

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480029003.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月15日

[11] 公开号 CN 1863511A

[22] 申请日 2004.7.21

[21] 申请号 200480029003.2

[30] 优先权

[32] 2003.8.4 [33] US [31] 60/492,407

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002457 2004.7.21

[87] 国际公布 WO2005/011634 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.4

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 威廉·J·库拉托洛

德韦恩·T·弗里森

史蒂文·C·萨顿

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

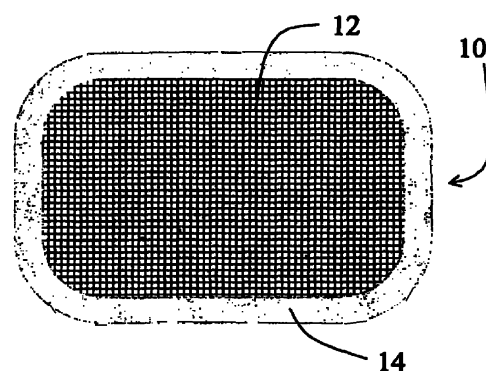
权利要求书 2 页 说明书 170 页 附图 5 页

[54] 发明名称

提供控制释放的胆固醇酯转移蛋白抑制剂以及立即释放的 HMG - CoA 还原酶抑制剂的剂型

[57] 摘要

一种剂型，包括溶解度改善形式的胆固醇酯转移蛋白抑制剂以及 HMG - CoA 还原酶抑制剂，其中该剂型提供 HMG - CoA 还原酶抑制剂的立即释放以及胆固醇酯转移蛋白抑制剂的控制释放。



1. 一种剂型，包括：

- (a)溶解度改善形式的胆固醇酯转移蛋白抑制剂，以及
- (b)HMG-CoA 还原酶抑制剂；

其中所述的剂型提供所述的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放以及所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂的控制释放。

2. 权利要求 1 的剂型，其中所述的剂型为缓释剂型，在对含水使用环境给药该剂型后 2 小时或更长的时间，体内或体外释放 70 wt%所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂。

3. 权利要求 1 的剂型，其中在对体内使用环境给药后，所述的剂型提供下述至少之一：

- (i)在至少 12 小时内抑制至少 50%的血浆胆固醇酯转移蛋白；
- (ii)最大血药浓度小于或等于立即释放剂型提供的最大血药浓度的 80%，所述立即释放剂型包含等量的溶解度改善形式的胆固醇酯转移蛋白抑制剂；
- (iii)给药 8 周后，平均 HDL 胆固醇水平为给药之前水平的至少约 1.2-倍；以及
- (iv)给药 8 周后，平均 LDL 胆固醇水平小于或等于 90%给药之前的水平。

4. 权利要求 3 的剂型，其中，在对体内使用环境给药后，所述的剂型提供下述至少之二：

- (i)在至少 12 小时内，抑制至少 50%的血浆胆固醇酯转移蛋白；
- (ii)最大血药浓度小于或等于立即释放剂型提供的最大血药浓度的 80%，所述立即释放剂型包含等量的溶解度改善形式的胆固醇酯转移蛋白抑制剂；
- (iii)给药 8 周后，平均 HDL 胆固醇水平为给药之前水平的至少约 1.2-倍；以及
- (iv)给药 8 周后，平均 LDL 胆固醇水平小于或等于 90%给药之前的水平。

5. 权利要求 1-4 任一项的剂型，其中所述的剂型包括含所述的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放组合物。

6. 权利要求 1 的剂型，其中所述的剂型包括试剂盒。

7. 权利要求 1-6 中任一项的剂型，其中所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂选自式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI、式 XVII、式 XVIII 和式 XIX 的化合物。

8. 权利要求 1-6 中任一项的剂型，其中所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂为 torcetrapib。

9. 权利要求 1-6 中任一项的剂型，其中所述的 HMG-CoA 还原酶抑制剂选自氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀、rivastatin、美伐他汀、velostatin、康帕丁、达伐他汀、fluindostatin、罗苏伐他汀、pitivastatin、二氢康帕丁以及其可药用形式。

10. 权利要求 1-6 中任一项的剂型，其中所述的 HMG-CoA 还原酶抑制剂选自阿伐他汀、阿伐他汀的环内酯形式、所述的化合物的 2-羟基、3-羟基或 4-羟基衍生物，以及其可药用盐。

11. 权利要求 10 的剂型，其中所述的 HMG-CoA 还原酶抑制剂为阿伐他汀半钙三水合物。

12. 权利要求 1~6 中任一项的剂型，包括 torcetrapib 和阿伐他汀，或其可药用形式。

13. 权利要求 12 的剂型，其中在对体内使用环境给药后，所述的剂型在约 12 小时或更长的时间内提供约 70ng/mL 或更高的 torcetrapib 的血浆浓度。

14. 权利要求 1-13 中任一项的剂型，其中所述的溶解度改善形式为固体无定型分散体，所述的固体无定型分散体包括所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂以及聚合物。

15. 权利要求 1-13 中任一项的剂型，其中所述的溶解度改善形式选自包括所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂的脂质载体、包括吸附到基质上的低溶解度药物的固体吸附物、纳米颗粒、在交联聚合物中的药物吸附物、纳米悬浮液、过冷形式、药物/环糊精药物形式、软凝胶形式、自乳化形式、三相药物形式、结晶高度可溶形式、高能结晶形式、水合物或溶剂合物结晶形式、无定型形式，所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂以及增溶剂的混合物，以及溶解在液体中的所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂的溶液。

提供控制释放的胆固醇酯转移蛋白抑制剂以及 立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的剂型

发明背景

本发明涉及一种剂型，包括(1)溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及(2)HMG-CoA 还原酶抑制剂，其中所述的剂型提供 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放以及 CETP 抑制剂的控制释放。

已经知道 3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶，一种催化细胞内胆固醇合成的重要的酶)的抑制剂将导致血液胆固醇水平下降，尤其是低密度脂蛋白形式的胆固醇(LDL-C)。因此，HMG-CoA 还原酶抑制剂被认为是潜在的降胆固醇药或降血脂药。

CETP 抑制剂是另一类能够调节血液胆固醇水平的化合物，如通过升高高-密度脂蛋白(HDL)胆固醇并降低低-密度脂蛋白(LDL)胆固醇。期望利用 CETP 抑制剂降低一些血浆脂质水平，如 LDL-胆固醇和甘油三酯并提高一些其他血浆脂质水平，包括 HDL-胆固醇，并相应地治疗受低水平的 HDL 胆固醇和/或高水平的 LDL-胆固醇和甘油三酯影响的疾病，如在一些哺乳动物(即，那些在其血浆中具有 CETP 的动物)包括人中的动脉硬化症以及心血管疾病。

已经公知 CETP 抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂的联合疗法可用来治疗升高的 LDL 胆固醇和低的 HDL 胆固醇水平。例如，WO02/13797A2 涉及胆固醇酯转移蛋白抑制剂和阿伐他汀的药用组合。该申请公开了化合物可一般性地分开或与可药用载体、溶媒或稀释剂一起给药。化合物可以任何常规的口服、肠胃外或透皮剂型单独地或一起给药。联用可以控制释放剂型，如缓慢释放或快速释放剂型进行给药。对于口服给药，剂型可采取溶液、悬浮液、片剂、药丸、胶囊、散剂等形式。

DeNinno 等的美国专利 6,310,075B1，涉及 CETP 抑制剂、包含所述抑制剂的药物组合物以及所述抑制剂的用途。DeNinno 等公开了包括 CETP 抑制剂以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂的药用联用组合物。DeNinno 公开了该发

明的化合物可以药物的组合物的形式给药，所述的药物组合物包括至少一种的化合物，以及可药用溶媒、稀释剂或载体。对于口服给药，药物组合物能呈溶液、悬浮液、片剂、药丸、胶囊、散剂等的形式。类似地，DeNinno 等的美国专利 6,197,786B1 公开了包括 CETP 抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂的药物组合物。

美国专利 6,462,091B1 公开了针对心血管适应症的 CETP 抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂的药物组合物。药物组合物包括那些适于口服、直肠、局部、含服，以及肠胃外给药的形式。该申请公开了口服给药的固体剂型，包括胶囊、片剂、药丸、散剂、凝胶帽和颗粒。

Schmeck 等的美国专利 5,932,587，公开了另一类 CETP 抑制剂。Schmeck 等公开了 CETP 抑制剂可与一些 HMG-CoA 还原酶抑制剂如他汀类包括阿伐他汀联合用药。

CETP 抑制剂，尤其是那些具有高结合活性的，通常是疏水性的，具有极低的水中溶解度并按照常规的方式给药的时候具有低的口服生物利用度。所述的化合物已经证实难以配制得到高生物利用度的口服给药的形式。因此，CETP 抑制剂必须进行制剂以能够提供良好的生物利用度。这些制剂通常称为“溶解度-改善”的形式。增加 CETP 抑制剂的生物利用度的一种方法是形成药物以及增浓性聚合物的固体无定型分散体。参见，例如，共同转让的、在审的美国专利申请号 2002/010325A1 以及美国专利申请号 10/066,091，其公开这里引入作为参考。增加 CETP 抑制剂的生物利用度的另外一种方法将化合物配制在脂质载体中。参见共同转让的、在审的美国专利申请号 10/175,643，其公开这里引入作为参考。增加 CETP 抑制剂的生物利用度的其他的方法包括将 CETP 抑制剂吸附到多孔的基质上(参见共同转让的 PCT 申请号 WO03/00238A1)，并用增浓性聚合物提供稳定的无定型形式的 CETP 抑制剂(参见共同转让的 PCT 申请号 WO03/00294A1)。

设计溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的剂型面临其他的挑战。使用溶解度改善形式的 CETP 抑制剂通常增加的剂型，例如片剂或胶囊的大小。口服剂型为易于吞咽的大小非常重要，尤其是对老年患者。还优选的是每次服药的剂型数目少，优选地一个单位，因为许多患者服用多种药物。此外，给药方便很重要，即，每天一次或每天两次，因为服用多种药物的患者难

以记住在一天何时服何种药物。此外，一些药物如 CETP 抑制剂有利地与膳食一起服用，以及优选地将每天的服药次数降低至最低，以简化与膳食一起服用的要求。

上述参考显示了存在发现递送 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 CETP 抑制剂组合的安全有效的方法的持续需求。

发明概述

本发明提供了一种剂型，包括(1)溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及(2)HMG-CoA 还原酶抑制剂，其中该剂型提供立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂以及控制释放的 CETP 抑制剂。

立即释放广义地是指在导入到使用环境后在 1 小时或更短的时间内释放至少 70 wt%的最初存在于剂型中的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂可通过制药领域公知的任何方式实现，包括立即释放包衣、立即释放层，以及立即释放多颗粒(multiparticulate)或颗粒。

控制释放广义地是指以慢于立即释放的速率释放 CETP 抑制剂。控制释放包括 CETP 抑制剂的缓释和迟滞一段时间之后的缓释。CETP 抑制剂的控制释放可通过制药领域公知的任何方式实现，包括使用基质控释装置、渗透控释装置，以及多颗粒控释装置。用于 CETP 抑制剂控制释放的装置更详细地公开在共同转让的、共同待审的 2003 年 1 月 23 日提交的美国专利申请号 10/349,600 中，标题为“胆固醇酯转移蛋白抑制剂的控制释放药用剂型”，其公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中，在这里描述的剂型以优选的速率释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂以及 CETP 抑制剂。

在一个实施方案中，CETP 抑制剂为基质控释装置的形式。HMG-CoA 还原酶抑制剂为在基质控释装置周围的立即释放包衣的形式，或为与基质控释装置结合的立即释放层的形式。

在另一种实施方案中，CETP 抑制剂为渗透控释装置的形式。渗透控释装置包括(1)片芯，包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及渗透剂，以及(2)所述的片芯周围的非-溶解的、非-溶蚀的包衣。HMG-CoA 还原酶抑制剂为环绕在渗透控释装置周围的立即释放包衣的形式。

