETP a: (1) kombinaci farmaceuticky přijatelného stravitelného oleje a povrchově aktivní látky, (2) kombinaci farmaceuticky přijatelného stravitelného oleje a lipofilního rozpouštědla, které je s ním mísitelné a (3) kombinaci farmaceuticky přijatelného stravitelného oleje, lipofilního rozpouštědla a povrchově aktivní látky.

Ve zvláště výhodném provedení je předmětem vynálezu kompozice látky pro zvýšení biologické dostupnosti inhibitoru CETP. Kompozice obsahuje:

1. inhibitor CETP,
2. spolurozpouštědlo,
3. povrchově aktivní látku s hodnotou HLB od 1 do hodnoty nepřesahující 8,
4. povrchově aktivní látku s hodnotou HLB větší než 8 až do hodnoty 20 a
5. volitelně stravitelný olej.

V takových kompozicích jsou všechny pomocné látky farmaceuticky přijatelné. V tomto dokumentu se výše uvedená kompozice někdy označuje jako „předkoncentrát“ s odkazem na její funkci vytvářet stabilní emulzi, když se jemně smíchá s vodou nebo jiným vodným médiem, obvykle tekutinami gastro-intestinálního traktu. Také se o ní mluví jako o „náplni“ s odkazem na její použití jako náplně do kapslí z měkké želatiny.

Často se zde odkazujeme na „měkký gel“, jako na výhodnou

lékovou formu pro použití v tomto vynálezu, čímž se zkráceně myslí kapsle z měkké želatiny. Když se odkazujeme na samotný „měkký gel“, mělo by se rozumět, že se vynález stejnou měrou vztahuje na všechny typy kapslí, želatinových nebo neželatinových, bez ohledu na tvrdost, měkkost a tak dále.

Spolurozpouštědlo znamená rozpouštědlo, ve kterém má předmětný inhibitor CETP vysokou rozpustnost, pro jakýkoli daný inhibitor CETP rozpustnost přinejmenším 150 mg/mL.

Jak jsme výše poznamenali a jak budeme dále diskutovat níže, stravitelný olej může tvořit část předkoncentrátu. Neobsahuje-li tento předkoncentrát jinou složku schopnou fungovat jako emulgovatelná olejová fáze, lze zahrnout stravitelný olej jako olej, který působí jako rozpouštědlo pro inhibitor CETP a který se disperguje tak, aby se vytvořila (emulgovatelná) fáze kapének oleje, jakmile se předkoncentrát přidá do vody. Avšak určité povrchově aktivní látky mohou mít dvojí funkci, tj. působit jako povrchově aktivní látka a také jako rozpouštědlo a jako olejové vehikulum pro vytvoření emulze oleje ve vodě. V případě použití takovéto povrchově aktivní látky a v závislosti na jejím použitém množství, se může požadovat menší množství stravitelného oleje, anebo tento olej není vůbec zapotřebí.

Předkoncentráty mohou být samoemulgující se nebo samomikroemulgující se.

Výraz „samoemulgující se“ se vztahuje ke kompozici, která po stonásobném zředění vodou nebo jiným vodným médiem a po jemném promíchání, poskytne neprůhlednou stabilní emulzi oleje ve vodě se středním průměrem kapénky menším než asi pět mikronů, ale větším než sto nanometrů, a která je obecně polydisperzní. Taková emulze je stabilní přinejmenším několik (tj. alespoň

šest) hodin, čímž se míní, že nedochází k viditelnému oddělování fází a že není zrakově postřehnutelné vypadávání krystalků inhibitoru CETP.

Výraz „samomikroemulgující se“ se vztahuje k předkoncentrátu, který po přinejmenším stonásobném zředění vodným médiem a po jemném promíchání, poskytne ne neprůhlednou stabilní emulzi oleje ve vodě s průměrnou velikostí kapénky asi jeden mikron nebo menší, přičemž uvedená průměrná velikost kapénky je výhodně menší než sto nanometrů. Velikost kapénky je v první řadě uniformní. Nejvýhodněji je průhledná emulze s uniformní distribucí velikosti částic se středním průměrem menším než padesát nanometrů, jak se například stanoví pomocí dynamického rozptylu světla. Mikroemulze je termodynamicky stabilní a nejeví žádné známky krystalizace inhibitoru CETP.

„Jemným mícháním“, jak se použilo výše, se v technice rozumí, že se vztahuje k vytvoření emulze jemným ručním (nebo strojovým) promícháním, jako je opakované otočení na standardní laboratorní míchačce. Aby se vytvořila emulze není zapotřebí příliš intenzivní míchání. Takové předkoncentráty se obecně emulgují téměř spontánně, když se zavedou do lidského (nebo jiného živočišného) gastrointestinálního traktu.

Výraz „inhibitor CETP“ znamená jakoukoli sloučeninu, která se šetrně nebo špatně rozpouští ve vodě. Obecně, a jak se uvedlo výše, takové sloučeniny vykazují vodnou rozpustnost (například ve vodě) menší než asi 10 µg/mL, měřeno při asi 22 °C a při fyziologicky významném pH od 1 do 8.

Pro vytvoření dobrých podmínek účinné emulgace lze využít kombinaci dvou povrchově aktivních látek, přičemž jedna je povrchově aktivní látka s nízkým HLB, s hodnotou HLB 1 až 8, a druhá je povrchově aktivní látka s vysokým HLB, s hodnotou HLB

vyšší než 8 až do hodnoty 20, výhodně 9 až 20. HLB, akronym pro „hydrofobní-lipofilní rovnováhu“, je hodnotící stupnice, která se může pohybovat od jedné do dvaceti pro neiontové povrchově aktivní látky. Čím vyšší je HLB, tím je povrchově aktivní látka více hydrofilní. Hydrofilní povrchově aktivní látky (HLB asi 8-20) poskytují při samostatném použití jemné emulze, u kterých je výhodně pravděpodobnější rovnoměrné vyprazdňování žaludku a které poskytují mnohem větší plochu povrchu pro absorpci. Nevýhodou však je, že omezená mísitelnost takových povrchově aktivních látek s vysokým HLB s oleji může omezovat jejich účinnost, a proto se také přidávají povrchově aktivní látky s nízkou hodnotou HLB, lipofilní povrchově aktivní látky (HLB asi 1-8). Tato kombinace povrchově aktivních látek může také poskytovat kvalitnější emulgaci. Kombinace triglyceridu se středním řetězcem (například Miglyol® 812), polysorbátu 80 (HLB 15) a mono nebo diglyceridů se středním řetězcem (Capmul® MCM, HLB = 6) byla shledána stejně účinná jako Miglyol® 812 a povrchově aktivní látka s HLB 10 (Labrafac® CM). N. H. Shah a spol.: *Int. J. Pharm.*, (1994), sv. 106, 15. Výhody použití kombinací povrchově aktivních látek s vysokou a nízkou hodnotou HLB pro samoemulgující se systémy, včetně podpory lipolýzy, prokázal Lacy, US patent č. 6,096,338.

Podrobný popis

Vhodné stravitelné oleje, které lze jako vehikulum použít samotné nebo ve vehikulu, které obsahuje stravitelný olej jako část směsi, zahrnují triglyceridy se středním řetězcem (MCT, od šesti do dvanácti atomů uhlíku), triglyceridy s dlouhým řetězcem (LCT, od čtrnácti do dvaceti atomů uhlíku) a směsi mono- di- a triglyceridů nebo lipofilních derivátů mastných kyselin, jako jsou estery s alkylalkoholy. Příklady výhodných MCT-triglyceridů zahrnují frakcionované kokosové oleje, jako je Miglyol® 812, což je triglycerid s 58 % kyseliny kaprylové (osm

atomů uhlíku) a 36 % kyseliny kaprinové (deset atomů uhlíku), Miglyol® 810 (68 % osm atomů uhlíku a 28 % deset atomů uhlíku), Neobee® M5, Captex® 300, Captex® 355 a Crodamol® GTCC. Miglyoly dodává Condea Vista Inc. (Huls), Neobee® Stepan Europe, Voreppe, Francie, Captex® Albitec Corp. a Cromadol® Croda Corp. Příklady LCT-triglyceridů zahrnují rostlinné oleje, například sojový, světlicový, kukuřičný, olivový, bavlníkový, arašídový, slunečnicový, palmový nebo řepkový olej. Příklady esterů mastných kyselin s alkylalkoholy zahrnují ethyl-oleát a glyceryl-monooleát. Ze stravitelných olejů jsou výhodné triglyceridy se středním řetězcem a nejvýhodnější je Miglyol® 812.

Vehikulum může být také farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo, použité samostatně nebo jako spolurozpouštědlo ve směsi. Vhodná rozpouštědla zahrnují jakékoli rozpouštědlo, které se používá pro zvýšení rozpustnosti inhibitoru CEPT v kompozici, aby se umožnilo uvolnění požadované dávky na dávkovou jednotku. Rozpustnost inhibitorů CETP v jednotlivých rozpouštědlech nelze obecně předpovědět, ale lze ji snadno stanovit pomocí „provozních zkoušek“. Vhodná rozpouštědla zahrnují triacetin (1,2,3-propantriyl-triacetát nebo glyceryl-triacetát dostupný od Eastman Chemical Corp.) nebo jiné polyolové estery mastných kyselin, trialkylové citrátové estery, propylen-karbonát, dimethylisosorbid, ethyl-laktát, N-methyl-pyrrolidony, transkutol, glykofurol, silice máty peprné, 1,2-propylen-glykol, ethanol a polyethylen-glykoly. Výhodnými rozpouštědly jsou triacetin, propylen-karbonát (Huntsman Corp.), transkutol (Gattefosse), ethyl-laktát (Purac, Lincolnshire, NE) a dimethylisosorbid (prodáváný pod registrovanou značkou ARLASOLVE DMI, ICI Americas). Hydrofilní rozpouštědlo pravděpodobněji migruje do obalu kapsle a změkčuje ho, a pokud je prchavé, může se jeho koncentrace v kompozici snižovat, ale s negativním dopadem na rozpustnost aktivní složky (inhibitoru

CETP). Výhodnější jsou lipofilní rozpouštědla jako triacetin, ethyl-laktát a propylen-karbonát. Nejvýhodnější je triacetin.

Pro snižování velikosti částíček kapének v emulzi jsou obzvláště účinné hydrofilní povrchově aktivní látky, které mají HLB 8-20, výhodně s hodnotou HLB větší než 10. Vhodné volby zahrnují neiontové povrchově aktivní látky, například polyoxyethylen 20 sorbitan-monooleát, polysorbát 80, prodáváný pod obchodní značkou TWEEN 80, komerčně dostupné od ICI, polyoxyethylen 20 sorbitan-monolaurát (Polysorbát 20, TWEEN 20), polyethylenový (40 nebo 60) hydrogenovaný ricínový olej (dostupný pod registrovanými obchodními značkami CREMOPHOR® RH40 a RH 60 od firmy BASF), polyoxyethylen (35) ricínový olej (CREMOPHOR® EL), polyethylenový (60) hydrogenovaný ricínový olej (Nikkol® HCO-60), alfa-tokoferyl-polyethylenglykol-1000-sukcinát (vitamin E TPGS), glyceryl PEG 8 kaprylát/kaprát (dostupný komerčně pod registrovanou značkou LABRASOL® od firmy Gattefosse), PEG 32 glyceryl-laurát (prodáváný komerčně pod registrovanou obchodní značkou GELUCIRE® 44/14 od firmy Gattefosse), polyoxyethylenové estery mastných kyselin (dostupné komerčně pod registrovanou obchodní značkou MYRJ od firmy ICI), polyoxyethylenové ethery mastných kyselin (dostupné komerčně pod registrovanou obchodní značkou BRIJ od ICI). Výhodné jsou polysorbát 80, CREMOPHOR® RH40 (BASF) a vitamin E TPGS (Eastman). Nejvýhodnější jsou polysorbát 80 a CREMOPHOR® RH40.

Lipofilní povrchově aktivní látky s HLB menším než 8 jsou prospěšné pro dosažení rovnováhy polarity, aby poskytly stabilní emulze a také se používaly pro obrácení inhibičního účinku lipolýzy hydrofilních povrchově aktivních látek. Vhodné lipofilní povrchové látky zahrnují mono a diglyceridy kyseliny kaprinové a kaprylové pod následujícími registrovanými obchodními značkami: Capmul® MCM, MCM 8 a MCM 10, komerčně

dostupné od firmy Albitec a Imwitor® 988, 742 nebo 308 komerčně dostupné od firmy Condea Vista, polyoxyethylenový 6 olej z meruňkových jader dostupný pod registrovanou obchodní značkou Labrafil® M 1944 CS od firmy Gattefosse, polyoxyethylenovaný kukuřičný olej komerčně dostupný jako Labrafil® M 2125, propylenglykol-monolaurát komerčně dostupný jako Lauroglycol od Gattefosse, propylenglykol-dikaprylát/kaprát dostupný komerčně jako Captex® 200 od firmy Albitec nebo Miglyol® 840 od firmy Condea Vista, polyglyceryl-oleát dostupný komerčně jako Plurol oleique od Gattefosse, sorbitanové estery mastných kyselin (např. Span® 20, Crill® 1, Crill® 4, komerčně dostupné od ICI a Croda) a glyceryl-monooleát (Maisine, Peceol). Z této třídy jsou výhodné Capmul® MCM (Albitec Corp.) a Labrafil® M 1944 CS (Gattefosse). Nejvýhodnější je Capmul® MCM.

Kromě dříve zmíněných hlavních kapalných složek kompozice, lze přidávat do náplně podle potřeby další stabilizační přídavná činidla, která jsou tradičně známá v technice formulace měkkých gelů, obvykle v relativně malých množstvích, například antioxidanty (BHA, BHT, tokoferol, propyl-gallát, atd.) a další konzervační látky, například benzylalkohol nebo parabeny.

Kompozici lze formulovat jako náplň opouzdřenou v kapsli z měkké želatiny, v kapsli z tvrdé želatiny s vhodným tmelem a v neželatinové kapsli, například v kapsli z hydroxypropyl-methylcelulosy nebo jako orální kapaliny či emulze způsobu tradičně využívanými v technice. Náplň se připraví smísením pomocných látek a inhibitoru CETP za zahřívání, je-li to potřebné.

Poměr inhibitoru CETP, stravitelného oleje, spolurozpouštědla a povrchově aktivních látek závisí na účinnosti emulgace a na rozpustnosti, a rozpustnost závisí na požadované dávce na

kapsli. Samoemulgující se kompozice je obecně užitečná, je-li primárním cílem uvolnit vysokou dávku na kapsli z měkkého gelu (alespoň 60 mg) s obecně mnohem nižším účinkem jídla, než je tomu při podávání olejovitého roztoku samotného. Obecně jsou výhodné předkoncentráty v měkkých gelech s rozpustnostmi inhibitoru CETP přinejmenším 140 mg/mL v předkoncentrátu, a tudíž vyžadující větší množství spolurozpouštědla a nižší koncentrace povrchově aktivních látek a oleje.

Pro samoemulgující se kompozici inhibitorů CETP se povětšinou používají tyto rozsahy koncentrace složek vyjádřené v hmotnostních procentech:

- 1-50 % inhibitoru CETP
- 5-60 % spolurozpouštědla
- 5-75 % povrchově aktivní látky s vysokým HLB
- 5-75 % povrchově aktivní látky s nízkým HLB

Výhodné rozsahy koncentrací, které jsou výhodně málo ovlivňovány jídlem, jsou tyto:

- 1-33 % inhibitoru CETP
- 0-30 % stravitelného oleje
- 15-55 % spolurozpouštědla
- 5-40 % povrchově aktivní látky s vysokým HLB
- 10-50 % povrchově aktivní látky s nízkým HLB

Výhodnější rozsahy zahrnují:

- 1-25 % inhibitoru CETP
- 10-25 % stravitelného oleje
- 20-35 % spolurozpouštědla
- 10-30 % povrchově aktivní látky s vysokým HLB
- 15-35 % povrchově aktivní látky s nízkým HLB

Pokud je specifickým cílem minimální vliv potravy, potom je

výhodná samomikroemulgující se kompozice. Takové kompozice obecně vyžadují relativně vysoké koncentrace povrchově aktivních látek a snížené množství spolurozpouštědla. Avšak tyto kompozice mohou mít nižší rozpustnosti a v souladu s tím nižší dávku na kapsli. Zjistilo se, že tyto kompozice zvyšují projev nalačno.

Obecné rozsahy koncentrace složek pro samomikroemulgující se kompozici inhibitorů CETP jsou v hmotnostních procentech tyto:

- 1-40 % inhibitoru CETP
- 5-65 % stravitelného oleje
- 5-60 % spolurozpouštědla
- 10-75 % povrchově aktivní látky s vysokým HLB
- 5-75 % povrchově aktivní látky s nízkým HLB

Výhodné rozsahy koncentrace složek jsou následující:

- 1-20 % inhibitoru CETP
- 5-30 % stravitelného oleje
- 5-45 % spolurozpouštědla
- 30-55 % povrchově aktivní látky s vysokým HLB
- 10-40 % povrchově aktivní látky s nízkým HLB

Specifické příklady výhodných kompozic zahrnují:
kompozici obsahující

sloučeninu, kterou je ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové nebo sloučeninu, kterou je isopropylester kyseliny [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové nebo sloučeninu, kterou je isopropylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluor-

methy1-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
spolurozpouštědlo,
povrchově aktivní látku s vysokým HLB,
povrchově aktivní látku s nízkým HLB
a volitelně stravitelný olej.

Výhodnější kompozice je taková, jak se uvádí bezprostředně výše, kde

uvedeným rozpouštědlem je triacetin nebo ethyl-laktát,
uvedená povrchově aktivní látka s vysokým HLB zahrnuje
polysorbát 80 nebo polyethylenovaný hydrogenovaný ricínový
olej,

uvedená povrchově aktivní látka s nízkým HLB zahrnuje
směs mono- a diglyceridů kyseliny kaprinové a kaprylové,

uvedený stravitelný olej zahrnuje triglycerid se středním
řetězcem, kde každý ze tří v něm obsažených uhlovodíkových
řetězců má převážně šest až dvanáct atomů uhlíku.

Specifičtější výhodnou kompozicí je kompozice uvedená
bezprostředně výše, která obsahuje podle hmotnosti:

- 5-25 % uvedeného inhibitoru CETP
- 10-25 % uvedeného stravitelného oleje
- 20-35 % uvedeného spolurozpouštědla
- 10-35 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB
- 10-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB

Ještě specifičtější výhodným provedením vynálezu je kompozice
uvedená bezprostředně výše, která obsahuje podle hmotnosti:

- 8-12 % ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-
trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-
trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- 10-20 % uvedeného stravitelného oleje,

25-35 % uvedeného spolurozpouštědla, které zahrnuje triacetin,

10-30 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB, která zahrnuje polysorbát 80 a

15-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB, která zahrnuje směs mono- a diglyceridů se střední délkou řetězce.

Dalším stále specifitějším výhodným provedením vynálezu je kompozice, která obsahuje podle hmotnosti:

8-12 % isopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

10-20 % uvedeného stravitelného oleje,

25-35 % uvedeného spolurozpouštědla, které zahrnuje triacetin,

10-30 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB, která zahrnuje polyethylenový (40) hydrogenovaný ricínový olej,

15-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB, která zahrnuje směs mono- a diglyceridů se střední délkou řetězce.

Dalším stále specifitějším výhodným provedením vynálezu je kompozice, která obsahuje podle hmotnosti:

8-25 % isopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

10-25 % stravitelného oleje,

20-35 % uvedeného spolurozpouštědla, které zahrnuje triacetin,

10-30 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB, která zahrnuje polysorbát 80 a

15-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB,

která zahrnuje směs mono- a diglyceridů se střední délkou řetězce.

Jak je výše naznačeno nejširším rozsahem, stravitelný olej lze volitelně vypustit, aby se dále zvýšilo množství spolu-rozpouštědla, a tím rozpustnost inhibitoru CETP v před-koncentrátu.

Kromě dříve zmíněných hlavních složek kompozice, lze do náplně přidávat podle potřeby další stabilizační přídavná činidla, která jsou tradičně známá v technice formulace měkkých gelů, obvykle v relativně malých množstvích, například anti-oxidanty (BHA, BHT, tokoferol, propyl-gallát, atd.) a další konzervační látky, například benzylalkohol nebo parabeny.

Kompozici lze formulovat jako náplň opouzdrěnou v kapsli z měkké želatiny, v kapsli z tvrdé želatiny s vhodným tmelem a v neželatinové kapsli, například v kapsli z hydroxypropyl-methylcelulosy nebo jako orální kapaliny či emulze způsoby tradičně využívanými v technice. Náplň se připraví smísením pomocných látek a inhibitoru CETP za zahřívání, je-li to potřebné.

Výhodná provedení vynálezu zahrnují inhibitor CETP s:

- (a) rozpustností nižší než 10 $\mu\text{g/mL}$,
- (b) $\log P$ větším než 5 a/nebo
- (c) dávkou vyšší než 10 mg, výhodně alespoň 30 mg.

Vynález není omezen žádnou konkrétní strukturou nebo skupinou inhibitorů CETP. Vynález je určité obecně aplikovatelný na inhibitory CETP jako třídu, třídu, která má sklon zahrnovat sloučeniny s nízkou rozpustností. Sloučeniny, které mohou být předmětem vynálezu lze nalézt v řadě patentů a publikovaných přihlášek, včetně DE 19741400 A1, DE 19741399 A1, WO 9914215

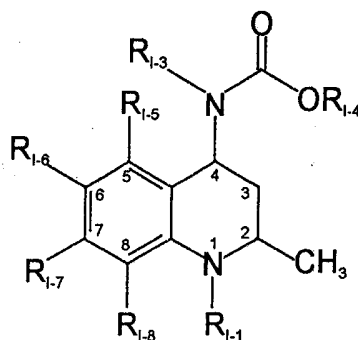
A1, WO 9914174, DE 19709125 A1, DE 19704244 A1, DE 19704243 A1, EP 818448 A1, WO 9804528 A2, DE 19627431 A1, DE 19627430 A1, DE 19627419 A1, EP 796846 A1, DE 19832159, DE 818197, DE 19741051, WO 9941237 A1, WO 9914204 A1, WO 9835937 A1, JP 11049743, WO 200018721, WO 200018723, WO 200018724, WO 200017164, WO 200017165, WO 200017166, EP 992496 a EP 987251, které se zde všechny ve své úplnosti zahrnují jako odkaz.

Orální uvolnění mnohých inhibitorů CETP je obzvláště obtížné, protože jejich rozpustnost ve vodě je obvykle neobyčejně nízká, typicky bývá nižší než 2 µg/mL, často nižší než 0,1 µg/mL. Takové nízké rozpustnosti jsou přímým důsledkem konkrétních strukturních charakteristik složek, které se vážou na CETP, a tím působí jako inhibitory CETP. Tato nízká rozpustnost je primárně způsobena hydrofobní povahou inhibitorů CETP. Obecně uznávanou mírou hydrofobnosti je log P, který se definuje jako dekadický logaritmus poměru koncentrace léčiva v ethanolu ke koncentraci léčiva ve vodě v rozdělovacím experimentu. Hodnoty log P pro inhibitory CETP jsou převážně větší než čtyři a často jsou větší než pět až sedm. Tuto vlastnost lze také vypočítat ze struktury molekuly a označuje se jako „c log P“. Výpočet hodnot c log P z chemických struktur je dán v práci: A. J. Leo: „Calculating log P from structures“, *Chem. Rev.* (1993), sv. 93, 1281. Hydrofobní a nerozpustná povaha inhibitorů CETP jako skupiny tudíž představuje konkrétní výzvu pro orální uvolňování. Dosažení terapeutických koncentrací v krvi pomocí orálního podávání praktických množství léčiva obecně vyžaduje ohromné posílení koncentrací léčiva v gastrointestinální tekutině a výsledné ohromné posílení biologické dostupnosti.

Kompozice tohoto vynálezu budou aplikovány v takovém množství, že se pacientovi podává účinná dávka předmětného inhibitoru CETP. Množství inhibitoru CETP bude obecně známé nebo určené příslušným lékařem. Tím bude množství nebo objem

aplikovatelného předkoncentrátu určen pomocí předepsaného a/nebo jinak požadovaného dávkového množství inhibitoru CETP a rozpustností CETP v předkoncentrátu. Účinná dávka většiny inhibitorů CETP je převážně v rozmezí od 5 do 500 mg, výhodně 10-300 mg, výhodněji 10-200 mg na den, v jediné nebo v dělených dávkách. Kompozicemi vynálezu jsou předkoncentráty pro emulgaci, které se obecně podávají orálně v měkkých nebo tvrdých želatinových kapslích, přičemž je technologie opouzdřování želatinou velmi dobře známa ve farmaceutické technice. Takové předkoncentráty lze také podávat ve vodných orálních emulzích tím, že se přidá předkoncentrát do vody nebo do jiné vodné kapaliny (např. do sody). Lze je také míchat s vodnou kapalinou a prodávat jako předem vytvořené emulze, či přidávat do potravin, například do zmrzliny.

Přejdeme-li nyní k chemickým strukturám specifických inhibitorů CETP, jedna třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává z oxy substituovaných 4-karboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinů se vzorcem I:



Vzorec I

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereo-isomerů zmíněných sloučenin,

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

kde W_I je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_I je v každém výskytu nezávisle Z_I nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně nezávisle mono-, di- nebo trisubstituovaný halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_I ,

kde Z_I je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent Z_I je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino,

nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{I-3} je vodík nebo Q_I ,

kde Q_I je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_I ,

kde V_I je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_I je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano,

oxo, karbamoyl, mono-*N*- či di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku či alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný od jednoho do devíti atomů fluoru;

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

kde Q_{I-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný s V_{I-1} ,

kde V_{I-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří až šestičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde zmíněný substituent V_{I-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním

až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

kde buď R_{I-3} musí obsahovat V_I nebo R_{I-4} musí obsahovat V_{I-1} ;

a R_{I-5} , R_{I-6} , R_{I-7} a R_{I-8} jsou každý nezávisle vodík, skupina hydroxy nebo oxy, kde zmíněná skupina oxy je substituována T_I nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným jedno až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný T_I ,

kde T_I je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent T_I je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti

atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru.

Sloučeniny vzorce I jsou popsány ve společně podané projednávané U.S. patentové přihlášce poř. č. 09/390,731, jejíž celkový popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce I:

ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-dichlor-benzyl)-methoxy-karbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-dinitro-benzyl)-methoxy-karbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(2,6-dichlor-pyridin-4-ylmethyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-7-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

isopropylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-ethoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

2,2,2-trifluorethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

propylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

terc-butylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

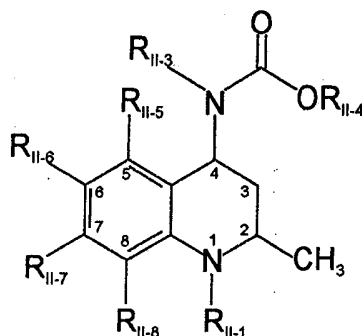
methylester kyseliny [2R,4S] (3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-(1-butyryl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-4-yl)-karbamové,

methylester kyseliny [2R,4S] (3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-(1-butyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-4-yl)-karbamové,

hydrochlorid methylesteru kyseliny [2R,4S] (3,5-bis-trifluor-

methyl-benzyl)-[1-(2-ethyl-butyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-4-yl]-karbamové.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze 4-karboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinů se vzorcem II:



Vzorec II

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereo-isomerů zmíněných sloučenin,

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

kde W_{II} je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_{II} je v každém výskytu nezávisle Z_{II} nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo tri-substituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_{II} ,

Z_{II} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent Z_{II} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{II-3} je vodík nebo Q_{II} ,

kde Q_{II} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je

volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_{II} ,

kde V_{II} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_{II} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo tri-substituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku nebo zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku či alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný od jednoho do devíti atomů fluoru;

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

kde Q_{II-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{II-1} ,

kde V_{II-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří až šestičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde zmíněný substituent V_{II-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

kde buď R_{II-3} musí obsahovat V_{II} nebo R_{II-4} musí obsahovat V_{II-1} ,
a R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} a R_{II-8} jsou každý nezávisle vodík, vazba, skupina nitro nebo halo, kde zmíněná vazba je substituována T_{II} nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným jedno až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém uhlík je možné volitelně nahradit

jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný T_{II} ,

kde T_{II} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent T_{II} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

s výhradou, že alespoň jeden ze substituentů R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} a R_{II-8} není vodík a není připojený k chinolinovému podílu přes skupinu oxy.

Sloučeniny vzorce II jsou popsány ve společně podaném projednávaném U.S. patentu 6,147,090, jehož celkový popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce II:

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-7-chlor-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-chlor-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2,6,7-trimethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

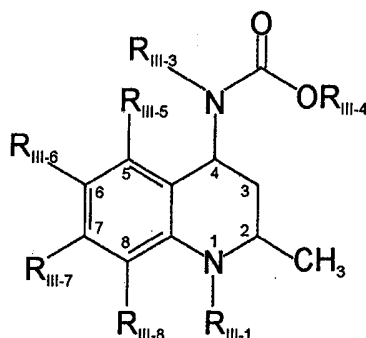
ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-diethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-ethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává z anulenovaných 4-karboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinů se vzorcem III:



Vzorec III

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereo-isomerů zmíněných sloučenin,

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

kde W_{III} je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

Y_{III} je v každém výskytu nezávisle Z_{III} nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový

řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_{III} ,

kde Z_{III} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů nezávisle obsahujících volitelně jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent Z_{III} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo tri-substituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{III-3} je vodík nebo Q_{III} ,

kde Q_{III} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, je možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle

z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_{III} ,

kde V_{III} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených tří- až šestičlenných kruhů nezávisle obsahujících volitelně jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_{III} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku či alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku či

zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný od jednoho do devíti atomy fluoru;

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

kde Q_{III-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně mono-substituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně mono-substituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{III-1} ,

kde V_{III-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří až šestičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde zmíněný substituent V_{III-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

kde buď R_{III-3} musí obsahovat V_{III} nebo R_{III-4} musí obsahovat V_{III-1}

a R_{III-5} a R_{III-6} nebo R_{III-6} a R_{III-7} a/nebo R_{III-7} a R_{III-8} se berou společně a vytváří přinejmenším jeden čtyř až osmičlenný kruh, který je částečně nasycený nebo zcela nenasycený a volitelně má jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný kruh nebo kruhy vytvořené pomocí R_{III-5} a R_{III-6} nebo R_{III-6} a R_{III-7} a/nebo R_{III-7} a R_{III-8} jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylsulfonylem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyl-oxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

jestliže R_{III-5} , R_{III-6} , R_{III-7} a/nebo R_{III-8} , jak se může stát, netvoří alespoň jeden kruh, je každý z nich nezávisle vodík, halogen, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkyl s jedním až šesti atomy uhlíku, přičemž zmíněný alkyl s jedním až šesti atomy uhlíku má volitelně od jednoho do devíti atomů fluoru.

Sloučeniny vzorce III jsou popsány ve společně podaném projednávaném U.S. patentu 6,147,089, jehož celkový popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce III:

ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cyklopenta[*g*]chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [6*R*,8*S*] 8-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-1*H*-2-thia-5-aza-cyklopentan[*b*]naftalen-5-karboxylové,

ethylester kyseliny [6*R*,8*S*] 8-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*g*]chinolin-5-karboxylové,

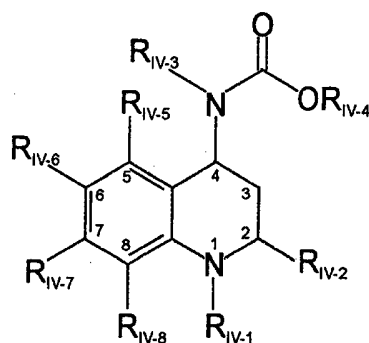
ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-3,4,6,8-tetrahydro-2*H*-furo[3,4-*g*]chinolin-5-karboxylové,

propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-benzo[*g*]chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [7*R*,9*S*] 9-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-7-methyl-1,2,3,7,8,9-hexahydro-6-aza-cyklopenta[*a*]naftalen-6-karboxylové,

ethylester kyseliny [6*S*,8*R*] 6-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-8-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-9-aza-cyklopenta[*a*]naftalen-9-karboxylové.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze 4-karboxy-amino-2-substituovaných-1,2,3,4-tetrahydrochinolinů se vzorcem IV:



Vzorec IV

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereo-
isomerů zmíněných sloučenin,

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

kde W_{IV} je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_{IV} je v každém výskytu nezávisle Z_{IV} nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_{IV} ,

kde Z_{IV} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených

tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent Z_{IV} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{IV-2} je částečně nasycený, zcela nasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až šesti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněná síra je volitelně mono- nebo di-substituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo; nebo zmíněný R_{IV-2} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří až sedmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy

vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde zmíněný R_{IV-2} kruh je volitelně připojený přes alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

kde zmínění R_{IV-2} kruh je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, oxo nebo alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku,

s výhradou, že R_{IV-2} není methyl;

R_{IV-3} je vodík nebo Q_{IV} ,

kde Q_{IV} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_{IV} ,

kde V_{IV} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_{IV} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono- N - nebo di- N,N -alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný od jednoho do devíti atomů fluoru;

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

kde Q_{IV-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je

možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{IV-1} ,

kde V_{IV-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří až šestičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde zmíněný substituent V_{IV-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

kde buď R_{IV-3} musí obsahovat V_{IV} nebo R_{IV-4} musí obsahovat V_{IV-1} ;

R_{IV-5} , R_{IV-6} , R_{IV-7} a R_{IV-8} jsou každý nezávisle vodík, vazba, skupina nitro nebo halogen, kde zmíněná vazba je substituovaná T_{IV} nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným jedno až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém uhlík je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný

hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo di-substituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný T_{IV} ,

kde T_{IV} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent T_{IV} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru

kde je možné také R_{IV-5} a R_{IV-6} nebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/nebo R_{IV-7} a R_{IV-8} brát společně a mohou vytvořit přinejmenším jeden čtyř až osmičlenný kruh, který je částečně nasycený nebo zcela

nenasycený a volitelně má jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný kruh nebo kruhy vytvořené pomocí R_{IV-5} a R_{IV-6} nebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/nebo R_{IV-7} a R_{IV-8} jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylsulfonylem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyl-oxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

pod podmínkou, že když R_{IV-2} je karboxyl nebo alkylkarboxyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, potom R_{IV-1} není vodík.

Sloučeniny vzorce IV jsou popsány ve společně podaném projednávaném U.S. patentu 6,197,786, jehož celkový popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce IV:

isopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluor-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

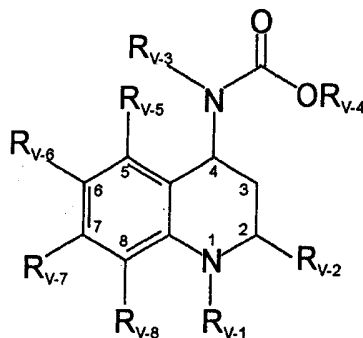
- isopropylester kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-chlor-2-cyklopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylester kyseliny [2S,4S] 2-cyklopropyl-4-[(3,5-dichlor-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- terc-butylester kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylester kyseliny [2R,4R] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylester kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylester kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylester kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- 2-hydroxyethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- ethylester kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
- ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-

methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

propylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové a

propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze 4-amino-substituovaných-2-substituovaných-1,2,3,4-tetrahydrochinolinů se vzorcem V:



Vzorec V

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereo-isomerů zmíněných sloučenin,

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

kde W_V je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_V je v každém výskytu nezávisle Z_V nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku,

síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_v ,

kde Z_v je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent Z_v je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

R_{V-2} je částečně nasycený, zcela nasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až šesti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxyem, zmíněná síra je volitelně mono- nebo di-substituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo; nebo zmíněný R_{V-2} je částečně nasycený, zcela nasycený či zcela nenasycený tří až sedmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde zmíněný R_{V-2} kruh se volitelně připojuje přes alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

kde zmíněný R_{V-2} kruh je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, oxo nebo alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku;

R_{V-3} je vodík nebo Q_V ,

kde Q_V je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je

možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_v ,

kde V_v je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_v je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti

atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný od jednoho do devíti atomů fluoru;

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

kde W_{V-1} je karbonyl, thiokarbonyl, SO nebo SO_2 ,

kde Q_{V-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém je možné uhlíky volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a zmíněný uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně mono-substituovaný hydroxyem, zmíněný uhlík je volitelně mono-substituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{V-1} ,

kde V_{V-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tři až šestičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených či zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_{V-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy

uhlíku, hydroxy, oxo, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

kde V_{V-2} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pěti až sedmičlenný kruh obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde zmíněný substituent V_{V-2} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až dvěma atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až dvěma atomy uhlíku, hydroxy nebo oxo, kde zmíněný alkyl s jedním až dvěma atomy uhlíku má volitelně od jednoho do pěti atomů fluoru a

kde R_{V-4} nezahrnuje oxykarbonyl vázaný přímo na C^4 dusík,

kde R_{V-3} musí obsahovat V_V nebo R_{V-4} musí obsahovat V_{V-1} ,

R_{V-5} , R_{V-6} , R_{V-7} a R_{V-8} jsou každý nezávisle vodík, vazba, skupina nitro nebo halogen, kde zmíněná vazba je substituovaná T_V nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným jedno až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém uhlík je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, zmíněný uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, zmíněná síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, zmíněný dusík je volitelně mono-

nebo disubstituovaný skupinou oxo a zmíněný uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný T_v ,

kde T_v je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent T_v je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

kde je také možné brát R_{v-5} a R_{v-6} nebo R_{v-6} a R_{v-7} a/nebo R_{v-7} a R_{v-8} společně a mohou vytvořit přinejmenším jeden čtyř až osmičlenný kruh, který je částečně nasycený nebo zcela nenasycený a volitelně má jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedené kruhy vytvořené pomocí R_{V-5} a R_{V-6} nebo R_{V-6} a R_{V-7} a/nebo R_{V-7} a R_{V-8} jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylsulfonylem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyl-oxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru.