在另一种实施方案中，剂型包括三-层片剂，包括(1)包括 CETP 抑制剂的组合物；(2)包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的组合物，(3)在(1)和(2)之间的夹心的可膨胀-层组合物，以及(4)在(1)、(2)以及(3)周围的水可渗透包衣，其中(1)设计用于 CETP 抑制剂的控制释放并且(2)设计用于 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放。

在另一种实施方案中，剂型包括许多包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的控释多颗粒或颗粒，以及许多包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放多颗粒或颗粒。

在另一种实施方案中，剂型包括胶囊，所述的胶囊包括包括 CETP 抑制剂的控释装置，装置选自基质控释装置、渗透控释装置，以及控释多颗粒。胶囊还包括含 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放的组合物。

在另一种实施方案中，该剂型包括一种试剂盒，包括至少两种分开的组合物：(1)一种包含控释装置，包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂，以及(2)一种包含立即释放形式的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。该试剂盒包括用于包含分开的组合物的装置。

在另一方面，本发明的剂型可用来治疗通过给药 CETP 抑制剂以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗的任何病症，如在共同转让的、在审的美国专利申请号 2002/0035125A1 中公开的那些疾病，其公开这里引入作为参考。

在结合附图考虑了本发明的下述描述之后，本发明的前述以及其他的目的、特征以及优点将更易于理解。

附图简述

图 1-7 为本发明剂型的示例性实施方案的横截面的示意性附图。

优选实施方案的具体描述

本发明提供一种剂型，包括(1)溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及(2)HMG-CoA 还原酶抑制剂，其中所述的剂型提供立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂以及控制释放的 CETP 抑制剂。这里使用的“立即释放”指在导入到使用环境后在 1 小时或更短的时间内释放至少 70 wt%的最初存在于剂型中的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。“控制释放”指 CETP 抑制剂以慢于立即释

放的速率释放。具体的实施方案可为缓释口服剂型的形式，或者替代性地，为延迟释放剂型的形式，或替代性地，显示缓释和延迟释放特征组合的口服剂型形式。术语“控制”为“缓释”和“延迟”的总称。因此，“控制释放”包括 CETP 抑制剂的缓释以及迟滞一段时间之后的缓释。缓释的特征包括以 0 级、1 级、混合级或其他的动力学形式释放 CETP 抑制剂的剂型。

"使用环境"可指体内流体如 GI 道、皮下、鼻内、口腔、鞘内、眼睛、耳内、皮下空腔、阴道、动脉和静脉血管、肺部通道或动物如哺乳动物并尤其是人的肌肉内组织，或体外环境的测试溶液，如磷酸缓冲盐(PBS)、不带酶的模拟的肠缓冲液(SIN)，或模拟的禁食十二指肠(MFD)溶液。合适的 PBS 溶液为下述水溶液：包括 20 mM 磷酸钠(Na_2HPO_4)、47 mM 磷酸钾(KH_2PO_4)、87 mM NaCl，以及 0.2 mM KCl，用 NaOH 调节为 pH 6.5。合适的 SIN 溶液为调节至 pH 7.4 的 50 mM KH_2PO_4 。合适的 MFD 溶液为同样的 PBS 溶液，其中还存在 7.3 mM 牛(磺)胆酸钠和 1.4 mM 的 1-棕榈酰基-2-油基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱。

对使用环境"给药"指，当体内使用环境为 GI 道的时候，通过食入或吞咽递送或其他方式以递送药物。本领域的普通技术人员将理解对其他的体内使用环境“给药”指利用本领域中已知的方法使使用环境与本发明的组合物接触。参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition(2000)。其中使用环境为体外的时候，“给药”指将剂型放置或递送到体外测试溶媒中。

释放速率、合适的剂型、CETP 抑制剂、溶解度改善形式，以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂在下面更详细地讨论。

释放速率

本发明的剂型提供(1)立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂以及(2)控释释放的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂。如前所述，立即释放指在导入到使用环境后在 1 小时或更短的时间内释放至少 70wt%的最初存在于剂型中的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶抑制剂从剂型中释放的速率用将剂型对使用环境给药后 1 小时释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂占最初存在于剂型中的百分比表示。如果在将剂型对使用环境给药后 1 小时，剂型

已经释放至少 70wt%的最初存在于剂型中的 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 则该剂型在本发明的范围内。优选地, 在将剂型对使用环境给药后 1 小时, 剂型已经释放至少 80wt%, 以及更优选地, 在 1 小时释放至少 90wt%。

本发明的剂型提供控制释放的 CETP 抑制剂, 指剂型以慢于立即释放的速率释放 CETP 抑制剂。从本发明的剂型释放 CETP 抑制剂可用在将剂型导入到使用环境至 70%的 CETP 抑制剂保持在剂型的时间之间的持续时间表示。CETP 抑制剂释放速率的描述被下述事实复杂化了: 所述的剂型在很少或没有释放发生可具有初始的迟滞时间, 以及可以以 0 级、1 级、混合级或其他的动力学形式释放 CETP 抑制剂。为了避免混乱, 我们以在将剂型导入到使用环境至 70%的 CETP 抑制剂离开在剂型的时间之间的持续时间来表示释放速率。该描述适用于所有的释放 CETP 抑制剂的剂型, 不管释放百分比-时间曲线的形态并且包含缓释剂型以及初始迟滞时间之后显示缓释的剂型。因此, CETP 抑制剂的“控制释放”指在对使用环境导入 1 小时后, 剂型释放小于 70wt%的最初存在于剂型中的 CETP 抑制剂。“缓释”指在对使用环境给药后, 其中随时间缓慢释放 CETP 抑制剂的剂型。在导入到使用环境后任何 1 小时的时间释放 70wt%的最初存在于剂型中的 CETP 抑制剂的剂型, 不被认为是缓释剂型。

因此, 释放 70wt%的最初存在于剂型中的 CETP 抑制剂的时间大于约 1 小时。在一种实施方案中, 释放 70%的最初存在于剂型中的 CETP 抑制剂的时间为至少约 2 小时, 优选地至少约 3 小时, 更优选地至少约 4 小时。

但是, CETP 抑制剂从剂型的释放不应该太慢。因此, 还优选的释放 70%的最初存在于剂型中的 CETP 抑制剂的时间为约 24 小时或更短, 更优选地约 20 小时或更短, 以及最优选地约 18 小时或更短。

CETP 抑制剂从剂型的释放也可用一段时间内每小时释放 CETP 抑制剂的平均速率来表示, 定义为在一段时间内释放的剂型中的 wt% CETP 抑制剂除以时间内持续的时间(小时)。例如, 如果 16 小时后, 剂型释放 70wt%最初存在于剂型中的 CETP 抑制剂, 释放 CETP 抑制剂的平均速率为 4.4wt%/小时(70wt%/16 小时)。尽管释放的平均速率可利用在导入到使用环境的任何时间段进行计算, 通常使用的时间为释放 70wt%的最初存在于剂型中的 CETP 抑制剂所需要的时间。

因此,本发明的剂型具有 CETP 抑制剂平均释放速率小于约 70wt%/小时。优选地,本发明的剂型以约 35wt%/小时或更小,更优选地约 23wt%/小时或更小,以及甚至更优选地约 17.5wt%/小时或更小的平均速率释放 CETP 抑制剂。还优选地本发明的剂型以约 2.9wt%/小时或更高,优选地约 3.5wt%/小时或更高,更优选地约 3.9wt%/小时或更高的平均速率释放 CETP 抑制剂。

本发明的剂型提供相对于立即释放对照剂型的控制释放的 CETP 抑制剂,立即释放对照剂型由等量的同样的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂组成,配制成用于重构的口服散剂。在一种实施方案中,当使用环境是哺乳动物的 GI 道的时候,剂型提供给药后达到哺乳动物中最大血浓度(Tmax)的时间长于立即释放对照剂型。优选地,血中 Tmax 至少约 1.25-倍长于立即释放对照剂型,优选地至少约 1.5-倍长,以及更优选地至少约 2-倍长。此外,血中最大药物浓度(Cmax)小于或等于 80%,以及可小于或等于 65%,或甚至小于或等于 50%的立即释放对照剂型提供的 Cmax。Tmax 和 Cmax 可在给食或禁食下比较,并且剂型在给食或禁食中至少一种情形下满足上述标准,以及优选地在两种情形下都满足。

在另一方面,本发明的剂型提供了控制释放的 CETP 抑制剂,口服给药后,引起一或更多种下述效果:(a)约 50%或更高,优选地约 70%或更高,更优选地约 80%或更高,甚至更优选地约 90%或更高的血浆 CETP,在约 12 小时或更长,优选地约 16 小时或更长;更优选地约 24 小时或更长的时间内;(b)相对于提供立即释放的等量的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的剂型,平均血浆 Cmax 下降 20%或更多;(c)给药 8 周后,HDL 胆固醇水平的平均增加约 20%或更高;以及(d)给药 8 周后,LDL 胆固醇水平平均下降约 10%或更高。换言之,所述的剂型,在对体内使用环境给药后,提供下述至少之一:(i)在至少 12 小时的时间至少 50%抑制血浆胆固醇酯转移蛋白;(ii)最大血药浓度小于或等于 80%的提供立即释放的等量溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的剂型提供的最大血药浓度;(iii)给药 8 周后,平均 HDL 胆固醇水平为给药之前得到的至少约 1.2-倍;以及(iv)给药 8 周后,平均 LDL 胆固醇水平为小于或等于约 90%给药之前的。

优选的实施方案显示上述两种效果。更优选的实施方案显示 3 和 4 种上

述效果。

本发明剂型可对进食或禁食的人患者给药。优选的在进食状态给药。

优选的 CETP 抑制剂剂量和从本发明的剂型的 CETP 抑制剂释放速率可利用针对单个 CETP 抑制剂的药代动力学(PK)模型确定,或利用对本领域的普通技术人员熟悉的临床实验(即,在人对象或患者)确定。PK 模型也可用来预测多种 CETP 抑制剂剂量的 C_{max} 以及释放速率,以确定相对于等量的立即释放剂型下降 20%或更多的 C_{max} 的剂量和释放速率。

在一方面,当 CETP 抑制剂为[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯(已知也为 torcetrapib)的时候,本发明的剂型,口服给药后,引起一或多种下述效果:(a)torcetrapib 的血浆浓度超过约 70 ng/ml,优选地约 110 ng/ml,更优选地约 160 ng/ml,甚至更优选地约 325 ng/ml,在约 12 小时或更长的时间,优选地 16 小时或更长,更优选地约 24 小时或更长的时间范围内;(b)约 50%或更高,优选地约 70%或更高,更优选地约 80%或更高,甚至更优选地约 90%或更高地抑制血浆 CETP,在约 12 小时或更长,优选地约 16 小时或更长,更优选地约 24 小时或更长的时间;以及(c)相对于提供立即释放的等量的溶解度改善形式的 torcetrapib 剂型,平均血浆 C_{max} 下降 20%或更多;(d)给药 8 周后,HDL 胆固醇水平平均增加约 20%或更高;以及(e)给药 8 周后,LDL 胆固醇水平平均下降约 10%或更高。

优选的实施方案显示两种上述效果。更优选的实施方案显示三种或更多种上述效果。

本发明的包括 torcetrapib 的剂型可对进食或禁食的人患者给药。优选的在进食状态给药。

本发明的剂型最多每天给药两次("BID"),优选地每天一次("QD")。该方面的实现取决于 CETP 抑制剂剂量以及 CETP 抑制剂从剂型中的释放速率。

CETP 抑制剂的期望的释放性质的细节更详细地公开在共同转让的、共同在审的美国专利申请号 10/349,600 中,2003 年 1 月 23 日提交,标题"胆固醇酯转移蛋白抑制剂地控制释放药用剂型",其公开这里引入作为参考。