Sloučeniny vzorce V jsou popsány ve společně podaném projednávaném U.S. patentu 6,140,343, jehož celkový popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce V:

isopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

propylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

terc-butylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-

- trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
propylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

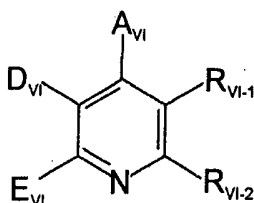
ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

ethylester kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové a

isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává z cykloalkano-pyridinů, které mají vzorec VI:



Vzorec VI

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereo-isomerů zmíněných sloučenin,

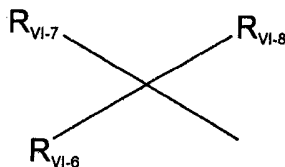
kde

A_{VI} označuje aryl obsahující šest až deset atomů uhlíku, který je volitelně substituovaný až pěti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenů, skupiny nitro, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu nebo alkoxyly, kde každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo ve formě skupiny podle

vzorci $-NR_{VI-3}R_{VI-4}$, kde

R_{VI-3} a R_{VI-4} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl obsahující až do šesti atomů uhlíku,

D_{VI} označuje aryl obsahující šest až deset atomů uhlíku, který je volitelně substituovaný fenylem, skupinou nitro, halogenem, trifluormethylem nebo trifluormethoxylem nebo zbytkem podle vzorce $R_{VI-5}-L_{VI}-$,



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

R_{VI-5} , R_{VI-6} a R_{VI-9} označují vzájemně nezávisle cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku nebo aryl obsahující šest až deset atomů uhlíku nebo pěti až sedmičlenný, volitelně benzo-kondenzovaný, nasycený či nenasycený mono-, bi- nebo tri-cyklický heterocyklus obsahující až do čtyř heteroatomů ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík, kde jsou kruhy volitelně substituované, také na dusíkové funkční skupině v případě, že kruhy obsahují dusík, až pěti identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluormethoxy, nerozvětveného či rozvětveného acylu, alkylu, skupiny alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy nebo alkoxykarbonyl, z nichž každá obsahuje až šest atomů uhlíku, arylu nebo arylu substituovaného trifluormethylem, z nichž každý obsahuje šest až deset atomů uhlíku nebo ve formě volitelně benzo-kondenzovaného aromatického pěti až sedmičlenného heterocyklu, který obsahuje až do tří heteroatomů ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík a/nebo ve formě skupiny se vzorcem $-OR_{VI-10}$, $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$

nebo $-NR_{VI-13}R_{VI-14}$, kde

R_{VI-10} , R_{VI-11} , a R_{VI-12} vzájemně nezávisle označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který se zase substituuje až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, halogenu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu obsahujícího až šest atomů uhlíku,

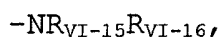
R_{VI-13} a R_{VI-14} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} nebo

R_{VI-5} a/nebo R_{VI-6} označují zbytek podle vzorce



R_{VI-7} označuje vodík nebo halogen a

R_{VI-8} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkoxy nebo alkyl, každá až se šesti atomy uhlíku nebo zbytek podle vzorce



kde

R_{VI-15} a R_{VI-16} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} nebo

R_{VI-7} a R_{VI-8} společně tvoří zbytek podle vzorce $=O$ nebo $=NR_{VI-17}$, kde

R_{VI-17} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl, alkoxyl nebo acyl, každý až se šesti atomy uhlíku,

L_{VI} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový nebo

alkenylenový řetězec, každý až s osmi atomy uhlíku, které jsou volitelně substituované až dvěma hydroxylovými skupinami,

T_{VI} a X_{VI} jsou stejné nebo rozdílné a označují nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku nebo

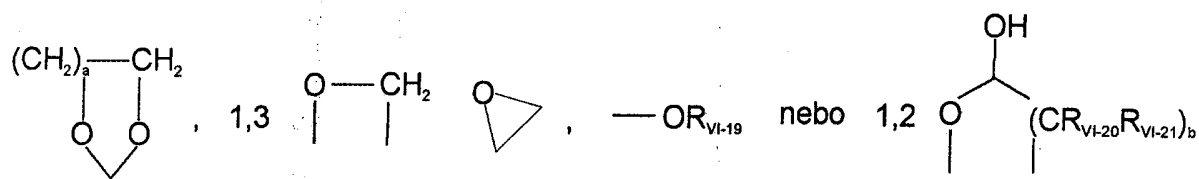
T_{VI} nebo X_{VI} označuje vazbu,

V_{VI} označuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $-NR_{VI-18}$, kde

R_{VI-18} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo fenyl,

E_{VI} označuje cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný cykloalkylem obsahujícím tři až osm atomů uhlíku nebo hydroxylem nebo fenylem, který je volitelně substituovaný halogenem nebo trifluormethylem,

R_{VI-1} a R_{VI-2} společně tvoří nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový řetězec až se sedmi atomy uhlíku, který musí být substituovaný karbonylovou skupinou nebo zbytkem podle vzorce



kde

a a b jsou stejné nebo rozdílné a označují číslo rovné 1, 2 nebo 3,

R_{VI-19} označuje atom vodíku, cykloalkyl se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvený nebo rozvětvený silylalkyl až s osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný hydroxylem,

nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinou alkoxy obsahující až do šesti atomů uhlíku nebo fenylem, který může být substituovaný halogenem, skupinou nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo fenylem nebo tetrazolem substituovaným fenylem a alkylem, který je volitelně substituovaný skupinou podle vzorce $-OR_{VI-22}$, kde

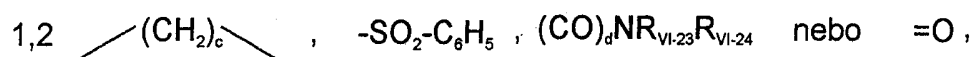
R_{VI-22} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl až se čtyřmi atomy uhlíku nebo benzyl, nebo

R_{VI-19} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl až s dvaceti atomy uhlíku nebo benzoyl, který je volitelně substituovaný halogenem, trifluormethylem, skupinou nitro nebo trifluormethoxy nebo nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou fluoracyl obsahující až do osmi atomů uhlíku,

R_{VI-20} a R_{VI-21} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo

R_{VI-20} a R_{VI-21} společně tvoří tři až šestičlenný karbocyklický kruh a vytvořené karbocyklické kruhy jsou volitelně substituované, volitelně také zdvojeně, až šesti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě trifluormethylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl nebo cykloalkoxy, každá se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu alkoxykarbonyl, alkoxy nebo alkylthio, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo ve formě nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku, který je opět substituovaný až dvěma identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě skupiny hydroxy, benzyloxy, trifluormethyl, benzoyl, nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkoxy, oxyacyl nebo karboxy, každá až se čtyřmi atomy uhlíku, a/nebo fenylu, který může být zase volitelně substituovaný halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy

a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy se volitelně substituují, také zdvojeně, až pěti identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, benzoylu, thiofenylu nebo sulfonylbenzylu, které se zase volitelně substituují halogenem, trifluormethylem, skupinou trifluormethoxy nebo nitro a/nebo volitelně ve formě zbytku podle vzorce

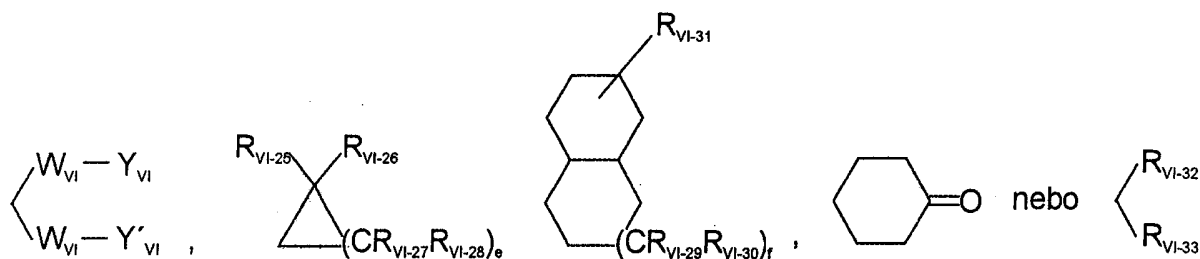


kde

c je číslo rovnající se 1, 2, 3 nebo 4,

d je číslo rovnající se 0 nebo 1,

$\text{R}_{\text{VI-23}}$ a $\text{R}_{\text{VI-24}}$ jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, benzyl nebo fenyl, který je volitelně substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny kyano, fenyl nebo nitro a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy jsou volitelně substituované spiro-vázaným zbytkem podle vzorce



kde

W_{VI} označuje buď atom kyslíku nebo atom síry,

Y_{VI} a Y'_{VI} spolu tvoří dvoj- až šestičlenný nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec,

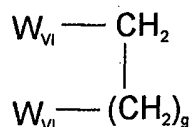
e je číslo rovnající se 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

f je číslo rovnající se 1 nebo 2,

R_{VI-25}, R_{VI-26}, R_{VI-27}, R_{VI-28}, R_{VI-29}, R_{VI-30} a R_{VI-31} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, trifluormethyl, fenyl, halogen nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl nebo alkoxy, každý až se šesti atomy uhlíku nebo

dvojice R_{VI-25} a R_{VI-26} nebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá společně označuje nerozvětvený či rozvětvený alkylový řetězec až se šesti atomy uhlíku nebo

dvojice R_{VI-25} a R_{VI-26} nebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá společně vytváří zbytek podle vzorce



kde

W_{VI} má výše uvedený význam,

g je číslo rovnající se 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

R_{VI-32} a R_{VI-33} společně tvoří tři až sedmičlenný heterocyklus, který obsahuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu podle vzorce SO, SO₂ nebo -NR_{VI-34}, kde

R_{VI-34} označuje atom vodíku, fenyl, benzyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se čtyřmi atomy uhlíku a jeho soli a N-oxidy, s výjimkou 5(6H)-chinolonů, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-fenylu.

Sloučeniny vzorce VI jsou popsány v Evropské patentové přihlášce č. EP 818448 A1, U.S. patentu 6,207,671 a U.S. patentu 6,064,148, jejichž úplné popisy se zde zahrnují jako

odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce VI:

2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluor-
methylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on,

2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluor-
methylbenzoyl)-7,8-dihydro-6*H*-chinolin-5-on,

[2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-
tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylfenyl)-
methanon,

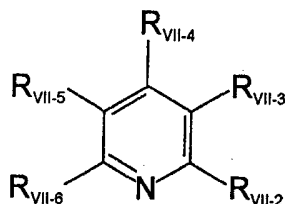
[5-(*terc*-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-
fluorfenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-
yl]-(4-trifluormethylfenyl)-methanon,

[5-(*terc*-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-
fluorfenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-
yl]-(4-trifluormethylfenyl)-methanol,

5-(*terc*-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-
fluorfenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylfenyl)-methyl]-7,7-
dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin,

2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-3-[fluor-(4-trifluor-
methylfenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-
tetrahydrochinolin-5-ol.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze substituovaných pyridinů, které mají vzorec VII:

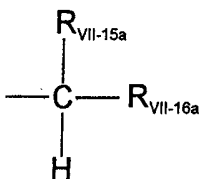


Vzorec VII

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli či tautomeru,
kde

R_{VII-2} a R_{VII-6} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, hydroxylu, alkylu, fluorovaného alkylu, fluorovaného aralkylu, chlorfluorovaného alkylu, cykloalkylu, heterocyklylu, arylu, heteroarylu, alkoxy, alkoxyalkylu a alkoxykarbonylu, pod podmínkou, že alespoň jeden z R_{VII-2} a R_{VII-6} je fluorovaný alkyl, chlorfluorovaný alkyl nebo alkoxyalkyl;

R_{VII-3} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydroxy, amido, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, hydroxymethyl, -CHO, -CO₂R_{VII-7}, kde R_{VII-7} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu a kyanoalkylu; a



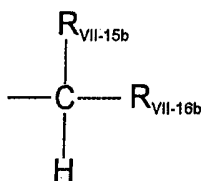
kde R_{VII-15a} se vybere ze skupiny sestávající z hydroxylu, vodíku, halogenu, skupiny alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyklylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy

a R_{VII-16a} se vybere ze skupiny sestávající z alkylu, haloalkylu, alkenylu, haloalkenylu, alkynylu, haloalkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, skupiny arylalkoxy, trialkylsilyloxy;

R_{VII-4} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, skupiny hydroxy, halogenu, alkylu, alkenylu, alkynylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenylalkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, aryloyloxy, heteroaryloyloxy, heterocykloyloxy, alkoxykarbonyl, alkenoxykarbonyl, alkynoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, heteroaryloxykarbonyl, heterocyklyloxykarbonyl, thio, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyklylthio, cykloalkylthio, cykloalkenylthio, alkylthioalkyl, alkenylthioalkyl, alkynylthioalkyl, arylthioalkyl, heteroarylthioalkyl, heterocyklylthioalkyl, alkylthioalkenyl, alkenylthioalkenyl, alkynylthioalkenyl, arylthioalkenyl, arylthioalkenyl, heteroarylthioalkenyl, heterocyklylthioalkenyl, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyklylamino, aryldialkylamino, diarylamino, diheteroarylamino, alkylarylamino, alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino, trialkylsilyl, trialkenylsilyl, triarylsilyl, $-\text{CO}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{VII-8a}}\text{R}_{\text{VII-8b}})$, kde R_{VII-8a} a R_{VII-8b} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu heteroarylu a heterocyklylu, $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{VII-9}}$, kde R_{VII-9} se vybere ze skupiny sestávající z hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{\text{VII-10a}})(\text{OR}_{\text{VII-10b}})$, kde R_{VII-10a} a R_{VII-10b} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu a $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_{\text{VII-11a}})(\text{OR}_{\text{VII-11b}})$, kde R_{VII-11a} a R_{VII-11b} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

R_{VII-5} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, hydroxylu,

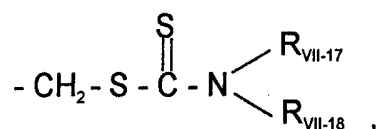
halogenu, alkylu, alkenylu, alkynylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkylkarbonyloxyalkyl, alkenylkarbonyloxyalkyl, alkynylkarbonyloxyalkyl, arylkarbonyloxyalkyl, heteroarylkarbonyloxyalkyl, heterocyklylkarbonyloxyalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkenylalkyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyklylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenylalkenyl, aralkenyl, heteroarylalkenyl, heterocyklylalkenyl, alkylthioalkyl, cykloalkylthioalkyl, alkenylthioalkyl, alkynylthioalkyl, arylthioalkyl, heteroarylthioalkyl, heterocyklylthioalkyl, alkylthioalkenyl, alkenylthioalkenyl, alkynylthioalkenyl, arylthioalkenyl, heteroarylthioalkenyl, heterocyklylthioalkenyl, alkoxyalkyl, alkenoxyalkyl, alkynoxyalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heterocyklyloxyalkyl, alkoxyalkenyl, alkenoxyalkenyl, alkynoxyalkenyl, aryloxyalkenyl, heteroaryloxyalkenyl, heterocyklyloxyalkenyl, kyano, hydroxymethyl, $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-14}}$, kde $\text{R}_{\text{VII-14}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



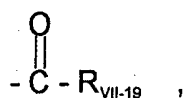
kde $\text{R}_{\text{VII-15b}}$ se vybere ze skupiny sestávající z hydroxy, vodíku, halogenu, skupiny alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyklylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, aryloxy a alkylsulfonyloxy

a $\text{R}_{\text{VII-16b}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny arylalkoxy

a trialkylsilyloxy;



kde $\text{R}_{\text{VII-17}}$ a $\text{R}_{\text{VII-18}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklyly;



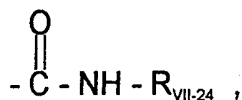
kde $\text{R}_{\text{VII-19}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu, heterocyklyly, $-\text{SR}_{\text{VII-20}}$, $-\text{OR}_{\text{VII-21}}$ a $-\text{R}_{\text{VII-22}}\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-23}}$, kde

$\text{R}_{\text{VII-20}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu, heterocyklyly, aminoalkyly, aminoalkenyly, aminoalkynyly, aminoaryly, aminoheteroaryly, aminoheterocyklyly, skupiny alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino,

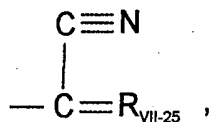
$\text{R}_{\text{VII-21}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklyly,

$\text{R}_{\text{VII-22}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkylenu nebo arylenu

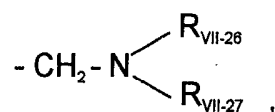
a $\text{R}_{\text{VII-23}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklyly;



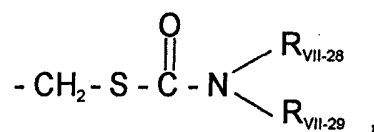
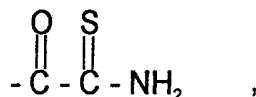
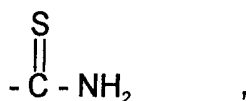
kde R_{VII-24} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu, heterocyklyly, aralkyly, aralkenyly a aralkynyly;



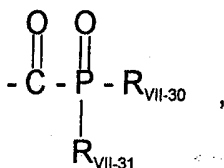
kde R_{VII-25} je heterocyklylidenyl;



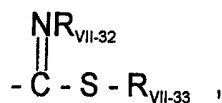
kde R_{VII-26} a R_{VII-27} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklyly;



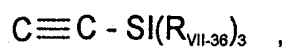
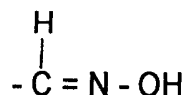
kde R_{VII-28} a R_{VII-29} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklyly;



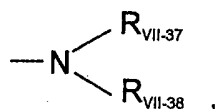
kde R_{VII-30} a R_{VII-31} jsou nezávisle alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy; a



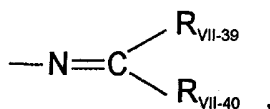
kde $\text{R}_{\text{VII-32}}$ a $\text{R}_{\text{VII-33}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



kde $\text{R}_{\text{VII-36}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

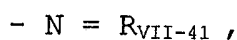


kde $\text{R}_{\text{VII-37}}$ a $\text{R}_{\text{VII-38}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

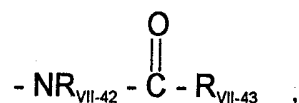


kde $\text{R}_{\text{VII-39}}$ se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio a heterocyklylthio

a $\text{R}_{\text{VII-40}}$ se vybere ze skupiny sestávající z haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, haloarylu, haloheteroarylu, halo-heterocyklylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, skupiny heterocyklylalkoxy, heterocyklylalkenoxi, heterocyklylakynoxi, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio a heterocyklylthio;

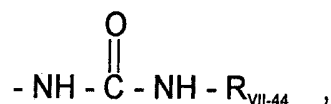


kde R_{VII-41} je heterocyklylidenyl;

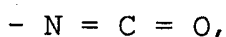
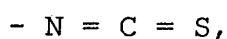
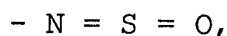


kde R_{VII-42} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

a R_{VII-43} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, haloarylu, haloheteroarylu a haloheterocyklylu;

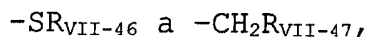


kde R_{VII-44} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



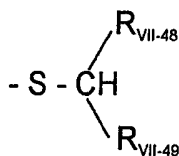
kde R_{VII-45} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, haloarylu, haloheteroarylu, haloheterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenylalkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, alkythioalkylu, alkenylthioalkylu, alkynylthioalkylu, arylthioalkylu, heteroarylthioalkylu, heterocyklylthio-

alkylu, alkylthioalkenylu, alkenylthioalkenylu, alkynylthioalkenylu, arylthioalkenylu, heteroarylthioalkenylu, heterocyklylthioalkenylu, aminokarbonylalkylu, aminokarbonylalkenylu, aminokarbonylalkynylu, aminokarbonylaryl, aminokarbonylheteroaryl a aminokarbonylheterocyklylu;



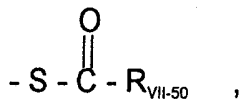
kde $\text{R}_{\text{VII-46}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroaryl a heterocyklylu

a $\text{R}_{\text{VII-47}}$ se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroaryl a heterocyklylu; a

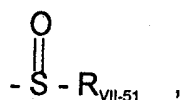


kde $\text{R}_{\text{VII-48}}$ se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroaryl a heterocyklylu

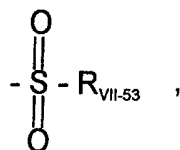
a $\text{R}_{\text{VII-49}}$ se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl a haloheterocyklyl;



kde $\text{R}_{\text{VII-50}}$ se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroaryl, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy;



kde $\text{R}_{\text{VII-51}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, haloarylu, haloheteroarylu a haloheterocyklylu; a



kde $\text{R}_{\text{VII-53}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu,

jestliže, když se $\text{R}_{\text{VII-5}}$ vybere ze skupiny sestávající z heterocyklylalkylu a heterocyklylalkenylu, je heterocyklylová skupina odpovídajícího heterocyklylalkylu nebo heterocyklylalkenylu jiná než δ -lakton,

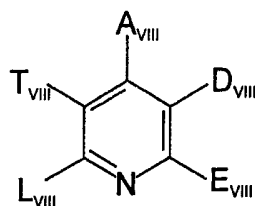
a jestliže, když $\text{R}_{\text{VII-4}}$ je aryl, heteroaryl nebo heterocyklyl a jeden z $\text{R}_{\text{VII-2}}$ a $\text{R}_{\text{VII-6}}$ je trifluormethyl, potom ten druhý z $\text{R}_{\text{VII-2}}$ a $\text{R}_{\text{VII-6}}$ je difluormethyl.

Sloučeniny vzorce VII se popisují v patentu WO 9941237-A1, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z následujících sloučenin vzorce VII:

dimethyl-5,5-dithiobis[2-difluormethyl-4(2-methylpropyl)-6(trifluormethyl)-3-pyridin-karboxylát].

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze substituovaných pyridinů, které mají vzorec VIII:

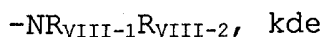


Vzorec VIII

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, enantiomerů nebo stereoisomerů,

kde

A_{VIII} značí aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který se volitelně až trojnásobně substituuje, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu, vodíku, skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu nebo alkoxyly, z nichž každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo pomocí skupiny podle vzorce



R_{VIII-1} a R_{VIII-2} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

D_{VIII} značí nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který je substituovaný skupinou hydroxy,

E_{VIII} a L_{VIII} jsou buď stejné nebo rozdílné a znamenají nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se volitelně substituuje cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku, nebo značí cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku, nebo

E_{VIII} má výše zmíněný význam a L_{VIII} v tomto případě značí aryl s šesti až deseti atomy uhlíku, který se volitelně až trojnásobně substituuje, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu,

skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkyly, acylu nebo alkoxyly, z nichž každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo pomocí skupiny podle vzorce



R_{VIII-3} a R_{VIII-4} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} , nebo

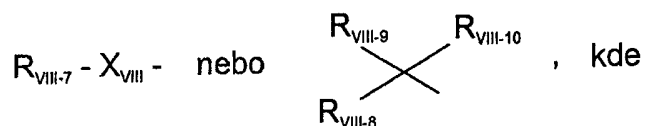
E_{VIII} značí nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku nebo značí aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který se volitelně až trojnásobně substituuje, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu, skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkyly, acylu nebo alkoxyly, kde každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo pomocí skupiny podle vzorce



R_{VIII-5} a R_{VIII-6} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} ,

a L_{VIII} v tomto případě značí nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu alkoxy až s osmi atomy uhlíku nebo skupinu cykloalkyloxy se třemi až osmi atomy uhlíku,

T_{VIII} značí zbytek se vzorcem



R_{VIII-7} a R_{VIII-8} jsou stejné nebo rozdílné a označují cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo označují pěti až sedmičlennou aromatickou, volitelně benzo-kondenzovanou, heterocyklickou sloučeninu až se

třemi heteroatomy ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík, která se volitelně až trojnásobně substituují, stejně nebo rozdílně, pomocí skupiny trifluormethyl, trifluormethoxy, halogenem, hydroxylem, karbonylem, pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkyly, acylu, skupiny alkoxy nebo alkoxykarbonyl, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo pomocí skupiny fenyl, fenyloxy nebo thiofenyl, které mohou být zase substituované halogenem trifluormethylem nebo trifluormethoxylem a/nebo jsou kruhy substituované skupinou se vzorcem

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

$R_{VIII-11}$ a $R_{VIII-12}$ jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} ,

X_{VIII} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec, každý se dvěma až deseti atomy uhlíku, který je volitelně až dvojnásobně substituovaný skupinou hydroxy,

R_{VIII-9} označuje vodík

a $R_{VIII-10}$ označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, merkaptó, trifluormethoxy, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu alkoxy až s pěti atomy uhlíku nebo zbytek se vzorcem

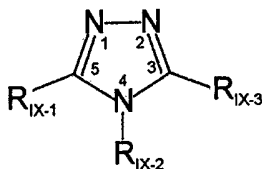
$-NR_{VIII-13}R_{VIII-14}$, kde

$R_{VIII-13}$ a $R_{VIII-14}$ jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} , nebo

R_{VIII-9} a $R_{VIII-10}$ společně s atomem uhlíku tvoří karbonylovou skupinu.

Sloučeniny vzorce VIII se popisují v patentu WO 9804528, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze substituovaných 1,2,4-triazolů, které mají vzorec IX:



Vzorec IX

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli či tautomeru,

kde R_{IX-1} se vybere z vyššího alkyly, vyššího alkenylu, vyššího alkynylu, arylu, aralkylu, aryloxyalkylu, alkoxyalkylu, alkylthioalkylu, arylthioalkylu a cykloalkylalkylu,

kde R_{IX-2} se vybere z arylu, heteroarylu, cykloalkylu a cykloalkenylu, kde

R_{IX-2} se v pozici vhodné pro substituci volitelně substituuje jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými z alkyly, haloalkylu, skupiny alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxy, halo, aryloxy, aralkyloxy, aryl, aralkyl, aminosulfonyl, amino, monoalkylamino a dialkylamino a

kde R_{IX-3} se vybere ze skupiny hydrido, -SH a halo,

s výhradou, že R_{IX-2} nemůže být fenyl nebo 4-methylfenyl, když R_{IX-1} je vyšší alkyl a když R_{IX-3} je -SH.

Sloučeniny vzorce IX se popisují v patentu WO 9914204, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere

z jedné z následujících sloučenin vzorce IX:

2,4-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(2-fluorfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(2-methylfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(3-chlorfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(2-methoxyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(3-methylfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

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

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

2,4-dihydro-4-(2-ethoxyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(2,6-dimethylfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(4-fenoxyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

4-(2-chlorfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

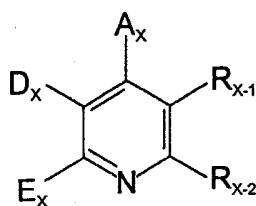
2,4-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-trifluormethylfenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion,

- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-fluorfenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 4-(3-chlor-4-methylfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(2-methylthiofenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 4-(4-benzyloxyfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(2-naftyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(1-naftyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(3-methylthiofenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(4-methylthiofenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(2,5-dimethoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(2-methoxy-5-chlorfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 4-(4-aminosulfonylfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-5-dodecyl-4-(3-methoxyfenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-5-tetradecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,
- 2,4-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-5-undecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion,

2,4-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-5-pentadecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thion.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává z hetero-tetrahydrochinolinů, které mají vzorec X:



Vzorec X

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů či stereoisomerů nebo N-oxidů uvedených sloučenin,

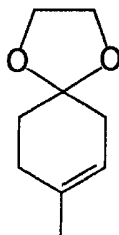
kde

A_x zastupuje cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo pěti až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasyčený, volitelně benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh obsahující až do tří heteroatomů ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík, který v případě nasyceného heterocyklického kruhu se váže na dusíkovou funkční skupinu, volitelně ji přemostňuje, a ve kterém výše uvedené aromatické systémy jsou až pětinasobně volitelně substituované stejnými nebo rozličnými substituenty ve formě halogenu, skupiny nitro, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětveného či rozvětveného alkyly, acylu, hydroxyalkylu nebo alkoxyly, z nichž každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo ve formě skupiny podle vzorce $-NR_{x-3}R_{x-4}$,

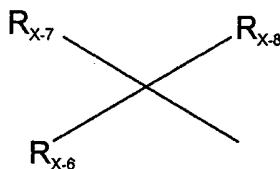
kde

R_{x-3} a R_{x-4} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, nebo

A_x zastupuje zbytek se vzorcem



D_x zastupuje aryl s šesti až deseti atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný fenylem, skupinou nitro, halogenem, trifluormethylem nebo trifluormethoxyem nebo zastupuje zbytek podle vzorce $R_{x-5}-L_x-$,



nebo $R_{x-9}-T_x-V_x-X_x$, kde

R_{x-5} , R_{x-6} a R_{x-9} vzájemně nezávisle označují cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku nebo aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo pěti až sedmičlenný aromatický, volitelně benzo-kondenzovaný, nasycený či nenasycený, mono-, bi- nebo tri-cyklický heterocyklický kruh až se čtyřmi heteroatomy ze skupiny sestávající ze síry, dusíku a/nebo kyslíku, ve kterém jsou kruhy substituované, v případě aromatických kruhů obsahujících dusík s využitím dusíkové funkce, volitelně až pěti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karbonyl, trifluormethoxy, nerozvětveného nebo rozvětveného acylu, alkylu, skupiny alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy nebo alkoxykarbonyl, z nichž každá obsahuje až šest atomů uhlíku, ve formě arylu nebo arylu substituovaného trifluormethylem, z nichž každý má šest až deset atomů uhlíku, nebo ve formě volitelně benzo-kondenzovaného aromatického pěti až

sedmičlenného heterocyklického kruhu až se třemi heteroatomy ze skupiny sestávající ze síry, dusíku a/nebo kyslíku, a/nebo substituovaný skupinou, která má vzorec $-OR_{X-10}$, $-SR_{X-11}$, $-SO_2R_{X-12}$ nebo $-NR_{X-13}R_{X-14}$,

kde

R_{X-10} , R_{X-11} a R_{X-12} vzájemně nezávisle označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který je opět substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, halogenu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku,

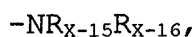
R_{X-13} a R_{X-14} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam R_{X-3} a R_{X-4} nebo

R_{X-5} a/nebo R_{X-6} označují zbytek podle vzorce



R_{X-7} označuje vodík nebo halogen

a R_{X-8} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkoxy nebo alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo zbytek podle vzorce



kde

R_{X-15} a R_{X-16} jsou stejné nebo rozdílné a mají význam R_{X-3} a R_{X-4} uvedených výše

nebo

R_{X-7} a R_{X-8} společně tvoří zbytek vzorce $=O$ nebo $=NR_{X-17}$,

kde

R_{X-17} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl, alkoxy nebo acyl až se šesti atomy uhlíku,

L_X označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový nebo alkenylenový řetězec mající až osm atomů uhlíku, které jsou volitelně substituované až dvěma skupinami hydroxy,

T_X a X_X jsou stejné nebo rozdílné a označují nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku nebo

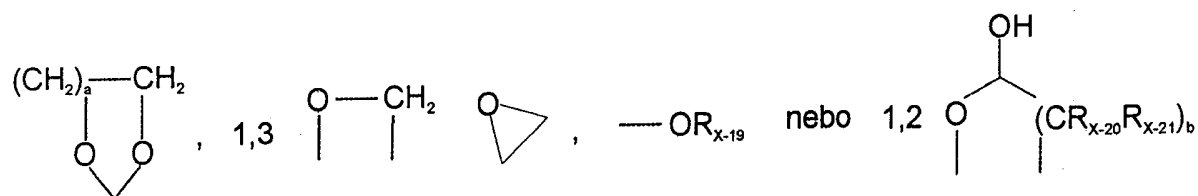
T_X nebo X_X označuje vazbu,

V_X zastupuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $-NR_{X-18}$, kde

R_{X-18} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo fenyl,

E_X zastupuje cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku nebo hydroxylem nebo zastupuje fenyl, který je volitelně substituovaný halogenem nebo trifluormethylem,

R_{X-1} a R_{X-2} společně tvoří nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový řetězec až se sedmi atomy uhlíku, který musí být substituovaný karbonylovou skupinou a/nebo zbytkem se vzorcem



kde a a b jsou stejné nebo rozdílné a označují číslo rovnající se 1, 2 nebo 3,

R_{x-19} označuje vodík, cykloalkyl se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený silylalkyl až s osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, které jsou volitelně substituované hydroxylem, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinou alkoxy až se šesti atomy uhlíku nebo fenylem, který by mohl být opět substituovaný halogenem, skupinou nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo fenylem nebo fenylem substituovaným tetrazolem a alkylem, volitelně substituovaným skupinou se vzorcem -OR_{x-22}, kde

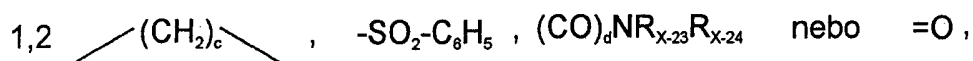
R_{x-22} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený acyl až se čtyřmi atomy uhlíku nebo benzyl,
nebo

R_{x-19} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl až s dvaceti atomy uhlíku nebo benzoyl, který se volitelně substituuje halogenem, trifluormethylem, skupinou nitro nebo trifluormethoxy nebo označuje nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou fluoracyl až s osmi atomy uhlíku a devíti atomy fluoru,

R_{x-20} a R_{x-21} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku
nebo

R_{x-20} a R_{x-21} společně tvoří tři až šestičlenný karbocyklický kruh a vytvořené karbocyklické kruhy jsou volitelně substituované, volitelně také zdvojeně, až se šesti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě trifluormethylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxyl, nitro, azido, kyano, cykloalkyl nebo cykloalkoxy, každá se třemi až sedmi uhlíkovými atomy, pomocí nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy nebo alkylthio, každá až se šesti atomy uhlíku nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkyly až se šesti atomy uhlíku, který je zase substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě skupiny hydroxy,

benzyloxy, trifluormethyl, benzoyl, nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkoxy, oxyacyl nebo karbonyl, každá až se čtyřmi atomy uhlíku a/nebo fenylu, který může být opět substituovaný halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy se volitelně substituují, také zdvojeně, až pěti identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, benzoylu, thiofenylu nebo sulfonylbenzylu, které se zase volitelně substituují halogenem, trifluormethylem, skupinou trifluormethoxy nebo nitro a/nebo se volitelně substituují zbytkem se vzorcem

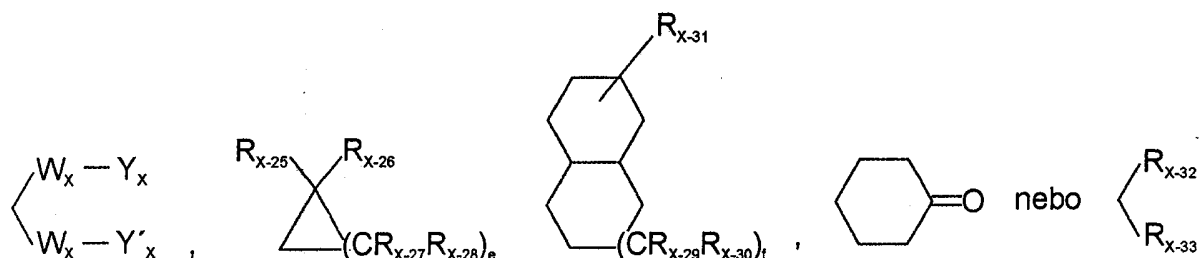


kde

c označuje číslo rovnající se 1, 2, 3 nebo 4,

d označuje číslo rovnající se 0 nebo 1,

R_{X-23} a R_{X-24} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, benzyl nebo fenyl, který je volitelně substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny kyano, fenyl nebo nitro a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy se volitelně substituují spiro-vázaným zbytkem se vzorcem



kde

W_x označuje buď atom kyslíku nebo síry,

Y_X a Y'_X spolu tvoří dvou až šestičlenný nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec,

e označuje číslo rovnající se 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

f označuje číslo rovnající se 1 nebo 2,

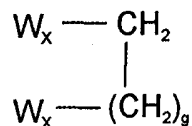
R_{X-25} , R_{X-26} , R_{X-27} , R_{X-28} , R_{X-29} , R_{X-30} a R_{X-31} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, trifluormethyl, fenyl, halogen nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl nebo alkoxy, každý až se šesti atomy uhlíku

nebo

dvojice R_{X-25} a R_{X-26} nebo R_{X-27} a R_{X-28} společně vytvářejí nerozvětvený či rozvětvený alkylový řetězec až se šesti atomy uhlíku

nebo

dvojice R_{X-25} a R_{X-26} nebo R_{X-27} a R_{X-28} každá společně vytváří zbytek podle vzorce



kde

W_X má výše uvedený význam,

g označuje číslo rovnající se 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

R_{X-32} a R_{X-33} společně tvoří tří až sedmičlenný heterocyklus, který obsahuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu se vzorcem SO , SO_2 nebo $-NR_{X-34}$,

kde

R_{X-34} označuje atom vodíku, fenyl, benzyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se čtyřmi atomy uhlíku.