体外测试可用来确定剂型是否提供本发明范围内的释放性质。体外

测试是本领域中公知的。体外测试设计用来模拟体内的剂型行为。一个例子为所谓的"直接"测试,其中剂型被放置在搅拌的 USP 2 型 dissoette 瓶中,该瓶包含保持在 37°C 的 900 mL 的溶出溶媒,如模拟胃环境的缓冲溶液(10 mM HCl, 100 mM NaCl, pH 2.0, 261 mOsm/kg)或前面描述的 PBS 或 MFD 溶液。本领域的普通技术人员将理解在这些测试中,溶出溶媒不需要充当剂型中药物的接受器。对渗透剂型而言尤其如此,其中未溶解的药物从渗透剂型中挤压出的速率基本上不受溶出溶媒中溶解的药物的影响。但是,对于以溶解的状态体送药物的剂型,优选地选择溶出溶媒,其中溶媒中的药物溶解度乘以溶媒的容积超过给药的药物的总量;即,溶媒应当充当药物的接收器。"接收器(sink)"指溶出的溶媒的组成以及容积足够,以使与剂型中相等的单独的药物量将溶解到溶出溶媒中。优选地,溶出溶媒的组成和体积足够,相当于至少约 2-倍的剂型药物量将溶解在溶出溶媒中。在绝大多数情形下,CETP 抑制剂在水性溶媒中非常不溶,表面活性剂,如月桂基硫酸钠或其他的赋形剂可加入到溶出溶媒中以增加药物的溶解度并保证溶出溶媒充当药物的接收器。将剂型放置在溶出溶媒中,并且溶媒利用桨以旋转速率 50rpm 进行搅拌。当剂型为片剂、胶囊或其他的固体剂型的时候,剂型可金属丝支持物中以保持剂型离开烧瓶的底部,以使其所有的表面都暴露于溶出溶媒。利用带有自动接受溶液替换的 VanKel VK8000 自动取样 dissoette 在一段时间间隔取样溶出溶媒的样品。然后利用利用高效液相色谱(HPLC),通过比较样品的 UV 吸收与药物标准的吸收,测定溶出溶媒中溶解的药物浓度。从溶出溶媒中的药物浓度以及溶媒的体积,然后计算出溶媒中溶解的药物量,考虑最初存在于剂型中的药物的量,该值用来计算从剂型释放的药物的实际量。

本发明的剂型也可利用"残留测试"进行评价,利用下述步骤进行。将许多剂型各自放置在分离的搅拌的 USP 型 2 dissoette 烧瓶中,包含在 37°C 的 900 mL 的模拟的胃或肠环境缓冲溶液。在一段给定的时间间隔后,将剂型从烧瓶中移出,释放的物质从剂型的表面去除,并且将剂型对半切开并放置在 100 mL 的下述的回收溶液中。对于第一个 2 小时,将剂型在 25 mL 丙酮或其他的适于溶解剂型上任何包衣的溶剂中搅拌。接着,加入 125 mL 的甲醇并继续在环境温度下搅拌过夜以溶解残留在剂型中的药物。取出约 2

mL 的回收溶液并离心，并将 250 mL 的上清液加入到 HPLC 管中并用 750 mL 甲醇稀释。然后利用 HPLC 分析残留的药物。从最初存在于剂型中的药物总量减去在剂型中残留的药物量得到在各个时间间隔的释放量。

或者，体内测试可用来判断剂型是否提供本发明范围内的药物释放性质。但是，由于体内步骤固有的困难以及复杂性，优选地体外步骤用来评价剂型，即使最终的使用环境通常为人的 GI 道。如上描述的体外测试预期接近体内行为，并且满足这里描述的体外释放速率的剂型都在本发明的范围之内。将剂型对一组受试对象如人给药，并且药物释放和药物吸收通过下述途径监测：(1)定期抽取血液并测量药物的血清或血浆浓度，或(2)在其从肛门排出以后测量残留在剂型中的药物量(残留药物)或(3)(1)和(2)二者。在第二种方法中，残留药物通过下述方法测定：在从受试对象的肛门排出后回收剂型，并利用上述针对体外残留测试的相同的步骤测量残留在剂型中的药物。在初始剂型中的药物量以及残留药物量之间的差值为在口腔-至肛门通过期间的释放的药物量的度量。该测试使用受限，由于其只提供提供单一的药物释放时间点，但是可用来证实体外和体内释放之间的相关性。

在一种体内监测药物释放和吸收的方法中，血清或血浆药物浓度沿着纵坐标(y-轴)对血液取样时间沿着横坐标(x-轴)作图。然后可利用常规的分析分析数据以确定药物释放速率，如 Wagner-Nelson 或 Loo-Riegelman 分析。还可参见 Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics"(ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., 1986)。这种方式的数据处理得到表观的体内药物释放曲线。

剂型

本发明的剂型提供了溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的控释释放以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放。由于数种原因，CETP 抑制剂的控释是需要的。常常需要一种在给药后降低血浆中最大的 CETP 抑制剂浓度 (C_{max})但仍然提供良好的生物利用度的方法，以降低不期望的副作用，相对于包含等量的 CETP 抑制剂的立即释放剂型。此外，重要的是方便给药 CETP 抑制剂，即每天一次(QD)或每天两次(BID)，因为服用多种药物的患

者难以记住在一天的何时服用何种药物。此外，一些药物如 CETP 抑制剂与膳食一起服用是有利的，并且优选将每天服用药物的次数降低到最低，以简化药物与膳食一起服用的要求。

提供控制释放的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂可为制药领域公知的以受控的方式递送药物的任何装置或一组装置。控释指缓慢地释放溶解度改善形式的 CETP 抑制剂至使用环境中。溶解度改善形式的 CETP 抑制剂可以悬浮液的形式递送到使用环境中，即，许多小颗粒，小颗粒包括使药物以受控的速率溶解在使用环境中的控释装置。示例性的控释装置包括基质控释装置、渗透控释装置，以及多颗粒控释装置。控释装置自身会或不会溶解。

立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂也是期望的。许多 HMG-CoA 还原酶抑制剂的半衰期为 20 小时或更长。立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂可利用制药领域公知的任何方式实现。示例性的方法包括立即释放包衣、立即释放层、立即释放多颗粒或颗粒，以及立即释放片剂、胶囊，或药丸。立即释放组合物可包括单独的 HMG-CoA 还原酶抑制剂或与赋形剂或其他的物质混合以辅助剂型的形成。

本发明包括任何剂型，组合 CETP 抑制剂的控释装置以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放装置。所述的装置可按照要求组合以实现这里公开的期望的释放特性。控释装置、立即释放装置，以及示例性的本发明的剂型在下面讨论。

控释装置

用于提供溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的控制释放的装置可为制药领域公知的以受控的方式递送药物的任何装置或一组装置。示例性的装置包括溶蚀的(erodible)以及非-溶蚀的基质控释装置、渗透控释装置，以及多颗粒控释装置。

基质控制释放装置

在一个实施方案中，溶解度改善形式的 CETP 抑制剂掺入到溶蚀的或非-溶蚀的聚合物基质控制释放装置中。溶蚀的基质指水性-溶蚀的或水-可膨

胀或水性-可溶，以在纯水中溶蚀的或可膨胀或可溶解而言，或需要存在酸或碱以离子化聚合物基质足以引起溶蚀或溶出。当与含水使用环境接触的时候，溶蚀的聚合物基质吸收水并形成水性-膨胀的凝胶或"基质"，捕获溶解度改善形式的 CETP 抑制剂。水-膨胀的基质逐渐地溶蚀、膨胀、分解或溶解在使用环境中，从而控制 CETP 抑制剂的释放至使用环境中。所述的装置的实例更完全公开在共同转让的待审的美国专利申请号 09/495,059 中，2000 年 1 月 31 日提交，其要求 1999 年 2 月 10 日提交的临时专利申请号 60/119,400 的优先权，其相关的公开这里引入作为参考。

其中掺入溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的溶蚀的聚合物基质可一般地描述为一组赋形剂，形成后与溶解度改善形式混合，当与含水使用环境接触后吸收水并形成捕获药物形式的水-膨胀的凝胶或"基质"。药物释放可利用多种机理发生：基质可从溶解度改善形式的药物的粒子(particle)或颗粒(granule)周围分解或溶解；或药物可溶解在吸收的水性溶液中并从装置的片剂、珠粒(bead)或颗粒扩散。这种水-膨胀的基质的关键成分为水-可膨胀、溶蚀的，或可溶聚合物，其可一般性地描述为 osmopolymer、水凝胶或水-可膨胀聚合物。所述地聚合物可为线性的、支链的，或交联的。其可为均聚物或共聚物。尽管其可为衍生自乙烯基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、尿烷、酯及氧化物单体的合成聚合物，其最优选地为天然存在的聚合物如多糖或蛋白的衍生物。

所述的物质包括天然存在的多糖如壳多糖、壳聚糖、葡聚糖和支链淀粉；gum agar、阿拉伯胶、梧桐胶、豆角胶、西黄蓍胶、角叉菜胶、印度树胶、瓜尔胶、黄胞胶和硬葡聚糖；淀粉如糊精和麦芽糊精；亲水胶体如胶质；磷脂如卵磷脂；藻酸盐如藻酸铵、藻酸钠、钾或钙、丙二醇 藻酸酯；明胶；collagen；以及纤维素。“纤维素的”指纤维素聚合物，通过将糖重复单元上的至少部分羟基与化合物反应进行修饰以形成酯-连接的或醚连接的取代基。例如，纤维素的乙基纤维素具有连接至糖重复单元的醚连接的乙基取代基，而纤维素的纤维素乙酸酯具有酯连接的乙酸基取代基。

优选的一类用于溶蚀的基质的纤维素包括水性-可溶和水性-溶蚀的纤维素如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧基甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟基乙基纤维素(HEC)、羟基丙基纤维素(HPC)、纤维素乙酸酯(CA)

、纤维素丙酸酯(CP)、纤维素丁酸酯(CB)、纤维素乙酸酯丁酸酯(CAB)、CAP、CAT、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羟基丙基甲基纤维素乙酸酯苯三酸酯 (HPMCAT), 以及乙基羟基乙基纤维素(EHEC)。特别优选的一类纤维素包括各种级别的低粘度(MW 小于或等于 50,000 道尔顿)和高粘度(MW 大于 50,000 道尔顿)的 HPMC。商业提供的低粘度 HPMC 聚合物包括 Dow METHOCEL 系列 E5、E15LV、E50LV 和 K100LY, 尽管高粘度 HPMC 聚合物包括 E4MCR、E10MCR、K4M、K15M 和 K100M; 该组中尤其优选为 METHOCEL(商标)的 K 系列。其他的商业提供的 HPMC 的类型包括 Shin Etsu METOLOSE 90SH 系列。

尽管溶蚀的基质物质的主要的作用在于控制溶解度改善形式的 CETP 抑制剂释放到使用环境中的速率, 本发明者已经发现基质物质的选择具有对装置获得的最大浓度以及维持高药物浓度巨大的影响。在一种实施方案中, 基质物质为如下定义的增浓性聚合物。

可用作溶蚀的基质物质的其他的物质包括, 但不限于, 支链淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙烯基乙酸酯、甘油脂肪酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey)以及其他的丙烯酸衍生物如丁基甲基丙烯酸酯、甲基甲基丙烯酸酯、乙基甲基丙烯酸酯、乙基丙烯酸酯、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯, 以及(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯氯化物的均聚物以及共聚物。

溶蚀的基质聚合物可包含多种的相同类型的制药领域中公知的添加剂和赋形剂, 包括 osmopolymer、osmagens、溶解度-提高或-阻滞剂以及促进稳定性或装置加工的赋形剂。