Sloučeniny vzorce X jsou popsány v patentu WO 9914215, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

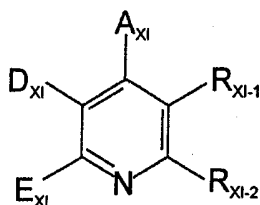
Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce X:

2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin,

2-cyklopentyl-3-[fluor-(4-trifluormethylfenyl)methyl]-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin a

2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(trifluormethylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze substituovaných tetrahydronaftalenů a analogických sloučenin, které mají vzorec XI:



Vzorec XI

a jejich stereoisomerů, směsi stereoisomerů a solí, kde

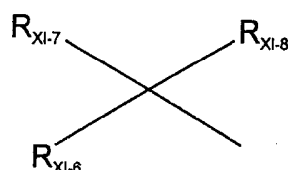
A_{XI} značí cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo značí aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo značí pěti až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený, eventuálně benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh až se čtyřmi heteroatomy ze sady síra, dusík a/nebo kyslík, kde výše uvedené arylové a heterocyklické kruhové systémy jsou až pětinasobně substituované, stejně nebo odlišně, skupinou kyano, halo, nitro, karboxy, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkyl, acyl,

hydroxyalkyl, alkylthio, alkoxykarbonyl, oxyalkoxykarbonyl nebo alkoxy, každá až se sedmi atomy uhlíku nebo pomocí skupiny vzorce $-NR_{XI-3}R_{XI-4}$,

kde

R_{XI-3} a R_{XI-4} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

D_{XI} značí zbytek vzorce $R_{XI-5}-L_{XI}-$,



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

R_{XI-5} , R_{XI-6} a R_{XI-9} označují vzájemně nezávisle cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku nebo označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo označují pěti až sedmičlenný aromatický, eventuálně benzo-kondenzovaný, nasycený či nenasycený, mono-, bi- nebo tricyklický heterocyklus až se čtyřmi heteroatomy ze sady síra, dusík a/nebo kyslík, kde se kruhy eventuálně až pětinasobně substituují, v případě kruhů obsahujících dusík také na dusíkové funkční skupině, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluormethoxy, nerozvětveného nebo rozvětveného acylu, alkylu, skupiny alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy nebo alkoxykarbonyl, každá až se šesti atomy uhlíku, pomocí arylu nebo arylu substituovaného trifluormethylem, každý se šesti až deseti atomy uhlíku, nebo pomocí eventuálně benzo-kondenzovaného aromatického pěti až sedmičlenného heterocyklického kruhu až se třemi heteroatomy ze sady síra, dusík a/nebo kyslík, a/nebo substituovaný skupinou se vzorcem $-OR_{XI-10}$, $-SR_{XI-11}$, $-SO_2R_{XI-12}$ nebo $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$,

kde

R_{XI-10} , R_{XI-11} , a R_{XI-12} označují vzájemně nezávisle aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který samotný se substituuje až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty pomocí fenylu, halogenu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku,

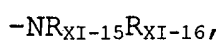
R_{XI-13} a R_{XI-14} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam pro R_{XI-3} a R_{XI-4} nebo

R_{XI-5} a/nebo R_{XI-6} označují zbytek vzorce



R_{XI-7} označuje vodík, halogen nebo methyl

a R_{XI-8} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkoxy nebo alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



kde

R_{XI-15} a R_{XI-16} jsou stejné nebo rozdílné a mají význam uvedený výše pro R_{XI-3} a R_{XI-4}

nebo

R_{XI-7} a R_{XI-8} společně tvoří skupinu vzorce $=O$ nebo $=NR_{XI-17}$,

kde

R_{XI-17} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl, alkokyl nebo acyl, každý až se šesti atomy uhlíku,

L_{XI} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový nebo

alkenylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně až dvojnásobně substituuje skupinou hydroxy,

T_{XI} a X_{XI} jsou stejné nebo rozdílné a označují nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku nebo

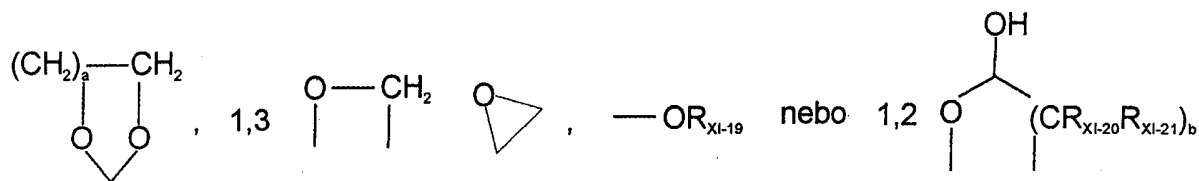
T_{XI} a X_{XI} označuje vazbu,

V_{XI} značí atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $-NR_{XI-18}$, kde

R_{XI-18} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo fenyl,

E_{XI} značí cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo značí nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně substituuje cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku nebo hydroxylem nebo značí fenyl, který se eventuálně substituuje halogenem nebo trifluormethylem,

R_{XI-1} a R_{XI-2} společně tvoří nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový řetězec až se sedmi atomy uhlíku, který se musí substituovat karbonylovou skupinou a/nebo skupinou se vzorcem



kde a a b jsou stejné nebo rozdílné a označují číslo rovnající se 1, 2 nebo 3,

R_{XI-19} označuje atom vodíku, cykloalkyl se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený silylalkyl až s osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně substituuje hydroxylem,

nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinou alkoxy až se šesti atomy uhlíku nebo fenylem, který samotný lze substituovat halogenem, skupinou nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo fenylem substituovaným fenylem nebo tetrazolem, a alkyl se eventuálně substituuje skupinou vzorce $-OR_{XI-22}$, kde

R_{XI-22} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený acyl až se čtyřmi atomy uhlíku nebo benzyl

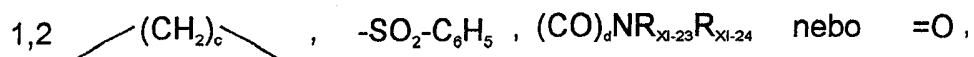
nebo

R_{XI-19} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl až s dvaceti atomy uhlíku nebo benzoyl, který se eventuálně substituuje halogenem, trifluormethylem, skupinou nitro nebo trifluormethoxy nebo označuje nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu fluoracyl až s osmi atomy uhlíku a devíti atomy fluoru,

R_{XI-20} a R_{XI-21} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo

R_{XI-20} a R_{XI-21} společně tvoří tři až šestičlenný karbocyklus a, eventuálně také zdvojeně, alkylenový řetězec vytvořený pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} , který se eventuálně až šestinásobně, stejně nebo rozdílně, substituuje pomocí trifluormethylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl nebo cykloalkoxy, každá se třemi až sedmi atomy uhlíku, pomocí nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy nebo alkoxythio, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku, který samotný se až dvojnásobně, stejně nebo rozdílně, substituuje skupinou hydroxy, benzyloxy, trifluormethyl, benzoyl, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkoxy, oxyacyl nebo karboxy, každá až se čtyřmi atomy uhlíku a/nebo fenylem, který samotný lze substituovat halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy a/nebo alkylenový řetězec vytvořeným pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} se, také zdvojeně, eventuálně až pětinasobně

substituuje, stejně nebo rozdílně, pomocí skupiny fenyl, benzoyl, thiofenyl nebo sulfobenzyl, které samotné se eventuálně substituují halogenem, trifluormethylem, skupinou trifluormethoxy nebo nitro a/nebo alkylenový řetězec vytvořený pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} se eventuálně substituuje skupinou vzorce

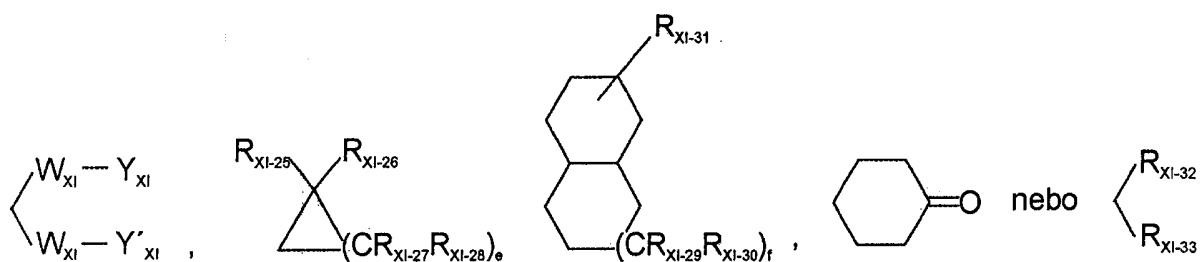


kde

c označuje číslo 1, 2, 3 nebo 4,

d označuje číslo 0 nebo 1,

R_{XI-23} a R_{XI-24} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, benzyl nebo fenyl, který je eventuálně substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny kyano, fenyl nebo nitro a/nebo alkylenový řetězec vytvořený pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} se eventuálně substituuje spiro-spojeným zbytkem vzorce



kde

W_{XI} označuje buď atom kyslíku nebo síry,

Y_{XI} a Y'_{XI} spolu tvoří dvou až šestičlenný nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec,

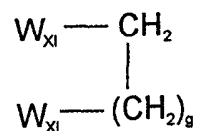
e označuje číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

f označuje číslo 1 nebo 2,

R_{XI-25}, R_{XI-26}, R_{XI-27}, R_{XI-28}, R_{XI-29}, R_{XI-30} a R_{XI-31} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, trifluormethyl, fenyl, halogen nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl nebo alkoxy, každý až se šesti atomy uhlíku nebo

R_{XI-25} a R_{XI-26} nebo R_{XI-27} a R_{XI-28} společně vytváří nerozvětvený či rozvětvený alkylový řetězec až se šesti atomy uhlíku nebo

dvojice R_{XI-25} a R_{XI-26} nebo R_{XI-27} a R_{XI-28} společně vytváří zbytek vzorce



kde

W_{XI} má výše uvedený význam,

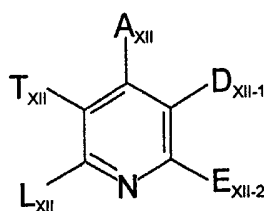
g je číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

R_{XI-32} a R_{XI-33} společně tvoří tři až sedmičlenný heterocyklus, který obsahuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu se vzorcem SO, SO₂ nebo -NR_{XI-34}, kde

R_{XI-34} označuje atom vodíku, fenyl, benzyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se čtyřmi atomy uhlíku.

Sloučeniny vzorce XI jsou popsány v patentu WO 9914174, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává z 2-aryl-substituovaných pyridinů, které mají vzorec XII:



Vzorec XII

nebo farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereoisomerů uvedených sloučenin,

ve kterých

A_{XII} a E_{XII} jsou stejné nebo rozdílné a značí aryl s šesti až deseti atomy uhlíku, který se eventuálně, stejně nebo rozdílně, až pětinasobně substituuje pomocí halogenu, skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, nitro nebo pomocí nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkyl, acyl, hydroxyalkyl nebo alkoxy, každá až se sedmi atomy uhlíku nebo pomocí skupiny se vzorcem $-NR_{XII-1}R_{XII-2}$,

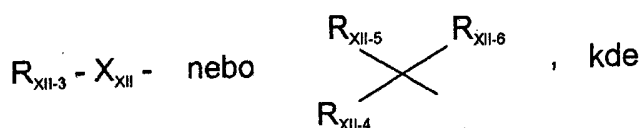
kde

R_{XII-1} a R_{XII-2} jsou stejné nebo rozdílné a mají být vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

D_{XII} značí nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se substituuje skupinou hydroxy,

L_{XII} značí cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně substituuje cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku nebo skupinou hydroxy,

T_{XII} značí zbytek se vzorcem



R_{XII-3} a R_{XII-4} jsou stejné nebo rozdílné a mají být cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo pěti až sedmičlenný aromatický, eventuálně benzo-kondenzovaný, heterocyklus až se třemi heteroatomy ze souboru síra, dusík a/nebo kyslík, které se eventuálně stejně nebo rozdílně až trojnásobně substituují pomocí skupiny trifluormethyl, trifluormethoxy, halo, hydroxy, karboxy, nitro, pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu, skupiny alkoxy nebo alkoxykarbonyl, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo pomocí skupiny fenyl, fenoxý nebo fenylthio, které samotné lze substituovat halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy, a/nebo kde se kruhy eventuálně substituují pomocí skupiny se vzorcem $-NR_{XII-7}R_{XII-8}$, kde

R_{XII-7} a R_{XII-8} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} ,

X_{XII} je nerozvětvený nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec, každý se dvěma až deseti atomy uhlíku, eventuálně až dvojnásobně substituovaný skupinou hydroxy nebo halogenem,

R_{XII-5} značí vodík

a R_{XII-6} má být vodík, halogen, skupinu merkapto, azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvená či rozvětvená skupina alkoxy až s pěti atomy uhlíku nebo zbytek se vzorcem $-NR_{XII-9}R_{XII-10}$, kde

R_{XII-9} a R_{XII-10} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} nebo

R_{XII-5} a R_{XII-6} společně s atomem uhlíku tvoří karbonylovou skupinu.

Sloučeniny vzorce XII se popisují v patentech EP 796846-A1, U.S. 6,127,383 a U.S. 5,925,645, jejichž úplné popisy se zde zahrnuje jako odkaz.

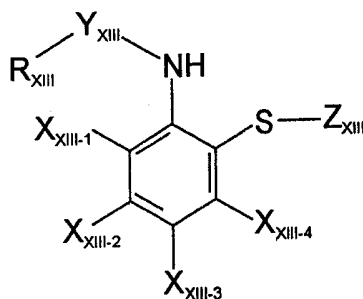
Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce XII:

4,6-bis-(*p*-fluorfenyl)-2-isopropyl-3-[(*p*-trifluormethylfenyl)-(fluor)-methyl]-5-(1-hydroxyethyl)pyridin,

2,4-bis-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluormethylfenyl)-fluormethyl]-3-(1-hydroxymethyl)pyridin a

2,4-bis-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluormethylfenyl)vinyl]-3-(1-hydroxymethyl)pyridin.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze sloučenin se vzorcem XIII:



Vzorec XIII

nebo farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů, stereoisomerů, hydrátů nebo solvátů uvedených sloučenin, kde

R_{XIII} je nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl s jedním až deseti atomy uhlíku, nerozvětvený nebo rozvětvený alkenyl se dvěma až deseti atomy uhlíku, halogenovaný nižší alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, cykloalkyl se třemi až deseti atomy uhlíku, který může být substituovaný, cykloalkenyl s pěti až osmi atomy uhlíku, který může být substituovaný, cykloalkyl se třemi až deseti atomy uhlíku spojený s alkylem s jedním až

deseti atomy uhlíku, který může být substituovaný, aryl, který může být substituovaný, aralkyl, který může být substituovaný, nebo pěti či šestičlenná heterocyklická skupina s jedním až třemi atomy dusíku nebo atomy kyslíku nebo atomy síry, která může být substituována,

X_{XIII-1}, X_{XIII-2}, X_{XIII-3}, X_{XIII-4} mohou být stejné nebo rozdílné a jsou atom vodíku, atom halogenu, nižší alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, halogenovaný nižší alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, nižší skupina alkoxy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupina kyano, skupina nitro, acyl nebo aryl,

V_{XIII} je -CO- nebo -SO₂-

a Z_{XIII} je atom vodíku nebo chránicí skupina merkapto.

Sloučeniny vzorce XIII se popisují v patentu WO 98/35937, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce XIII:

N,N'-(dithiodi-2,1-fenylen)bis[2,2-dimethyl-propanamid],

N,N'-(dithiodi-2,1-fenylen)bis[1-methyl-cyklohexankarboxamid],

N,N'-(dithiodi-2,1-fenylen)bis[-1-(3-methylbutyl)-
cyklopentankarboxamid],

N,N'-(dithiodi-2,1-fenylen)bis[1-(3-methylbutyl)-
cyklohexankarboxamid],

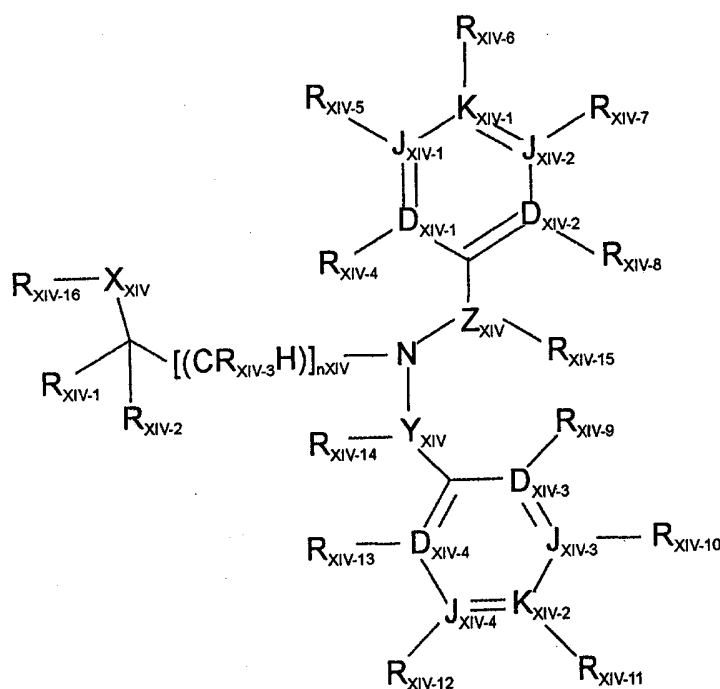
N,N'-(dithiodi-2,1-fenylen)bis[1-(2-ethylbutyl)-
cyklohexankarboxamid],

N,N'-(dithiodi-2,1-fenylen)bis-tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-
karboxamid,

2-methyl-, S-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyklohexyl]karbon-

yl]amino]fenyl]-ester kyseliny propanthiové,
 2,2-dimethyl-, S-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyklohexyl]karbon-
 yl]amino]fenyl]-ester kyseliny propanthiové,
 S-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl]-ester
 kyseliny ethanthiové.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití
 v předloženém vynálezu, sestává z polycyklických arylových a
 heteroalylových terciárních-heteroalkylaminů se vzorcem XIV:



Vzorec XIV

a jejich farmaceuticky přijatelných forem, kde

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

R_{XIV-1} se vybere ze skupiny sestávající z haloalkylu, haloalkenylu, haloalkoxyalkylu a haloalkenyloxyalkylu,

X_{XIV} se vybere ze skupiny sestávající z O, H, F, S, S(O), NH, N(OH), N(alkyl) a N(alkoxy),

R_{XIV}-16 se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, aralkoxyalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsufonylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxyalkyl, haloalkenylalkyl, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, monokarboalkoxyalkyl, monokarboalkoxy, dikarboalkoxyalkyl, monokarboxamido, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, dialkoxifyosfonoalkyl, trialkylsilyl a mezičlánek vybraný ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby a lineárního podílu mezičlásku majícího od jednoho do čtyř přiléhajících atomů připojeného k bodu spojujícího aromatický substituent vybraný ze skupiny sestávající z R_{XIV}-4, R_{XIV}-8, R_{XIV}-9 a R_{XIV}-13, aby vytvořily heterocyklický kruh obsahující pět až deset přilehlých členů s výhradou, že zmíněný podíl mezičlásku je jiný než jednoduchá kovalentní vazba, když R_{XIV}-2 je alkyl a že neexistuje žádné R_{XIV}-16, v němž X je H nebo F,

D_{XIV}-1, D_{XIV}-2, J_{XIV}-1, J_{XIV}-2 a K_{XIV}-1 se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z uhlíku, dusíku, kyslíku, síry a kovalentní vazby s výhradou, že nejvýše jeden z D_{XIV}-1, D_{XIV}-2, J_{XIV}-1, J_{XIV}-2 a K_{XIV}-1 je kovalentní vazba, nejvýše jeden z D_{XIV}-1, D_{XIV}-2, J_{XIV}-1, J_{XIV}-2 a K_{XIV}-1 je kyslík, nejvýše jeden z D_{XIV}-1, D_{XIV}-2, J_{XIV}-1, J_{XIV}-2 a K_{XIV}-1 je síra, jeden z D_{XIV}-1, D_{XIV}-2, J_{XIV}-1, J_{XIV}-2 a K_{XIV}-1 musí být kovalentní vazba, když dva z D_{XIV}-1, D_{XIV}-2, J_{XIV}-1, J_{XIV}-2 a K_{XIV}-1 jsou kyslík a síra a nejvýše čtyři z D_{XIV}-1, D_{XIV}-2, J_{XIV}-1, J_{XIV}-2 a K_{XIV}-1 jsou dusík,

D_{XIV}-3, D_{XIV}-4, J_{XIV}-3, J_{XIV}-4 a K_{XIV}-2 se nezávisle vyberou ze

skupiny sestávající z uhlíku, dusíku, kyslíku, síry a kovalentní vazba s výhradou, že nejvýše jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} je kovalentní vazba, nejvýše jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} je kyslík, nejvýše jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} je síra, jeden z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} musí být kovalentní vazba, když dva z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} jsou kyslík a síra a nejvýše čtyři z D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} a K_{XIV-2} jsou dusík,

R_{XIV-2} se nezávisle vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, hydroxy, hydroxyalkyl, amino, aminoalkyl, alkylamino, dialkylamino, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl aralkyl, aralkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, arylthioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkenylalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl a diaralkoxyfosfonoalkyl,

R_{XIV-2} a R_{XIV-3} se berou společně, aby vytvořily lineární mezičlankový podíl vybraný ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby a podílu majícího od jednoho až do šesti přilehlých atomů, aby vytvořily kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkylu se třemi až osmi přilehlými členy, cykloalkenylu s pěti až osmi přilehlými členy a heterocyklického kruhu se čtyřmi až osmi přilehlými členy,

R_{XIV-3} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, hydroxy, halo, kyano, aryloxy, hydroxyalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, acyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroarylthio, aralkylthio, aralkoxyalkyl, alkylsulfinyalkyl, alkylsulfonylalkyl, aroyl, heteroaroyl, aralkylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkysulfinyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroaryl-sulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl a diaralkoxyfosfonoalkyl,

Y_{XIV} se vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby, $(C(R_{XIV-14})_2)_{qXIV}$, kde $qXIV$ je celé číslo vybrané z 1 a 2, a $(CH(R_{XIV-14}))_{gXIV}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-14}))_{pXIV}$, kde $gXIV$ a $pXIV$ jsou celá čísla nezávisle vybraná z 0 a 1,

R_{XIV-14} se nezávisle vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, hydroxy, halo, kyano, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkylalkoxy, alkylsulfynylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkylthioalkyl, heteroaralkoxythioalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfynyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfynyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfynyl, arylsulfynylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfynyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfynyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfynylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroaryl-sulfonylalkyl, heteroaryl-sulfonyl, heteroaryl-sulfynylalkyl, aralkyl-sulfynylalkyl, aralkyl-sulfonylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl, diaralkoxyfosfonoalkyl, mezičlánek vybraného z podílu majícího délku řetězce tři až šest atomů napojeného na bod vazby vybraný ze skupiny sestávající z R_{XIV-9} a R_{XIV-13} , aby se vytvořil kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkenylového kruhu s pěti

až osmi přilehlými členy a heterocyklický kruh s pěti až osmi přilehlými členy a mezičlánek vybraného z podílu s délkou řetězce dva až pět atomů napojeného na bod vazby vybraný ze skupiny sestávající z R_{XIV-4} a R_{XIV-8} , aby se vytvořil heterocyklyl s pěti až osmi přilehlými členy s výhradou, že, když Y_{XIV} je kovalentní vazba, substituent R_{XIV-14} není připojen k Y_{XIV} ;

když se R_{XIV-14} a R_{XIV-14} vážou na rozdílné atomy, berou se společně, aby vytvořily skupinu vybranou ze skupiny sestávající z kovalentní vazby, alkylenu, haloalkylenu a mezičlánu vybraného ze skupiny sestávající z podílu s délkou řetězce dva až pět atomů spojených tak, aby vytvořily kruh vybraný ze skupiny nasyceného cykloalkylu s pěti až osmi přilehlými členy, cykloalkenylu s pěti až osmi přilehlými členy a heterocyklu s pěti až osmi přilehlými členy,

když se R_{XIV-14} a R_{XIV-14} vážou na stejný atom, berou se společně, aby vytvořily skupinu vybranou ze skupiny sestávající ze skupiny oxo, thiono, alkylenu, haloalkylen a mezičlánu vybraného ze skupiny sestávající z podílu s délkou řetězce tři až sedm atomů spojených tak, aby vytvořily kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkylu se čtyřmi až osmi přilehlými členy, cykloalkenylu se čtyřmi až osmi přilehlými členy a heterocyklu se čtyřmi až osmi přilehlými členy;

W_{XIV} se vybere ze skupiny sestávající z O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XIV-14}), C(S)N(R_{XIV-14}), (R_{XIV-14})NC(O), (R_{XIV-14})NC(S), S, S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R_{XIV-14}), (R_{XIV-14})NS(O)₂ a N(R_{XIV-14}) s výhradou, že R_{XIV-14} se vybere z jiné skupiny než skupina halo a kyano;

Z_{XIV} se nezávisle vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby, (C(R_{XIV-15})₂)_{q_{XIV-2}}, kde q_{XIV-2} je celé číslo vybrané z 1 a 2, (CH(R_{XIV-15}))_{j_{XIV}}- W_{XIV} -(CH(R_{XIV-15}))_{k_{XIV}}, kde j_{XIV} a k_{XIV} jsou celá čísla nezávisle vybraná z 0 a 1, s výhradou, že když Z_{XIV} je jednoduchá kovalentní vazba, substituent R_{XIV-15} se

neváže na Z_{XIV} :

když Z_{XIV} je $(C(R_{XIV-15})_2)_{qXIV}$, kde $qXIV$ je celé číslo vybrané z 1 a 2, R_{XIV-15} se nezávisle vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, hydroxy, halo, kyano, aryloxy, amino, alkyl-amino, dialkylamino, hydroxyalkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, heteroaryloxyalkyl, sulfhydryl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylsulfynylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyl-oxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfynyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfynyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfynyl, arylsulfynylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfynyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfynyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfynylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroaryl-sulfonylalkyl, heteroaryl-sulfonyl, heteroaryl-sulfynylalkyl, aralkyl-sulfynylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxy, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfono, diaralkoxyfosfono, dialkoxyfosfonoalkyl, diaralkoxyfosfonoalkyl, mezičlánek vybraného z podílu s délkou řetězce tři až šest atomů napojeného na bod vazby vybraný ze skupiny sestávající z R_{XIV-4} a R_{XIV-8} , aby se vytvořil kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkenylového kruhu s pěti až osmi přilehlými členy a heterocyklického kruhu s pěti až osmi přilehlými členy a mezičlánek vybraného z podílu s délkou

řetězce dva až pět atomů spojeného s bodem vazby vybraným ze skupiny sestávající z R_{XIV-9} a R_{XIV-13} , aby se vytvořil heterocyklyl s pěti až osmi přilehlými členy;

když se R_{XIV-15} a R_{XIV-15} vážou na rozličné atomy, berou se společně, aby vytvořily skupinu vybranou ze skupiny sestávající z kovalentní vazby, alkylenů, haloalkylenů a mezičlánků vybraného ze skupiny sestávající z podílu majícího délku řetězce dva až pět atomů spojených tak, aby vytvořily kruh vybraný ze skupiny nasyceného cykloalkylu s pěti až osmi přilehlými členy, cykloalkenylu s pěti až osmi přilehlými členy a heterocyklu s pěti až osmi přilehlými členy;

když se R_{XIV-15} a R_{XIV-15} vážou na stejný atom, berou se společně, aby vytvořily skupinu vybranou ze skupiny sestávající ze skupiny oxo, thiono, alkylen, haloalkylen a mezičlánků vybraného ze skupiny sestávající z podílu s délkou řetězce tři až sedmi atomů spojených tak, aby vytvořily kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkylu se čtyřmi až osmi přilehlými členy, cykloalkenyl se čtyřmi až osmi přilehlými členy a heterocyklus se čtyřmi až osmi přilehlými členy;

když Z_{XIV} je $(C(R_{XIV-15}))_{jXIV}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-15}))_{kXIV}$, kde $jXIV$ a $kXIV$ jsou celá čísla nezávisle vybraná z 0 a 1, R_{XIV-15} se nezávisle vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, halo, kyano, aryloxy, karboxyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, hydroxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, acylamido, alkoxy, alkylthio, arylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfonalkyl, alkylsulfinalkyl, alkenyloxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenyl, cykloalkenylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halo-

cykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroaralkylthioalkyl, monokarboalkoxyalkyl, dikarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkylsulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, arylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfonyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylsulfinylalkyl, aralkylsulfinylalkyl, aralkylsulfonylalkyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, karboxamid, karboxamidoalkyl, karboaralkoxy, dialkoxyfosfonoalkyl, diaralkoxyfosfonoalkyl, mezičlánu vybraného z lineárního podílu s délkou řetězce tři až šesti atomů napojeného na bod vazby vybraný ze skupiny sestávající z R_{XIV-4} a R_{XIV-8} , aby se vytvořil kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkenylového kruhu s pěti až osmi přilehlými členy a heterocyklického kruhu s pěti až osmi přilehlými členy a mezičlánu vybraného z lineárního podílu s délkou řetězce dva až pět atomů napojeného na bod vazby vybraný ze skupiny sestávající z R_{XIV-9} a R_{XIV-13} , aby se vytvořil heterocyklický kruh s pěti až osmi přilehlými členy,

R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} , R_{XIV-8} , R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} a R_{XIV-13} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny perhaloaryloxy, alkanoylalkyl, alkanoylalkoxy, alkanoyloxy, *N*-aryl-*N*-alkylamino, heterocyklylalkoxy, heterocyklylthio, hydroxyalkoxy, karboxamidoalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, alkoxykarbonylalkenyloxy, aralkanoylalkoxy, aralkenoyl, *N*-alkylkarboxamido, *N*-haloalkylkarboxamido, *N*-cykloalkylkarboxamido, *N*-arylkarboxamidoalkoxy, cykloalkylkarbonyl, kyanoalkoxy, heterocyklylkarbonyl, hydrido, karboxy, heteroaralkylthio, heteroaralkoxy, cykloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyklyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl,

aralkynyl, heterocyklyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonyl,
 aralkylsulfonylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl,
 halocykloalkyl, halocykloalkenyl, cykloalkylsulfinyl, cyklo-
 alkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfonyl-
 alkyl, heteroarylamino, *N*-heteroarylamino-*N*-alkylamino, hetero-
 arylaminoalkyl, haloalkylthio, alkanoyloxy, alkoxy, akoxyalkyl,
 haloalkoxyalkyl, heteroaralkoxy, cykloalkoxy, cykloalkenyloxy,
 cykloalkoxyalkyl, cykloalkylalkoxy, cykloalkenyloxyalkyl,
 cykloalkylendioxy, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl,
 halocykloalkenyloxy, halocykloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino,
 thio, nitro, nižší alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl,
 arylamino, aralkylamino, arylthio, arylthioalkyl, hetero-
 aralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinyl-
 alkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, alkyl-
 sulfonyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, halo-
 alkylsulfonylalkyl, alkylsulfonamido, alkylaminosulfonyl,
 amidosulfonyl, monoalkyl-amidosulfonyl, dialkyl-amidosulfonyl,
 monoarylamidosulfonyl, arylsulfonamido, diarylamidosulfonyl,
 monoalkyl-monoaryl-amidosulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl,
 heteroarylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, hetero-
 cyklylsulfonyl, heterocyklylthio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl,
 heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl,
 alkenyl, alkynyl, alkenyloxy, alkenyloxyalkyl, alkylendioxy,
 haloalkylendioxy, cykloalkyl, cykloalkylalkanoyl, cykloalkenyl,
 nižší cykloalkylalkyl, nižší cykloalkenylalkyl, halo, halo-
 alkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxy-
 aralkyl, hydroxyalkyl, hydroxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl,
 aryl, heteroaralkynyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl,
 nasycený heterocyklyl, částečně nasycený heterocyklyl, hetero-
 aryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, hetero-
 arylalkenyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, alkoxykarboxamido,
 alkylamidokarbonylamido, arylamidokarbonylamido, karboalkoxy-
 alkyl, karboalkoxyalkenyl, karboaralkoxy, karboxamido, karbox-
 amidoalkyl, kyano, karbohaloalkoxy, fosfono, fosfonoalkyl,

diaralkoxyfosfono a diaralkoxyfosfonoalkyl s výhradou, že je zde přítomný jeden až pět nehydridových kruhových substituentů R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} a R_{XIV-8} , že je zde přítomný jeden až pět nehydridových kruhových substituentů R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} a R_{XIV-13} a že R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} , R_{XIV-8} , R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} a R_{XIV-13} se každý nezávisle vybere tak, aby se zachovala tetravalentní povaha uhlíku, trivalentní povaha dusíku, divalentní povaha síry a divalentní povaha kyslíku;

R_{XIV-4} a R_{XIV-5} , R_{XIV-5} a R_{XIV-6} , R_{XIV-6} a R_{XIV-7} , R_{XIV-7} a R_{XIV-8} , R_{XIV-8} a R_{XIV-9} , R_{XIV-9} a R_{XIV-10} , R_{XIV-10} a R_{XIV-11} , R_{XIV-11} a R_{XIV-12} a R_{XIV-12} a R_{XIV-13} se nezávisle vyberou tak, aby tvořily mezičlankový pár, kde mezičlankový pár se bere společně, aby tvořil lineární podíl se třemi až šesti přilehlými atomy spojující body vazby členů uvedeného mezičlankového páru tak, aby se vytvořil kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkenylového kruhu s pěti až osmi přilehlými členy, z částečně nasyceného heterocyklického kruhu s pěti až osmi přilehlými členy, heteroarylového kruhu s pěti až šesti přilehlými členy a arylu s výhradami, že se nepoužije současně více než jedna ze skupiny sestávající z mezičlankových párů R_{XIV-4} a R_{XIV-5} , R_{XIV-5} a R_{XIV-6} , R_{XIV-6} a R_{XIV-7} , R_{XIV-7} a R_{XIV-8} a že se nepoužije současně více než jedna ze skupiny sestávající z mezičlankových párů R_{XIV-9} a R_{XIV-10} , R_{XIV-10} a R_{XIV-11} , R_{XIV-11} a R_{XIV-12} , R_{XIV-12} a R_{XIV-13} ;

R_{XIV-4} a R_{XIV-9} , R_{XIV-4} a R_{XIV-13} , R_{XIV-8} a R_{XIV-9} a R_{XIV-8} a R_{XIV-13} se nezávisle vyberou tak, aby tvořily mezičlankový pár, kde uvedený mezičlankový pár se bere společně, aby vytvořil lineární podíl, kde řečený lineární podíl tvoří kruh vybraný ze skupiny sestávající z částečně nasyceného heterocyklického kruhu s pěti až osmi přilehlými členy a heteroarylového kruhu s pěti až šesti přilehlými členy s výhradou, že se nepoužije současně více než jedna ze skupiny skládající se z mezičlankových párů R_{XIV-4} a R_{XIV-9} , R_{XIV-4} a R_{XIV-13} , R_{XIV-8} a R_{XIV-9} a

R_{XIV}-8 a R_{XIV}-13.