或者, 本发明的组合物可利用非-溶蚀的基质装置给药或掺入到非-溶蚀的基质装置中。在这种装置中, 溶解度改善形式的 CETP 抑制剂分布在惰性的基质中。通过惰性基质的扩散释放药物。适于惰性基质的物质的实例包括不可溶塑料制品, 如甲基丙烯酸酯-甲基甲基丙烯酸酯共聚物、聚氯乙烯以及聚乙烯; 亲水聚合物, 如乙基纤维素、纤维素乙酸酯, 以及交联的聚乙烯基吡咯烷酮(已知也为 crospovidone); 以及脂肪化合物, 如巴西棕榈蜡、微晶蜡, 以及甘油三酯。所述的装置还描述在 Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 第 20 版(2000)中。

基质控制释放装置可按照下述方法制备：一起混合溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及其他的赋形剂，以及并且然后将混合物形成片剂、锭、丸剂，或利用压制力形成的其他的装置。所述的压制装置可利用用于制备药用装置中的多种压制器械中的任何一种形成。实例包括单-冲冲床、旋转片剂冲床，以及多层旋转片剂冲床，所有这些都是本领域中公知的。参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2000。压制的装置可为任何形状，包括圆、卵形、椭圆形、圆柱，或三角形。压制装置的上和下表面可为平面、球形、凹面，或凸起。

当利用压制形成的时候，装置优选地具有至少 5 千克力(Kp)/cm² 的"强度"，以及更优选地至少 7 Kp/cm²。这里，"强度"为破碎力，已知也为破裂由物质形成的片剂的"硬度"，从垂直于片剂的最大横截面分开片剂需要的力。破裂力可利用 Schleuniger 片剂硬度测量器 Model 6D 测量。达到该强度的需要的压制力取决于的片剂的大小，但通常大于约 5 kP/cm²。脆性为装置抗表面磨损的公知的量度，测量在将装置置于标准的搅动步骤之后的重量损失。脆性值为 0.8 ~ 1.0% 为能接受的上限。装置具有大于 5 kP/cm² 的强度通常非常硬，具有的脆性小于 0.5%，

形成基质控释装置的其他的方法是制药领域中公知的。参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2000。

渗透控制释放装置

或者，溶解度改善形式的 CETP 抑制剂可掺入到渗透控制释放装置中。所述的装置具有至少两个成分：(a)包含渗透剂以及溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的片芯；以及(b)片芯周围的水可渗透、不-溶解以及不-侵蚀的包衣，包衣控制水从含水使用环境流入片芯以引起药物释放，通过挤出部分或所有的片芯至使用环境中。包含在该装置的片芯中渗透剂可为水性-可膨胀亲水聚合物或其可为 osmogen，已知也为 osmagent。包衣优选地聚合物的、水性-可渗透，以及具有至少一个递送口。所述装置的实例更完全地公开在共同转让的待审的在 2000 年 1 月 31 日提交地美国专利申请号 09/495,061 中，其要求 1999 年 2 月 10 日提交的临时专利申请号 60/119,406 的优先权，

其相关的公开这里引入作为参考。

除了溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以外,渗透装置的片芯任选地包括“渗透剂”。“渗透剂”指产生驱动力将使用环境的水转运到装置的片芯中的任何试剂。示例性的渗透剂为水-可膨胀亲水聚合物,以及 osmogens(或 osmagens)。因此,片芯可包括水-可膨胀亲水聚合物,离子型以及非离子型的,通常称为“osmopolymer”和“水凝胶”。水-可膨胀亲水聚合物在片芯中的量的范围约 5~约 80 wt%,优选地 10~50 wt%。示例性的材料包括亲水乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖如藻酸钙、聚乙烯氧化物(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(2-羟基乙基甲基丙烯酸酯)、聚(丙烯酸)酸、聚(甲基丙烯酸)酸、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)以及交联的 PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP 共聚物和带有疏水的单体如甲基甲基丙烯酸酯、乙烯基乙酸酯等的 PVA/PVP 共聚物,包含大 PEO 嵌段的亲水聚尿烷、交联甲羧纤维素钠、角叉菜胶、羟基乙基纤维素(HEC)、羟基丙基纤维素(HPC)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、羧基甲基纤维素(CMC)和羧基乙基纤维素(CEC)、藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄胞胶,以及淀粉乙醇酸钠。其他的物质包括包括聚合物互相贯通网络的水凝胶,后者可通过加成或缩合聚合形成,其成分可包括如那些刚提及的亲水和疏水的单体。用作水-可膨胀亲水聚合物的优选聚合物包括 PEO、PEG、PVP、交联甲羧纤维素钠、HPMC、淀粉乙醇酸钠、聚丙烯酸和其交联的形式或混合物。

片芯还可包括 osmogen(或 osmagent)。在片芯中的存在量的范围为约 2~约 70 wt%,优选地 10~50 wt%。典型类型的合适的 osmogens 为能通过周围的包衣障碍吸收水从而产生渗透压梯度的水-可溶有机酸、盐和糖。典型的有用的 osmogens 包括硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、硫酸钠、甘露醇、木糖醇、尿素、山梨醇、纤维醇、棉子糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、及其混合物。特别优选的 osmogens 为葡萄糖、乳糖、蔗糖、甘露醇、木糖醇和氯化钠。

片芯可包括提高剂型的性能或促进稳定性、制片或加工的多种添加剂和赋形剂。所述的添加剂和赋形剂包括制片助剂、表面活性剂、水-可溶聚合物、pH 调节剂、填充剂、粘合剂、颜料、崩解剂、抗氧化剂、润滑剂和

调味剂。所述成分的实例为微晶纤维素；酸的金属盐如硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸钠，以及硬脂酸锌；pH 控制剂如缓冲剂、有机酸和有机酸盐以及有机和无机碱；脂肪酸、烃以及脂肪酸如硬脂酸、棕榈酸、液体石蜡、硬脂醇，以及棕榈醇(palmitol)；脂肪酸酯如甘油基(单-和二-)硬脂酸，甘油三酯，甘油基(棕榈酰硬脂酰)酯、山梨聚糖酯，如山梨聚糖单硬脂酸酯、蔗糖单硬脂酸、蔗糖单棕榈酸酯，以及硬脂基富马酸钠；聚氧基乙烯山梨聚糖酯；表面活性剂，如烷基硫酸如月桂基硫酸钠和月桂基硫酸镁；聚合物如聚乙二醇、聚氧乙二醇、聚氧乙烯以及聚氧丙烯醚及其共聚物，以及聚四氟乙烯；以及无机材料如滑石以及磷酸氢钙；环糊精；糖如乳糖和木糖醇；以及淀粉乙醇酸钠。崩解剂的实例为淀粉乙醇酸钠(例如，Explotab™)、微晶纤维素(例如，Avicel™)，微晶硅酸化的纤维素(例如，ProSolv™)，交联甲羧纤维素钠(例如，Ac-Di-Sol™)。

当溶解度改善形式为由溶剂方法形成的固体无定型分散体的时候，当形成 CETP 抑制剂/增浓性聚合物分散体的时候，所述的添加剂可直接加入到喷雾干燥溶液中以使添加剂以淤浆溶解或悬浮在溶液中。或者，所述的添加剂可在喷雾干燥步骤以后加入以有助于形成最终的控制释放装置。所述的溶解度-提高以及其他的添加剂可也可与其他的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂混合。

渗透装置的一种实施方案 由一层或多层药物层(包含溶解度改善形式的 CETP 抑制剂，如固体无定型药物/聚合物分散体)，以及可膨胀层(包括水-可膨胀聚合物)，药物层和可膨胀层周围的包衣组成。各层可包含其他的赋形剂如制片助剂、osmagents、表面活性剂、水-可溶聚合物和水-可膨胀聚合物。

所述的渗透递送装置可制备成各种几何形状，包括二层，其中片芯包括药物层以及互相邻近的可膨胀层；三层，其中片芯包括“夹心”在两个药物层之间的可膨胀层；以及同中心的，其中片芯包括被药物层包围的中心可膨胀组合物。

所述片剂的包衣包括对水可渗透但对包含在其中的药物以及赋形剂基本上不可渗透的膜。包衣包含一或多个出口通道或出口，以与递送药物组合物的药物-包含层连通。片芯的药物-包含层包含药物组合物(包括任选的

osmagents 和亲水水-可溶聚合物), 而可膨胀层由可膨胀水凝胶的组成, 带有或不带有其他的渗透剂。

当放置在水性溶媒中的时候, 片剂通过膜吸收水, 引起组合物形成不是必要的水性组合物, 并引起水凝胶层膨胀并推出药物-包含组合物, 使组合物离开出口通道。组合物能够膨胀, 有助于使药物离开通道。药物从这种类型的递送体系中被递送, 或者溶解或分散在从出口通道排出的组合物中。

药物递送的速率受多种因素如包衣的渗透性以及厚度、药物-包含层的渗透压、水凝胶层的亲水程度, 以及装置的表面积决定。本领域的普通技术人员将意识到增加包衣的厚度将降低释放速率, 而下述任何一种将增加释放速率: 增加渗透性的包衣; 增加水凝胶层的亲水性; 增加药物-包含层的渗透压; 或增加装置的表面积。

用于形成药物-包含组合物的示例性的物质, 除了溶解度改善形式的 CETP 抑制剂自身以外, 包括 HPMC、PEO 和 PVP 以及其他的可药用载体。此外, 可加入 osmagents 如糖或盐, 尤其蔗糖、乳糖、木糖醇、甘露醇, 或氯化钠。用于形成水凝胶层的物质包括 CMC 钠、PEO、聚(丙烯酸)、(聚丙烯酸酯)钠、交联甲羧纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、PVP、交联的 PVP, 以及其他的高分子量亲水物质。特别有用的为具有约 5,000,000 ~ 约 7,500,000 道尔顿重均分子量的 PEO 聚合物。

在为二层几何形状的情形下, 递送口或出口通道可位于包含药物组合物的片剂的侧面, 或可位于片剂的两侧或甚至在片剂的边上以将药物层以及可膨胀层与装置的外部连接。出口通道可利用机械装置或激光钻孔产生, 或利用在片剂压制期间利用特殊的加工在片剂上产生难以包衣的区域或利用其他的手段。

渗透装置还可利用半透膜包衣环绕的均匀片芯制备, 如在美国专利 3,845,770 中所描述的。溶解度改善形式的 CETP 抑制剂可加入到片剂片芯中并且半渗透膜包衣可通过常规的片剂-包衣技术如利用锅包衣机实施。然后在包衣上的药物递送通道通过在包衣钻孔, 或者利用激光或机械手段形成。或者, 通道可通过破坏一部分包衣形成或如上所述在片剂形成上难以包衣的区域。

特别有用的渗透装置的实施方案包括：(a)单-层压制片芯包括：(i)溶解度改善形式的 CETP 抑制剂，(ii)羟基乙基纤维素，以及(iii)osmagent，其中羟基乙基纤维素在片芯中的含量为约 2.0%~约 35%重量并且 osmagent 的含量为约 15%~约 70%重量；(b)环绕片芯的水-可渗透层；以及(c)在层(b)中存在至少一个通道，以将药物递送到片剂周围的流体环境中。在优选的实施方案中，装置加工成形以使表面积-体积比(水-膨胀的片剂)大于 0.6 mm^{-1} ；更优选地大于 1.0 mm^{-1} 。优选地连接片芯与流体环境的通道位于片剂侧面(band area)。特别优选的形状为椭圆形，其中片剂加工轴的比例，即，确定片剂形状的主轴和次轴的比例，在 1.3 和 3 之间；更优选地在 1.5 和 2.5 之间。在一种实施方案中，溶解度改善形式的药物以及 osmagent 的组合具有约 100~约 200 Mpa 平均延展性，约 0.8~约 2.0 Mpa 的平均抗张强度，以及平均脆性断裂指数小于约 0.2。单-层片芯可任选地包括崩解剂、生物利用度提高添加剂，和/或可药用赋形剂、载体或稀释剂。所述的装置更完全公开在共同拥有的在审的美国临时专利申请号 60/353,151 中，标题“渗透递送体系”，其公开这里引入作为参考。

在运行所述的渗透装置期间的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的粒子在挤出流体中的夹带是高度期望的。在粒子具有在片剂片芯中沉降的机会之前，对于良好夹带的粒子，药物形式优选地良好地分散在流体中。实现该点的一种装置是加入崩解剂以辅助裂解压制片芯成为粒子成分。标准的崩解剂的实例包括物质如淀粉乙醇酸钠(例如，Explotab™ CLV)、微晶纤维素(例如，Avicel™)、微晶硅酸化的纤维素(例如，ProSolv™)和交联甲羧纤维素钠(例如，Ac-Di-Sol™)，以及本领域普通技术人员公知的其他的崩解剂。取决于具体的制剂，一些崩解剂比其他的发挥更好的作用。当其遇水膨胀的时候，数种崩解剂倾向于形成凝胶，因此妨碍药物从装置的递送。当水进入片芯的时候，非胶凝的非膨胀的崩解剂在片芯种提供药物粒子的更快速分散。优选的非胶凝的非膨胀的崩解剂为树脂，优选地离子交换树脂。优选的树脂为 Amberlite™ IRP 88(由 Rohm and Haas 提供, Philadelphia, PA)。当使用的时候，崩解剂存在的量为约 1-25%的片芯组合物。

加入水-可溶聚合物以溶解度-改善药物形式的粒子悬浮在装置种，然后能够通过通道(例如，孔)递送。高粘度聚合物可用于预防沉降。但是，在相

对低压下，聚合物结合药物从通道挤压出来。在给定的挤出压力，挤出速率通常随粘度的增加而放缓。一些聚合物结合溶解度-改善药物形式的粒子与水形成高粘度溶液，但是仍然能够在相对低的力量下从片剂挤出。与此相对应的是，由于粒子的沉降，具有低重-均分子量(<约 300,000)的聚合物在片剂片芯内部不形成足够粘度的溶液不能完全递送。当不加入聚合物制备所述的装置的时候，粒子的沉降将成为问题，将导致差的药物递送，除非片剂不停地搅动以防止粒子在片芯中沉降。当粒子大和/或密度高以致沉降速率增加，沉降也成为一个问题。

用于渗透装置的优选的水-可溶聚合物不与药物相互作用。非离子型聚合物是优选的。形成具有高粘度的溶液但是在低压下仍然能够挤压出的非离子型聚合物的实例是 Natrosol™ 250H(高分子量羟基乙基纤维素，由 Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE 提供; MW 等于约 1 百万道尔顿以及聚合度等于约 3,700)。当与 osmagent 结合的时候，低至约 3%片芯重量的浓度的 Natrosol™ 250H 提供有效的药物递送。Natrosol™ 250H NF 为高-粘度级的非离子型纤维素醚，在热水或冷水中可溶。利用 Brookfield LVT(30 rpm)在 25°C 测定的 1% Natrosol™ 250H 溶液的粘度介于约 1,500 和约 2,500 cps 之间。

用于这些单层渗透片剂的优选的羟基乙基纤维素聚合物具有重均分子量约 300,000 ~ 约 1.5 百万。通常羟基乙基纤维素聚合物在片芯中的存在量为约 2.0%至约 35%重量。

渗透装置的另一个实例为渗透胶囊。胶囊壳或胶囊壳的部分可为半透的。胶囊可用粉末或液体填充，粉末或液体由下述成分组成：溶解度改善形式的 CETP 抑制剂、吸收水以提供渗透潜力的赋形剂，和/或水-可膨胀聚合物，或任选地增溶的赋形剂。也可制备胶囊芯以使其具有二层或多层组合物，类似于上述描述的二层、三层或同心几何形状。

用于本发明的另一类渗透装置包括包衣的可膨胀片剂，如 EP 378 404 中所公开，这里引入作为参考。包衣的可膨胀片剂包括片剂片芯，包括溶解度改善形式的药物以及膨胀物质，优选地亲水聚合物，用膜包衣，包衣上包含洞，或孔，在水性使用环境中，通过这些洞或者孔，亲水聚合物可挤出并携带出药物组合物。或者，膜可包含聚合物或低分子量水-可溶“成孔

剂(porosigens)”。成孔剂在水性使用环境中溶解，提供孔，通过孔亲水聚合物和药物可被挤出。成孔剂的实例为水-可溶聚合物如 HPMC、PEG，以及低分子量化合物如甘油、蔗糖、葡萄糖，以及氯化钠。此外，利用激光或其他的机械方法在包衣中钻孔从而在包衣中形成孔。在这种类型的渗透装置中，膜物质可包括任何的膜-形成聚合物，包括水可渗透或不可渗透的聚合物，以使沉积在片剂片芯上的膜是有孔的或包含水-可溶成孔剂或具有肉眼可见的孔以有利于水的进入以及药物释放。该类缓释装置的实施方案也可为多层的，如 EP 378 404 A2 中所描述。

当溶解度改善形式的 CETP 抑制剂为液体或油的时候，如这里描述的脂质载体制剂，渗透控释装置可包括软-凝胶或明胶胶囊，用混和壁形成并包括液体制剂，其中壁包括在胶囊的外表面上形成的阻挡层，在阻挡层上形成的可膨胀层，以及在可膨胀层上形成半透层。递送口将液体制剂与水性使用环境连接起来。这样的装置更完全描述在美国专利 6,419,952、6,342,249、5,324,280、4,672,850、4,627,850、4,203,440，以及 3,995,631 中，所有这些这里引入作为参考。

本发明的渗透控制释放装置还包括包衣。对于渗透装置的包衣的基本限制在于其为水-可渗透，具有至少一个药物递送口，并且在药物制剂释放期间不溶解以及不被侵蚀，以使药物基本上完全地递送通过递送口或孔，而不是主要通过包衣物质自身通过渗透递送。“递送口”指任何地通道、开口或孔，无论是机械地、利用激光钻孔，或在包衣过程中通过孔形成或在使用过程中原位形成或在使用的过程中破坏形成。包衣存在的量应该为约 5 ~ 30 wt%，优选地 10 ~ 20 wt% 的片芯重量。

包衣的优选形式为半透聚合物膜，其在使用前或在使用过程中在其上形成了口。所述的聚合物膜厚度可在约 20 和 800 μm 之间变化，并且优选地在 100 ~ 500 μm 的范围之内。递送口的大小通常应该在 0.1 ~ 3000 μm 或更大的范围，优选地直径为 50 ~ 3000 μm 。所述的口可在包衣后通过机械或激光钻孔形成或可通过破坏包衣原位形成；通过将相对少的弱的部分有意加入到包衣中控制所述的破坏。递送出口还可原位形成，通过侵蚀水-可溶物质的塞或通过破坏在片芯的缺口上包衣的较薄的部分。此外，递送出口可在包衣过程中形成，如在美国专利 5,612,059 和 5,698,220 公开的不对称

膜包衣类型中的情形，其公开这里引入作为参考。

当递送口通过破坏包衣原位形成的时候，特别优选的实施方式为珠粒的集合的形式，后者本质上为相同的或不同的组合物。在破坏包衣后药物主要从所述的珠粒释放，并且在破坏后，所述的释放可逐渐地或相对地突然。当珠粒的集合具有可变的组合物的时候，组合物可进行选择以使珠粒在给药后的不同时间被破坏，得到药物的总体释放在期望的持续期间为缓释的。

包衣可为致密的、微孔的或"不对称的"，具有稠密孔区域支持的致密的区域，如在美国专利 5,612,059 和 5,698,220 中公开的那些。当包衣是致密的并且包衣由水-可渗透物质形成。当包衣是有孔的时候，其可由或者水-可渗透或水-不可渗透物质形成。当包衣由有孔的水-不可渗透物质形成的时候，水以液体或蒸汽渗透通过包衣孔。

利用致密包衣的渗透装置的实例包括美国专利 3,995,631 和 3,845,770，其公开涉及致密的包衣，这里引入作为参考。所述的致密的包衣对外部的流体如水为可渗透的并可由在这些专利中提及的任何的物质以及本领域中公开的其他的水-可渗透聚合物形成。

膜也可为有孔的，如美国专利 5,654,005 和 5,458,887 中公开的，或甚至由水-抗性的聚合物形成。美国专利 5,120,548 描述了另外一种用于从水不溶聚合物以及可滤去的水-可溶添加剂的混合物形成包衣的合适的方法，相关的公开这里引入作为参考。如美国专利 4,612,008 中公开的一样，有孔膜也可通过加入孔-形成剂形成，相关的公开这里引入作为参考。

此外，蒸汽-可渗透包衣甚至可从极度疏水的材料如聚乙烯或聚二氟乙烯形成，当致密的时候，为基本上水-不可渗透，只要所述的包衣是有孔的。

用于形成包衣的物质包括在生理相关的 pH 下为水-可渗透和水不溶不同级别的丙烯酸、乙烯、醚、聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物，或利用化学改变如通过交联易于变成水不溶。

可用于形成包衣的合适的聚合物(或交联的形式)的具体实例包括增塑的、不可增塑的以及强化的乙酸纤维素(CA)、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、丙酸 CA、硝酸纤维素、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CA 乙基氨基甲酸酯

、CAP、CA 甲基氨基甲酸酯、CA 琥珀酸酯、纤维素乙酸酯苯三酸酯(CAT)、CA 二甲基氨基乙酸酯、CA 乙基碳酸酯、CA 氯乙酸酯、CA 乙基草酸酯、CA 甲基磺酸酯、CA 丁基磺酸酯、CA 对甲苯磺酸酯、琼脂乙酸酯、三乙酸直链淀粉、乙酸 β 葡聚糖、三乙酸 β 葡聚糖、乙醛二甲基乙酸酯、三乙酸豆角胶、羟基化的亚乙基-乙烯基乙酸酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG 共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)酸和酯以及聚-(甲基丙烯酸)酸和酯及其共聚物，淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯基卤、聚乙烯基酯以及醚、天然的蜡以及合成的蜡。

优选的包衣组合物包括纤维素聚合物，尤其是纤维素醚类、纤维素酯和纤维素酯-醚，即，具有酯和醚取代基混合物的纤维素衍生物。

另一类优选的包衣材料为聚(丙烯酸)酸和酯、聚(甲基丙烯酸)酸和酯，以及其共聚物。

更优选的包衣组合物包括乙酸纤维素。更优选的包衣包括纤维素聚合物和 PEG。最优选的包衣包括乙酸纤维素和 PEG。

包衣利用常规的方式进行，通常通过溶解或悬浮包衣物质在溶剂中并且然后利用浸入、喷雾包衣或优选地利用锅-包衣进行包衣。优选的包衣溶液包含 5~15 wt% 聚合物。通常与上述纤维素聚合物一起使用的溶剂包括丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁基酯、甲基异丁基酮、甲基丙基酮、乙二醇单乙醚、乙二醇单乙基乙酸酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、1,4-二噁烷、四氢呋喃、diglyme、水，及其混合物。孔形成剂以及非-溶剂(如水、甘油和乙醇)或增塑剂(如酞酸二乙基酯)也可以以任何量加入只要聚合物在喷雾温度保持可溶。孔形成剂及其在制备包衣中的用途记载在美国专利 5,612,059 中，相关的公开这里引入作为参考。

包衣也可为疏水的微孔层，其中孔基本上被气体填充并且不被水性介质湿润但是水蒸汽是可渗透的，如在美国专利 5,798,119 中所公开的，相关公开这里引入作为参考。所述的疏水的但是水-蒸汽可渗透包衣通常由下述成分组成：疏水的聚合物如聚烯烃、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯基卤化物、聚乙烯基酯和醚、天然的蜡和合成的蜡