Sloučeniny vzorce XIV se popisují v patentu WO 00/18721, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce XIV:

- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-(2-furyl)fenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-methylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenoxy]fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluorethyl)fenoxy]fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-

propanol,

3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(fenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino) fenoxy] fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylfenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl][3-[[3,5-difluorfenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-

propanol,

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl][3-[cyklohexyl-methoxy]-fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(3-fluormethylthio) fenoxy] fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxy) fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethylmethyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- 3-[[3-(4-methylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluorethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluorethyl)-fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(fenoxy) fenyl][[3-(pentafluorethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(pentafluorethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy)-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(pentafluorethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl)-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(pentafluorethyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylfenyl]-

methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(pentafluorethyl)fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)fenyl]-methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(pentafluorethyl)fenyl]methyl][3-[[3,5-difluorfenyl]-methoxy]-fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(pentafluorethyl)fenyl]methyl][3-[cyklohexylmethoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(pentafluorethyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(pentafluorethyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxy)fenyl][[3-(pentafluorethyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[[3-(3-trifluormethylthio)fenoxy]fenyl][[3-(pentafluorethyl)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxy)fenyl][[3-(pentafluorethyl)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-isopropylfenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(3-(2-furyl)fenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(4-fluorfenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- 3-[[3-(4-methylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2,-tetrafluorethoxy) fenoxy] fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxy] fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(fenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino) fenoxy] fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy) fenyl]-methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl) fenyl]-methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylfenyl]-

- methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluorpropyl)fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio)fenyl]-methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluorpropyl)fenyl]methyl][3-[[3,5-difluorfenyl]-methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(heptafluorpropyl)fenyl]methyl][3-[cyklohexylmethoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(3-trifluormethylthio)fenoxy]fenyl][3-[[3-(heptafluorpropyl)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxy)fenyl][[3-(heptafluorpropyl)fenyl]-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy)fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy)fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy)fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-(2-furyl)fenoxy)fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy)fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy)fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

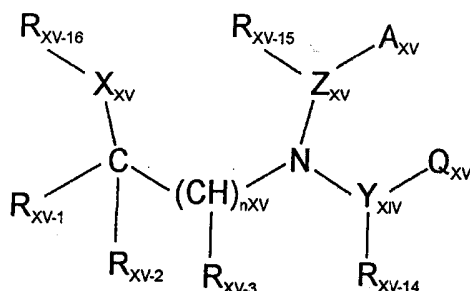
- 3-[[3-(4-methylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-
fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-
fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluor-
methyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenoxy] fenyl][[2-fluor-5-
(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxy] fenyl][[2-fluor-5-(trifluor-
methyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-
fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-
fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-
fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-
fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[2-fluor-5-
(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[3-(fenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-
fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino) fenoxy] fenyl][[2-fluor-5-(trifluor-
methyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluor-
methoxy) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluor-

- methyl) fenyl]methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-dimethyl-fenyl]methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluor-methylthio) fenyl]methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-difluor-fenyl]methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[cyklohexyl-methoxy]-fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluor-methyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(3-trifluormethylthio) fenoxy] fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluor-methyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- 3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-methylfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluor-
methyl)-fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenoxi] fenil][[2-fluor-4-
(trifluormethyl)-fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxi] fenil][[2-fluor-4-(trifluor-
methyl)-fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3,5-dimethylfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-ethylfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-terc-butylfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-methylfenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoksi) fenil][[2-fluor-4-
(trifluormethyl)-fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[3-(fenoxi) fenil][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-
fenil]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- 3-[[3-[3-(*N,N*-dimethylamino) fenoxy] fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethoxy) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethyl) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-dimethyl-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluoromethylthio) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-difluor-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[cyklohexyl-methoxy]-fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(3-trifluormethylthio) fenoxy] fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl)-fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze substituovaných *N*-alifatických-*N*-aromatických terciárních heteroalkylaminů se vzorcem XV:



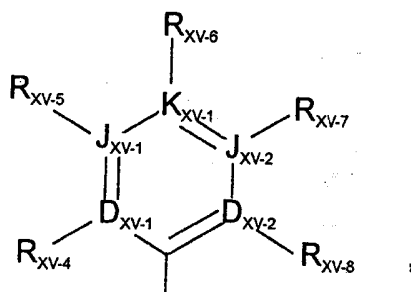
Vzorec XV

a jejich farmaceuticky přijatelných forem, kde

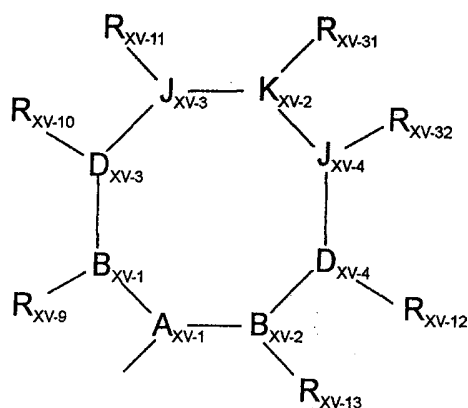
n je celé číslo vybrané z 1 a 2,

A_{XV} a Q_{XV} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z

AQ-1



AQ-2



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

s výhradami, že jedno z A_{XV} a Q_{XV} musí být AQ-1 a jedno z A_{XV} a Q_{XV} se musí vybrat ze skupiny sestávající z AQ-2 a

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

T_{XV} se vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby, O, S, S(O), S(O)₂, C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}) a C $\equiv$ C,

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

uXV a wXV jsou celá čísla nezávisle vybraná od 0 do 6,

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

D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z uhlíku, dusíku, kyslíku, síry a kovalentní vazba s podmínkami, že nejvýše jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} je kovalentní vazba, nejvýše jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} je kyslík, nejvýše jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} je síra, jeden z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} musí být kovalentní vazba, když dva z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} jsou kyslík a síra a nejvýše čtyři z D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} a K_{XV-1} jsou dusík,

B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C, C(R_{XV-30}), N, O, S a kovalentní vazby s podmínkami, že nejvýše pět z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} jsou kovalentní vazby, že nejvýše dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} jsou O, nejvýše dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} jsou S, nejvýše dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} jsou současně O a S a nejvýše dva z B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} a K_{XV-2} jsou N,

B_{XV-1} a D_{XV-3} , D_{XV-3} a J_{XV-3} , J_{XV-3} a K_{XV-2} , K_{XV-2} a J_{XV-4} , J_{XV-4} a D_{XV-4} a

D_{XV-4} a B_{XV-2} se nezávisle vyberou, aby tvořily mezičlankový pár v kruhu, kde uvedený mezičlankový pár se vybere ze skupiny sestávající z $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$ a $N=N$ s podmínkami, že $AQ-2$ musí být kruh s nejméně pěti přilehlými členy, že nejvýše dvě ze skupiny uvedeného mezičlankového páru jsou současně $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$ a že nejvýše jedna skupina uvedeného mezičlankového páru může být $N=N$, pokud ty další mezičlankové páry nejsou jiné než $C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})$, O, N a S,

R_{XV-1} se vybere ze skupiny sestávající z haloalkylu a haloalkoxymethylu,

R_{XV-2} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, aryl, alkyl, alkenyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl a heteroaryl,

R_{XV-3} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, aryl, alkyl, alkenyl, haloalkyl a haloalkoxyalkyl,

Y_{XV} se vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby, $(CH_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2 a $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$, kde j a k jsou celá čísla nezávisle vybraná z 0 a 1,

Z_{XV} se vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby, $(CH_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2 a $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$, kde j a k jsou celá čísla nezávisle vybraná z 0 a 1,

R_{XV-4} , R_{XV-8} , R_{XV-9} a R_{XV-13} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, halo, haloalkyl a alkyl,

R_{XV-30} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, alkoxy, alkoxyalkyl, halo, haloalkyl, alkylamino, alkylthio, alkyltioalkyl, alkyl, alkenyl, haloalkoxy a haloalkoxyalkyl s výhradou, že R_{XV-30} se vybere tak, aby se zachovala

tetravalentní povaha uhlíku, trivalentní povaha dusíku, divalentní povaha síry a divalentní povaha kyslíku,

když se R_{XV-30} váže na A_{XV-1} , berou se společně, aby vytvořily uvnitř kruhu lineární mezičlánek spojující A_{XV-1} uhlík v bodě připojení R_{XV-30} k bodu vazby skupiny vybrané ze skupiny sestávající z R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-31} a R_{XV-32} , kde řečený lineární mezičlánek uvnitř kruhu se vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby a mezičlánekového podílu majícího od jednoho do šesti přilehlých atomů, aby vytvořily kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkylu se třemi až deseti přilehlými členy, cykloalkenylu s pěti až deseti přilehlými členy a heterocyklylu s pěti až deseti přilehlými členy,

když se R_{XV-30} váže na A_{XV-1} , berou se společně, aby vytvořily uvnitř kruhu rozvětvený mezičlánek spojující A_{XV-1} uhlík v bodě připojení R_{XV-30} k bodům vazby každého člena jakéhokoli jednoho ze substitučních párů vybraných ze skupiny sestávající ze substitučních párů R_{XV-10} a R_{XV-11} , R_{XV-10} a R_{XV-31} , R_{XV-10} a R_{XV-32} , R_{XV-10} a R_{XV-12} , R_{XV-11} a R_{XV-31} , R_{XV-11} a R_{XV-32} , R_{XV-11} a R_{XV-12} , R_{XV-31} a R_{XV-32} , R_{XV-31} a R_{XV-12} a R_{XV-32} a R_{XV-12} , a kde uvedený rozvětvený mezičlánek uvnitř kruhu se vybere, aby tvořil dva kruhy vybrané ze skupiny sestávající z cykloalkylu se třemi až deseti přilehlými členy, cykloalkenylu s pěti až deseti přilehlými členy a heterocyklylu s pěti až deseti přilehlými členy,

R_{XV-4} , R_{XV-5} , R_{XV-6} , R_{XV-7} , R_{XV-8} , R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} , R_{XV-32} , R_{XV-33} , R_{XV-34} , R_{XV-35} a R_{XV-36} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, karboxy, heteroaralkylthio, heteroaralkoxy, cykloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyklyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heterocyklyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonfyl, aralkylsulfonfylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkyl-

sulfinylalkyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, cykloalkyl-sulfinyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonyl, cykloalkylsulfonylalkyl, heteroarylamino, N-heteroarylamino-N-alkylamino, heteroarylaminoalkyl, haloalkylthio, alkanoyloxy, alkoxy, akoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, heteroaralkoxy, cykloalkoxy, cykloalkenyloxy, cykloalkoxyalkyl, cykloalkylalkoxy, cykloalkenyloxyalkyl, cykloalkylendioxy, halocykloalkoxy, halo-cykloalkoxyalkyl, halocykloalkenyloxy, halocykloalkenyloxy-alkyl, hydroxy, amino, thio, nitro, nižší alkylamino, alkyl-thio, alkylthioalkyl, arylamino, aralkylamino, arylthio, aryl-thioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinyl-alkyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylalkyl, heteroaryl-sulfinylalkyl, heteroarylsulfonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonyl-alkyl, alkylsulfonamido, alkyaminosulfonyl, amidosulfonyl, monoalkyl, amidosulfonyl, dialkylamidossulfonyl, monoarylamido-sulfonyl, arylsulfonamido, diarylamidosulfonyl, monoalkyl-monoaryl-amidosulfonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, hetero-arylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heterocyklyl-sulfonyl, heterocyklylthio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl, haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkenyloxy, alkenyloxyalkyl, alkylendioxy, haloalkylendioxy, cykloalkyl, cykloalkylalkanoyl, cykloalkenyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší cykloalkenylalkyl, halo, halo-alkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxy-aralkyl, hydroxyalkyl, hydroxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkynyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, nasycený heterocyklyl, částečně nasycený heterocyklyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, alkoxykarbox-amido, alkylamidokarbonylamido, karboalkoxyalkyl, karboalkoxy-alkenyl, karboaralkoxy, karboxamido, karboxamidoalkyl, kyano, karbohaloalkoxy, fosfono, fosfonoalkyl, diaralkoxyfosfono a diaralkoxyfosfonoalkyl s výhradami, že R_{XV-4}, R_{XV-5}, R_{XV-6}, R_{XV-7},

R_{XV}-8, R_{XV}-9, R_{XV}-10, R_{XV}-11, R_{XV}-12, R_{XV}-13, R_{XV}-31, R_{XV}-32, R_{XV}-33, R_{XV}-34, R_{XV}-35 a R_{XV}-36 se každý nezávisle vybere tak, aby se zachovala tetravalentní povaha uhlíku, trivalentní povaha dusíku, divalentní povaha síry a divalentní povaha kyslíku, že nejvýše tři ze substituentů R_{XV}-33 a R_{XV}-34 jsou současně vybrané z jiné než ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido a halo a že nejvýše tři ze substituentů R_{XV}-35 a R_{XV}-36 jsou současně vybrané z jiné skupiny, než ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido a halo,

R_{XV}-9, R_{XV}-10, R_{XV}-11, R_{XV}-12, R_{XV}-13, R_{XV}-31 a R_{XV}-32 se nezávisle vyberou, aby byly oxo s výhradami, že B_{XV}-1, B_{XV}-2, D_{XV}-3, D_{XV}-4, J_{XV}-3, J_{XV}-4 a K_{XV}-2 se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C a S, nejvýše dva z R_{XV}-9, R_{XV}-10, R_{XV}-11, R_{XV}-12, R_{XV}-13, R_{XV}-31, a R_{XV}-32 jsou současně oxo a že R_{XV}-9, R_{XV}-10, R_{XV}-11, R_{XV}-12, R_{XV}-13, R_{XV}-31 a R_{XV}-32 se každý nezávisle vybere tak, aby se zachovala tetravalentní povaha uhlíku, trivalentní povaha dusíku, divalentní povaha síry a divalentní povaha kyslíku,

R_{XV}-4 a R_{XV}-5, R_{XV}-5 a R_{XV}-6, R_{XV}-6 a R_{XV}-7, R_{XV}-7 a R_{XV}-8, R_{XV}-9 a R_{XV}-10, R_{XV}-10 a R_{XV}-11, R_{XV}-11 a R_{XV}-31, R_{XV}-31 a R_{XV}-32, R_{XV}-32 a R_{XV}-12 a R_{XV}-12 a R_{XV}-13 se nezávisle vyberou, aby tvořily mezičlankové páry, kde mezičlankový pár se bere společně, aby vytvořil lineární podíl se třemi až šesti přilehlými atomy spojujícími body vázání se členů uvedeného mezičlankového páru tak, aby se vytvořil kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkenylového kruhu s pěti až osmi přilehlými členy, částečně nasyceného heterocyklického kruhu s pěti až osmi přilehlými členy, heteroarylového kruhu s pěti až šesti přilehlými členy a arylu s výhradami, že nejvýše jedna skupina sestávající z mezičlankových párů R_{XV}-4 a R_{XV}-6, R_{XV}-5 a R_{XV}-6, R_{XV}-6 a R_{XV}-7, R_{XV}-7 a R_{XV}-8 se použije současně a že nejvýše jedna skupina sestávající z mezičlankových párů R_{XV}-9 a R_{XV}-10, R_{XV}-10 a R_{XV}-11, R_{XV}-11 a R_{XV}-31, R_{XV}-31 a R_{XV}-32, R_{XV}-32 a R_{XV}-12 a R_{XV}-12 a R_{XV}-13 se použije současně,

R_{XV}-9 a R_{XV}-11, R_{XV}-9 a R_{XV}-12, R_{XV}-9 a R_{XV}-13, R_{XV}-9 a R_{XV}-31, R_{XV}-9 a R_{XV}-32, R_{XV}-10 a R_{XV}-12, R_{XV}-10 a R_{XV}-13, R_{XV}-10 a R_{XV}-31, R_{XV}-10 a R_{XV}-32, R_{XV}-11 a R_{XV}-12, R_{XV}-11 a R_{XV}-13, R_{XV}-11 a R_{XV}-32, R_{XV}-12 a R_{XV}-31, R_{XV}-13 a R_{XV}-31 a R_{XV}-13 a R_{XV}-32 se nezávisle vyberou tak, aby vytvořily mezičlankový pár, kde řečený mezičlankový pár se bere společně, aby tvořil lineární mezičlankový podíl vybraný ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby a podílu s jedním do tří přilehlých atomů, aby se vytvořil kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkylu se třemi až osmi přilehlými členy, cykloalkenylu s pěti až osmi přilehlými členy, nasyceného heterocyklylu s pěti až osmi přilehlými členy a částečně nasyceného heterocyklylu s pěti až osmi přilehlými členy s výhradami, že nejvýše jedna z řečené skupiny mezičlankového páru se použije současně,

R_{XV}-37 a R_{XV}-38 se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, alkoxy, alkoxyalkyl, hydroxy, amino, thio, halo, haloalkyl, alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl, kyano, alkyl, alkenyl, haloalkoxy a haloalkoxyalkyl.

Sloučeniny vzorce XV se popisují v patentu WO 00/18723, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce XV:

3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy)fenyl](cyklohexylmethyl)amino]-
1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy)fenyl](cyklopentylmethyl)amino]-
1,1,1-trifluor-2-propanol,

3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy)fenyl](cyklopropylmethyl)amino]-
1,1,1-trifluor-2-propanol,

- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl] [(3-trifluormethyl) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl] [(3-pentafluorethyl) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl] [(3-trifluormethoxy) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl] (cyklohexylmethyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl] (cyklopentylmethyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl] (cyklopropylmethyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl] [(3-trifluormethyl) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl] [(3-pentafluorethyl) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl] [(3-trifluormethoxy) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl] (cyklohexylmethyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl] (cyklopentylmethyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl] (cyklopropylmethyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][(3-trifluormethyl) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][(3-pentafluorethyl) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][(3-trifluormethoxy) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl](cyklohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl](cyklopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl](cyklopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][(3-trifluormethyl) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][(3-pentafluorethyl) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][(3-trifluormethoxy) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy) cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl](cyklohexylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl](cyklopentylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl](cyklopropylmethyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- 3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][(3-trifluormethyl)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][(3-pentafluorethyl)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][(3-trifluormethoxy)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxybenzyloxy) fenyl](cyklohexyl-methyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxybenzyloxy) fenyl](cyklopentyl-methyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxybenzyloxy) fenyl](cyklopropyl-methyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxybenzyloxy) fenyl][(3-trifluor-methyl)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxybenzyloxy) fenyl][(3-pentafluor-ethyl)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxybenzyloxy) fenyl][(3-trifluor-methoxy)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethoxybenzyloxy) fenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy)cyklohexyl-methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethylbenzyloxy) fenyl](cyklohexyl-methyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethylbenzyloxy) fenyl](cyklopentyl-methyl)amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

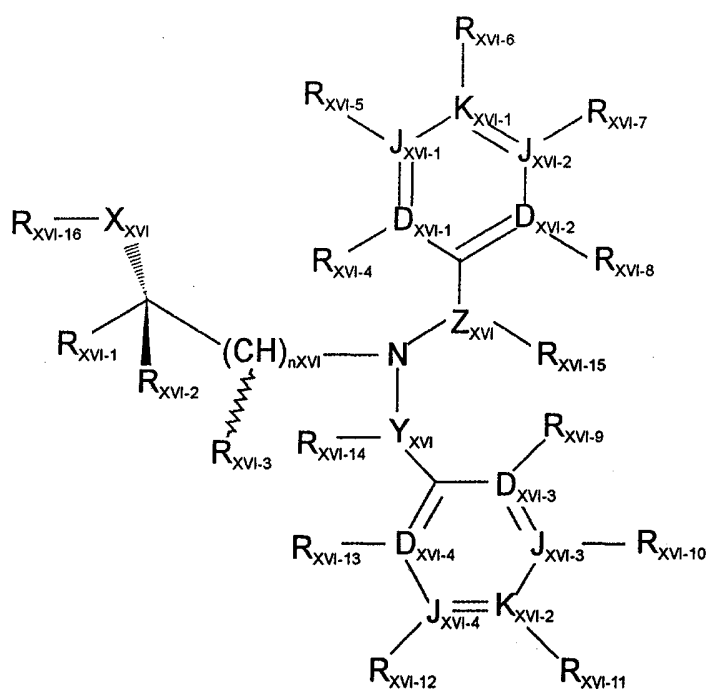
- 3-[[3-(3-trifluormethylbenzyloxy) fenyl] (cyklopropyl-
methyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethylbenzyloxy) fenyl] [(3-trifluor-
methyl) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethylbenzyloxy) fenyl] [(3-pentafluor-
ethyl) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethylbenzyloxy) fenyl] [(3-trifluor-
methoxy) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[3-(3-trifluormethylbenzyloxy) fenyl] [3-(1,1,2,2-tetrafluor-
ethoxy) cyklohexyl-methyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-
propanol,
- 3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] (cyklohexyl) amino]-1,1,1-
trifluor-2-propanol,
- 3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] (cyklohexyl) amino]-1,1,1-
trifluor-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] (cyklohexyl) amino]-1,1,1-
trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl] (cyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] (4-methylcyklohexyl) amino]-
1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] (4-methylcyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] (4-
methylcyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl] (4-
methylcyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- 3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] (3-trifluormethyl-

cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] (3-trifluormethyl-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] (3-trifluormethyl-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl] (3-trifluor-
methylcyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] [3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) -
cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] [3-(4-chlor-3-ethyl-
fenoxy) -cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] [3-(4-chlor-3-
ethylfenoxy) -cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl] [3-(4-chlor-3-
ethylfenoxy) -cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] (3-fenoxycyklohexyl) amino]-
1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] (3-fenoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] (3-fenoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl] (3-fenoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] (3-isopropoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] (3-isopropoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] (3-isopropoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl] (3-

isopropoxycyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] (3-cyklopentyloxy-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] (3-cyklopentyloxy-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] (3-cyklopentyloxy-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenyl]methyl] (3-cyklopentyl-
oxy-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] (3-isopropoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] (3-cyklopentyloxy-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] (3-fenoxycyklo-
hexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] (3-trifluormethyl-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] [3-(4-chlor-3-ethyl-
fenoxy)-cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] [3-(1,1,2,2-tetra-
fluorethoxy)-cyklohexyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] [(3-pentafluorethyl-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(2-trifluormethyl) pyrid-6-yl]methyl] [(3-trifluormethoxy-
cyklohexyl) amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethyl) fenyl]methyl] [3-(4-chlor-3-ethyl-
fenoxy) propyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluorethyl) fenyl]methyl] [3-(4-chlor-3-ethyl-
fenoxy) propyl] amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
3-[[[(3-trifluormethoxy) fenyl]methyl] [3-(4-chlor-3-ethyl-

fenoxylpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylfenoxylpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(3-trifluormethyl)fenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylfenoxyl)-2,2-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(3-pentafluorethyl)fenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylfenoxyl)-2,2-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(3-trifluormethoxy)fenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylfenoxyl)-2,2-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl][3-(4-chlor-3-ethylfenoxyl)-2,2-difluorpropyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(3-trifluormethyl)fenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(3-pentafluorethyl)fenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(3-trifluormethoxy)fenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl][3-(isopropoxy)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl][3-(fenoxyl)propyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává z (R)-chirálních halogenovaných 1-substituovaných-amino-(n+1)-alkanolů se vzorcem XVI:



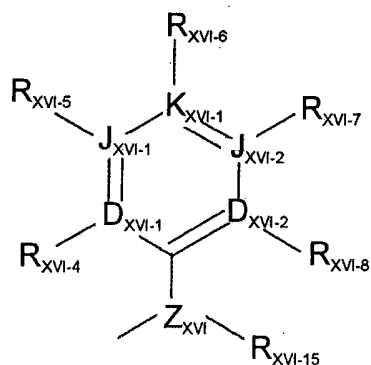
Vzorec XVI

a jejich farmaceuticky přijatelných forem, kde

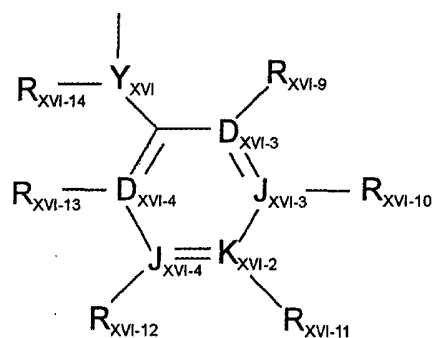
n_{XVI} je celé číslo vybrané z 1 až 4,

X_{XVI} je skupina oxy,

R_{XVI-1} se vybere ze skupiny sestávající z haloalkylu, haloalkenylu, haloalkoxymethylu a haloalkenyloxymethylu s výhradou, že R_{XVI-1} má vyšší hodnocení stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog, než jak R_{XVI-2} , tak $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$, kde A_{XVI} je vzorec XVI-II a Q_{XVI} je vzorec XVI-III,



XVI-II



XVI-III

R_{XVI-16} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, trialkylsilyl a mezičlátku vybraného ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby a lineárního mezičlátkového podílu s délkou řetězce jeden až čtyři atomy napojený na bod vazby jakéhokoli aromatického substituentu vybraného ze skupiny sestávající z R_{XVI-4}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9} a R_{XVI-13} tak, aby se vytvořil heterocyklický kruh obsahující od pěti do deseti přilehlých členů,

D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z uhlíku, dusíku, kyslíku, síry a kovalentní vazby s výhradami, že nejvýše jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} je kovalentní vazba, nejvýše jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} je kyslík, nejvýše jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} je síra, jeden z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} musí být kovalentní vazba, když dva z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} jsou kyslík a síra a nejvýše čtyři z D_{XVI-1}, D_{XVI-2}, J_{XVI-1}, J_{XVI-2} a K_{XVI-1} jsou dusík,

D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z uhlíku, dusíku, kyslíku, síry a kovalentní vazby s výhradami, že nejvýše jedna je kovalentní vazba, že nejvýše jeden z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} je kyslík, nejvýše jeden z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} je síra, nejvýše dva z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} jsou kyslík a síra, jeden z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} musí být kovalentní vazba, když dva z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} jsou kyslík a síra a nejvýše čtyři z D_{XVI-3}, D_{XVI-4}, J_{XVI-3}, J_{XVI-4} a K_{XVI-2} jsou dusík,

R_{XVI-2} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, aryl, aralkyl, alkyl, alkenyl, alkenyloxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, halocykloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, perhaloaryl, perhaloaralkyl, perhaloaryloxyalkyl, heteroaryl,

dikyanoalkyl a karboalkoxykyanoalkyl s výhradou, že R_{XVI-2} má nižší hodnocení stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog, než jak R_{XVI-1} , tak $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$,

R_{XVI-3} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, hydroxy, kyano, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkoxyalkyl, heteroaryl, alkenyloxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboxamid a karboxamidoalkyl s výhradou, že $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ má nižší hodnocení stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog než R_{XVI-1} a vyšší hodnocení stereochemického systému Cahn-Ingold-Prelog než R_{XVI-2} ,

Y_{XVI} se vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby, $(C(R_{XVI-14})_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2 a $(CH(R_{XVI-14}))_g-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-14}))_p$, kde q a p jsou celá čísla nezávisle vybraná z 0 a 1,

R_{XVI-14} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, hydroxy, kyano, hydroxyalkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monokarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, karboalkoxy, karboxamid a karboxamidoalkyl,

Z_{XVI} se vybere ze skupiny sestávající z jednoduché kovalentní vazby, $(C(R_{XVI-15})_2)_q$, kde q je celé číslo vybrané z 1 a 2 a $(CH(R_{XVI-15}))_j-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-15}))_k$, kde j a k jsou celá čísla nezávisle vybraná z 0 a 1,

W_{XVI} se vybere ze skupiny sestávající z O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XVI-14}), C(S)N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NC(O), (R_{XVI-14})NC(S), S, S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NS(O)₂ a N(R_{XVI-14}) s výhradou, že R_{XVI-14} je jiné než skupina kyano,

R_{XVI-15} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, kyano, hydroxyalkyl, acyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, haloalkenyloxyalkyl, monokarboalkoxyalkyl, monokyanoalkyl, dikyanoalkyl, karboalkoxykyanoalkyl, karboalkoxy, karboxamid a karboxamidoalkyl,

R_{XVI-4}, R_{XVI-5}, R_{XVI-6}, R_{XVI-7}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, R_{XVI-10}, R_{XVI-11}, R_{XVI-12} a R_{XVI-13} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny hydrido, karboxy, heteroaralkylthio, heteroaralkoxy, cykloalkylamino, acylalkyl, acylalkoxy, aroylalkoxy, heterocyklyloxy, aralkylaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heterocyklyl, perhaloaralkyl, aralkylsulfonfyl, aralkylsulfonfylalkyl, aralkylsulfinyl, aralkylsulfinylalkyl, halocykloalkyl, halocykloalkenyl, cykloalkylsulfinyl, cykloalkylsulfinylalkyl, cykloalkylsulfonfyl, cykloalkylsulfonfylalkyl, heteroarylamino, N-heteroarylamino-N-alkylamino, heteroaralkyl, heteroarylaminoalkyl, haloalkylthio, alkanoyloxy, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, heteroaralkoxy, cykloalkoxy, cykloalkenyloxy, cykloalkoxyalkyl, cykloalkylalkoxy, cykloalkenyloxyalkyl, cykloalkylendioxy, halocykloalkoxy, halocykloalkoxyalkyl, haloalkenyloxy, halocykloalkenyloxyalkyl, hydroxy, amino, thio, nitro, nižší alkylamino, alkylthio, alkylthioalkyl, arylamino, aralkylamino, arylthio, arylthioalkyl, heteroaralkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonfylalkyl, heteroarylsulfinylalkyl, heteroarylsulfonfylalkyl, alkylsulfonfyl, alkylsulfonfylalkyl, haloalkylsulfinylalkyl, haloalkylsulfonfylalkyl, alkylsulfonamido, alkylaminosulfonfyl, amidosulfonfyl, monoalkylamidossulfonfyl, dialkylamidossulfonfyl, monoarylamidossulfonfyl, arylsulfonamido, diarylamidossulfonfyl, monoalkyl-monoaryl-amidossulfonfyl, arylsulfinyl, arylsulfonfyl, heteroarylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonfyl, heterocyklylsulfonfyl, heterocyklylthio, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl,

haloalkanoyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkenyloxy, alkenyloxy-alkyl, alkylendioxy, haloalkylendioxy, cykloalkyl, cykloalkyl-alkanoyl, cykloalkenyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší cykloalkenylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkoxy, hydroxyhaloalkyl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkyl, hydroxyheteroaralkyl, haloalkoxyalkyl, aryl, heteroaralkynyl, aryloxy, aralkoxy, aryloxyalkyl, nasycený heterocyklyl, částečně nasycený heterocyklyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxyalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, karboxyalkyl, karboalkoxy, alkoxykarboxamido, alkylamidokarbonylamido, alkylamidokarbonylamido, arylamidokarbonylamido, karboalkoxyalkyl, karboalkoxyalkenyl, karboaralkoxy, karboxamido, karboxamidoalkyl, kyano, karbohaloalkoxy, fosfono, fosfonoalkyl, diaralkoxyfosfono a diaralkoxyfosfonoalkyl s výhradou, že R_{XVI-4} , R_{XVI-5} , R_{XVI-6} , R_{XVI-7} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} , R_{XVI-10} , R_{XVI-11} , R_{XVI-12} a R_{XVI-13} se každý nezávisle vybere tak, aby se zachovala tetravalentní povaha uhlíku, trivalentní povaha dusíku, divalentní povaha síry a divalentní povaha kyslíku,

R_{XVI-4} a R_{XVI-5} , R_{XVI-5} a R_{XVI-6} , R_{XVI-6} a R_{XVI-7} , R_{XVI-7} a R_{XVI-8} , R_{XVI-9} a R_{XVI-10} , R_{XVI-10} a R_{XVI-11} , R_{XVI-11} a R_{XVI-12} a R_{XVI-12} a R_{XVI-13} se nezávisle vyberou, aby vytvořily mezičlankové páry, kde mezičlankový pár se bere společně, aby vytvořil lineární podíl se třemi až šesti přilehlými atomy spojující body vazby členů uvedeného mezičlankového páru tak, aby se vytvořil kruh vybraný ze skupiny sestávající z cykloalkenylového kruhu obsahujícího pět až osm přilehlých členů, částečně nasyceného heterocyklického kruhu obsahujícího pět až osm přilehlých členů, heteroarylového kruhu s pěti až šesti přilehlými členy a arylu s výhradami, že nejvýše jedna skupina sestávající z mezičlankových párů R_{XVI-4} a R_{XVI-5} , R_{XVI-5} a R_{XVI-6} , R_{XVI-6} a R_{XVI-7} a R_{XVI-7} a R_{XVI-8} se použije současně a že nejvýše jedna skupina sestávající z mezičlankových párů R_{XVI-9} a R_{XVI-10} , R_{XVI-10} a R_{XVI-11} , R_{XVI-11} a R_{XVI-12} a R_{XVI-12} a R_{XVI-13} se může použít současně,

R_{XVI-4} a R_{XVI-9}, R_{XVI-4} a R_{XVI-13}, R_{XVI-8} a R_{XVI-9} a R_{XVI-8} a R_{XVI-13} se nezávisle vyberou, aby vytvořily mezičlankový pár, kde řečený mezičlankový pár se bere společně tak, aby vytvořil lineární podíl, kde uvedený lineární podíl tvoří kruh vybraný ze skupiny sestávající z částečně nasyceného heterocyklického kruhu s pěti až osmi přilehlými členy a heteroarylového kruhu s pěti až šesti přilehlými členy s výhradou, že nejvýše jedna skupina sestávající z mezičlankových párů R_{XVI-4} a R_{XVI-9}, R_{XVI-4} a R_{XVI-13}, R_{XVI-8} a R_{XVI-9} a R_{XVI-8} a R_{XVI-13} se použije současně.