。尤其优选的疏水的微孔包衣材料包括聚苯乙烯、聚砜、聚醚砜、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚氟乙烯以及聚四氟烯。所述的疏水的包衣可利用蒸汽-聚冷、液体聚冷、热方法、从包衣沥滤可溶物质中任何一种的公知的相转换方法或利用烧结包衣粒子进行制备。在热方法中，将在潜伏的溶剂中的聚合物溶液在冷却步骤中进行液体-液体相分离。当溶剂的蒸发没有防止的时候，得到的膜通常为有孔的。所述的包衣方法可利用在美国专利 4,247,498; 4,490,431 和 4,744,906 中公开的方法进行，其公开这里引入作为参考。

渗透控释装置可利用制药领域公知的步骤进行制备。参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2000。

多颗粒控制释放装置

本发明的剂型还可通过利用多颗粒控制释放装置提供溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的控释。多颗粒通常指包括许多粒子或颗粒的装置，粒子或颗粒直径范围为约 10 μm ~ 约 2 mm，更通常地约 100 μm ~ 1 mm。所述的多颗粒可被包装，例如在由水性-可溶聚合物如 HPMCAS、HPMC 或淀粉形成的胶囊如明胶胶囊或胶囊中；或在液体中的悬浮液或淤浆给药；或其可形成为片剂、锭，或丸剂，利用压制或本领域中公知的其他的方法。

所述的多颗粒可利用任何公知的方法制备，如湿-和干法-制粒方法，挤出/球化作用、滚筒-压制、融化-凝结，或利用喷雾包衣种芯(seed cores)。例如，在湿-和干-制粒方法中，包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂和任选的赋形剂的组合物可制粒形成期望大小的多颗粒。其他的赋形剂，如粘合剂(例如，微晶纤维素)，可与组合物混和以有助于加工并形成多颗粒。在湿法制粒的情形下，粘合剂如微晶纤维素可包括在制粒流体中以有助于形成合适的多颗粒。参见，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2000。

在任何情形下，得到的粒子自身可构成多颗粒装置或其可利用多种膜-形成物质如肠溶的聚合物或水-可膨胀或水-可溶聚合物进行包衣，或可与其他赋形剂或载体组合以有助于对患者给药。

HMG CoA 还原酶抑制剂的立即释放

本发明的剂型还提供了 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放。这意味着在导入到使用环境后的 1 小时之内或更短的时间，剂型释放至少 70 wt% 的最初存在于剂型中的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。优选地，在将剂型对使用环境给药后，剂型在 1 小时释放至少 80 wt%，并且最优选地，在 1 小时释放至少 90 wt%。

实际上，制药领域公知的用于提供立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的任何装置都可用于本发明的剂型。在一个实施方案中，HMG-CoA 还原酶抑制剂为环绕包含溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的组合物的立即释放包衣的形式。HMG-CoA 还原酶抑制剂可与水可溶或水可分散的聚合物，如 HPC、HPMC、HEC 等结合。包衣可利用基于溶剂的包衣方法、粉末-包衣方法以及热-熔包衣方法形成，所有这些都是本领域中公知的。在基于溶剂的方法中，包衣制备方法为：首先形成溶液或悬浮液，包括溶剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、包衣聚合物和任选的包衣添加剂。优选地，HMG-CoA 还原酶抑制剂悬浮在包衣溶剂中。包衣材料可完全溶解在包衣溶剂中，或只悬浮在溶剂中成为乳剂或悬浮液或介于二者之间的任何情形。胶乳分散体，包括水性胶乳分散体，为可用作包衣溶液的乳剂或悬浮液的具体实例。用于溶液的溶剂应该是惰性的，不与 HMG-CoA 还原酶抑制剂反应或降解 HMG-CoA 还原酶抑制剂，并且可药用。一方面，溶剂在室温下为液体。优选地，溶剂为挥发性溶剂。"挥发性溶剂"指在环境压力下沸点小于约 150°C 的物质，尽管可以使用具有更高沸点的少量溶剂并且仍然可得到可接受的结果。

适于对包含 CETP 抑制剂的片芯进行包衣的溶剂的实例包括醇，如甲醇、乙醇、丙醇的异构体以及丁醇的异构体；酮，如丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基酮；烃，如戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、辛烷以及矿物油；醚，如甲基叔丁基醚、乙醚和乙二醇单乙基醚；氯代烃，如氯仿、二氯甲烷以及二氯乙烷；四氢呋喃；二甲基砜；N-甲基吡咯烷酮；乙腈；水；及其混合物。

包衣制剂也可包括添加剂，以促进期望的立即释放特性或易于应用或提高包衣的耐用性或稳定性。添加剂的类型包括增塑剂、孔形成剂，以及

助流剂。适合用于本发明组合物的包衣添加剂的实例包括增塑剂，如矿物油、凡士林油、羊毛脂醇、聚乙二醇、聚丙二醇、三乙基柠檬酸酯、山梨醇、三乙醇胺、二乙基酞酸酯、二丁基酞酸酯、蓖麻油、三乙酸甘油酯以及本领域中已知的其他物质；乳化剂，如聚山梨酯-80；孔形成剂，如聚乙二醇，聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、羟基乙基纤维素和羟基丙基甲基纤维素；以及助流剂，如胶态二氧化硅、滑石和玉米淀粉。在一个实施方案中，HMG-CoA 还原酶抑制剂悬浮在商业提供的包衣制剂，如 Opadry® clear(由 Colorcon, Inc. 提供，WestPoint, PA)中。包衣利用常规的方式进行，通常利用浸入，流化床包衣，喷雾包衣，或锅-包衣。

立即释放包衣也可利用本领域公知的粉末包衣技术。在这些技术中，HMG-CoA 还原酶抑制剂与任选的包衣赋形剂和添加剂混和，以形成 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物。然后可将组合物进行压制，如在片剂冲床中。

包衣也可利用热-熔包衣技术进行。在这种方法中，形成包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂，以及任选的包衣赋形剂和添加剂的熔融的混合物，然后喷雾到包含溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的组合物上。通常，热-熔包衣在装配顶端-喷雾装置的流化床中进行。

另外一种对片芯应用热-熔包衣的方法是使用改进的熔化-凝结方法。在该方法中，包含溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的组合物悬浮在熔化混合物中，CETP 抑制剂组合物的熔点大于熔化混合物的熔点。然后将该悬浮液形成小滴，包括被熔化的混合物包围的 CETP 抑制剂组合物。通常利用雾化器，如旋转或旋转-盘式雾化器形成小滴。然后冷却小滴以凝结熔化的混合物，在 CETP 抑制剂组合物上形成包含 HMG-CoA 还原酶抑制剂的包衣。

在另一个实施方案中，HMG-CoA 还原酶抑制剂首先形成为 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物，包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂以及任选的赋形剂。然后将该组合物形成立即释放层、多颗粒，或颗粒，将其与控释 CETP 抑制剂装置的结合以形成本发明的剂型。一方面，立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物基本上由单独的 HMG-CoA 还原酶抑制剂，如结晶药物组成。在另一方面，立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物包括任选的赋形剂，如稳定剂、稀释剂、崩解剂，以及表面活性剂。碱性的赋形剂，碳酸钙

，已经发现化学稳定 HMG-CoA 还原酶抑制剂，如阿伐他汀 钙和其可药用衍生物。微晶纤维素以及水合的乳糖用作合适的稀释剂。交联甲基纤维素钠用作崩解剂。非离子型去污剂 Tween 80 用作表面活性剂。组合物还可包含羟基丙基纤维素作为粘合剂，后者可选自数种可应用的物质如，即，聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基醇、羟基甲基纤维素或羟基丙基甲基纤维素。作为抗氧化剂，试剂如丁基化的羟基茴香醚、抗坏血酸钠、抗坏血酸或其他的物质可任选地包含在组合物中。硬脂酸镁可从包括其他的物质如硬脂酸、棕榈酸、滑石或类似的润滑化合物中选择出来。

所述的立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物可利用任何常规的方法结合 HMG-CoA 还原酶抑制剂和赋形剂形成。示例性的方法包括湿法以及干法制粒。如果使用湿法制粒，优选地包括稳定剂如碳酸钙以保持 HMG-CoA 还原酶抑制剂的化学降解在可接受的水平。

形成 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物的一种示例性的方法包括(a)研磨药物，(b)将至少一种粘合剂添加剂溶解在水性表面活性剂溶液中；(c)将研磨的药物与至少一种药物-稳定 添加剂以及至少一种稀释剂添加剂与药物-稳定 添加剂以及一半的崩解剂添加剂在在装配有切碎装置的旋转 混和容器中混和；(d)步骤(c)的混和的药物成分混合物以及步骤(b)的表面活性剂/粘合剂溶液以逐渐的增量在装配有切碎器的混和容器中制粒；(e)在约 50°C 干燥制粒的药物混合物过夜；(f)过筛干燥的制粒的药物混合物；(g) 将过筛的药物混合物与剩余量的崩解剂添加剂滚翻混和；(h)分开混和等分的步骤(g)的药物混合物与硬脂酸镁，过筛，以及返回至步骤(g)的药物混合物中并滚翻混和所有的药物混合物。

除了 HMG-CoA 还原酶抑制剂以外，立即释放层可包括其他的赋形剂以有助于将组合物配制成片剂、胶囊、悬浮剂、用于悬浮剂的散剂等等。参见，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy(20th ed. 2000)。其他的赋形剂的实例 包括崩解剂、成孔剂、基质材料、填充剂、稀释剂、润滑剂、助流剂等，如前面描述的那些。

在一个实施方案中，HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物还包括碱。包括碱可改善 HMG-CoA 还原酶抑制剂的化学稳定性。术语"碱"广泛地包括不仅强碱如氢氧化钠，而且还包括弱碱和缓冲剂以及能实现期望的增加化学稳定

性的缓冲剂。碱的实例包括氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铵，以及胆碱氢氧化物；碳酸氢盐如碳酸氢钠、碳酸氢钾，以及碳酸氢铵；碳酸盐如碳酸铵、碳酸钙，以及碳酸钠；胺，如三(羟基甲基)氨基甲烷、乙醇胺、二乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、葡糖胺、乙二胺、N,N'-二苄基乙基二胺、N-苄基-2-苄乙基胺、环己基胺、环戊基胺、二乙基胺、异丙基胺、二异丙基胺、十二烷基胺，以及三乙基胺；蛋白质，如明胶；氨基酸如赖氨酸、精氨酸、鸟嘌呤、甘氨酸，以及腺嘌呤；聚合物胺类，如聚氨基甲基丙烯酸酯，如 Eudragit E；多种酸的共轭碱，如乙酸钠、苯甲酸钠、乙酸铵、磷酸氢二钠、磷酸钠、磷酸氢钙、苯酚钠、硫酸钠、氯化铵，以及硫酸铵；EDTA 的盐，如 EDTA 四钠；以及各种酸性聚合物的盐如淀粉乙醇酸钠、羧基甲基纤维素钠 和聚丙烯酸钠。

示例性实施方案

本发明的剂型包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂。存在于剂型中的 CETP 抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂的量针对各种化合物的需要的剂量而变化，反过来，取决于化合物的效力以及治疗的疾病。例如，针对 CETP 抑制剂 torcetrapib，已知也为 [2R,4S]-4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯，需要的剂量范围为 1 mg/天 ~ 1000 mg/天，优选地 5 mg/天 ~ 500 mg/天。对于 HMG-CoA 还原酶抑制剂阿伐他汀钙，剂量范围为 1 ~ 160 mg/天。对于 HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀、普伐他汀钠、辛伐他汀、罗苏伐他汀钙，以及氟伐他汀钠，剂量范围为 2 ~ 160 mg/天。对于 HMG-CoA 还原酶抑制剂西立伐他汀钠，剂量范围为 0.05 ~ 1.2 mg/天。本领域的普通技术人员将理解上述剂量范围对列出的药物是示例性的。其他的 CETP 抑制剂以及其他的 HMG-CoA 还原酶抑制剂，包括上述药物的可药用形式，在本发明的范围之内，并且所述的化合物的剂量应该基于药物的效力以及生物利用度进行调节。

在一个具体的优选的实施方案中，CETP 抑制剂为 torcetrapib 并且 HMG-CoA 还原酶抑制剂为阿伐他汀钙或其可药用形式。对于这些化合物，优选地 CETP 抑制剂与 HMG-CoA 还原酶抑制剂在剂型中的重量比的范围为

约 0.0.1 ~ 约 36, 优选地约 0.3 ~ 约 20, 更优选地约 0.5 ~ 约 18。

本发明的剂型提供立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂和控制释放的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂。一方面, 剂型为单元剂型的形式。“单元剂型”指包含溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂的单一剂型, 在将单元剂型对使用环境给药后, CETP 抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂二者都递送到使用环境中, HMG-CoA 还原酶抑制剂以立即释放的形式释放并且 CETP 抑制剂以控制释放的形式释放。术语“单元剂型”包括单片剂、锭、丸剂、胶囊、囊剂、粉末、溶液, 以及试剂盒, 包括一起服用的一个或多种片剂、锭、药丸、胶囊、囊剂、散剂, 或溶液。

在一个实施方案中, 单元剂型包括 CETP 抑制剂组合物以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物, 其中 CETP 抑制剂组合物为基质控制释放装置的形式并且 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物为立即释放包衣的形式。CETP 抑制剂组合物包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂、基质聚合物, 以及任选的如前讨论的针对基质控释装置的赋形剂。HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂以及任选的赋形剂。参考图 1, 一方面, 单元剂型 10 为包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的基质片剂 12 形式, 被立即释放包衣 14 包衣, 立即释放包衣包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂以及如上讨论的任选的赋形剂。立即释放包衣 14 可任选地被常规的包衣包衣(在图 1 中未显示)。

或者, 单元剂型包括 CETP 抑制剂组合物以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物, 示意性地显示为图 2 中的剂型 20。CETP 抑制剂组合物 22 为基质控制释放装置的形式并且 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物为与基质装置结合的立即释放层 24 的形式。结合指包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的层 24 与基质控制释放装置 22 相邻或基本上接触。立即释放层 24 与基质控释装置也可被包括本领域公知的粘合剂或稀释剂的中间层分开(在图 2 中没有显示)。单元剂型 20 可被常规的包衣 26 任选地包衣。

在另一种实施方案中, 单元剂型包括 CETP 抑制剂组合物以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物, 示意性地显示为图 3 中的剂型 30。CETP 抑制剂组合物为渗透控制释放装置 37 的形式并且 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物为立即释放包衣 34 的形式。渗透控制释放装置 37 包括片芯 33、包

衣 38, 以及递送口 39。片芯可为单一的组合物, 或可由数层组成, 包括包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的数层以及高度膨胀的层用于将 CETP 抑制剂挤出到使用环境中。立即释放包衣 34 可任选地用常规的包衣进行包衣 (在图 3 中没有显示)。

在另一种实施方案中, 单元剂型为三-层片剂的形式, 示意性地显示为图 4 中的剂型 40。三-层片剂包括(1)CETP 抑制剂组合物 42, (2)HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物 44, (3)在层(1)和(2)之间夹心的可膨胀-层组合物 45, (4)包围层(1)、(2), 以及(3)的水可渗透包衣 48, 以及(5)至少两个递送出口以在层(1)以及使用环境 49a 之间以及层(2)以及使用环境 49b 之间提供流体交流。剂型设计成在对使用环境给药后所述的 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物 44 立即释放, 而 CETP 抑制剂组合物 42 随时间缓慢释放。

在另一个实施方案中, 单元剂型为三-层片剂(没有显示)的形式, 包括(1)立即释放的 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物, 以及(2)控释的 CETP 抑制剂组合物。低-渗透性包衣放置在控释 CETP 抑制剂组合物上。所述的剂型公开在美国专利 4,839,177、5,422,123、5,464,633、5,650,169、5,738,874 和 6,183,778 中, 其公开这里引入作为参考。

在另一种实施方案中, 单元剂型为胶囊的形式, 胶囊, 示意性地显示为图 5 中的剂型 50。胶囊包括(1)至少一个控释装置 52, 如基质控制释放装置或渗透控制释放装置, 包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂, 以及(2)立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物 54。在该实施方案中, 包括 CETP 抑制剂的控释装置 52 以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物 54 首先利用本领域公知的步骤制备, 并且然后合并, 如放置到本领域公知的胶囊, 如硬明胶胶囊或软明胶胶囊中(参见, 例如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy,(20th ed. 2000))。在一个实施方案中, CETP 抑制剂为如前讨论的基质控释装置的形式。在另一个实施方案中, CETP 抑制剂为如前讨论的渗透控释装置的形式。立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物 54 可简单地单独为活性药物的粒子, 或可与任选的赋形剂的结合以使其为如前讨论的粉末、颗粒, 或多颗粒的形式。

在另一个实施方案中, 单元剂型为胶囊的形式, 示意性地显示为图 6 中的剂型 60。胶囊包括(1)多种控释装置, 如包括溶解度改善形式的 CETP

抑制剂的控释多颗粒或颗粒 62, 以及(2)立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物 64。控释 CETP 抑制剂多颗粒或颗粒 62 以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合物 64 首先利用前面的步骤制备出来, 并且然后可合并, 如将其放置在合适的本领域公知的胶囊, 如硬明胶胶囊或软明胶胶囊中(参见, 例如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy,(20th ed. 2000))。

在另一种实施方案中, 单元剂型为压制片剂、锭或丸剂的形式, 示意性地显示为图 7 的剂型 70。剂型包括(1)许多包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的控释多颗粒或颗粒 72, 以及(2)许多立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂的粒子, 如单独活性药物的粒子, 或包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的多颗粒或颗粒 74。单元剂型可任选地被常规的包衣 76 包衣。

单元剂型的另一种实施方案为粉末, 在本领域通常称为囊剂或用于构建的口服粉末(oral powder for constitution OPC)。溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的控制释放颗粒或多颗粒以及立即释放 HMG-CoA 还原酶抑制剂的粒子, 如单独活性药物的粒子, 或包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的颗粒或多颗粒与任选的赋形剂混和并放置在合适的容器中, 如小药袋、瓶、盒、袋, 或本领域公知的其他容器中。然后粉末剂型以干燥的形式服用或在给药之前与液体混和以形成糊剂、悬浮剂或淤浆。

单元剂型的另一个实施方案为试剂盒, 包括至少两种分开的组合物: (1)一种包含溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的控制释放装置, 以及(2)一种包含立即释放形式的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。试剂盒可包括用于包含分开的组合物的装置如分开的容器, 如瓶、小药袋、盒、袋, 或本领域公知的其他容器, 或分开的箔包装; 但是, 分开的组合物也可包含在单一的、未分开的容器中。通常试剂盒包括用于给药分开的成分的说明。

在另一个实施方案中, 溶解度改善形式的 CETP 抑制剂以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂存在于分开的剂型中, 对使用环境一起给药。溶解度改善形式的 CETP 抑制剂为控制释放剂型的形式, 而 HMG-CoA 还原酶抑制剂为立即释放剂型的形式。“一起给药”指两种剂型互相分开给药。在一个实施方案中, 两种剂型在相同的一般时间框架各自一起给药, 如在 60 分钟, 优选地在 30 分钟, 更优选地在 15 分钟内。在另一个实施方案中, 两种剂型在分开的时间服用。例如, 控释剂型包括溶解度改善形式的 CETP 抑制剂可在进

食的时间服用，例如，早餐、午餐，或正餐的时间，而包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的立即释放剂型在夜晚服用。这些服药方法或变化形式在本发明的范围之内。

本发明还包括治疗需要 CETP 抑制剂和/或 HMG-CoA 还原酶抑制剂疗法的患者的方法，包括对此需要的患者给药本发明的剂型。剂型提供至少下述之一：(i)在至少 12 小时内至少抑制 50% 的血浆胆固醇酯转移蛋白；(ii)最大血药浓度小于或等于 80% 提供立即释放的剂型提供的最大血药浓度中，提供立即释放的剂型包括等量的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂；(iii)给药 8 周后，平均 HDL 胆固醇水平至少为给药之前得到的约 1.2-倍；以及 (iv)给药 8 周后，平均 LDL 胆固醇水平小于或等于给药之前得到的约 90%。

本发明的剂型可任选地用本领域中公知的常规的包衣进行包衣。包衣可用来调节口味、改善外观、促进剂型的吞咽，或以延迟、缓释或控制药物从剂型的释放。所述的包衣可利用任何的常规的装置包括流化床包衣、喷雾包衣、锅-包衣和粉末-包衣利用水性或有机溶剂形成。合适的包衣材料的实例包括蔗糖、麦芽糖醇、乙酸纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸酯、聚乙烯基醇、聚乙烯基吡咯烷酮、十六(烷)基醇、明胶、麦芽糊精、石蜡、微晶蜡，以及巴西棕榈蜡。也可使用聚合物的混合物。优选的包衣包括商业的水性包衣制剂 Surelease® 以及 Opadry® 由提供 Colorcon Inc.(West Point, Pennsylvania)。

胆固醇酯转移蛋白抑制剂

CETP 抑制剂可为任何能抑制胆固醇酯转移蛋白的化合物。CETP 抑制剂通常为“难溶于水”，指在任何的生理相关的 pH(例如，pH 1-8)以及在约 22°C，CETP 抑制剂具有小于约 1~2 mg/mL 的最小水中溶解度。许多 CETP 抑制剂为“基本上水不溶”的，意味着 CETP 抑制剂在任何的生理相关的 pH(例如，pH 1-8)以及在约 22°C 具有小于约 0.01 mg/mL(或 10 µg/ml)的最小的水中溶解度。(除非另有说明，这里的以及权利要求中的水中溶解度在约 22°C 测定)。随着 CETP 抑制剂溶解度的下降，发现本发明组合物具有更大

的用途，并因此对溶解度小于约 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 CETP 抑制剂优选，以及对溶解度小于约 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 CETP 抑制剂更优选。许多 CETP 抑制剂具有甚至更低的溶解度(一些甚至小于 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，并且需要显著的浓度提高以在口服给药的时候足以生物可利用，在实际的剂量达到有效的血浆浓度。

通常，CETP 抑制剂具有的剂量-水溶解度比大于约 100 mL，其中溶解度(mg/mL)为在任何生理相关的水性溶液观察到的最小值(例如，pH 值 1 ~ 8 的那些溶液)包括 USP 模拟的胃和肠缓冲剂，并且剂量单位为 mg。随着 CETP 抑制剂溶解度的下降以及剂量增加，如上所述的本发明组合物具有更大的适用性。因此，随着剂量-水溶解度增加，组合物是优选的，并因此对剂量-溶解度比大于 1000 mL 优选，并且对剂量-溶解度比大于约 5000 ml 更优选的。剂量-溶解度可利用剂量(mg)除以水中溶解度(mg/ml)而确定。

许多 CETP 抑制剂的口服递送是特别困难，由于其水中溶解度通常极度低，通常小于 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，经常为小于 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。这种低溶解度为结合 CETP 并因此充当 CETP 抑制剂的物质的特定的结构特性的直接结果。这种低溶解度主要是由于 CETP 抑制剂的疏水性质。Clog P，定义为药物在辛醇中的溶解度与药物在水中的溶解度比值以 10 为底的对数，为广泛接受的疏水性的量度。通常，CETP 抑制剂的 Clog P 值大于 4 并且通常大于 5。因此，CETP 抑制剂作为一类物质的疏水以及不可溶特性在口服递送方面面临特别的挑战。通过口服给药实际量的药物在血中达到治疗性的药物水平通常需要在胃肠流体中药物浓度的大的提高并产生生物利用度的大的提高。所述的胃肠流体中药物浓度的提高通常需要为至少约 10-倍并经常至少约 50-倍或甚至至少约 200-倍以达到期望的血液水平。