Sloučeniny vzorce XVI se popisují v patentu WO 00/18724, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Ve výhodném provedení vynálezu se inhibitor CETP vybere z jedné z následujících sloučenin vzorce XVI:

- (2R)-3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-isopropylfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl)fenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2,3-dichlorfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-fluorfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-methylfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxi)fenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluor-

- ethoxy) 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-(pentafluoroethyl) 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-tert-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-naftoxy) 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-(trifluormethylthio) phenyl]methoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

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

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]methyl][3-[cyklohexylmethoxy]phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-difluormethoxyphenoxy) phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[[3-(3-trifluormethylthio) phenoxy]phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylphenoxy) phenyl][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-trifluormethoxyphenoxy) phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-isopropylphenoxy) phenyl][[3-(pentafluoroethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-methylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluorethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxy] fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(pentafluor-ethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxy) fenyl][[3-(pentafluor-

- ethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-[3-(N,N-dimethylamino) phenoxy] phenyl][[3-(pentafluor-ethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl][3-[[3-(trifluor-methoxy) phenyl]methoxy] phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl][3-[[3-(trifluor-methyl) phenyl]methoxy] phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl][3-[[3,5-dimethyl-phenyl]methoxy] phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl][3-[[3-(trifluor-methylthio) phenyl]methoxy] phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl][3-[[3,5-difluor-phenyl]methoxy] phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl][3-[cyklohexyl-methoxy] phenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) phenyl][[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) phenyl][[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-difluormethoxyphenoxy) phenyl][[3-(pentafluor-ethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(3-trifluormethylthio) phenoxy] phenyl][[3-(pentafluor-ethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylphenoxy) phenyl][[3-(pentafluorethyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-trifluormethoxyphenoxy) phenyl][[3-(heptafluor-propyl) phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-methylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenoxy] fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxy] fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[3-(heptafluor-

- propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxy) fenyl][3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(*N,N*-dimethylamino) fenoxy] fenyl][3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluor-methoxy) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluor-methyl) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[3,5-dimethyl-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluor-methylthio) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[3,5-difluor-fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl][3-[cyklohexyl-methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) fenyl][3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) fenyl][3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxy) fenyl][3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(3-trifluormethylthio) fenoxy] fenyl][3-(heptafluor-propyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxy) fenyl][[3-(heptafluorpropyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-isopropylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2,3-dichlorfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-fluorfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-methylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenoxy] fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxy] fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-terc-butylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimethylamino) fenoxy] fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluormethoxy) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluormethyl) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[3,5-dimethylfenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[3-(trifluormethylthio) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[3,5-difluorfenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[cyklohexylmethoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-

- propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxi) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[3-(3-trifluormethylthio) fenoxi] fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxi) fenyl][[2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-trifluormethoxyfenoxi) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-isopropylfenoxi) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-cyklopropylfenoxi) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furyl) fenoxi) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(2,3-dichlorfenoxi) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-fluorfenoxi) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-methylfenoxi) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

- (2R)-3-[[3-(2-fluor-5-bromfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(4-chlor-3-ethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy) fenoxy] fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluorethyl) fenoxy] fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-ethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-terc-butyl) fenoxy] fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(3-methylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-(fenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluoromethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[3-[3-N,N-dimethylamino) fenoxy] fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethoxy) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,
- (2R)-3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethyl) fenyl]methoxy] fenyl]amino]-1,1,1-

trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-dimethylfenyl]methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3-(trifluormethylthio) fenyl]methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[[3,5-difluorfenyl]methoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl][3-[cyklohexylmethoxy]fenyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(2-difluormethoxy-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

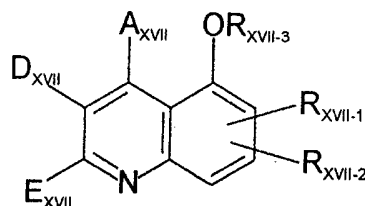
(2R)-3-[[3-(2-trifluormethyl-4-pyridyloxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(3-difluormethoxyfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[[3-(3-trifluormethylthio) fenoxy]fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol,

(2R)-3-[[3-(4-chlor-3-trifluormethylfenoxy) fenyl][[2-fluor-4-(trifluormethyl) fenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluor-2-propanol.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává z chinolinů se vzorcem XVII:



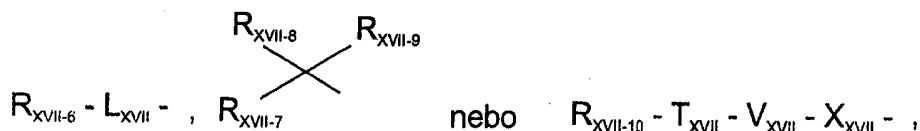
Vzorec XVII

a jejich farmaceuticky přijatelných forem, kde:

A_{XVII} označuje aryl obsahující šest až deset atomů uhlíku, který se volitelně substituuje až pěti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, skupiny nitro, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu nebo skupiny alkoxy, kde každý substituent obsahuje až sedm atomů uhlíku, nebo ve formě skupiny podle vzorce $-NR_{XVII-4}R_{XVII-5}$, kde

R_{XVII-4} a R_{XVII-5} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl obsahující až šest atomů uhlíku,

D_{XVII} označuje aryl obsahující šest až deset atomů uhlíku, který je volitelně substituovaný fenylem, skupinou nitro, halo, trifluormethyl nebo trifluormethoxy, nebo skupinou podle vzorce



kde

R_{XVII-6} , R_{XVII-7} , $R_{XVII-10}$ vzájemně nezávisle označují, cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku nebo aryl obsahující šest až deset atomů uhlíku nebo pěti až sedmičlenný, volitelně benzo-kondenzovaný, nasycený či nenasycený, mono-, bi- nebo tricyklický heterocyklus až se čtyřmi heteroatomy ze souboru

síra, dusík a/nebo kyslík, ve kterých se kruhy volitelně substituují, v případě kruhů obsahujících dusík také na dusíkové funkční skupině, až pěti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluormethoxy, nerozvětveného či rozvětveného acylu, alkylu, skupiny alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy nebo alkoxykarbonyl, kde každý substituent obsahuje až šest atomů uhlíku, ve formě arylu nebo trifluormethylem substituovaného arylu, kde každý obsahuje šest až deset atomů uhlíku nebo ve formě volitelně benzo-kondenzovaného, aromatického pěti až sedmičlenného heterocyklu, který obsahuje až tři heteroatomy ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík a/nebo ve formě skupiny podle vzorce $-OR_{XVII-11}$, $-SR_{XVII-12}$, $-SO_2R_{XVII-13}$ nebo $-NR_{XVII-14}R_{XVII-15}$,

$R_{XVII-11}$, $R_{XVII-12}$ a $R_{XVII-13}$ vzájemně nezávisle označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který se opět substituuje až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, halogenu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu obsahujícího až do šesti atomů uhlíku,

$R_{XVII-14}$ a $R_{XVII-15}$ jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam pro R_{XVII-4} a R_{XVII-5} nebo

R_{XVII-6} a/nebo R_{XVII-7} označuje skupinu podle vzorce



R_{XVII-8} označuje vodík nebo halogen

a R_{XVII-9} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou nebo

rozvětvenou skupinu alkoxy nebo alkyl, každá obsahující až do šesti atomů uhlíku, nebo skupinu podle vzorce $-NR_{XVII-16}R_{XVII-17}$,

$R_{XVII-16}$ a $R_{XVII-17}$ jsou stejné nebo rozdílné a mají význam výše uvedených R_{XVII-4} a R_{XVII-5} nebo

R_{XVII-8} a R_{XVII-9} společně vytvářejí skupinu podle vzorce $=O$ nebo $=NR_{XVII-18}$,

$R_{XVII-18}$ označuje vodík nebo nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu alkyl, alkoxy nebo acyl, z nichž každá obsahuje až šest atomů uhlíku,

L_{XVII} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový nebo alkenylový řetězec, každý s obsahem až osmi atomů uhlíku a volitelně substituovaný až dvěma hydroxylovými skupinami,

T_{XVII} a X_{XVII} jsou stejné nebo rozdílné a označují nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku nebo

T_{XVII} a X_{XVII} označují vazbu,

V_{XVII} označuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $-NR_{XVII-19}$,

$R_{XVII-19}$ označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo fenyl,

E_{XVII} označuje cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku nebo hydroxylem nebo fenylem, který je volitelně substituovaný halogenem nebo trifluormethylem,

R_{XVII-1} a R_{XVII-2} jsou stejné nebo rozdílné a označují cykloalkyl

obsahující tři až osm atomů uhlíku, vodík, skupinu nitro, halo, trifluormethyl, trifluormethoxy, karboxy, hydroxy, kyano, nerozvětvený či rozvětvený acyl, alkoxykarbonyl nebo skupinu alkoxy až se šesti atomy uhlíku, nebo $-NR_{XVII-20}R_{XVII-21}$,

$R_{XVII-20}$ a $R_{XVII-21}$ jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku a nebo

R_{XVII-1} a/nebo R_{XVII-2} jsou nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, volitelně substituovaný halogenem, skupinou trifluormethoxy, hydroxy nebo nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkoxy až se čtyřmi atomy uhlíku, aryl obsahující šest až deset atomů uhlíku volitelně substituovaný až s pěti stejnými nebo rozdílnými substituenty vybranými z halogenu, skupiny kyano, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, nitro, nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu, alkoxyly až se sedmi atomy uhlíku a skupinu se vzorcem $-NR_{XVII-22}R_{XVII-23}$,

$R_{XVII-22}$ a $R_{XVII-23}$ jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku

a/nebo R_{XVII-1} a R_{XVII-2} brány společně tvoří nerozvětvený či rozvětvený alken nebo alkan až se šesti atomy uhlíku, volitelně substituovaný halogenem, trifluormethylem, hydroxylem nebo nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkoxy až s pěti atomy uhlíku,

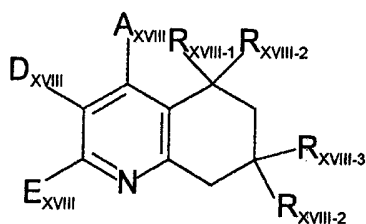
R_{XVII-3} označuje vodík, nerozvětvený či rozvětvený acyl až s dvaceti atomy uhlíku, benzoyl volitelně substituovaný halogenem, trifluormethylem, skupinou nitro nebo trifluormethoxy, nerozvětveným či rozvětveným fluoracylem až s osmi

atomy uhlíku a sedmi atomy fluoru, cykloalkyl se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku volitelně substituovaný skupinou hydroxy, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkoxy až se šesti atomy uhlíku volitelně substituovanou fenylem, který může být zase substituovaný halogenem, skupinou nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, nebo fenyl či tetrazolem substituovaný fenyl a/nebo alkyl, který je volitelně substituovaný skupinou podle vzorce -OR_{XVII-24},

R_{XVII-24} je nerozvětvený či rozvětvený acyl až se čtyřmi atomy uhlíku nebo benzyl.

Sloučeniny vzorce XVII se popisují v patentu WO 98/39299, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Další třída inhibitorů CETP, která nalézá použití v předloženém vynálezu, sestává ze 4-fenyltetrahydrochinolinů se vzorcem XVIII:

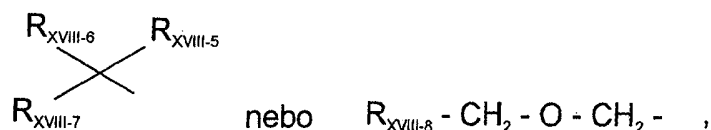


Vzorec XVIII

a jejich N-oxidů a farmaceuticky přijatelných forem, kde

A_{XVIII} označuje fenyl volitelně substituovaný až dvěma identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkyly nebo alkoxyly, který obsahuje až tři atomy uhlíku,

D_{XVIII} označuje vzorec



R_{XVIII-5} a R_{XVIII-6} se berou společně, aby vytvořily =O nebo

R_{XVIII-5} označuje vodík a R_{XVIII-6} označuje halogen nebo vodík anebo

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

R_{XVIII-7} a R_{XVIII-8} jsou stejné nebo rozdílné a označují fenyl, naftyl, benzothiazolyl, chinolyl, pyrimidyl nebo pyridyl až se čtyřmi stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, kyano, trifluormethoxy, -SO₂-CH₃ nebo -NR_{XVIII-9}R_{XVIII-10},

R_{XVIII-9} a R_{XVIII-10} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se třemi atomy uhlíku,

E_{XVIII} označuje cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku,

R_{XVIII-1} označuje skupinu hydroxy,

R_{XVIII-2} označuje vodík nebo methyl,

R_{XVIII-3} a R_{XVIII-4} jsou stejné nebo rozdílné a označují nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se třemi atomy uhlíku nebo

R_{XVIII-3} a R_{XVIII-4} se berou společně, aby vytvořily alkenylen vytvořený mezi dvěma a čtyřmi atomy uhlíku.

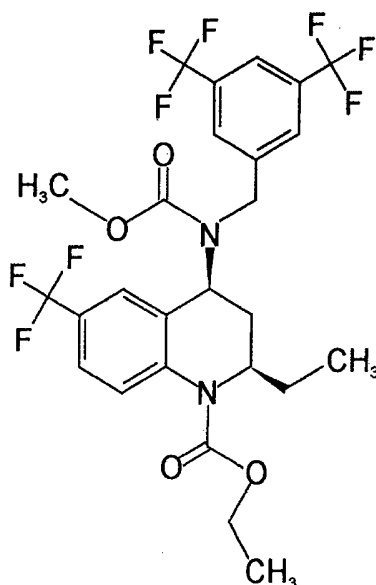
Sloučeniny vzorce XVIII se popisují v patentu WO 99/15504, jehož úplný popis se zde zahrnuje jako odkaz.

Emulzní předkoncentráty inhibitorů CETP, formulované jak se popisuje výše, jsou opouzdřeny v kapslích z měkké želatiny nebo jsou opouzdřeny v tvrdých želatinových nebo neželatinových

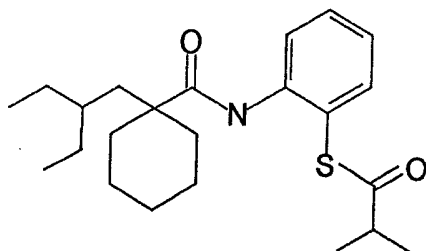
kapslích. Pokud se jedná o opouzdření v tvrdých želatinových nebo neželatinových kapslích, je výhodné, aby se spoj mezi dvěma půlkami kapsle zalepil například proužkem želatiny, aby se zabránilo ztrátě materiálu. Opouzdření v měkké želatině je známou technikou a popisuje se v práci „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy“ autorů L. Lachman, H. Lieberman a J. Kanig, vydané nakladatelstvím Lea and Febiger, třetí vydání, 1986.

Vynález se dále popisuje na následujících příkladech, které jsou ilustrativní a nemají vynález omezovat. V příkladech se používá zkratka „mgA“, která značí „miligramy aktivní léčivé látky“, hmotnost se vyjadřuje v mg nikoli ve formě soli, tj. bez kyseliny nebo zásady. Další obvykle využívané a srozumitelné zkratky se týkají například Me - pro methyl, sl. pro sloučeninu. V příkladech znamená následující zkrácené označení odpovídající strukturu a název, jak se uvádí níže:

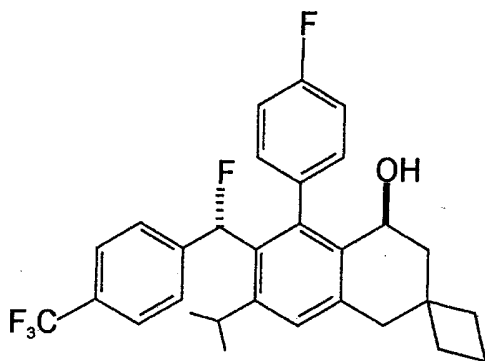
Sloučenina A: ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 7,45 a s následující strukturou:



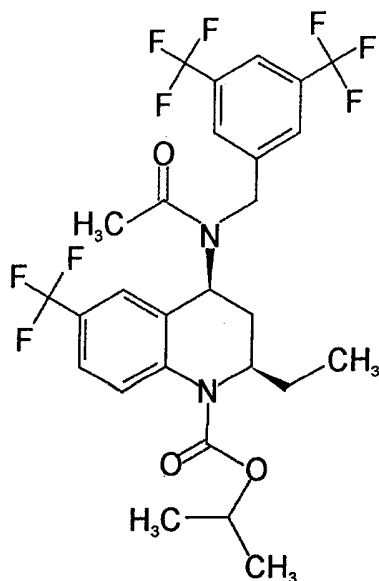
Sloučenina B: *S*-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl]-ester kyseliny 2-methyl-propanthionové, s hodnotou C.logP rovnou 7,15 a s následující strukturou:



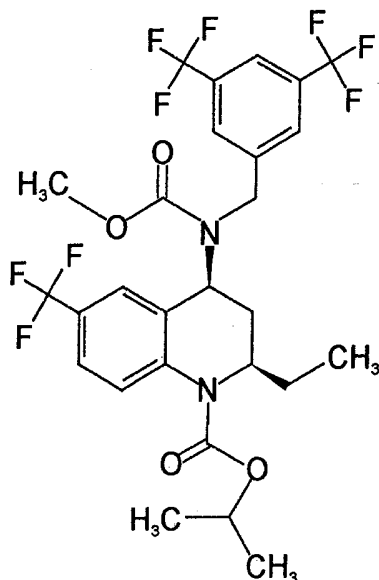
Sloučenina C: (*S,S*)-4'-(4-fluorfenyl)-3'-[fluor[4-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-5',8'-dihydro-2'-(1-methylethyl)-spiro[cyklobutan-1,7'-(6'*H*)-chinolin]-5'-ol, s hodnotou C.logP rovnou 8,93 a s následující strukturou:



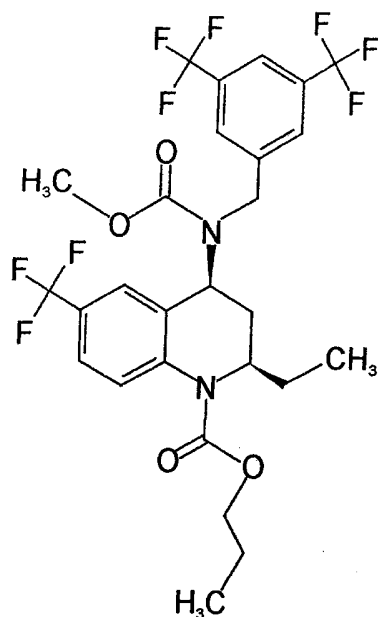
Sloučenina D: isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 6,52 a s následující strukturou:



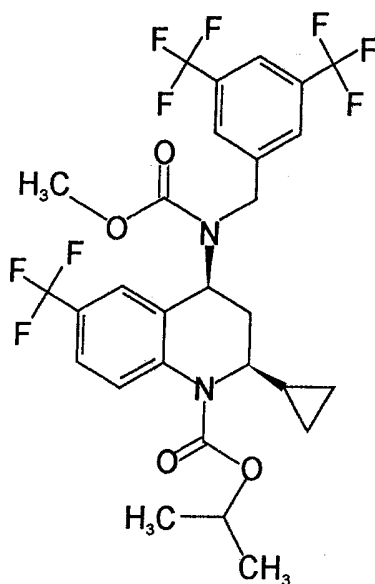
Sloučenina E: isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-tri-fluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 7,76 a s následující strukturou:



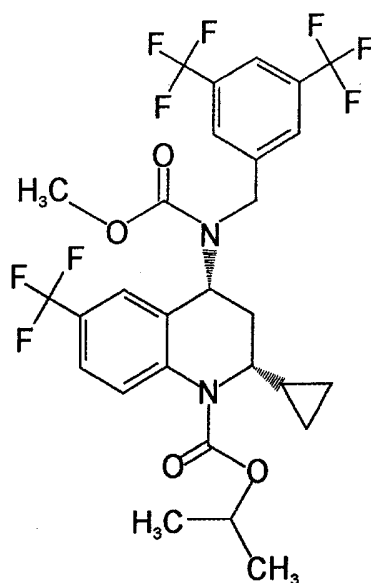
Sloučenina F: propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-tri-fluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 7,98 a s následující strukturou:



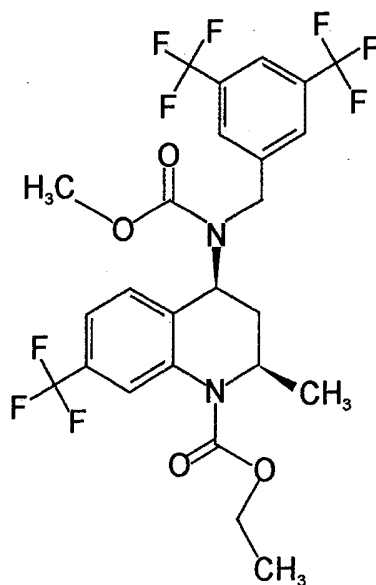
Sloučenina G: isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 7,58 a s následující strukturou:



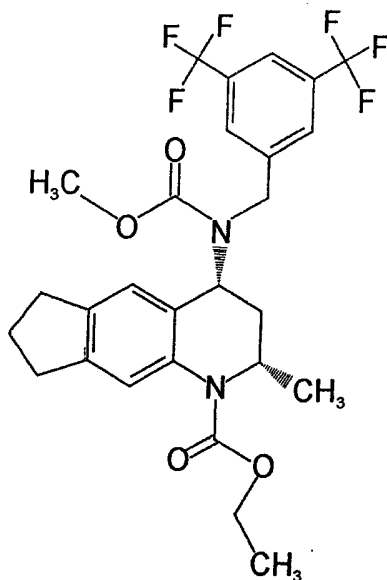
Sloučenina H: isopropylester kyseliny [2*S*,4*R*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 7,58 a s následující strukturou:



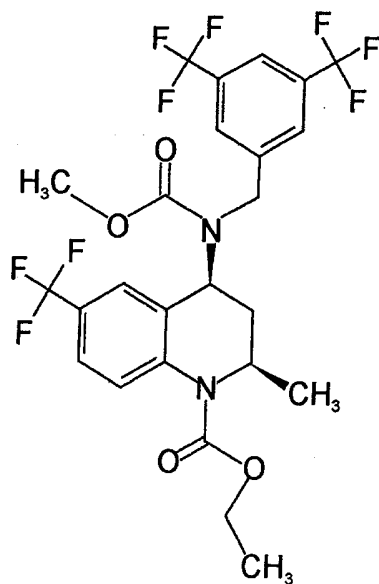
Sloučenina I: ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 6,92 a s následující strukturou:



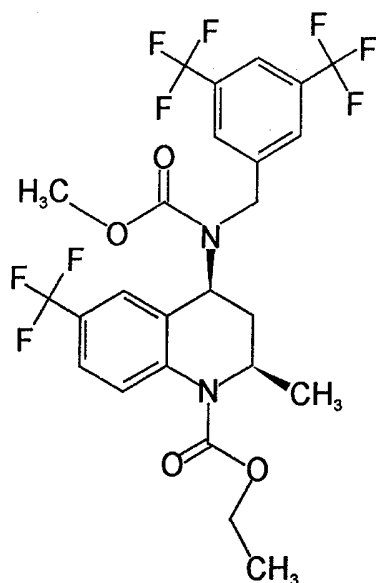
Sloučenina J: ethylester kyseliny [2*S*,4*R*] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cyklopenta[*g*]chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 7,05 a s následující strukturou:



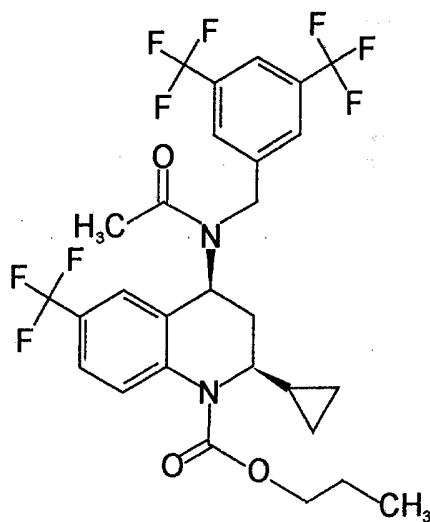
Sloučenina K: ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 6,92 a s následující strukturou:



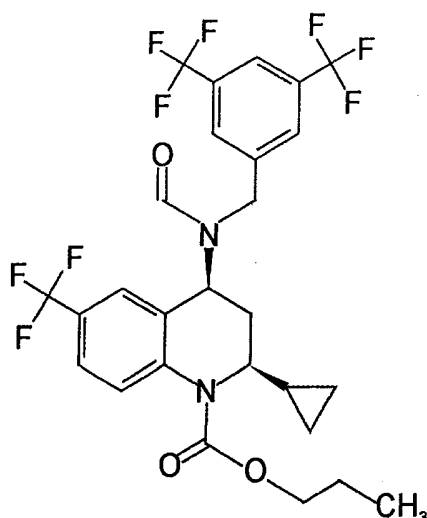
Sloučenina L: ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 6,92 a s následující strukturou:



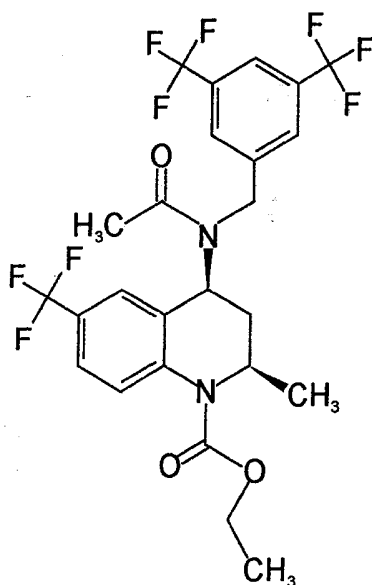
Sloučenina M: propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 6,56 a s následující strukturou:



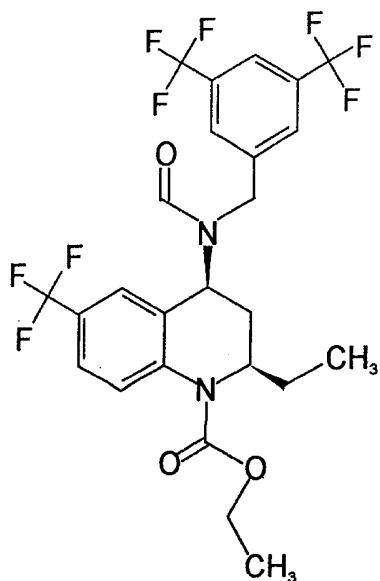
Sloučenina N: propylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 6,33 a s následující strukturou:



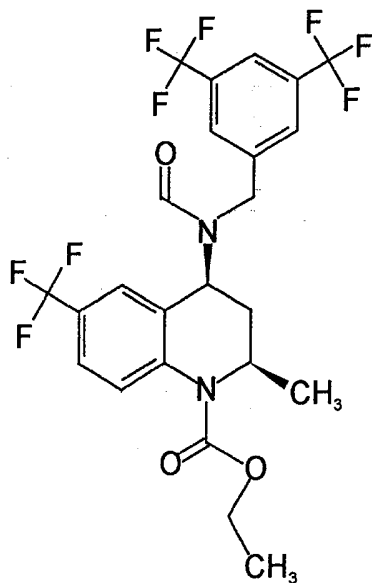
Sloučenina O: ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 5,68 a s následující strukturou:



Sloučenina P: ethylester kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 5,97 a s následující strukturou:



Sloučenina Q: ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, s hodnotou C.logP rovnou 5,45 a s následující strukturou:



Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tento příklad (a příklady 2 až 5) ilustrují přípravu kompozice podle vynálezu a její použití na výrobu kapslí z měkké želatiny, které ji obsahují.

Capmul® MCM se zahříval na 55 °C a míchal. Do dvoulitrové skleněné kádinky se přidalo 277 g Miglyolu® 812, 510 g triacetinu, 318 g polysorbátu 80 a 442 g Capmul® MCM. Po jednohodinovém míchání se tento roztok přidal do 161 g sloučeniny A a výsledná směs se osm hodin míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Směs se potom filtrovala, aby se odstranily hrubé částice. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 1.

Výše uvedená náplň 100 mgA/mL se opouzdřila do #10 oválných a #5 oválných kapslí z měkkého gelu, aby poskytly objem náplně v uvedeném pořadí 0,6 mL a 0,3 mL. Dávky na kapsli jsou proto v uvedeném pořadí 60 mgA a 30 mgA. Pouzdro se připravilo ze želatiny, glycerinu a vody.

Tabulka 1

Přísada	mg/g
Sloučenina A	94
Miglyol® 812	162
Triacetin	299
Polysorbát 80	186
Capmul® MCM	259

Příklad 2

Capmul® MCM se zahřívá na 55 °C a míchá. Cremophor® RH40 se také zahřívá na 65 °C a míchá. Potom se spojilo 539 g Miglyolu® 812, 998 g triacetinu, 608 g Cremophoru® RH40 a 860 g Capmul® MCM a dvacet minut se míchaly. Do této směsi se přidalo 312 g sloučeniny D a výsledná směs se tři hodiny míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Směs se potom filtrovala, aby se odstranily hrubé částice. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 2.

Výše uvedená náplň 100 mgA/mL se opouzdřila do #2 oválných a #5 oválných kapslí z měkkého gelu, aby poskytly objem náplně v uvedeném pořadí 0,1 mL a 0,3 mL. Dávky na kapsli jsou proto v uvedeném pořadí 10 mgA a 30 mgA. Pouzdro se připravilo ze želatiny, glycerinu a vody.

Tabulka 2

Přísada	mg/g
Sloučenina D	94
Miglyol® 812	163
Triacetin	301
Cremophor® RH40	183
Capmul® MCM	259

Příklad 3

Capmul® MCM se zahřívá na 55 °C a míchá. Alfa-tokoferyl-poleythelenglykol 1000 sukcinát (TPGS) se také za míchání zahřívá na 55 °C. Potom se spojilo 264 g Miglyolu® 812, 333 g propylen-karbonátu, 103 g TPGS a 562 g Capmulu® MCM a jednu hodinu se míchaly. Tato směs se potom přidala do 130,4 g sloučeniny A a výsledná směs se osm hodin míchala při

laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Směs se potom filtrovala, aby se odstranily hrubé částice. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 3.

Výše uvedená náplň 100 mgA/mL se opouzdřila do #11 podlouhlých kapslí z měkkého gelu, aby poskytla objem náplně 0,6 mL. Dávka na kapsli je proto 60 mgA. Pouzdro se připravilo ze želatiny, glycerinu a vody.

Tabulka 3

Přísada	mg/g
Sloučenina A	94
Miglyol® 812	164
Propylen-karbonát	207
TPGS	185
Capmul® MCM	350

Příklad 4

Capmul® MCM se zahříval na 55 °C a míchal. Potom se spojilo 264 g Miglyolu® 812, 333 g propylen-karbonátu, 303 g polysorbátu 80 a 562 g Capmulu® MCM a jednu hodinu se míchaly. Tato směs se potom přidala k 130,5 g sloučeniny A a výsledná směs se osm hodin míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Směs se potom filtrovala, aby se odstranily hrubé částice. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 4.

Výše uvedená náplň 100 mgA/mL se opouzdřila do #11 podlouhlých kapslí z měkkého gelu, aby poskytla objem náplně 0,6 mL. Dávka na kapsli je proto 60 mgA. Pouzdro se připravilo ze želatiny, glycerinu a vody.

Tabulka 4

Přísada	mg/g
Sloučenina A	95
Miglyol® 812	163
Propylen-karbonát	206
Polysorbát 80	188
Capmul® MCM	348

Příklad 5

Capmul® MCM se zahříval na 55 °C a míchal. Potom se spojilo 271 g Miglyolu® 812, 250 g triacetinu, 779 g polysorbátu 80 a 217 g Capmulu® MCM a dvacet minut se míchaly. Tato směs se potom přidala do 75,7 g sloučeniny A a výsledná směs se osm hodin míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Směs se potom filtrovala, aby se odstranily hrubé částice. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 5.

Výše uvedená náplň 50 mgA/mL se opouzdřila do #11 podlouhlých kapslí z měkkého gelu, aby poskytla objem náplně 0,6 mL. Dávka na kapsli je proto 30 mgA. Pouzdro se připravilo ze želatiny, glycerinu a vody.

Tabulka 5

Přísada	mg/g
Sloučenina A	48
Miglyol® 812	170
Triacetin	157
Polysorbát 80	489
Capmul® MCM	136

Příklad 6

Tento (a příklad 7) ilustrují kompozici náplní podle tohoto vynálezu. Množství každé složky v náplni (v mg) na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 6. Náplň se připravila při koncentraci 50 mgA/mL podobným způsobem, jako se popsal v příkladech 1-5, ale v malém objemu pro farmakokinetické studie u psů. Mohla by se připravit ve velkém měřítku pro opouzdření do #11 podlouhlých kapslí z měkké želatiny, aby poskytla objem náplně 0,6 mL a dávku 30 mgA.

Tabulka 6

Kompozice	mg/g
Sloučenina A	48
Miglyol® 812	143
Triacetin	143
Cremophor® RH 40	381
Capmul® MCM	286

Příklad 7

Množství každé složky v náplni (v mg) na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 7. Náplň se připravila při koncentraci 150 mgA/mL podobným způsobem, jako se popsal v příkladech 1-5, ale v malém objemu pro farmakokinetické studie u psů. Mohla by se připravit ve velkém měřítku pro opouzdření do #11 podlouhlých kapslí z měkké želatiny, aby poskytla plnicí objem 0,6 mL a dávku 90 mgA.

Tabulka 7

Kompozice	mg/g
Sloučenina A	142
Miglyol® 812	86
Ethyl-laktát	429
Cremophor® RH 40	257
Capmul® MCM	86

Příklad 8

K 80,1 g sloučeniny A se přidalo 1451 g Miglyolu® 812. Výsledná směs se míchala osm hodin při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Směs se potom filtrovala, aby se odstranily hrubé částice. Množství každé složky v náplni (v mg) na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 8.

Výše uvedená náplň 50 mgA/mL se opouzdřila do #11 oválných a #4 oválných kapslí z měkkého gelu, aby poskytly objem náplně v uvedeném pořadí 0,6 mL a 0,2 mL. Dávky na tobolku jsou proto v uvedeném pořadí 30 mgA a 10 mgA. Pouzdro se připravilo ze želatiny, glycerinu a vody.

Tabulka 8

Přísada	mg/g
Sloučenina A	52
Miglyol® 812	948

Příklad 9

Tento příklad popisuje stanovení rozpustnosti inhibitorů CETP v pomocných látkách a emulzních předkoncentrátech a také první ohodnocení kvality emulze (tabulky 9a až 9d).

Rozpustnost inhibitorů CETP v pomocných látkách a v kompozicích se stanovila přidavkem přebytku sloučeniny do příslušného média. Směs se míchala rotací po dobu dnů při laboratorní teplotě, dokud se nedosáhla rovnovážná koncentrace v roztoku, jak se soudilo podle podobných měření v následných časových bodech. Koncentrace se měřila pomocí filtrace alikvotních podílů injekčním filtrem PTFE a analýzou HPLC, jak

se popisuje v příkladu 11.

Pro inhibitory CETP, jejichž množství bylo omezené, se stanovení rozpustnosti dosáhlo přidavkem vehikula ke známému množství sloučeniny a jejich devadesátiminutovým mícháním v ultrazvukové lázni a následujícím ustálením rovnováhy přes noc při laboratorní teplotě. Přídavek vehikula se opakoval, dokud se nedosáhlo roztoku.

Míra emulgace se stanovovala míšením předkoncentrátu a vody v poměru 1:100 a 1:10 pomocí jemného převracení (pětkrát), vizuálním prohlížením a prozkoumáním pod optickým mikroskopem, s použitím polarizujícího filtru, aby se ověřila přítomnost krystalů. Stanovení velikosti kapének tímto přístupem se vyjadřuje jako horní hranice průměrné velikosti částic kapénky, jelikož submikronové kapénky nelze tímto způsobem detekovat.

Výsledky v tabulce 9a ukazují, že rozpustnost sloučeniny A v Miglyolu® 812 dostačuje pouze pro náplně 50 mgA/mL (30 mgA v 0,6 mL kapsli z měkké želatiny), zatímco spolurozpouštědla, například triacetin a propylen-karbonát poskytují asi čtyřikrát vyšší rozpustnost a spolurozpouštědla jako ethyl-laktát a dimethyl-isosorbid asi dvojnásobek těchto koncentrací. Údaje rozpustnosti a emulgovatelnosti pro roztoky předkoncentrátu sloučeniny A jsou uvedeny v tabulce 9c. Použití propylen-karbonátu a triacetinu jako spolurozpouštědel umožňuje v některých případech dostatečnou rozpustnost pro 100 mgA/mL samoemulgující se náplně, (např. kompozice M, O, Q a R, viz tabulka 9c).

Pro dosažení samomikroemulgujících se kompozic se často vyžadují vyšší koncentrace povrchově aktivních látek a v těchto případech rozpustnosti obecně dovolují pouze 50 mgA/mL náplně s použitím triacetinu jako spolurozpouštědla (např. kompozice

EE, Y a PP). Použití propylen-karbonátu nebo ethyl-laktátu jako spolurozpouštědla může dovolit náplň 100 mgA (např. kompozice A, B, XX, YY a ZZ), které mají dostatek povrchově aktivní látky, aby došlo k mikroemulgaci. Avšak triacetin má výhodu dobrého precedentu v orálních lékových formách (a má status GRAS). Pro další charakterizaci distribuce submikronových velikostí částic se pro mikroemulze použil dynamický rozptyl světla, jak se popisuje v příkladu 10.

Rozpustnost ethyl-laktátu dovoluje přípravu samoemulgující se náplně 150 mgA/mL (např. kompozice WW). Avšak rozpustnosti emulzních předkoncentrátů ukázané v tabulce 9a nelze spolehlivě předpovědět na základě rozpustnosti samotných složek. Příkladem toho je kompozice WW (tabulka 9c), která vykazuje podstatně vyšší rozpustnost než odpovídající kompozice používající dimethyl-isosorbid (kompozice AAA), ačkoliv by se byl předpokládal opačný výsledek založený na rozpustnostech jednotlivých spolurozpouštědel. Kromě toho nedostatek údajů pro pomocné látky, které jsou za laboratorní teploty v pevném stavu, také brání predikci.

Všechny emulze připravené z těchto kompozic vykazují dobrou fyzikální stabilitu, tj. neobjevují se známky krystalizace nebo změny velikosti částic na základě mikroskopického pozorování po nočním stání při laboratorní teplotě.

Výsledky získané pro další inhibitory CETP jsou v tabulkách 9b a 9d. V případě sloučeniny D (tabulka 9b) je průměrná velikost emulzních částic < 5 mikronů.

Tabulka 9a: Údaje rovnovážné rozpustnosti sloučeniny A
v olejích, rozpouštědlech a povrchově aktivních látkách

		Rozpustnost (mgA/mL)
Vehikulum	HLB	
Voda		< 0,00004
Kyselina olejová		8,5
Maisine 35-1	4	9
Paceol	3	10
Olivový olej		17
Plurol Oleique CC 497	6	17
Cremophor® EL		20
Polysorbát 80 (Tween 80)	15	23
Labrafil® M 1944	4	26
Labrafil® M 2125	4	27
Tagat TO (polyoxyethylen glycerol-trioleát)	11	32
Pluronic® L-44		36
Capmul® MCM	6	41
Labrasol®	14	41
Miglyol® 812		65
Lauroglykol FCC	4	70
Glykofurol		99
Kyselina kaprylová		145
Transkutol P		174
Propylen-karbonát		227
Triacetin		235
Triethyl-citrát		240
Silice máty peprné		266
Ethyl-laktát		400
Dimethylisosorbid		439
N-methyl-2-pyrrolidon		813

Tabulka 9b: Údaje rovnovážné rozpustnosti pro další inhibitory CETP

	Rozpustnost (mgA/mL)	
	Sloučenina D	Sloučenina E
Olivový olej	13	39
Olivový olej/Cremophor® EL	14	
Cremophor® EL	18	
Miglyol® 812/Cremophor® EL 80/20	51	
Capmul® MCM	58	
Miglyol® 812	61	167
Miglyol® 812/propylen-karbonát/ Cremophor® EL	208	394
Triacetin	239	

Tabulka 9c: Údaje rozpustnosti a emulgovatelnosti pro sloučeninu A v předkoncentrátech*

Číslo kompozice	Složení (% v/v)			Rozpustnost (mgA/mL)	Prům. vel. kapénky (μ) (zředění 1:100)
	Miglyol® 812	Spoluroz-pouštědlo*	Povrchově aktivní látky		
			Vitamin E TPGS/ Capmul® MCM		
A	20	20 P.C.	20/40	145	< 1
H	20	20 triacetin	20/40	113	< 2
I	20	30 P.C.	20/30	189	< 2
S	10	30 triacetin	20/40	131	< 5
			Polysorbát 80/ Capmul® MCM		
B	20	20 P.C.	20/40	142	< 5
O	20	30 triacetin	20/30	141	< 2
EE	20	15 triacetin	50/15	64	< 1
			Vitamin E TPGS/ Labrafil® M 1944 CS		
C	20	20 P.C.	20/40	114	< 1
Q	10	40 triacetin	20/30	142	< 2
			Gelucire® 44/14/ Capmul® MCM		
D	20	20 P.C.	20/40	151	< 5
			Cremophor® RH40/ Capmul® MCM		
E	20	20 P.C.	20/40	147	< 1

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

* P.C. = propylen-karbonát

Tabulka 9d: Údaje rozpustnosti a emulgovatelnosti pro další předkoncentráty inhibitoru CETP

	Složení (% v/v)				
Sloučenina	Miglyol® 812	Triacetin	Povrchově aktivní látky	Rozpustnost (mgA/mL)	Prům. vel. kapénky (μ) (zředění 1:100)
			Polysorbát 80/ Capmul® MCM		
Sl. B*	20	30	20/30	≥ 100	< 5
Sl. C*	6	55	15/24	≥ 30	< 5
Sl. E	22	27	20/31	308	< 2
			Cremophor® RH40/ Capmul® MCM		
Sl. D	20	30	20/30	172	< 5

* amorfni pevná látka

Příklad 10

Předběžná analýza velikosti částec se získala na vybraných kompozicích s použitím analyzátoru dynamického rozptylu světla velikosti částic (ZetaPals, Brookhaven Instruments, Inc.) pro měření rozdělení submikro částic. Roztok kompozice se zředil v poměru 1:100 ve vodě s čistotou pro HPLC (předfiltrované přes

injekční filtr 0,22 μm). Výsledná směs se jemně pětkrát otočila, aby se vytvořila emulze. Každý vzorek emulze se potom analyzoval při teplotě 37 °C. Trojnásobné měření se provedlo pro každý časový bod (0, 30 minut).

Výsledky v tabulce 10 potvrzují, že kompozice O, Q a R jsou samoemulgující se kompozice s průměrnou velikostí částic nad 100 nm. Kompozice jako A a B mají střední velikost částic v oblasti mikroemulze, ale s významnou populací větších částic a jsou lehce zakalené. Kompozice EE je velmi málo zakalená se stopami větších částíček. Použití Cremophoru® RH 40 jako povrchově aktivní látky s vysokým HLB poskytuje kompozice Y, PP, XX a ZZ, které vytvářejí průhledné mikroemulze se všemi částíčkami menšími než asi 100 nm, jako je to v případě Neoralu®. Pouze kompozice Y ukazovala stabilní stejnorodou distribuci, která se neměnila, dokonce ani za míchání.

Tabulka 10a: Analýza velikosti částic emulzí ze samoemulgujících se kompozic sloučeniny A dynamickým rozptylem světla*

Kompozice	Složení předkoncentrátu (% v/v)	Střední průměr (nm)	Rozložení [#]		
			Max. 1	Max. 2	Max. 3
A	Miglyol® 812/propylen-karbonát/ Vitamin E TPGS/Capmul® MCM (20/20/20/40)	78,6	22	73	349
B	Miglyol® 812/propylen-karbonát/ polysorbát 80/Capmul® MCM (20/20/20/40)	45,3	33	217	
C	Miglyol® 812/propylen-karbonát/ Vitamin E TPGS/Labrafil® M 1944 CS (20/20/20/40)	21,6	17	38	(197)
O	Miglyol® 812/triacetin/ polysorbát 80/Capmul® MCM (20/30/20/30)	256,6	257		
Q	Miglyol® 812/triacetin/ Vitamin E TPGS/Labrafil® M 1944 CS (10/40/20/30)	440,9	259	537	
R	Miglyol® 812/triacetin/ Cremophor® RH40/ Capmul® MCM (20/30/35/15)	245,2	245		

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

Závorky naznačují stopové koncentrace

* Měřeno okamžitě po přípravě, pokud se neuvádí něco jiného

Tabulka 10b: Analýza velikosti částecek emulzí pro další sloučeniny dynamickým rozptylem světla

Sloučenina	Koncentrace (mg/mL)	Složení předkoncentrátu (% v/v)	Střední průměr (nm) [#]	
			počáteční*	30 minut*
D	100	Miglyol [®] 812/triacetin/ Cremophor [®] RH40/ Capmul [®] MCM (20/30/20/30)	-	182 ± 17 (3)
E	100	Miglyol [®] 812/triacetin/ polysorbát 80 / Capmul [®] MCM (22/27/20/31)	181	175
E	200	Miglyol [®] 812/triacetin/ polysorbát 80 / Capmul [®] MCM (22/27/20/31)	239 ± 17 (4)	251 ± 45 (4)

V závorkách je počet vzorků

* Čas po přípravě emulze

Příklad 11

Náplně připravené ve výše uvedených příkladech se ručně plnily do hydrofobních pouzder z měkké želatiny a za tepla se zatavily, a potom se testovala stabilita za zrychlených podmínek v neprodyšně uzavřených HPDE nádobkách opatřených víkem odolným vůči dětem. Náplně se analyzovaly v intervalech pomocí zředění alikvotních podílů v acetonitrilu a gradientovou HPLC analýzou na Water Symmetry C-8 koloně (3,9 x 150 mm, 5 mikronů) při 30 °C s průtokovou rychlostí 1 mL/min. Mobilní fáze se naprogramovala na pětadvacetiminutový gradient od 100 % A do 50 % A/50 % B (A = 400/300/300/0,8 podle objemů: deionizovaná voda/acetonitril/2-propanol/kyselina fosforečná a B = 2-propanol), poté se pět minut udržoval za těchto podmínek a deset minut se gradient vracel do počátečních podmínek. UV absorbance při 210 nm se použila jako způsob detekce.

Pro žádnou kompozici v tabulce 11 se netvořily žádné nečistoty v rozsahu $\geq 0,1$ % plochy jejich maxima vzhledem k ploše mateřské sloučeniny. Podle mikroskopického pozorování se v náplni neprojevovaly žádné známky krystalizace za jakýchkoli podmínek. Také se neprojevovaly žádné náznaky úniku přes zalepená místa.

Doba desintegrace kompozic A, B a O po skladování za zrychlených podmínek po dobu šesti týdnů byla ve vodě při 37 °C menší než patnáct minut.

Kompozice O sloučeniny A v měkké želatinové kapsli vyrobená strojově se ukázala jako stabilní po devět měsíců uchovávání za zrychlených podmínek. Kompozice M sloučeniny D v měkké želatinové kapsli se ukázala jako stabilní po šest měsíců uchovávání za zrychlených podmínek.

Tabulka 11: Údaje zrychlené stability pro vybrané kompozice sloučeniny A v ručně plněných měkkých želatinových kapslích

Test	Analýza náplně					
	Zkouška funkčnosti náplně					
Kompozice	A	B	C	E	M	O
Počáteční	100,6 ± 0,6	99,4 ± 0,7	101,3 ± 0,8	102,0 ± 0,1	101,6 ± 0,2	102,6 ± 0,6
<u>1 týden</u>						
5 °C/75 % RV	101,8 ± 0,8	99,5 ± 2,3	99,1 ± 0,4	101,5 ± 0,4		
30 °C/60 %RV	100,8 ± 0,6	98,8 ± 0,6	100,5 ± 0,7	101,1 ± 0,1		
40 °C/75 %RV	101,4 ± 0,5	98,6 ± 1,4	99,7 ± 0,5	102,6 ± 0,1		
<u>3 nebo 4 týdny</u>	*	*				
5 °C/75 % RV	99,9 ± 0,4	99,0 ± 0,3	99,3 ± 1,0	100,5 ± 0,6	100,6 ± 0,5	101,1 ± 0,6
30 °C/60 %RV	100,7 ± 0,8	98,4 ± 0,7	100,0 ± 0,6	99,9 ± 0,5	100,3 ± 0,6	101,4 ± 1,3
40 °C/75 %RV	101,3 ± 0,3	100,7 ± 1,0	101,8 ± 0,5	102,3 ± 0,4	102,9 ± 0,6	101,7 ± 0,2
<u>6 týdnů</u>						
5 °C/75 % RV	100,7 ± 0,8	100,7 ± 0,1	98,4 ± 0,3	100,0 ± 0,3	101,2 ± 0,5	101,9 ± 0,2
30 °C/60 %RV	100,4 ± 0,8	100,5 ± 0,4	101,1 ± 0,6	101,1 ± 0,2	101,6 ± 0,6	101,9 ± 0,8
40 °C/75 %RV	102,4 ± 0,7	102,1 ± 1,0	102,5 ± 0,4	102,7 ± 0,7	101,6 ± 0,5	101,9 ± 0,9

* Časový bod: 4 týdny

RV - relativní vlhkost

Příklad 12

Náplně se připravily, jak se popisuje ve výše uvedených příkladech a potom se opouzdřily do #00 tvrdých želatinových kapslí. Psům Beagle (n=6) ve věku mezi dvěma až pěti lety a s hmotností 6–12 kg se podaly kapsle a po nich 50 mL vody. Psům se také podalo 30 mgA Miglyolu® 812 v měkkých želatinových kapslích a suspenze krystalické léčivé látky ve vodě. Psi byli buď ponecháni o hladu nebo těsně před dávkováním nakrmeni čtrnácti gramy suché potravy pro psy s osmi gramy olivového

oleje. Pro všechny kompozice se použil stejný soubor psů, s vyznačenou výjimkou. Vzorky krve se u každého psa odebraly z krční žíly v časovém intervalu 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 a 12 hodin a analyzovaly se okyselením plasmy, extrakcí v pevné fázi a analýzou pomocí LC/MS/MS s dolní hranicí citlivosti 25 ng/mL.

Výsledky v tabulkách 12a a 12b jsou uvedeny v pojmech AUC - plocha pod křivkou, Cmax - maximální naměřená koncentrace léčivé látky v plasmě a Tmax - doba potřebná k dosažení Cmax. Pokud není uvedeno jinak, výsledky se vztahují ke stavu nalačno. Měkké želatinové kapsle Miglyol® mají velmi nízkou expozici nalačno, a proto vysoký účinek jídla. Expozice nalačno je vyšší než pro krystalickou suspenzi, zatímco expozice s krmením s použitím potravy s vysokým obsahem oleje je stejná. Tudiž měkké želatinové kapsle Miglyolu poskytují nižší účinek potravy než krystalická léčivá látka. Při stejné dávce 90 mgA, kompozice jako A, O a C, které obsahují povrchově aktivní látky a spolurozpouštědlo mají mnohem vyšší expozice nalačno a pouze asi trojnásobný účinek jídla. Expozice nalačno jsou také vyšší než pro měkké želatinové kapsle Miglyol® 812 a krystalickou léčivou látku. Horší expozice nalačno se získala pro kompozici WW, která obsahuje větší koncentraci ethyl-laktátu jako spolurozpouštědla.

Průhledné samomikroemulgující se kompozice EE a PP při dávce 30 mgA mají účinek potravy pouze 2,2-2,4. Pro stabilní, monodispersní emulzi Y existuje mnohem vyšší expozice nalačno při 30 mgA, než pro samoemulgující se kompozici O. Expozice nalačno pro Y byla stejná jako po nakrmení, tj. neexistoval zde účinek jídla.

Podobné výsledky se získaly pro kompozici M sloučeniny D (tabulka 12b), jako se pozorovaly pro stejnou kompozici sloučeniny A.

Tabulka 12a: Farmakokinetické výsledky kompozic sloučeniny A na psech

Komp.	Složení kompozice (v/v)	n*	Konc. (mg/mL)	Dávka (mg)	AUC 0–12 hod ($\mu\text{g}^*\text{h/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hod.)
	Miglyol® 812 měk. gel krmení	4	50	90	$3,0 \pm 2,0$	$0,77 \pm 0,48$	2,0
		6	50	90	$0,6 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,14$	3,7
	Krystalické léčivo suspenze v 0,1 % polysorbátu 80/ 0,5 % methyl-celulose	6 [#]	-	90	$0,16 \pm 0,14$	$0,04 \pm 0,11$	1,3
	krmení	6	-	90	$2,9 \pm 1,3$	$0,98 \pm 0,53$	2,7
A	Miglyol® 812/propylen -karbonát/Vitamin E – TPGS/Capmul® MCM (20/20/20/40)	6	100	90	$2,7 \pm 0,9$	$0,67 \pm 0,17$	1,2
	krmení	5	100	90	$9,6 \pm 3,4$	$2,49 \pm 1,30$	1,4
B	Miglyol® 812/propylen -karbonát/polysorbát 80/Capmul® MCM (20/20/20/40)	6	100	90	$2,3 \pm 0,5$	$0,73 \pm 0,16$	1,8
C	Miglyol® 812/propylen -karbonát/Vitamin E – TPGS/Labrafil® M 1944 (20/20/20/40)	5	80	90	$3,4 \pm 1,3$	$1,2 \pm 0,41$	1,2
	krmení	6	80	90	$9,3 \pm 3,5$	$4,31 \pm 1,89$	1,0
I	Miglyol® 812/propylen -karbonát/Vitamin E – TPGS/Capmul® MCM (20/30/20/30)	6	125	90	$1,6 \pm 0,5$	$0,61 \pm 0,27$	0,9
J	Miglyol® 812/propylen -karbonát/Vitamin E – TPGS (20/40/40)	6	125	90	$2,0 \pm 0,8$	$0,71 \pm 0,36$	1,7
M	Miglyol® 812/triacetin/ Cremophor® RH 40/ Capmul® MCM (20/30/20/30)	5	100	90	$2,6 \pm 1,2$	$0,73 \pm 0,26$	1,2
O	Miglyol® 812/triacetin/ polysorbát 80/ Capmul® MCM (20/30/20/30)	6	100	90	$2,7 \pm 0,7$	$0,97 \pm 0,36$	1,2
	krmení	4	100	90	$8,5 \pm 3,6$	$2,7 \pm 1,0$	1,5

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

* $n < 6$ vzhledem k dávení

** vzhledem k dávení a že psi byli mimo sebe

odlišný soubor psů

Tabulka 12b: Farmakokinetické výsledky pro další sloučeniny na psech

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

* Dávení u jednoho psa nalačno (údaje nejsou zahrnuty) a u čtyř nakrmených psů (jsou zahrnuty); podávání s 50 mL vody.

** Dávení u tří psů (je zahrnuté), podávání s 10 mL vody. Odlišný soubor psů od nich dostal sloučeninu D.

hodnota X = 24 hodin pro sloučeninu D a 48 hodin pro sloučeninu E.

Příklad 13

Tento příklad dále ilustruje stanovení rovnovážných rozpustností inhibitorů CETP ve vehikulech. Experimentální způsoby se uvádějí v příkladu 9.

Rozpustnost krystalických inhibitorů CETP v reprezentativních vehikulech se stanovovala přidáním přebytku sloučeniny do příslušného vehikula. Směs se míchala rotací po dobu dnů při laboratorní teplotě, dokud koncentrace v roztoku nedosáhla rovnováhy, jak se soudilo pomocí podobných měření v časových bodech následujících po sobě. Koncentrace se měřily pomocí filtrace alikvotních podílů s PTFE injekčním filtrem a analyzovaly se pomocí HPLC.

Koncentrace inhibitoru CETP v každém vehikulu se analyzovaly

v intervalech pomocí naředění alikvotních podílů v acetonitrilu a gradientovou HPLC analýzou na Water Symmetry C-8 koloně (3,9 x 150 mm, 5 mikronů) při 30 °C s průtokovou rychlostí 1 mL/min. Mobilní fáze se naprogramovala na pětadvacetiminutový gradient od 100 % A do 50 % A/50 % B (A = 400/300/300/0,8 v/v deionizovaná voda/acetonitril/2-propanol/kyselina fosforečná a B = 2-propanol), poté se pět minut udržoval za těchto podmínek a deset minut se vracel gradient do počátečních podmínek. UV absorbance při 210 nm se použila jako způsob detekce.

Výsledky studií rovnovážné rozpustnosti se uvádějí v tabulkách 13a - 13c.

Tabulka 13a: Rovnovážné rozpustnosti sloučeniny A v triglyceridu s povrchově aktivní látkou nebo látkami

	Rozpustnost (mgA/mL)
Vehikulum	Sloučenina A
Miglyol® 812/Capmul® MCM (80/20)	74
Miglyol® 812/Capmul® MCM/ polysorbát 80 (40/40/20)	58
Miglyol® 812/Capmul® MCM/ polysorbát 80 (20/60/20)	63
Miglyol® 812/Tagat® TO (80/20)	58
Miglyol® 812/Labrafil® M 1944 (80/20)	59
Miglyol® 812/Labrafil® M 2125 (80/20)	57
Miglyol® 812/Labrasol® (80/20)	69
Miglyol® 812/ Cremophor® RH 40 (80/20)	68
Olivový olej/Capmul® MCM (80/20)	23

Tabulka 13b: Rovnovážná rozpustnost sloučeniny A v triglyceridu s rozpouštědlem

Vehikulum	Rozpustnost (mgA/mL)
Miglyol® 812/triacetin (90/10) *	106
Miglyol® 812/silice máty peprné (90/10)	79
Miglyol® 812/silice máty peprné (80/20)	93
Olivový olej/silice máty peprné (90/10)	25

* nejsou zcela mísitelné

Tabulka 13c: Rovnovážná rozpustnost sloučeniny A v Miglyolu s rozpouštědlem a s povrchově aktivní látkou

Vehikulum	Rozpustnost (mgA/mL)
Miglyol® 812/propylen-karbonát/Cremophor® EL	
72/8/20	108
60/20/20	146
55/25/20	158
40/40/20	209
30/50/20	228
Miglyol® 812/ethyl-laktát/Cremophor® EL	
72/8/20	94
70/10/20	99
65/15/20	120
60/20/20	143
50/30/20	196
40/40/20	221
30/50/20	256
Miglyol® 812/triacetin/Cremophor® EL	
72/8/20	94
65/15/20	111
60/20/20	133

50/30/20	158
40/40/20	183
30/50/20	198
Miglyol® 812/silice máty peprné/Cremophor® EL (72/8/20)	72
Miglyol® 812/EtOH/Cremophor® EL (76/4/20)	89
Miglyol® 812/ethyl-laktát/Tagat® TO (72/8/20)	87
Miglyol® 812/ethyl-laktát/Labrasol® (72/8/20)	98
Miglyol® 812/propylen-karbonát/Tagat® TO (72/8/20)	111
Miglyol® 812/propylen-karbonát/Labrasol® (72/8/20)	116

Příklad 14

Pro inhibitory CETP, jejichž množství bylo omezené nebo vzorky byly amorfni pevné látky, se stanovení rozpustnosti dosáhlo přidavkem vehikula ke známému množství sloučeniny a jejich devadesátiminutovým mícháním v ultrazvukové lázni a následujícím ustálením rovnováhy přes noc při laboratorní teplotě. Přídavek vehikula se opakoval, dokud se nedosáhlo roztoku. Z celkového objemu přidaného vehikula, aby se sloučenina inhibitoru CETP stala rozpustnou, se vypočítala hodnota rozpustnosti, nebo tzv. mikrorozpustnost, podle rovnice:

$$\text{Hmot.vzorku (mgA) / obj.vehikula (mL)} = \text{mikrorozpustnost (mgA/mL)}$$

Hodnoty mikrorozpustnosti pro inhibitory CETP v rozličných vehikulech se uvádějí v tabulkách 14a - 14c.

Tabulka 14a Údaje mikrorozpustnosti pro krystalické sloučeniny

Rozpouštědlo	Rozpustnost (mg/mL)	
	Sl. A	Sl. B
Crodamol® GTCC	< 75	< 20
Miglyol® 810	< 100	
Triglyceridy s dlouhým řetězcem (sója, arašídý, kukuřice, saflor, sezam)	< 75	< 100
Bavlníkový olej	< 75	
Olivový olej		< 100
Capmul® MCM		< 100
PEG 400		< 100
Crodamol® GTCC/Capmul® MCM/polysorbát 80 (40/40/20)		< 100
kyselina linolová	< 60	
Incromea® TG2671	< 75	
Propylen-glykol	< 75	
Glycerin	< 75	
Minerální olej	< 75	

Tabulka 14b: Mikrorozpustnosti amorfních sloučenin (mg/mL)

	Sl. F	Sl. G	Sl. H	Sl. I	Sl. J
Miglyol® 812	<100				
Crodamol® GTCC			>300	>20	>100
Kukuřičný, saflorový, sójový olej			>300	<20	>100
Podzemnicový olej				<20	>100
Olivový olej	303	>300	>300	<20	>100
Sezamový olej		>300		<20	>100
Cremophor® EL		>300	<160		
Capmul® MCM			>300	>20	>100
PEG 400			<160	<20	50-100
Kukuřičný olej/polysorbát 80 (80/20)				>20	
Kukuřičný olej/Labrafil (80/20)				<20	
Crodamol® GTCC/Capmul® MCM/polysorbát 80 (40/40/20)		>300		>20	>100

Tabulka 14c: Mikrorozpustnosti amorfních sloučenin (mg/mL)

	Olivový olej	Saflorový olej	Miglyol® 812	Capmul® MCM
Sl. L	<300	>300	>300	>300
Sl. M	<300	<300	>300	>300
Sl. A	>300	>300	>300	>300
Sl. N	>300	>300	>300	>300
Sl. O	<300	<300	>300	>300
Sl. P	>300	<300	>300	>300
Sl. Q	<300	<300	>300	>300

Příklad 15

K 1,41 mL Miglyolu® 812, 0,471 mL propylen-karbonátu a 0,471 mL Cremophoru® EL se přidalo 900 mg sloučeniny E. Výsledná směs se dvacet minut míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Na vzorek se potom působilo třicet sekund za občasného míchání ultrazvukem, aby se léčivo zcela rozpustilo, a potom se směs dvacet minut míchala při laboratorní teplotě. Množství každé složky (v mg) v olejovém roztoku na gram roztoku se uvádí v tabulce 15.

Tabulka 15

Přísada	mg/g
Sloučenina E	275
Miglyol® 812	406
Propylen-karbonát	166
Cremophor® EL	153

Spojením jednoho objemu olejového roztoku se stejným objemem deionizované vody se připravila emulze. Tato směs se deset

minut míchala a potom se jednu minutu vortexovala s výtěžkem emulze s průměrnou velikostí částic menší než deset mikronů. Potom se emulze nepřetržitě míchala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC neprokázala žádné chemické degradační produkty ani mikroskopické pozorování nestanovilo krystalizaci v oleji nebo v emulzi po čtyřiaadvacetihodinovém skladování.

Příklad 16

Capmul® MCM se zahříval na 55 °C a míchal. Cremophor® RH40 se také zahříval na 65 °C a míchal. Potom se spojilo 2,70 g triacetinu, 2,71 g Cremophoru® RH40 a 3,60 g Capmulu® MCM a dvacet minut se míchaly. Do této směsi se přidalo 1,01 g sloučeniny A a výsledná směs se tři hodiny míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 16a.

Tabulka 16a

Přísada	mg/g
Sloučenina A	100
Triacetin	270
Cremophor® RH40	270
Capmul® MCM	360

Příklad 17

K 495 mg Miglyolu® 812, 203 mg propylen-karbonátu a 187 mg Cremophoru® EL se přidalo 115 mg sloučeniny A. Výsledná směs se dvacet minut míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Na vzorek se potom působilo třicet sekund za občasného míchání ultrazvukem, aby se léčivo zcela rozpustilo, a potom se směs dvacet minut míchala při laboratorní teplotě. Množství každé složky (v mg) v olejovém

roztoku na gram roztoku se uvádí v tabulce 17a.

Tabulka 17a

Přísada	mg/g
Sloučenina A	115
Miglyol® 812	495
Propylen-karbonát	203
Cremophor® EL	187

Spojením jednoho objemu olejového roztoku se stejným objemem deionizované vody se připravila emulze. Tato směs se deset minut míchala a potom se jednu minutu vortexovala s výtěžkem emulze s průměrnou velikostí částic menší než deset mikronů. Potom se emulze nepřetržitě míchala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC neprokázala žádné chemické degradační produkty ani mikroskopické pozorování nestanovilo krystalizaci v oleji nebo v emulzi po čtyřiašedesetihodinovém skladování.

Příklad 18

K 764 mg olivového oleje a 223 mg Cremophoru® EL se přidalo 13 mg sloučeniny A. Výsledná směs se dvacet minut míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Na vzorek se potom působilo třicet sekund za občasného míchání ultrazvukem, aby se léčivo zcela rozpustilo, a potom se směs dvacet minut míchala při laboratorní teplotě. Množství každé složky (v mg) v olejovém roztoku na gram roztoku se uvádí v tabulce 18a.

Tabulka 18a

Přísada	mg/g
Sloučenina A	13
Olivový olej	764
Cremophor® EL	223

Spojením jednoho objemu olejového roztoku se stejným objemem deionizované vody se připravila emulze. Tato směs se deset minut míchala a potom se jednu minutu vortexovala s výtěžkem emulze s průměrnou velikostí částic menší než deset mikronů. Potom se emulze nepřetržitě míchala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC neprokázala žádné chemické degradační produkty ani mikroskopické pozorování nestanovilo krystalizaci v oleji nebo v emulzi po čtyřiašedesetihodinovém skladování.

Příklad 19

K 485 mg Miglyolu® 812, 199 mg propylen-karbonátu a 183 mg Cremophoru® EL se přidalo 133 mg sloučeniny D. Výsledná směs se dvacet minut míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Na vzorek se potom působilo třicet sekund za občasného míchání ultrazvukem, aby se léčivo zcela rozpustilo, a potom se směs dvacet minut míchala při laboratorní teplotě. Množství každé složky (v mg) v olejovém roztoku na gram roztoku se uvádí v tabulce 19A.

Tabulka 19A

Příspěvek	mg/g
Sloučenina D	133
Miglyol® 812	485
Propylen-karbonát	199
Cremophor® EL	183

Spojením jednoho objemu olejového roztoku se stejným objemem deionizované vody se připravila emulze. Tato směs se deset minut míchala a potom se dvě minuty vortexovala s výtěžkem emulze s průměrnou velikostí částic menší než deset mikronů. Potom se emulze nepřetržitě míchala, aby si zachovala homogenitu. Analýza HPLC neprokázala žádné chemické degradační produkty ani mikroskopické pozorování nestanovilo krystalizaci v oleji nebo v emulzi po čtyřiašedesetihodinovém skladování.

Příklad 20

Chemická a fyzikální stabilita kompozic příkladu 8 se stanovila pro 30 mgA Miglyol® (#11 podlouhlé) měkké želatinové kapsle uchovávané v bílých HPDE lahvích (s bezpečným uzávěrem proti dětem). Po skladování při 40 °C a při relativní vlhkosti 75 % po dobu šesti měsíců nebyly zaznamenány žádné změny ve funkčnosti ani žádné degradační produkty (plocha maxima < 0,05 % plochy maxima mateřské sloučeniny), jak se stanovilo analýzou HPLC celé kapsle z měkké želatiny. Vzhled (barva, tvar, celistvost zalepení) se neměnil a desintegrace ve vodě proběhla během patnácti minut (USP<701>). Měkké želatinové kapsle uchovávané při 5 °C a 25 °C a při 60 % relativní vlhkosti byly stabilní po osmnáct měsíců.

Příklad 21

Buď olej nebo předpřipravené emulze sloučeniny A se aplikovaly krysám Sprague Dawley orální žaludeční sondou a výsledky jsou předvedeny v tabulce 21a. Emulze se připravily, jak se naznačuje v příkladech 17-19. Nejlepší výsledky poskytly emulze připravené z olivového oleje a povrchově aktivních látek. Rozpustnost, a tudíž dostupnost dávky by se mohla zvýšit použitím spolurozpouštědla (např. kyselina kaprylová a/nebo triacetin) nebo použitím triglyceridu se zlepšenou rozpustností (Miglyol® 812), ale toto neposkytuje žádné další zlepšení projevu, než mnohem nižší dávky ve směsi olivového oleje a Cremophoru® EL. Podávání předpřipravených emulzí poskytuje lepší výsledky než olej, zvláště při vyšších objemech dávky, kde mísení fází *in vivo* může být méně účinné.

Emulze Miglyolu® 812/Cremophoru® EL v protikladu k výsledkům u krys dávají mnohem lepší výsledky proti olivovému oleji s Cremophorem® EL u opic makak (tabulka 21b) a mnohem lepší

výsledky než Miglyol® samotný. Použití emulzí připravených z krystalických (ethanolátových) léčivých látek umožňuje dosáhnout srovnatelné projevy k těm, které se dosahují pro rozpustnější amorfni léčivou látku v samotném Miglyolu®. Dosáhlo se také vynikající přiměřenosti dávky.

Potřeba přítomnosti vysoké koncentrace triglyceridového olivového oleje s dlouhým řetězcem pro účinnou absorpci u krys, ale nikoli u opic, naznačuje, že pro absorpci této léčivé látky u krys hrají mnohem důležitější úlohu lymfatické cesty. Důležitá úloha lymfatické absorpce pro sloučeninu A je v souladu s její velmi vysokou lipofilností.

Tabulka 21a: Výsledky farmakokinetiky u krys pro sloučeninu A

Forma léčiva	Vehikulum	Dávka (mg/kg)	Konc. v oleji (mg/mL)	Množ. oleje (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC (0-tkon.) (μgh/mL)
Ethanol.	Olivový olej/Cremophor®/voda 40/10/50	100	20	5	6,2	33*
Ethanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	500	100	5	4,6	18*
Ethanol.	Olivový olej/kys. kaprylová Cremophor®/voda 10/30/10/50	375	75	5	4,1	21*
Ethanol.	Olivový olej/kys. kaprylová/triacetin/Cremophor®/voda 10/15/15/10/50	625	125	5	4,8	26*
Ethanol.	Olivový olej/Cremophor® 80/20	100	20	5	3,6	45
Ethanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	100	100	1	1,9	23
Ethanol.	Miglyol®/Cremophor®/0,5 % HPMCAS 40/10/50	100	100	1	1,6	15
Ethanol.	Miglyol®	500	100	5	2,1	27
Amorf.	Olivový olej	300	60	5	7,3	50

* tkon. = 9 hodin, jinak tkon. = 24 hodin

Amorf. = amorfni bezvodá forma, Ethanol. = ethanolát

a HPMCAS = hydroxypropyl-methylcelulosa-acetát-sukcinát

Tabulka 21b: Výsledky farmakokinetiky u opic pro sloučeninu A

Forma*	Vehikulum	Dávka (mg/kg)	Konc. v oleji (mg/mL)	Množ. oleje (mg/kg)	Cmax (µg/mL)	AUC (µgh/mL)
Ethanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	100 (BID)	100	1	1,6-2,3	24-29
Ethanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	50 (BID)	50	1	0,8-1,1	13-15
Ethanol.	Miglyol®/Cremophor®/voda 40/10/50	100	100	1	0,4-1,8	
Ethanol.	Olivový olej/Cremophor® / voda 40/10/50	20	20	1	0,1, 0,16	N.D.
Ethanol.	Miglyol®	100	100	1	ca. 0,17	N.D.
Amorf.	Miglyol®	100	100	1	ca. 1,6	ca. 29

* Amorf.= amorfní bezvodá forma, Ethanol. = ethanolát

Příklad 22

A. náplň 100 mgA/mL

Capmul® MCM se zahřival na 55 °C a míchal. Potom se spojilo 48,5 g Miglyolu® 812, 72,8 g triacetinu, 48,5 g polysorbátu 80 a 72,8 g Capmulu® MCM. K této směsi se potom přidalo 25,0 g sloučeniny E a výsledná směs se deset minut míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 22. Náplň by se mohla připravovat ve velkém měřítku pro opouzdrění do #10 oválných měkkých želatinových kapslí, aby poskytly objem náplně 0,6 mL a dávku na jednu měkkou želatinovou kapsli 60 mgA.

B. náplň 200 mgA/mL

Capmul® MCM se zahřival na 55 °C a míchal. Potom se spojilo 650 mg Miglyolu® 812, 976 mg triacetinu, 650 mg polysorbátu 80 a

976 mg Capmulu[®] MCM a směs se míchala deset minut. K této směsi se potom přidalo 748 mg sloučeniny E a výsledná směs se deset minut míchala při laboratorní teplotě, přičemž se podle potřeby stíraly stěny nádoby. Množství každé složky (v mg) v náplni na jeden gram náplně se uvádí v tabulce 22. Náplň by se mohla připravovat ve velkém měřítku pro opouzdření do #10 oválných měkkých želatinových kapslí, aby poskytly objem náplně 0,6 mL a dávku na jednu měkkou želatinovou kapsli 120 mgA.

Tabulka 22

Přísada	mg/g	
	100 mgA/mL	200 mgA/mL
Sloučenina E	94	184
Miglyolu [®] 812	181	163
Triacetin	272	245
Polysorbát 80	181	163
Capmul [®] MCM	272	245

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozice vyznačující se tím, že obsahuje inhibitor CETP a lipofilní vehikulum vybrané ze stravitelných olejů, lipofilních rozpouštědel, povrchově aktivních látek a jejich jakýchkoli dvou nebo vícečlenných směsí.
2. Kompozice vyznačující se tím, že obsahuje
inhibitor CETP,
spolurozpouštědlo,
povrchově aktivní látku s vysokým HLB,
povrchově aktivní látku s nízkým HLB
a volitelně stravitelný olej.
3. Kompozice, jak se definuje v nároku 2, vyznačující se tím, že uvedený inhibitor CETP má ve vodě nižší rozpustnost než 10 µg/mL.
4. Kompozice, jak se definuje v nároku 2, vyznačující se tím, že uvedené spolurozpouštědlo se vybere z triacetinu, propylen-karbonátu, transkutolu, ethyl-laktátu, triethyl-citrátu, N-methyl-2-pyrrolidonu, dimethylisosorbidu a glykofurolu.
5. Kompozice, jak se definuje v nároku 2, vyznačující se tím, že uvedená hydrofilní povrchově aktivní látka (s vysokým HLB) se vybere z polyoxyethylen-20-sorbitan-monooleátu (polysorbát 80), polyoxyethylen-20-sorbitan-monolaurátu, polyethylenového (40 nebo 60) hydrogenovaného ricínového oleje, polyoxyethylenového (35) ricínového oleje, alfa-tokoferyl-polyethylenglykolu-1000-sukcinátu (vitamin E TPGS), glycerylu-PEG8-kaprylát/kaprátu, glyceryl-laurátu PEG 32, polyoxyethylenových esterů mastných kyselin a polyoxyethylenových etherů mastných kyselin.
6. Kompozice, jak se definuje v nároku 2, vyznačující se

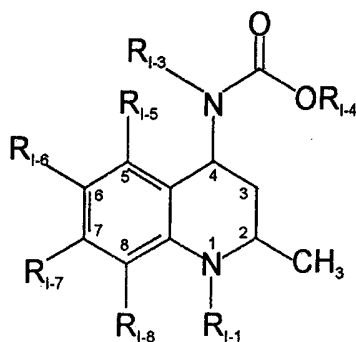
tím, že uvedená lipofilní povrchově aktivní látka (s nízkým HLB) se vybere z mono a diglyceridů kyseliny kaprinové a kaprylové, polyoxyethylenového 6 olej z meruňkových jader, polyethylenového kukuřičného oleje, propylenglykol-monolaurátu, propylenglykol-dikaprylátu/kaprátu, polyglyceryl-oleátu, sorbitanových esterů mastných kyselin a glyceryl-monooleátu.

7. Kompozice, jak se definuje v nároku 2, vyznačující se tím, že se jedná o samoemulgující se kompozici a vyznačující se tím, že obsahuje následující množství složek:

1-50 % inhibitoru CETP,
 5-60 % spolurozpouštědla,
 5-75 % povrchově aktivní látky s vysokým HLB
 a 5-75 % povrchově aktivní látky s nízkým HLB.

8. Kompozice, jak se definuje v nároku 1, vyznačující se tím, že uvedený inhibitor CETP se vybere z kterékoli z následujících skupin:

(1) z oxy substituovaného 4-karboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu se vzorcem I:



Vzorec I

nebo farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru či stereo-
 isomeru uvedené sloučeniny,

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

kde W_I je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,
 X_I je $-O-Y_I$, $-S-Y_I$, $-N(H)-Y_I$ nebo $-N-(Y_I)_2$,

kde Y_I je v každém výskytu nezávisle Z_I nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxyem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_I ,

kde Z_I je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent Z_I je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně

mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{I-3} je vodík nebo Q_I ,

kde Q_I je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_I ,

kde V_I je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_I je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až

šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- či di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku či alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný od jednoho do devíti atomů fluoru; R_{I-4} je Q_{I-1} nebo V_{I-1} ,

kde Q_{I-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{I-1} ,

kde V_{I-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až šestičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry

a dusíku,

kde uvedený substituent V_{I-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxy-karbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

kde buď R_{I-3} musí obsahovat V_I nebo R_{I-4} musí obsahovat V_{I-1} ;

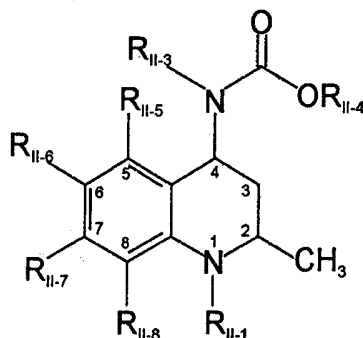
a R_{I-5} , R_{I-6} , R_{I-7} a R_{I-8} jsou každý nezávisle vodík, skupina hydroxy nebo oxy, kde uvedená skupina oxy je substituována T_I nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným jedno až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo tri-substituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný T_I ,

kde T_I je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela

nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent T_1 je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- či di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

(2) z 4-karboxyamino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu se vzorcem II:



Vzorec II

nebo farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru nebo

stereoisomeru uvedené sloučeniny,

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

kde W_{II} je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_{II} je v každém výskytu nezávisle Z_{II} nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_{II} ,

Z_{II} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent Z_{II} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až

šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{II-3} je vodík nebo Q_{II} ,

kde Q_{II} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_{II} ,

kde V_{II} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_{II} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkythio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono- N - nebo di- N,N -alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku nebo uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku či alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný od jednoho do devíti atomů fluoru;

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

kde Q_{II-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, lze volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný

V_{II-1},

kde V_{II-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří- až šestičlenný kruh volitelně obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde uvedený substituent V_{II-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxy-karbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

kde buď R_{II-3} musí obsahovat V_{II} nebo R_{II-4} musí obsahovat V_{II-1};

a R_{II-5}, R_{II-6}, R_{II-7} a R_{II-8} jsou každý nezávisle vodík, vazba skupina nitro nebo halo, kde uvedená vazba je substituována T_{II} nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným jedno- až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém se uhlík může volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný T_{II},

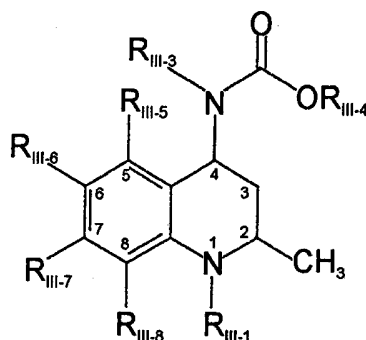
kde T_{II} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela

nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent T_{II} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

s výhradou, že alespoň jeden ze substituentů R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} a R_{II-8} není vodík a neváže se k chinolinovému podílu přes skupinu oxy;

(3) z anulenovaného 4-karboxy-amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu se vzorcem III:



Vzorec III

nebo farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru nebo stereoisomeru uvedené sloučeniny,

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

kde W_{III} je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_{III} je v každém výskytu nezávisle Z_{III} nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík lze volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_{III} ,

kde Z_{III} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů nezávisle

obsahujících volitelně jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedený substituent Z_{III} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{III-3} je vodík nebo Q_{III} ,

kde Q_{III} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_{III} ,

kde V_{III} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů nezávisle obsahujících volitelně jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedený substituent V_{III} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono- N - nebo di- N,N -alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono- N - nebo di- N,N -(C_1 - C_6)alkylamino či uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

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

kde Q_{III-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním

heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně mono-substituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně mono-substituovaný skupinou oxo, uvedený atom síry je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{III-1} ,

kde V_{III-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří až šestičlenný kruh volitelně s jedním až dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde uvedený substituent V_{III-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxy-karbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

kde buď R_{III-3} musí obsahovat V_{III} nebo R_{III-4} musí obsahovat V_{III-1} ;

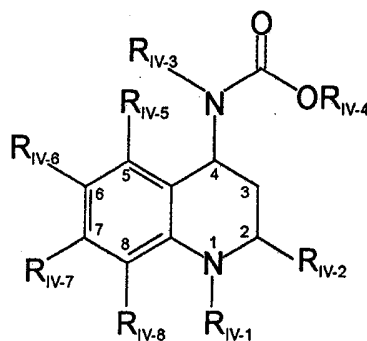
a R_{III-5} a R_{III-6} nebo R_{III-6} a R_{III-7} a/nebo R_{III-7} a R_{III-8} se berou společně a vytvářejí přinejmenším jeden čtyř až osmičlenný kruh, který je částečně nasycený nebo zcela nenasyčený a volitelně má jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný kruh nebo kruhy vytvořené pomocí R_{III-5} a R_{III-6} nebo R_{III-6} a R_{III-7} a/nebo R_{III-7} a R_{III-8} jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, alkylem

s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylsulfonylem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

jestliže, jak se může stát, R_{III-5} , R_{III-6} , R_{III-7} a/nebo R_{III-8} netvoří alespoň jeden kruh, je každý z nich nezávisle vodík, halogen, alkoxyl s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkyl s jedním až šesti atomy uhlíku, přičemž uvedený alkyl s jedním až šesti atomy uhlíku má volitelně od jednoho do devíti atomů fluoru;

(4) ze 4-karboxyamino-2-substituovaného-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu se vzorcem IV:



Vzorec IV

a farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereoisomerů zmíněných sloučenin,

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

kde W_{IV} je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_{IV} je v každém výskytu nezávisle Z_{IV} nebo zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený atom síry je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_{IV} ,

kde Z_{IV} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedený substituent Z_{IV} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino,

nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{IV-2} je částečně nasycený, zcela nasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až šesti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík, je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo, nebo uvedený R_{IV-2} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří až sedmičlenný kruh volitelně s jedním až dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedený R_{IV-2} kruh je volitelně připojený přes alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

kde uvedený R_{IV-2} kruh je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo,

karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo tri-substituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, oxo nebo alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku,

s výhradou, že R_{IV-2} není methyl;

R_{IV-3} je vodík nebo Q_{IV} ,

kde Q_{IV} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo tri-substituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_{IV} ,

kde V_{IV} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný substituent V_{IV} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem

s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

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

kde Q_{IV-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{IV-1} ,

kde V_{IV-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela

nenasycený tří- až šestičlenný kruh volitelně s jedním až dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde uvedený substituent V_{IV-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, alkyloxy-karbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

kde buď R_{IV-3} musí obsahovat V_{IV} nebo R_{IV-4} musí obsahovat V_{IV-1} ;

R_{IV-5} , R_{IV-6} , R_{IV-7} a R_{IV-8} jsou každý nezávisle vodík, vazba, skupina nitro nebo halogen, kde uvedená vazba je substituovaná T_{IV} nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným jedno až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém uhlík je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlík je volitelně mono-substituovaný T_{IV} ,

kde T_{IV} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří- až osmičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených

částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedený substituent T_{IV} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

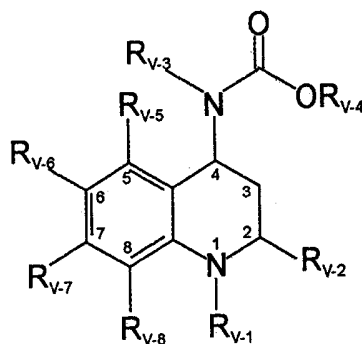
a kde je možné také R_{IV-5} a R_{IV-6} nebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/nebo R_{IV-7} a R_{IV-8} brát společně a mohou vytvořit přinejmenším jeden čtyř až osmičlenný kruh, který je částečně nasycený nebo zcela nenasycený, a volitelně má jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

kde zmíněný kruh nebo kruhy vytvořené pomocí R_{IV-5} a R_{IV-6} nebo R_{IV-6} a R_{IV-7} a/nebo R_{IV-7} a R_{IV-8} jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylsulfonylem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino,

nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

s výhradou, že když R_{IV-2} je karboxyl nebo alkylkarboxyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, potom R_{IV-1} není vodík;

(5) ze 4-amino-substituovaného-2-substituovaného-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu se vzorcem V:



Vzorec V

nebo farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru nebo stereoisomeru uvedené sloučeniny,

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

kde W_V je karbonyl, thiokarbonyl, sulfinyl nebo sulfonyl,

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

kde Y_V je v každém výskytu nezávisle Z_V nebo zcela

nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až deseti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou Z_v

kde Z_v je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedený substituent Z_v je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro,

kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

R_{V-2} je částečně nasycený, zcela nasycený či úplně nenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s jedním až šesti členy, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo, nebo uvedený R_{V-2} je částečně nasycený, zcela nasycený či zcela nenasycený tří- až sedmičlenný kruh volitelně s jedním až dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedený R_{V-2} kruh se volitelně připojuje přes alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

kde uvedený R_{V-2} kruh je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný halogenem, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, oxo nebo alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy

uhlíku;

R_{V-3} je vodík nebo Q_V ,

kde Q_V je zcela nasycený, částečně nenasycený či úplně nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém uhlíky jiné než spojovací uhlík je možné volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným nezávisle z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo tri-substituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný skupinou V_V ,

kde V_V je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří- až osmičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tří- až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedený substituent V_V je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karbamoyl, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylkarbamoyl s jedním až šesti atomy uhlíku, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde zmíněný alkylový substituent s jedním až šesti

atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkenylový substituent se dvěma až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

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

kde W_{V-1} je karbonyl, thiokarbonyl, SO nebo SO_2 ,

kde Q_{V-1} je zcela nasycený, částečně nenasycený či zcela nenasycený jedno až šestičlenný nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, ve kterém je možné uhlíky volitelně nahradit jedním heteroatomem vybraným z kyslíku, síry a dusíku a uvedený uhlík je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný V_{V-1} ,

kde V_{V-1} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tří až šestičlenný kruh volitelně s jedním až dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených či zcela nenasycených tří až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedený substituent V_{V-1} je volitelně mono-, di-, tri- nebo tetrasubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, hydroxy, oxo, amino, nitro, kyano, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně monosubstituovaný skupinou oxo, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru,

kde V_{V-2} je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený pěti až sedmičlenný kruh obsahující jeden až čtyři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

kde uvedený substituent V_{V-2} je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až dvěma atomy uhlíku, skupinou alkoxy s jedním až dvěma atomy uhlíku, hydroxy nebo oxo, kde zmíněný alkyl s jedním až dvěma atomy uhlíku má volitelně jeden až pět atomů fluoru a

kde R_{V-4} nezahrnuje oxykarbonyl vázaný přímo na C^4 dusík,

kde R_{V-3} musí obsahovat V_V nebo R_{V-4} musí obsahovat V_{V-1} ;

R_{V-5} , R_{V-6} , R_{V-7} a R_{V-8} jsou každý nezávisle vodík, vazba, skupina nitro nebo halo, kde uvedená vazba se substituuje T_V nebo částečně nasyceným, zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným jedno až dvanáctičlenným nerozvětveným nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, ve kterém je možné uhlík volitelně nahradit jedním nebo dvěma heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, kde uvedené atomy uhlíku jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, uvedený uhlík je volitelně monosubstituovaný hydroxylem, uvedený uhlík je volitelně

monosubstituovaný skupinou oxo, uvedená síra je volitelně mono- nebo disubstituovaná skupinou oxo, uvedený dusík je volitelně mono- nebo disubstituovaný skupinou oxo a uvedený uhlíkový řetězec je volitelně monosubstituovaný T_v ,

kde T_v je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tří- až dvanáctičlenný kruh volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou spojených částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených tří až šestičlenných kruhů, každý nezávisle volitelně s jedním až čtyřmi heteroatomy vybranými nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

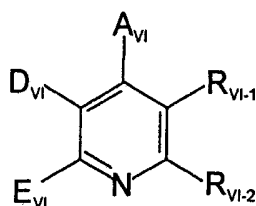
kde uvedený substituent T_v je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

kde je také možné brát R_{V-5} a R_{V-6} nebo R_{V-6} a R_{V-7} a/nebo R_{V-7} a R_{V-8} společně a mohou vytvořit přinejmenším jeden čtyř až osmičlenný kruh, který je částečně nasycený nebo

zcela nenasycený, a volitelně má jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

kde uvedené kruhy vytvořené pomocí R_{V-5} a R_{V-6} nebo R_{V-6} a R_{V-7} a/nebo R_{V-7} a R_{V-8} jsou volitelně mono-, di- nebo trisubstituované nezávisle halogenem, alkylem s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylsulfonylem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkenylem se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, kde uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je volitelně mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle skupinou hydroxy, alkoxy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkylthio s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, amino, nitro, kyano, oxo, karboxy, alkyloxykarbonyl s jedním až šesti atomy uhlíku, mono-*N*- nebo di-*N,N*-alkylamino s jedním až šesti atomy uhlíku, uvedený alkylový substituent s jedním až šesti atomy uhlíku je také volitelně substituovaný jedním až devíti atomy fluoru;

(6) z cykloalkano-pyridinu se vzorcem VI:



Vzorec VI

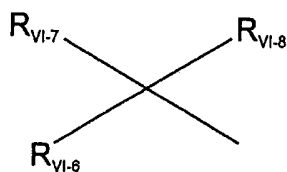
nebo farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru nebo stereoisomeru zmíněných sloučenin,

kde

A_{VI} označuje aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný až pěti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, skupiny nitro, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu nebo alkoxyly, kde každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo ve formě skupiny podle vzorce $-NR_{VI-3}R_{VI-4}$, kde

R_{VI-3} a R_{VI-4} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

D_{VI} označuje aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný fenylem, skupinou nitro, halo, trifluormethyl nebo trifluormethoxy nebo zbytkem podle vzorce $R_{VI-5}-L_{VI}-$,



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

R_{VI-5} , R_{VI-6} a R_{VI-9} vzájemně nezávisle označují cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku nebo aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo pěti až sedmičlenný, volitelně benzo-kondenzovaný, nasycený či nenasyčený monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus obsahující až do čtyř heteroatomů z řady síra, dusík a/nebo kyslík, kde jsou kruhy volitelně substituované, také na dusíkové funkční skupině v případě, že kruhy obsahují dusík, až pěti identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluormethoxy, nerozvětveného nebo rozvětveného acylu, alkylu, skupiny alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy nebo

alkoxykarbonyl, z nichž každá obsahuje až šest atomů uhlíku, arylu nebo arylu substituovaného trifluormethylem, z nichž každý obsahuje šest až deset atomů uhlíku nebo ve formě volitelně benzo-kondenzovaného aromatického pěti až sedmičlenného heterocyklu, který obsahuje až do tří heteroatomů ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík a/nebo ve formě skupiny se vzorcem $-OR_{VI-10}$, $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$ nebo $-NR_{VI-13}R_{VI-14}$, kde

R_{VI-10} , R_{VI-11} a R_{VI-12} vzájemně nezávisle označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který se zase substituuje až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, halogenu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkyly obsahujícího až šest atomů uhlíku,

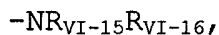
R_{VI-13} a R_{VI-14} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} nebo

R_{VI-5} a/nebo R_{VI-6} označuje zbytek podle vzorce



R_{VI-7} označuje vodík nebo halogen

a R_{VI-8} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkoxy nebo alkyl, každá až se šesti atomy uhlíku nebo zbytek podle vzorce



kde

R_{VI-15} a R_{VI-16} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam R_{VI-3} a R_{VI-4} nebo

R_{VI-7} a R_{VI-8} společně tvoří zbytek podle vzorce $=O$ nebo $=NR_{VI-17}$, kde

R_{VI-19} označuje atom vodíku, cykloalkyl se třemi až sedmi

atomy uhlíku, nerozvětvený nebo rozvětvený silylalkyl obsahující až do osmi atomů uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se volitelně substituue hydroxyem, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinou alkoxy až se šesti atomy uhlíku nebo fenylem, který může být substituovaný halogenem, skupinou nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo fenylem či tetrazolem substituovaným fenylem a alkylem, který se volitelně substituue skupinou podle vzorce $-OR_{VI-22}$, kde

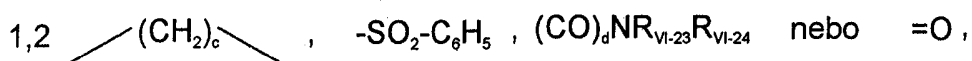
R_{VI-22} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl obsahující až do čtyř atomů uhlíku nebo benzyl, nebo

R_{VI-19} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl až s dvaceti atomy uhlíku nebo benzoyl, který se volitelně substituue halogenem, trifluormethylem, skupinou nitro nebo trifluormethoxy nebo nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou fluoracyl až s osmi atomy uhlíku,

R_{VI-20} a R_{VI-21} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo

R_{VI-20} a R_{VI-21} společně tvoří tři až šestičlenný karbocyklický kruh a vytvořené karbocyklické kruhy jsou volitelně substituované, volitelně také zdvojeně, až šesti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě trifluormethylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl nebo cykloalkoxy, každá se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkoxykarbonyl, alkoxy nebo alkylthio, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku, který je opět substituovaný až dvěma identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě skupiny hydroxy, benzyloxy, trifluormethyl, benzoyl, nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkoxy, oxyacyl nebo karboxy, každá až se čtyřmi

atomy uhlíku, a/nebo fenylu, který může být zase volitelně substituovaný halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy se volitelně substituují, také zdvojeně, až pěti identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, benzoylu, thiofenylu nebo sulfonylbenzylu, které se zase volitelně substituují halogenem, trifluormethylem, skupinou trifluormethoxy nebo nitro a/nebo volitelně ve formě zbytku podle vzorce

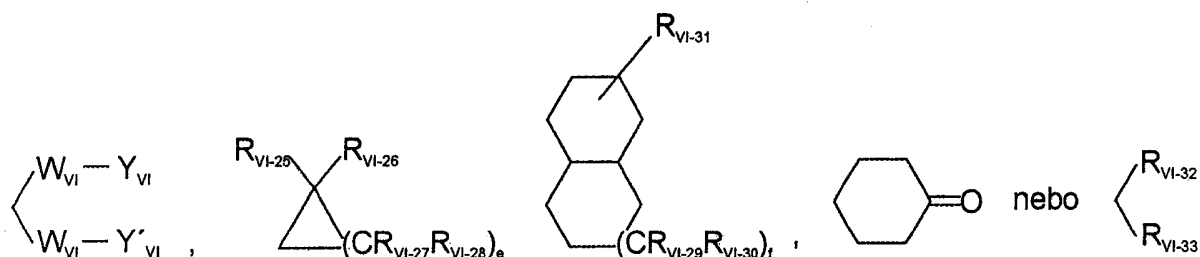


kde

c je číslo rovnající se 1, 2, 3 nebo 4,

d je číslo rovnající se 0 nebo 1,

$\text{R}_{\text{VI-23}}$ a $\text{R}_{\text{VI-24}}$ jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, benzyl nebo fenyl, který je volitelně substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny kyano, fenyl nebo nitro a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy jsou volitelně substituované spiro-vázaným zbytkem podle vzorce



kde

W_{VI} označuje buď atom kyslíku nebo atom síry,

Y_{VI} a Y'_{VI} spolu tvoří dvou- až šestičlenný nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec,

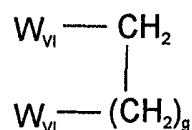
e je číslo rovnající se 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

f je číslo rovnající se 1 nebo 2,

R_{VI-25}, R_{VI-26}, R_{VI-27}, R_{VI-28}, R_{VI-29}, R_{VI-30} a R_{VI-31} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, trifluormethyl, fenyl, halogen nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl nebo alkoxy, každý až se šesti atomy uhlíku nebo

dvojice R_{VI-25} a R_{VI-26} nebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá společně označuje nerozvětvený či rozvětvený alkylový řetězec až se šesti atomy uhlíku nebo

dvojice R_{VI-25} a R_{VI-26} nebo R_{VI-27} a R_{VI-28} každá společně vytváří zbytek podle vzorce



kde

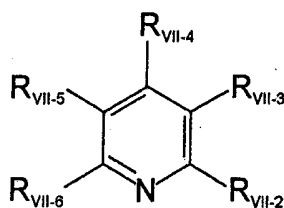
W_{VI} má výše uvedený význam,

g je číslo rovnající se 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

R_{VI-32} a R_{VI-33} společně tvoří tří- až sedmičlenný heterocyklus, který obsahuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu podle vzorce -SO, -SO₂ nebo -NR_{VI-34}, kde

R_{VI-34} označuje atom vodíku, fenyl, benzyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl obsahující až do čtyř atomů uhlíku a jeho soli a N-oxidy, s výjimkou 5(6H)-chinolonů, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-fenylu;

(7) ze substituovaného pyridinu se vzorcem VII:

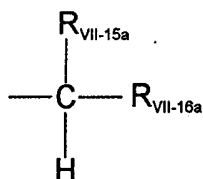


Vzorec VII

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo tautomeru,
kde

R_{VII-2} a R_{VII-6} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, hydroxylu, alkylu, fluorovaného alkylu, fluorovaného aralkylu, chlorfluorovaného alkylu, cykloalkylu, heterocyklylu, arylu, heteroarylu, alkoxy, alkoxyalkylu a alkoxykarbonylu s výhradou, že alespoň jeden z R_{VII-2} a R_{VII-6} je fluorovaný alkyl, chlorfluorovaný alkyl nebo alkoxyalkyl,

R_{VII-3} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny hydroxy, amido, arylkarbonyl, heteroarylskarbonyl, hydroxymethyl, -CHO, -CO₂R_{VII-7}, kde R_{VII-7} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu a kyanoalkylu, a



kde R_{VII-15a} se vybere ze skupiny sestávající z hydroxylu, vodíku, halogenu, skupiny alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyklylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy

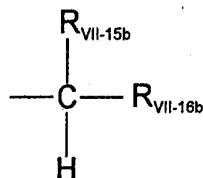
a R_{VII-16a} se vybere ze skupiny sestávající z alkylu, haloalkylu, alkenylu, haloalkenylu, alkynylu, haloalkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, skupiny arylalkoxy, trialkylsilyloxy;

R_{VII-4} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, hydroxylu, halogenu, alkylu, alkenylu, alkynylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenyl-

alkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, aryloyloxy, heteroaroyloxy, heterocykloyloxy, alkoxykarbonyl, alkenoxykarbonyl, alkynoxykarbonyl, aryl-oxykarbonyl, heteroaryloxykarbonyl, heterocyklyloxykarbonyl, thio, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyklylthio, cykloalkylthio, cykloalkenylthio, alkylthioalkyl, alkenylthioalkyl, alkynylthioalkyl, arylthioalkyl, heteroarylthioalkyl, heterocyklylthioalkyl, alkylthioalkenyl, alkenylthioalkenyl, alkynylthioalkenyl, arylthioalkenyl, heteroarylthioalkenyl, heterocyklylthioalkenyl, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyklylamino, aryldialkylamino, diarylamino, diheteroarylamino, alkylarylamino, alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino, trialkylsilyl, trialkenylsilyl, triarylsilyl, $-\text{CO}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{VII-8a}}\text{R}_{\text{VII-8b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-8a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-8b}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{VII-9}}$, kde $\text{R}_{\text{VII-9}}$ se vybere ze skupiny sestávající z hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{\text{VII-10a}})(\text{OR}_{\text{VII-10b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-10a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-10b}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, hydroxylu, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu a $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_{\text{VII-11a}})(\text{OR}_{\text{VII-11b}})$, kde $\text{R}_{\text{VII-11a}}$ a $\text{R}_{\text{VII-11b}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

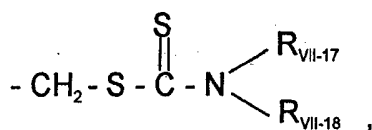
$\text{R}_{\text{VII-5}}$ se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, hydroxylu, halogenu, alkylu, alkenylu, alkynylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyl-

oxy, alkylkarbonyloxyalkyl, alkenylkarbonyloxyalkyl, alkynylkarbonyloxyalkyl, arylkarbonyloxyalkyl, heteroarylkarbonyloxyalkyl, heterocyklylkarbonyloxyalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkenylalkyl, aralkyl, heteroaryalkyl, heterocyklylalkyl, cykloalkylalkenyl, cykloalkenylalkyl, aralkenyl, heteroarylalkenyl, heterocyklylalkenyl, alkylthioalkyl, cykloalkylthioalkyl, alkenylthioalkyl, alkynylthioalkyl, arylthioalkyl, heteroarylthioalkyl, heterocyklylthioalkyl, alkylthioalkenyl, alkenylthioalkenyl, alkynylthioalkenyl, arylthioalkenyl, heteroarylthioalkenyl, heterocyklylthioalkenyl, alkoxyalkyl, alkenoxyalkyl, alkynoxyalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heterocyklyloxyalkyl, alkoxyalkenyl, alkenoxyalkenyl, alkynoxyalkenyl, aryloxyalkenyl, heteroaryloxyalkenyl, heterocyklyloxyalkenyl, kyano, hydroxymethyl, $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-14}}$, kde $\text{R}_{\text{VII-14}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



kde $\text{R}_{\text{VII-15b}}$ se vybere ze skupiny sestávající z hydroxyly, vodíku, halogenu, skupiny alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyklylthio, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, aroyloxy a alkylsulfonyloxy

a $\text{R}_{\text{VII-16b}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny arylalkoxy a trialkylsilyloxy;



kde R_{VII-17} a R_{VII-18} se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



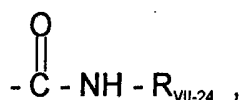
kde R_{VII-19} se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, $-\text{SR}_{VII-20}$, $-\text{OR}_{VII-21}$ a $-\text{R}_{VII-22}\text{CO}_2\text{R}_{VII-23}$, kde

R_{VII-20} se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, aminoalkyly, aminoalkenyly, aminoalkynyly, aminoaryly, aminoheteroaryly, aminoheterocyklyly, skupiny alkylheteroarylamino, arylheteroarylamino,

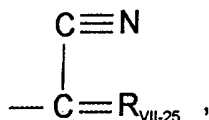
R_{VII-21} se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklylu,

R_{VII-22} se vybere ze skupiny sestávající z alkylenu nebo arylenu a

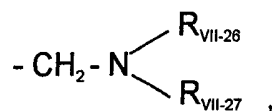
R_{VII-23} se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



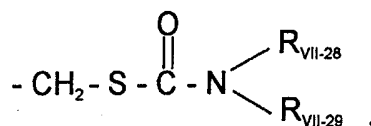
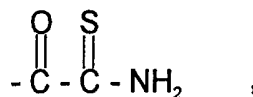
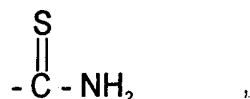
kde R_{VII-24} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, aralkyly, aralkenyly a aralkynyly;



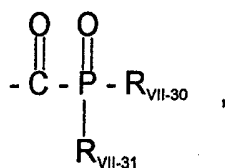
kde R_{VII-25} je heterocyklylidenyl;



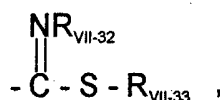
kde $\text{R}_{\text{VII-26}}$ a $\text{R}_{\text{VII-27}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



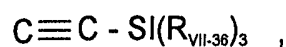
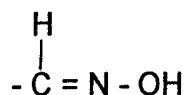
kde $\text{R}_{\text{VII-28}}$ a $\text{R}_{\text{VII-29}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



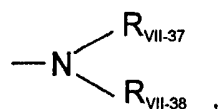
kde $\text{R}_{\text{VII-30}}$ a $\text{R}_{\text{VII-31}}$ jsou nezávisle alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy; a



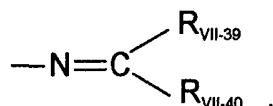
kde $\text{R}_{\text{VII-32}}$ a $\text{R}_{\text{VII-33}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



kde $\text{R}_{\text{VII-36}}$ se vybere ze skupiny sestávající z alkyly, alkenyly, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

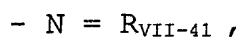


kde $\text{R}_{\text{VII-37}}$ a $\text{R}_{\text{VII-38}}$ se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z vodíku, alkyly, cykloalkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;

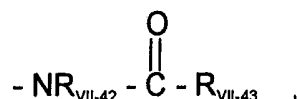


kde $\text{R}_{\text{VII-39}}$ se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio a heterocyklylthio

a $\text{R}_{\text{VII-40}}$ se vybere ze skupiny sestávající z haloalkyly, haloalkenyly, haloalkynyly, haloaryly, haloheteroaryly, haloheterocyklyly, cykloalkyly, cykloalkenyly, skupiny heterocyklylalkoxy, heterocyklylalkenoxi, heterocyklylalkynoxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heteroarylthio a heterocyklylthio;

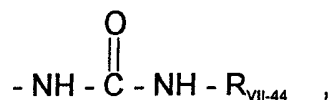


kde $\text{R}_{\text{VII-41}}$ je heterocyklylidenyl;

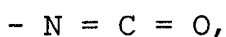
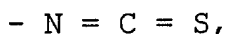
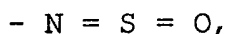


kde $\text{R}_{\text{VII-42}}$ se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkyly, alkenyly, alkynyly, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

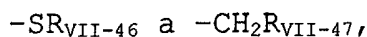
a R_{VII-43} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, cykloalkylu, cykloalkenylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, haloarylu, haloheteroarylu a haloheterocyklylu;



kde R_{VII-44} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu;



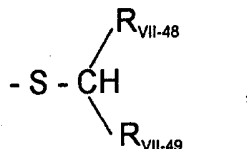
kde R_{VII-45} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, haloarylu, haloheteroarylu, haloheterocyklylu, cykloalkylalkylu, cykloalkenylalkylu, aralkylu, heteroarylalkylu, heterocyklylalkylu, cykloalkylalkenylu, cykloalkenylalkenylu, aralkenylu, heteroarylalkenylu, heterocyklylalkenylu, alkylthioalkylu, alkenylthioalkylu, alkynylthioalkylu, arylthioalkylu, heteroarylthioalkylu, heterocyklylthioalkylu, alkylthioalkenylu, alkenylthioalkenylu, alkynylthioalkenylu, arylthioalkenylu, heteroarylthioalkenylu, heterocyklylthioalkenylu, aminokarbonylalkylu, aminokarbonylalkenylu, aminokarbonylalkynylu, aminokarbonylarylu, aminokarbonylheteroarylu a aminokarbonylheterocyklylu;



kde R_{VII-46} se vybere ze skupiny sestávající z alkylu,

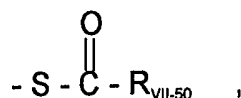
alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

a R_{VII-47} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu; a

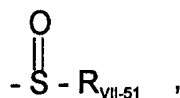


kde R_{VII-48} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu

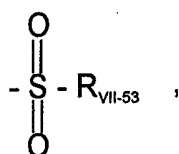
a R_{VII-49} se vybere ze skupiny sestávající ze skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyklyloxy, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, haloheteroaryl a haloheterocyklyl;



kde R_{VII-50} se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu, cykloalkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, skupiny alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, heteroaryloxy a heterocyklyloxy;



kde R_{VII-51} se vybere ze skupiny sestávající z alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, haloalkylu, haloalkenylu, haloalkynylu, haloaryl, haloheteroarylu a haloheterocyklylu; a



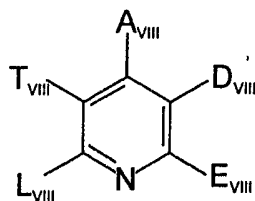
kde R_{VII-53} se vybere ze skupiny sestávající z alkylu,

alkenylu, alkynylu, arylu, heteroarylu a heterocyklylu,

s výhradou, že když se R_{VII-5} vybere ze skupiny sestávající z heterocyklylalkylu a heterocyklylalkenylu, je heterocyklylová skupina odpovídajícího heterocyklylalkylu nebo heterocyklylalkenylu jiná než δ -lakton

a s výhradou, že když R_{VII-4} je aryl, heteroaryl nebo heterocyklyl a jeden z R_{VII-2} a R_{VII-6} je trifluormethyl, potom ten druhý z R_{VII-2} a R_{VII-6} je difluormethyl.

(8) ze substituovaného pyridinu se vzorcem VIII:



Vzorec VIII

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru nebo stereoisomeru,

kde

A_{VIII} znamená aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který je volitelně až trojnásobně, stejně nebo rozdílně, substituovaný pomocí halogenu, skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu nebo alkoxy, z nichž každý obsahuje až sedm atomů uhlíku, nebo pomocí skupiny podle vzorce



R_{VIII-1} a R_{VIII-2} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

D_{VIII} znamená nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi

atomy uhlíku, který je substituovaný skupinou hydroxy,

E_{VIII} a L_{VIII} jsou buď stejné nebo rozdílné a znamenají nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku, nebo znamenají cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku, nebo

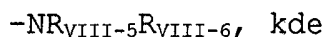
E_{VIII} má výše zmíněný význam

a L_{VIII} v tomto případě znamená aryl s šesti až deseti atomy uhlíku, který je volitelně až trojnásobně substituovaný, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu, skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkyly, acylu nebo alkoxyly, z nichž každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo pomocí skupiny podle vzorce



R_{VIII-3} a R_{VIII-4} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} , nebo

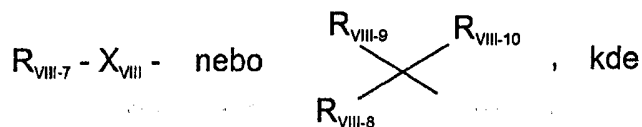
E_{VIII} znamená nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku nebo znamená aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který je volitelně až trojnásobně substituovaný, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu, skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkyly, acylu nebo alkoxyly, kde každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo pomocí skupiny podle vzorce



R_{VIII-5} a R_{VIII-6} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} ,

a L_{VIII} v tomto případě znamená nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu alkoxy až s osmi atomy uhlíku nebo skupinu cykloalkyloxy se třemi až osmi atomy uhlíku,

T_{VIII} znamená zbytek se vzorcem



R_{VIII-7} a R_{VIII-8} jsou stejné nebo rozdílné a označují cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo označují pěti až sedmičlennou aromatickou, volitelně benzo-kondenzovanou, heterocyklickou sloučeninu až se třemi heteroatomy ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík, která je volitelně až trojnásobně substituovaná, stejně nebo rozdílně, pomocí skupiny trifluormethyl, trifluormethoxy, halo, hydroxy, karbonyl, pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu, skupiny alkoxy nebo alkoxykarbonyl, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo pomocí skupiny fenyl, fenyloxy nebo thiofenyl, které mohou být zase substituované halogenem, trifluormethylem nebo trifluormethoxylem a/nebo jsou kruhy substituované skupinou se vzorcem



R_{VIII-11} a R_{VIII-12} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2},

X_{VIII} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec, každý se dvěma až deseti atomy uhlíku, který je volitelně až dvakrát substituovaný skupinou hydroxy,

R_{VIII-9} označuje vodík

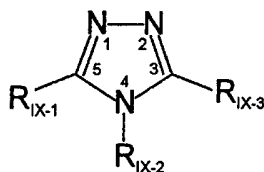
a R_{VIII-10} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, merkpto, trifluormethoxy, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu alkoxy až s pěti atomy uhlíku nebo zbytek se vzorcem



$R_{VIII-13}$ a $R_{VIII-14}$ jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{VIII-1} a R_{VIII-2} , nebo

R_{VIII-9} a $R_{VIII-10}$ společně s atomem uhlíku tvoří karbonylovou skupinu;

(9) ze substituovaného 1,2,4-triazolu se vzorcem IX:



Vzorec IX

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli či tautomeru,

kde R_{IX-1} se vybere z vyššího alkyly, vyššího alkenylu, vyššího alkynylu, arylu, aralkylu, aryloxyalkylu, alkoxyalkylu, alkylthioalkylu, arylthioalkylu a cykloalkylalkylu,

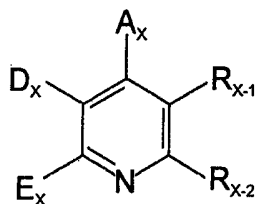
kde R_{IX-2} se vybere z arylu, heteroarylu, cykloalkylu a cykloalkenylu, kde

R_{IX-2} se v pozici vhodné pro substituci volitelně substituuje jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými z alkyly, haloalkylu, skupiny alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxy, halo, aryloxy, aralkyloxy, aryl, aralkyl, aminosulfonyl, amino, monoalkylamino a dialkylamino

a kde R_{IX-3} se vybere ze skupiny hydrido, -SH a halo,

v výhradou, že R_{IX-2} nemůže být fenyl nebo 4-methylfenyl, když R_{IX-1} je vyšší alkyl a když R_{IX-3} je -SH;

(10) z hetero-tetrahydrochinolinu se vzorcem X:



Vzorec X

a farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru či stereoisomeru nebo *N*-oxidu uvedené sloučeniny,

kde

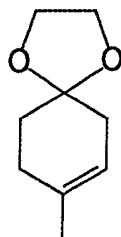
A_X zastupuje cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo pěti až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený, volitelně benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh obsahující až do tří heteroatomů ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, který v případě nasyceného heterocyklického kruhu se váže na dusíkovou funkční skupinu, volitelně ji přemostňuje, a ve kterém výše uvedené aromatické systémy jsou až pětinaásobně volitelně substituované stejnými nebo rozličnými substituenty ve formě halogenu, skupiny nitro, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu, acylu, hydroxyalkylu nebo alkoxylu, z nichž každý obsahuje až sedm atomů uhlíku nebo ve formě skupiny podle vzorce $-NR_{X-3}R_{X-4}$,

kde

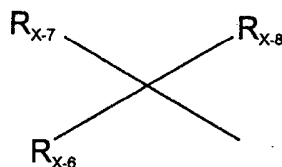
R_{X-3} a R_{X-4} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

nebo

A_X zastupuje zbytek se vzorcem



D_x zastupuje aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný fenylem, skupinou nitro, halo, trifluormethyl nebo trifluormethoxy nebo zastupuje zbytek podle vzorce $R_{X-5}-L_X-$,



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

R_{X-5} , R_{X-6} a R_{X-9} vzájemně nezávisle označují cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku nebo aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo pěti až sedmičlenný aromatický, volitelně benzo-kondenzovaný, nasycený či nenasycený, mono-, bi- nebo tricyklický heterocyklický kruh obsahující až do čtyř heteroatomů ze skupiny sestávající ze síry, dusíku a/nebo kyslíku, kde jsou kruhy volitelně substituované, v případě aromatických kruhů obsahujících dusík s využitím dusíkové funkce, až pěti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karbonyl, trifluormethoxy, nerozvětveného nebo rozvětveného acylu, alkylu, skupiny alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy nebo alkoxykarbonyl, z nichž každá obsahuje až šest atomů uhlíku, ve formě arylu nebo arylu substituovaného trifluormethylem, z nichž každý má šest až deset atomů uhlíku, nebo ve formě volitelně benzo-kondenzovaného aromatického pěti až sedmičlenného heterocyklického kruhu

až se třemi heteroatomy ze skupiny sestávající ze síry, dusíku a/nebo kyslíku, a/nebo substituovaný skupinou se vzorcem $-OR_{X-10}$, $-SR_{X-11}$, $-SO_2R_{X-12}$ nebo $-NR_{X-13}R_{X-14}$,

kde

R_{X-10} , R_{X-11} a R_{X-12} vzájemně nezávisle označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který je opět substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, halogenu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku,

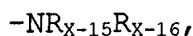
R_{X-13} a R_{X-14} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam R_{X-3} a R_{X-4} nebo

R_{X-5} a/nebo R_{X-6} označují zbytek podle vzorce



R_{X-7} označuje vodík nebo halogen

a R_{X-8} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluoromethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkoxy nebo alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo zbytek podle vzorce



kde

R_{X-15} a R_{X-16} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam R_{X-3} a R_{X-4}

nebo

R_{X-7} a R_{X-8} společně tvoří zbytek vzorce $=O$ nebo $=NR_{X-17}$,

kde

R_{X-17} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl, alkoxy nebo acyl až se šesti atomy uhlíku,

L_x označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový nebo alkenylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku, které jsou volitelně substituované až dvěma skupinami hydroxy,

T_x a X_x jsou stejné nebo rozdílné a označují nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku nebo

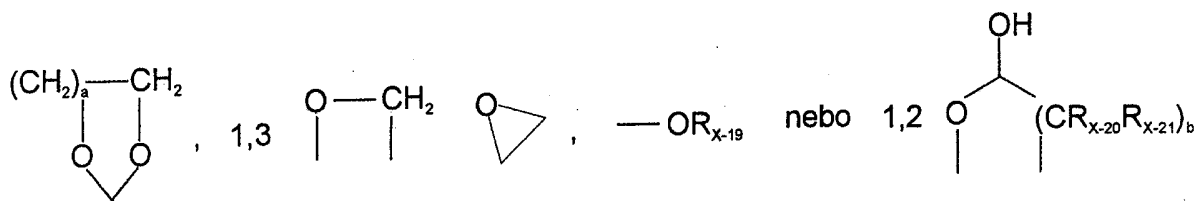
T_x nebo X_x označuje vazbu,

V_x zastupuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $-NR_{x-18}$, kde

R_{x-18} označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo fenyl,

E_x zastupuje cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který je volitelně substituovaný cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku nebo hydroxylem nebo zastupuje fenyl, který je volitelně substituovaný halogenem nebo trifluormethylem,

R_{x-1} a R_{x-2} společně tvoří nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový řetězec až se sedmi atomy uhlíku, který musí být substituovaný karbonylovou skupinou a/nebo zbytkem se vzorcem



kde a a b jsou stejné nebo rozdílné a označují číslo rovnající se 1, 2 nebo 3,

R_{x-19} označuje vodík, cykloalkyl se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený silylalkyl až s osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, které jsou volitelně substituované

hydroxylem, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinou alkoxy až se šesti atomy uhlíku nebo fenylem, který by mohl být zase substituovaný halogenem, skupinou nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo fenylem či tetrazolem substituovaným fenylem, a alkyl volitelně substituovaným skupinou vzorce $-OR_{X-22}$, kde

R_{X-22} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený acyl až se čtyřmi atomy uhlíku nebo benzyl,
nebo

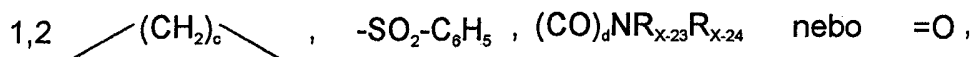
R_{X-19} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl až s dvaceti atomy uhlíku nebo benzoyl, který je volitelně substituovaný halogenem, trifluormethylem, skupinou nitro nebo trifluormethoxy nebo označuje nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu fluoracyl až s osmi atomy uhlíku a devíti atomy fluoru,

R_{X-20} a R_{X-21} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku

nebo

R_{X-20} a R_{X-21} společně tvoří tři až šestičlenný karbocyklický kruh a vytvořené karbocyklické kruhy jsou volitelně substituované, volitelně také zdvojeně, až se šesti stejnými nebo rozdílnými substituenty ve formě trifluormethylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxyl, nitro, azido, kyano, cykloalkyl nebo cykloalkoxy, každá se třemi až sedmi uhlíkovými atomy, pomocí nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy nebo alkylthio, každá až se šesti atomy uhlíku nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku, který je zase substituovaný až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty pomocí skupiny hydroxy, benzyloxy, trifluormethyl, benzoyl, nerozvětvené či rozvětvené skupiny

alkoxy, oxyacyl nebo karbonyl, každá až se čtyřmi atomy uhlíku a/nebo fenylu, který může být opět substituovaný halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy se volitelně substituují, také zdvojeně, až pěti identickými nebo rozdílnými substituenty ve formě fenylu, benzoylu, thiofenylu nebo sulfonylbenzylu, které se zase volitelně substituují halogenem, trifluormethylem, skupinou trifluormethoxy nebo nitro a/nebo se volitelně substituují zbytkem se vzorcem

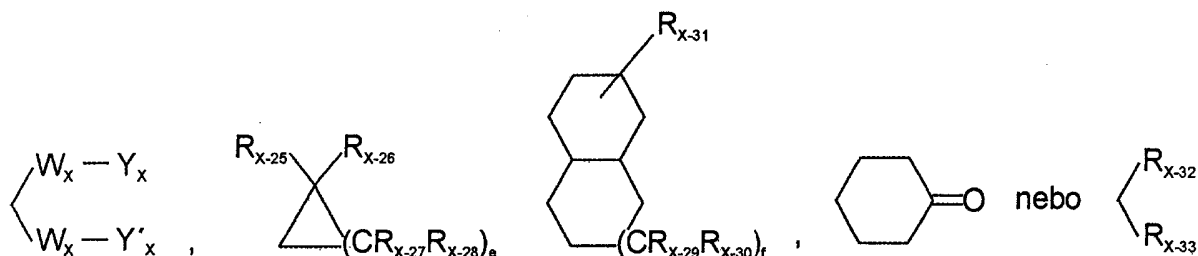


kde

c označuje číslo rovnající se 1, 2, 3 nebo 4,

d označuje číslo rovnající se 0 nebo 1,

R_{x-23} a R_{x-24} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, benzyl nebo fenyl, který se volitelně substituuje až dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty pomocí halogenu, trifluormethylu, skupiny kyano, fenyl nebo nitro a/nebo vytvořené karbocyklické kruhy se volitelně substituují spiro-vázaným zbytkem se vzorcem



kde

W_x označuje buď atom kyslíku nebo síry,

Y_x a Y'_x spolu tvoří dvou až šestičlenný nerozvětvený či

rozvětvený alkylenový řetězec,

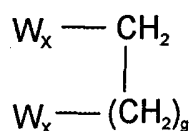
e označuje číslo rovnající se 1,2,3,4,5,6 nebo 7,

f označuje číslo rovnající se 1 nebo 2,

R_{X-25}, R_{X-26}, R_{X-27}, R_{X-28}, R_{X-29}, R_{X-30} a R_{X-31} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, trifluormethyl, fenyl, halogen nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl nebo alkoxy, každý až se šesti atomy uhlíku nebo

R_{X-25} a R_{X-26} nebo R_{X-27} a R_{X-28} společně vytváří nerozvětvený či rozvětvený alkylový řetězec až se šesti atomy uhlíku nebo

R_{X-25} a R_{X-26} nebo R_{X-27} a R_{X-28} každý společně vytváří zbytek podle vzorce



kde

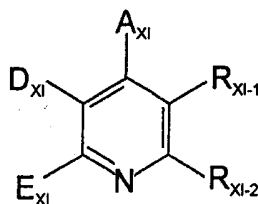
W_x má výše uvedený význam,

g označuje číslo rovnající se 1,2,3,4,5,6 nebo 7,

R_{X-32} a R_{X-33} společně tvoří tři až sedmičlenný heterocyklus, který obsahuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu se vzorcem -SO, -SO₂ nebo -NR_{X-34}, kde

R_{X-34} označuje vodík, fenyl, benzyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se čtyřmi atomy uhlíku;

(11) ze substituovaného tetrahydronaftalenu nebo analogické sloučenin se vzorcem XI:



Vzorec XI

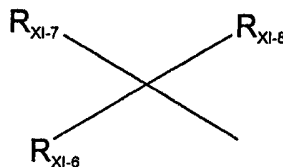
nebo jejich stereoisomer, stereoisomerní směs či sůl, kde

A_{XI} značí cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo značí aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo značí pěti až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený, eventuálně benzo-kondenzovaný heterocyklický kruh až se čtyřmi heteroatomy z řady síra, dusík a/nebo kyslík, kde výše zmíněné arylové a heterocyklické kruhové systémy jsou až pětinasobně substituované, stejně nebo rozdílně, skupinou kyano, halo, nitro, karboxy, hydroxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkyl, acyl, hydroxyalkyl, alkylthio, alkoxykarbonyl, oxyalkoxykarbonyl nebo alkoxy, každá až se sedmi atomy uhlíku nebo skupinou se vzorcem $-NR_{XI-3}R_{XI-4}$,

kde

R_{XI-3} a R_{XI-4} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

D_{XI} značí zbytek vzorce $R_{XI-5}-L_{XI}-$,



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

R_{XI-5} , R_{XI-6} a R_{XI-9} vzájemně nezávisle označují cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku nebo označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo označují pěti až sedmičlenný

aromatický, eventuálně benzo-kondenzovaný, nasycený či nenasycený, mono-, bi- nebo tricyklický heterocyklus až se čtyřmi heteroatomy ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík, kde se kruhy eventuálně stejně nebo rozdílně substituují, v případě kruhů obsahujících dusík také na dusíkové funkční skupině, až pětinasobně pomocí halogenu, trifluormethylu, skupiny nitro, hydroxy, kyano, karboxy, trifluormethoxy, nerozvětveného nebo rozvětveného acylu, alkylu, skupiny alkylthio, alkylalkoxy, alkoxy nebo alkoxykarbonyl, každá až se šesti atomy uhlíku, pomocí arylu nebo arylu substituovaného trifluormethylem, každý se šesti až deseti atomy uhlíku, nebo pomocí eventuálně benzo-kondenzovaného aromatického pěti až sedmičlenného heterocyklického kruhu až se třemi heteroatomy ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík, a/nebo jsou substituované skupinou vzorce $-OR_{XI-10}$, $-SR_{XI-11}$, $-SO_2R_{XI-12}$ nebo $-NR_{XI-13}R_{XI-14}$, kde

R_{XI-10} , R_{XI-11} a R_{XI-12} na sobě vzájemně nezávisle označují aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který samotný se substituuje až dvěma stejnými nebo rozličnými substituenty pomocí fenylu, halogenu nebo nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku,

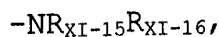
R_{XI-13} a R_{XI-14} jsou stejné nebo rozdílné a mají výše uvedený význam pro R_{XI-3} a R_{XI-4} nebo

R_{XI-5} a/nebo R_{XI-6} označují zbytek se vzorcem



R_{XI-7} označuje vodík, halogen nebo methyl

a R_{XI-8} označuje vodík, halogen, skupinu azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkoxy nebo alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



kde

$\text{R}_{\text{XI}-15}$ a $\text{R}_{\text{XI}-16}$ jsou stejné nebo rozdílné a mají význam uvedený výše pro $\text{R}_{\text{XI}-3}$ a $\text{R}_{\text{XI}-4}$,

nebo

$\text{R}_{\text{XI}-7}$ a $\text{R}_{\text{XI}-8}$ společně tvoří skupinu vzorce $=\text{O}$ nebo $=\text{NR}_{\text{XI}-17}$,

kde

$\text{R}_{\text{XI}-17}$ označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl, alkoxy nebo acyl, každý až se šesti atomy uhlíku,

L_{XI} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový nebo alkenylenový řetězec, každý až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně substituuje až dvojnásobně skupinou hydroxy,

T_{XI} a X_{XI} jsou stejné nebo rozdílné a označují nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec až s osmi atomy uhlíku

nebo

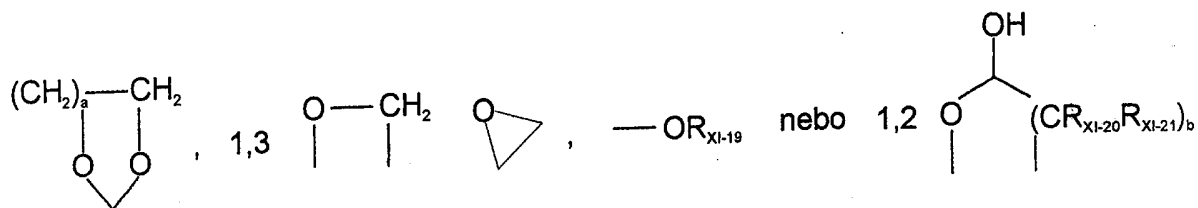
T_{XI} a X_{XI} označují vazbu,

V_{XI} značí atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $-\text{NR}_{\text{XI}-18}$, kde

$\text{R}_{\text{XI}-18}$ označuje vodík nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo fenyl,

E_{XI} značí cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo značí nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně substituuje cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku nebo hydroxylem nebo zastupuje fenyl, který se eventuálně substituuje halogenem nebo trifluormethylem,

$\text{R}_{\text{XI}-1}$ a $\text{R}_{\text{XI}-2}$ společně tvoří nerozvětvený nebo rozvětvený alkylenový řetězec až se sedmi atomy uhlíku, který se musí substituovat karbonylovou skupinou a/nebo skupinou vzorce



kde

a a b jsou stejné nebo rozdílné a označují číslo 1, 2 nebo 3,

R_{XI-19} označuje atom vodíku, cykloalkyl se třemi až sedmi atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený silylalkyl až s osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně substituuje hydroxylem, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinou alkoxy až se šesti atomy uhlíku nebo fenylem, který samotný lze substituovat halogenem, skupinou nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo fenylem substituovaným fenylem nebo tetrazolem, a alkyl se eventuálně substituuje skupinou vzorce $-OR_{XI-22}$, kde

R_{XI-22} označuje nerozvětvený nebo rozvětvený acyl až se čtyřmi atomy uhlíku nebo benzyl,

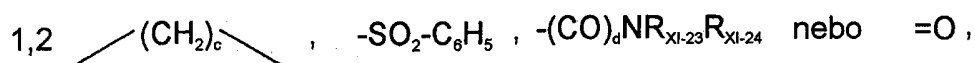
nebo

R_{XI-19} označuje nerozvětvený či rozvětvený acyl až s dvaceti atomy uhlíku nebo benzoyl, který se eventuálně substituuje halogenem, trifluormethylem, skupinou nitro nebo trifluormethoxy nebo označuje nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu fluoracyl až s osmi atomy uhlíku a devíti atomy fluoru,

R_{XI-20} a R_{XI-21} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku nebo

R_{XI-20} a R_{XI-21} společně tvoří tři až šestičlenný karbocyklus a, eventuálně také zdvojeně, alkylenový

řetězec vytvořený pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} , který se eventuálně až šestinásobně substituuje, stejně nebo rozdílně, pomocí trifluormethylu, skupiny hydroxy, nitril, halo, karboxy, nitro, azido, kyano, cykloalkyl nebo cykloalkyloxy, každá se třemi až sedmi atomy uhlíku, pomocí nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkoxykarbonyl, alkoxy nebo alkoxythio, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkylu až se šesti atomy uhlíku, který samotný se až dvojnásobně substituuje, stejně nebo rozdílně, skupinou hydroxy, benzyloxy, trifluormethyl, benzoyl, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinou alkoxy, oxyacyl nebo karboxy, každá až se čtyřmi atomy uhlíku a/nebo fenylem, který samotný lze substituovat halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy a/nebo alkylenový řetězec vytvořený pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} je substituovaný, také zdvojeně, eventuálně až pětinasobně, stejně nebo rozdílně, pomocí skupiny fenyl, benzoyl, thiofenyl nebo sulfobenzyl, které samotné se eventuálně substituují halogenem, trifluormethylem, skupinou trifluormethoxy nebo nitro a/nebo alkylenový řetězec vytvořený pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} se eventuálně substituuje skupinou se vzorcem



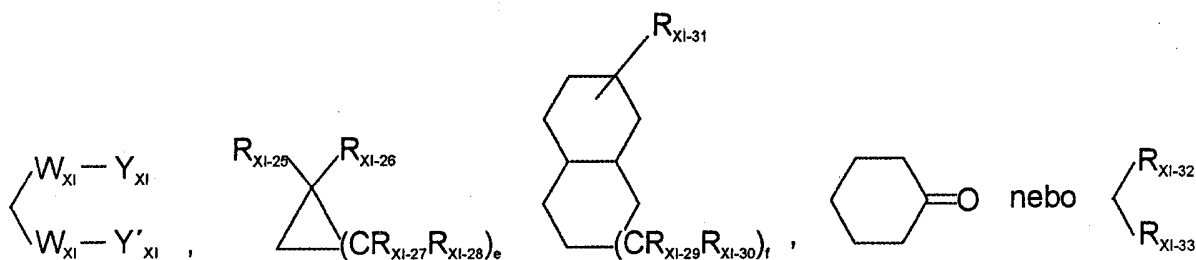
kde

c označuje číslo 1, 2, 3 nebo 4,

d označuje číslo 0 nebo 1,

R_{XI-23} a R_{XI-24} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, cykloalkyl se třemi až šesti atomy uhlíku, nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku, benzyl nebo fenyl, který je eventuálně až dvojnásobně substituovaný, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu, trifluormethylu, skupiny kyano, fenyl nebo nitro a/nebo alkylenový řetězec

vytvořený pomocí R_{XI-1} a R_{XI-2} se eventuálně substituuje spiro-spojeným zbytkem vzorce



kde

W_{XI} označuje buď atom kyslíku nebo síry,

Y_{XI} a Y'_{XI} spolu tvoří dvou až šestičlenný nerozvětvený či rozvětvený alkylenový řetězec,

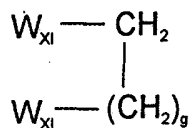
e označuje číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

f označuje číslo 1 nebo 2,

R_{XI-25} , R_{XI-26} , R_{XI-27} , R_{XI-28} , R_{XI-29} , R_{XI-30} a R_{XI-31} jsou stejné nebo rozdílné a označují vodík, trifluormethyl, fenyl, halogen nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl nebo alkoxy, každý až se šesti atomy uhlíku, nebo

dvojice R_{XI-25} a R_{XI-26} nebo R_{XI-27} a R_{XI-28} společně vytvářejí nerozvětvený či rozvětvený alkylový řetězec až se šesti atomy uhlíku nebo

dvojice R_{XI-25} a R_{XI-26} nebo R_{XI-27} a R_{XI-28} společně vytvářejí zbytek se vzorcem



kde

W_{XI} má výše uvedený význam,

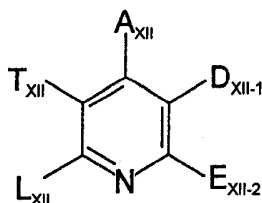
g označuje číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7,

R_{XI-32} a R_{XI-33} společně tvoří tří až sedmičlenný heterocyklus, který obsahuje atom kyslíku nebo síry nebo

skupinu se vzorcem SO , SO_2 nebo $-\text{NR}_{\text{XI}-34}$, kde

$\text{R}_{\text{XI}-34}$ označuje vodík, fenyl, benzyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se čtyřmi atomy uhlíku;

(12) z 2-aryl-substituovaného pyridinu se vzorcem XII:



Vzorec XII

nebo farmaceuticky přijatelných solí, enantiomerů nebo stereoisomerů uvedených sloučenin,

kde

A_{XII} a E_{XII} jsou stejné nebo rozdílné a značí aryl se šesti až deseti atomy uhlíku, který se eventuálně až pětinasobně substituuje, stejně nebo rozdílně, pomocí halogenu, skupiny hydroxy, trifluormethyl, trifluor-methoxy, nitro nebo pomocí nerozvětvené či rozvětvené skupiny alkyl, acyl, hydroxyalkyl nebo alkoxy, každá až se sedmi atomy uhlíku nebo pomocí skupiny se vzorcem

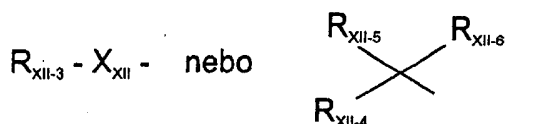
$-\text{NR}_{\text{XII}-1}\text{R}_{\text{XII}-2}$, kde

$\text{R}_{\text{XII}-1}$ a $\text{R}_{\text{XII}-2}$ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, fenyl nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až se šesti atomy uhlíku,

D_{XII} značí nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se substituuje skupinou hydroxy,

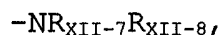
L_{XII} značí cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo nerozvětvený či rozvětvený alkyl až s osmi atomy uhlíku, který se eventuálně substituuje cykloalkylem se třemi až osmi atomy uhlíku nebo skupinou hydroxy,

T_{XII} značí zbytek se vzorcem



kde

R_{XII-3} a R_{XII-4} jsou stejné nebo rozdílné a znamenají cykloalkyl se třemi až osmi atomy uhlíku nebo aryl se šesti až deseti atomy uhlíku nebo znamenají pěti až sedmičlenný aromatický, eventuálně benzo-kondenzovaný, heterocyklus až se třemi heteroatomy ze skupiny síra, dusík a/nebo kyslík, které se eventuálně, stejně nebo rozdílně, až trojnásobně substituují pomocí skupiny trifluormethyl, trifluormethoxy, halo, hydroxy, karboxy, nitro, pomocí nerozvětveného či rozvětveného alkyly, acylu, skupiny alkoxy nebo alkoxykarbonyl, každá až se šesti atomy uhlíku, nebo pomocí skupiny fenyl, fenoxý nebo fenylthio, které samotné lze substituovat halogenem, trifluormethylem nebo skupinou trifluormethoxy, a/nebo kde se kruhy eventuálně substituují pomocí skupiny se vzorcem



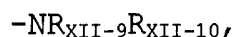
kde

R_{XII-7} a R_{XII-8} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} ,

X_{XII} je nerozvětvený nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec, každý se dvěma až deseti atomy uhlíku, eventuálně až dvojnásobně substituovaný skupinou hydroxy nebo halogenem,

R_{XII-5} značí vodík

a R_{XII-6} znamená vodík, halogen, skupinu merkaptó, azido, trifluormethyl, hydroxy, trifluormethoxy, nerozvětvenou či rozvětvenou skupinu alkoxy až s pěti atomy uhlíku nebo zbytek se vzorcem



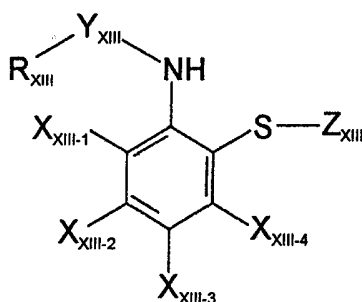
kde

R_{XII-9} a R_{XII-10} jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam, jako výše uvedené skupiny R_{XII-1} a R_{XII-2} ,

nebo

R_{XII-5} a R_{XII-6} společně s atomem uhlíku tvoří karbonylovou skupinu;

(13) ze sloučenin se vzorcem XIII:



Vzorec XIII

nebo farmaceuticky přijatelné soli, enantiomeru, stereoisomeru, hydrátu nebo solvátu zmíněných sloučenin, kde

R_{XIII} je nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl s jedním až deseti atomy uhlíku, nerozvětvený nebo rozvětvený alkenyl se dvěma až deseti atomy uhlíku, halogenovaný nižší alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, cykloalkyl se třemi až deseti atomy uhlíku, který může být substituovaný, cykloalkenyl s pěti až osmi atomy uhlíku, který může být substituovaný, cykloalkyl se třemi až deseti atomy uhlíku spojený s alkylem s jedním až deseti atomy uhlíku, který může být substituovaný, aryl, který může být substituovaný, aralkyl, který může být substituovaný, nebo pěti či šestičlenná heterocyklická skupina s jedním až třemi atomy dusíku, atomy kyslíku nebo atomy síry, která může být substituována,

X_{XIII-1} , X_{XIII-2} , X_{XIII-3} , X_{XIII-4} mohou být stejné nebo

rozdílné a jsou atom vodíku, atom halogenu, nižší alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, halogenovaný nižší alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, nižší alkoxy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupina kyano, skupina nitro, acyl nebo aryl,

Y_{XIII} je $-CO-$ nebo $-SO_2-$

a Z_{XIII} je atom vodíku anebo chránicí skupina merkapto.

9. Kompozice, jak se definuje v nároku 8, vyznačující se tím, že uvedený inhibitor CETP se vybere z:

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-dichlor-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-dinitro-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(2,6-pyridin-4-ylmethyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-7-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

isopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-

- benzyl)-ethoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- 2,2,2-trifluor-ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- propylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- terc-butylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluor-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- methylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] (3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-(1-butyryl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-4-yl)-karbamové,
- methylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] (3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-(1-butyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-4-yl)-karbamové,
- hydrochloridu methylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] (3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-[1-(2-ethyl-butyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-4-yl]-karbamové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-7-trifluor-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-7-chlor-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-

- benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-chlor-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2,6,7-trimethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6,7-diethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-ethyl-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-cyklopenta[*g*]chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [6*R*,8*S*] 8-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-1*H*-2-thia-5-aza-cyklopenta[*b*]naftalen-5-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [6*R*,8*S*] 8-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*g*]chinolin-5-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-3,4,6,8-tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*g*]chinolin-1-karboxylové,
- propylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-

- benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-benzo[*g*]chinolin-1-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [7*R*,9*S*] 9-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-7-methyl-1,2,3,7,8,9-hexahydro-6-aza-cyklopenta[*a*]naftalen-6-karboxylové,
- ethylesteru kyseliny [6*S*,8*R*] 6-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-8-methyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-9-aza-cyklopenta[*a*]naftalen-9-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-chlor-2-cyklopropyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 2-cyklopropyl-4-[(3,5-dichlorbenzyl)-methoxykarbonyl-amino]-6-trifluor-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- terc-butylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*R*,4*R*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-

trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
isopropylesteru kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluor-
methyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-
6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-
karboxylové,

2-hydroxy-ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-tri-
fluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-
trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-
benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-
trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-
benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluor-
methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

propylesteru kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-
benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-cyklopropyl-6-
trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

propylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-
benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluor-
methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

isopropylesteru kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluor-
methyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluor-
methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

propylesteru kyseliny [2S,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-
benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-
3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

terc-butylesteru kyseliny [2S,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-tri-
fluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluor-
methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,

isopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-
trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluor-

- methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-ureido]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
propylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
isopropylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
ethylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

- ethylesteru kyseliny [2*S*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-formyl-amino]-2-cyklopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-formyl-amino]-2-methyl-6-trifluor-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- isopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluor-methyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- 2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluor-methylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-onu,
- 2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluor-methylbenzoyl)-7,8-dihydro-6*H*-chinolin-5-onu,
- [2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethyl-fenyl)-methanonu,
- [5-(*terc*-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylfenyl)-methanonu,
- 5-(*terc*-butyldimethylsilanyloxy)-2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylfenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolinu,
- 2-cyklopentyl-4-(4-fluorfenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-fenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-5-olu,
- dimethylesteru kyseliny 5,5-dithiobis[2-difluormethyl-4-(2-methylpropyl)-6-trifluormethyl]-3-pyridin-karboxylové],
- 2,4-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2-fluorfenyl)-5-tridecyl-3*H*-1,2,4-triazol-

- 3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2-methylfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(3-chlorfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2-methoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(3-methylfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 4-cyklohexyl-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(3-pyridyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2-ethoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2,6-dimethylfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(4-fenoksyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 4-(2-chlorfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(4-methoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-trifluormethylfenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(3-fluorfenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 4-(3-chlor-4-methylfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-

- triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2-methylthiofenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 4-(4-benzyloxyfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2-naftyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-5-tridecyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(1-naftyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(3-methylthiofenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(4-methylthiofenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2,5-dimethoxyfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(2-methoxy-5-chlorfenyl)-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 4-(4-aminosulfonylfenyl)-2,4-dihydro-5-tridecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-5-dodecyl-4-(3-methoxyfenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-5-tetradecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-4-(3-methoxyfenyl)-5-undecyl-3H-1,2,4-triazol-3-thionu,
- 2,4-dihydro-(4-methoxyfenyl)-5-pentadecyl-3H-1,2,4-

- triazol-3-thionu,
- 2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolinu,
- 2-cyklopentyl-3-[fluor-(4-trifluormethylfenyl)methyl]-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolinu,
- 2-cyklopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(trifluormethylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolinu,
- 4,6-bis-(p-fluorfenyl)-2-isopropyl-3-[(p-trifluormethylfenyl)-(fluor)-methyl]-5-(1-hydroxyethyl)pyridinu,
- 2,4-bis-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluormethylfenyl)-fluormethyl]-3-(hydroxymethyl)pyridinu,
- 2,4-bis-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluormethylfenyl)vinyl]-3-(hydroxymethyl)pyridinu,
- N,N'*-(dithiodi-2,1-fenylene)bis[2,2-dimethyl-propanamidu],
- N,N'*-(dithiodi-2,1-fenylene)bis[1-methyl-cyklohexan-karboxamidu],
- N,N'*-(dithiodi-2,1-fenylene)bis[1-(3-methylbutyl)-cyklopentankarboxamidu],
- N,N'*-(dithiodi-2,1-fenylene)bis[1-(3-methylbutyl)-cyklohexankarboxamidu],
- N,N'*-(dithiodi-2,1-fenylene)bis[1-(2-ethylbutyl)-cyklohexankarboxamidu],
- N,N'*-(dithiodi-2,1-fenylene)bis-tricyklo[3.3.1.^{13,7}]dekan-1-karboxamidu,
- 2-methyl-, *S*-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl] esteru kyseliny propanthiové,
- 2,2-dimethyl-, *S*-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl] esteru kyseliny propanthiové
- a *S*-[2-[[[1-(2-ethylbutyl)cyklohexyl]karbonyl]amino]fenyl]

esteru kyseliny ethanthiové.

10. Kompozice vyznačující se tím, že obsahuje:
- sloučeninu, kterou je ethylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, nebo sloučeninu, kterou je isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové, nebo sloučeninu, kterou je isopropylester kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,
- spolurozpouštědlo,
- povrchově aktivní látku s vysokým HLB,
- povrchově aktivní látku s nízkým HLB
- a volitelně stravitelný olej.
11. Kompozice podle nároku 10 vyznačující se tím, že
- uvedené spolurozpouštědlo zahrnuje triacetin nebo ethyl-laktát,
- uvedená povrchově aktivní látka s vysokým HLB zahrnuje polysorbát 80 nebo polyethylenový hydrogenovaný ricínový olej,
- uvedená povrchově aktivní látka s nízkým HLB zahrnuje směs mono- a diglyceridů kyseliny kaprinové a kaprylové,
- uvedený stravitelný olej zahrnuje triglycerid se středním řetězcem, kde každý ze tří v něm obsažených uhlovodíkových řetězců má šest až dvanáct uhlíkových atomů.
12. Kompozice podle nároku 11 vyznačující se tím, že podle hmotnosti obsahuje:

- 5-25 % uvedeného inhibitoru CETP,
10-25 % uvedeného stravitelného oleje,
20-35 % uvedeného spolurozpouštědla,
10-35 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB a
10-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB.
13. Kompozice podle nároku 10 vyznačující se tím, že podle hmotnosti obsahuje:
- 8-12 % ethylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
10-20 % uvedeného stravitelného oleje,
25-35 % uvedeného spolurozpouštědla, kterým je triacetin,
10-30 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB, kterou je polysorbát 80 a
15-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB.
14. Kompozice podle nároku 10 vyznačující se tím, že podle hmotnosti obsahuje:
- 8-25 % isopropylesteru kyseliny [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxykarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-karboxylové,
10-25 % stravitelného oleje,
20-35 % uvedeného spolurozpouštědla, které zahrnuje triacetin,
10-30 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB, která zahrnuje polysorbát 80 a
15-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB, která zahrnuje směs mono- a diglyceridů se střední délkou řetězce.

15. Kompozice podle nároku 10 vyznačující se tím, že podle hmotnosti obsahuje:

8-12 % isopropylesteru kyseliny [2*R*,4*S*] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-karboxylové,

10-20 % uvedeného stravitelného oleje,

25-35 % uvedeného spolurozpouštědla, které zahrnuje triacetin,

10-30 % uvedené povrchově aktivní látky s vysokým HLB, která zahrnuje polyethylenový (40) hydrogenovaný ricínový olej,

15-35 % uvedené povrchově aktivní látky s nízkým HLB, která zahrnuje směs mono- a diglyceridů se střední délkou řetězce.