本发明者已经意识到 CETP 抑制剂的一个亚类，基本上水性不可溶高度疏水的，并且由一组物理性质表征。该亚类的基本上不可溶，疏水的 CETP 抑制剂的第一个特性是极度低的水中溶解度。极度低的水中溶解度指在生理相关的(pH 1 ~ 8)最小的水中溶解度小于约 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 并优选地小于约 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

第二个特性为非常高的剂量-溶解度比值。当药物以常规的方式经口服给药的时候，极度低的水中溶解度通常导致药物从胃肠道流体的弱的或缓慢的吸收。对于极度低溶解度药物，随着剂量(口服给药药物总量)的增加，

弱吸收通常逐渐变得更困难。因此，该亚类基本上不可溶、疏水的 CETP 抑制剂的第二个特性为非常高的剂量(mg)-溶解度(mg/ml)比值(ml)。“非常高的剂量-溶解度比值”指剂量-溶解度比值为至少 1000 ml，并且优选地至少 5,000 ml，以及更优选地至少 10,000 ml。

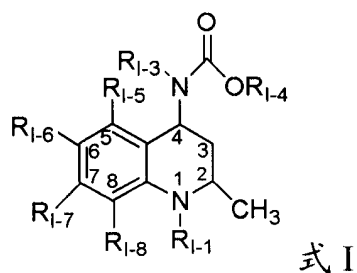
该亚类基本上不可溶、疏水的 CETP 抑制剂的第三个特性为它们极度疏水。极度疏水的指药物的 Clog P 值为至少 4.0，优选地至少 5.0，并且更优选地至少 5.5。

该亚类基本上不可溶 CETP 抑制剂的第四个特性在于其具有低熔点。通常，该亚类的药物具有约 150°C 或更低的熔点，并且优选地约 140°C 或更低。

具体地，这四种特性中一些或所有的后果，在于该亚类的 CETP 抑制剂通常具有非常低的绝对生物利用度。具体地，当以其未分散状态口服给药的时候，该小类药物的绝对生物利用度小于约 10% 并且更通常小于约 5%。

在下文中，其“可药用形式”指任何的可药用衍生物或变体，包括立体异构体、立体异构体混合物、对映体、溶剂合物、水合物、(类质)同晶型体、(类质)同晶型体、假同晶体、多晶形、盐形式和前体药物。

可用于本发明的一类 CETP 抑制剂由具有式 I 的氧基取代的 4-羧基氨基-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉组成



以及其可药用形式；

其中 R_{1-1} 为氢、 Y_1 、 W_1-X_1 、 W_1-Y_1 ；

其中 W_1 为羰基、硫代羰基、亚磺酰基或磺酰基；

X_1 为 $-O-Y_1$ 、 $-S-Y_1$ 、 $-N(H)-Y_1$ 或 $-N-(Y_1)_2$ ；

其中 Y_1 在每次出现的时候独立地为 Z_1 或完全饱和的、部分不饱和的或

完全不饱和的 1~10 员直链或支链的碳链，其中除了连接碳以外的碳，可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换，并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代，所述的碳任选被羟基单取代，所述的碳任选被氧代单-取代，所述的硫任选被氧代单-或二-取代，所述的氮任选被氧代单-，或二-取代，并且所述的碳链任选被 Z_1 单-取代；

其中 Z_1 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~8 员环，任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，或，为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环，各环独立地选取，任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子；

其中所述的 Z_1 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选被 1~9 个氟取代；

R_{1-3} 为氢或 Q_i ；

其中 Q_1 为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链，其中除了连接碳以外的碳，可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换，并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代，所述的碳任选被羟基单取代，所述的碳任选被氧代单-取代，所述的硫任选被氧代单-或二-取代，所述的氮任选被氧代单-，或二-取代，并且所述的碳链任选被 V_1 单-取代；

其中 V_1 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~8 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环，各环独立地选取，任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子；

其中所述的 V_1 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-，或四-取代：卤代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、氨基甲酰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6)

烷基氨基甲酰基、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,其中所述的(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)链烯基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代:羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,所述的(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)链烯基取代基还任选被1~9个氟取代;

R_{I-4}为Q_{I-1}或V_{I-1}

其中Q_{I-1}为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的1~6员直链或支链的碳链,其中除了连接碳以外的碳,可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换,并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-,或二-取代,并且所述的碳链任选被V_{I-1}单-取代;

其中V_{I-1}为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~6员环任选具有1~2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中所述的V_{I-1}取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-,或四-取代:卤代、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,其中所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选被氧代单-取代,所述的(C₁-C₆)烷基取代基还任选被1~9个氟取代;

其中或者R_{I-3}必须包含V_I或R_{I-4}必须包含V_{I-1};以及R_{I-5}、R_{I-6}、R_{I-7}和R_{I-8}各自独立地为氢、羟基或氧基,其中所述的氧基为T_I或部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的1~12员直链或支链的碳链取代,其中除了连接碳以外的碳,可任选被1或2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换,并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-或二-取代,并且所述的碳链任选被T_I单-取代;

其中T_I为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~8员环任选具有1~4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~6员环组成的二环,各环独立地选取,任选具有1~4个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 T_1 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代：羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选被1~9个氟取代。

式I化合物公开在共同转让的美国专利6,140,342中，其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中，CETP抑制剂选自下述式I化合物中的一种：

[2R,4S] 4-[(3,5-二氯-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-二硝基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(2,6-二氯-吡啶-4-基甲基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-7-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯，

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-乙氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸2,2,2-三氟-乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸丙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸叔丁基酯;

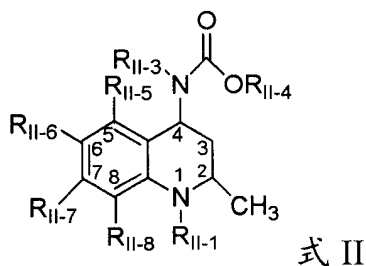
[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲基-6-三氟甲氧基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯,

[2R,4S] (3,5-双-三氟甲基-苄基)-(1-丁酰基-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-4-基)-氨基甲酸 甲基酯;

[2R,4S] (3,5-双-三氟甲基-苄基)-(1-丁基-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-4-基)-氨基甲酸 甲基酯;

[2R,4S] (3,5-双-三氟甲基-苄基)-[1-(2-乙基-丁基)-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-4-基]-氨基甲酸甲基酯, 盐酸盐

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 II 的 4-羧基氨基-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉组成



以及其可药用形式;

其中 R_{II-1} 为氢、 Y_{II} 、 $W_{II}-X_{II}$ 、 $W_{II}-Y_{II}$;

其中 W_{II} 为羰基、硫代羰基、亚磺酰基或磺酰基;

X_{II} 为 $-O-Y_{II}$ 、 $-S-Y_{II}$ 、 $-N(H)-Y_{II}$ 或 $-N-(Y_{II})_2$;

其中 Y_{II} 在每次出现的时候独立地为 Z_{II} 或完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~10 员直链或支链的碳链, 其中除了连接碳以外的碳, 可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换 并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代, 所述的碳任选被羟基单取代, 所述的碳任选被氧代单-取代, 所述的硫任选被氧代单-或二-取代, 所述的氮任选被氧代单-, 或二-取代, 并且所述的碳链任选被 Z_1 单-取代₁;

Z_{II} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~12 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环，各环独立地选取，任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子；

其中所述的 Z_{II} 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，所述的 (C_1-C_6) 烷基还任选被 1~9 个氟取代；

R_{II-3} 为氢或 Q_{II} ；

其中 Q_{II} 为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链，其中除了连接碳以外的碳，可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换，并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代，所述的碳任选被羟基单取代，所述的碳任选被氧代单-取代，所述的硫任选被氧代单-或二-取代，所述的氮任选被氧代单-或二-取代，并且所述的碳链任选被 V_{II} 单-取代；

其中 V_{II} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~12 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，或，为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环，各环独立地选取，任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子；

其中所述的 V_{II} 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-，或四-取代：卤代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、氨基甲酰基(carboxamoyl)、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基甲酰基、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 链烯基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代：羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基或所述的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 链烯基取代基任选被

1~9个氟取代;

R_{II-4} 为 Q_{II-1} 或 V_{II-1}

其中 Q_{II-1} 为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链, 其中除了连接碳以外的碳, 可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换, 并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代, 所述的碳任选被羟基单取代, 所述的碳任选被氧代单-取代, 所述的硫任选被氧代单-或二-取代, 所述的氮任选被氧代单-或二-取代, 并且所述的碳链任选被 V_{II-1} 单-取代;

其中 V_{II-1} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环任选具有 1~2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中所述的 V_{II-1} 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-、或四-取代: 卤代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基, 其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选被氧代单-取代, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选被 1~9 个氟取代;

其中或者 R_{II-3} 必须包含 V_{II} 或 R_{II-4} 必须包含 V_{II-1} ; 以及

R_{II-5} 、 R_{II-6} 、 R_{II-7} 和 R_{II-8} 各自独立地为氢、化学键、硝基或卤代, 其中所述的键被 T_{II} 或部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 (C_1-C_{12}) 直链或支链的碳链取代, 其中碳可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换, 并且其中所述的碳原子任选独立地被卤素单-、二-或三-取代, 所述的碳任选被羟基单取代, 所述的碳任选被氧代单-取代, 所述的硫任选被氧代单-或二-取代, 所述的氮任选被氧代单-或二-取代, 并且所述的碳任选被 T_{II} 单-取代;

其中 T_{II} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~12 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 或, 为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环, 各环独立地选取, 任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 T_{II} 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-

-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基，其中所述的(C₁-C₆)烷基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代：羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基，所述的(C₁-C₆)烷基取代基还任选被1~9个氟取代；条件是取代基R_{II-5}、R_{II-6}、R_{II-7}和R_{II-8}中至少一个不是氢并且不通过氧基连接至喹啉基。

式II的化合物公开在共同转让的美国专利6,147,090中，其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中，CETP抑制剂选自下述式II化合物之一：

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-7-氯-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6-氯-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2,6,7-三甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯

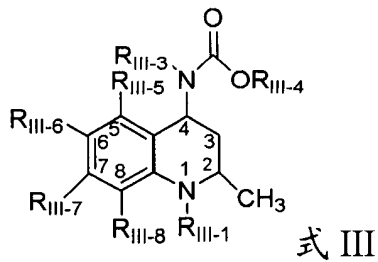
[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6,7-二乙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6-乙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯；

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯。

另一类可用于本发明的CETP抑制剂由具有式III的4-羧基氨基-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉组成



以及其可药用形式;

其中 R_{III-1} 为氢、 Y_{III} 、 $W_{III}-X_{III}$ 、 $W_{III}-Y_{III}$;

其中 W_{III} 为羰基、硫代羰基、亚磺酰基或磺酰基;

X_{III} 为 $-O-Y_{III}$ 、 $-S-Y_{III}$ 、 $-N(H)-Y_{III}$ 或 $-N-(Y_{III})_2$;

Y_{III} 在每次出现的时候独立地为 Z_{III} 或完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~10 员直链或支链的碳链, 其中除了连接碳以外的碳, 可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换, 并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代, 所述的碳任选被羟基单取代, 所述的碳任选被氧代单-取代, 所述的硫任选被氧代单-或二-取代, 所述的氮任选被氧代单-, 或二-取代, 并且所述的碳链任选被 Z_{III} 单-取代;

其中 Z_{III} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~12 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环, 各环独立地选取, 任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 Z_{III} 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基, 其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基, 所述的 (C_1-C_6) 烷基任选被 1~9 个氟取代;

R_{III-3} 为氢或 Q_{III} ;

其中 Q_{III} 为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链, 其中除了连接碳以外的碳, 可任选被一个选自氧、硫和氮的

杂原子替换，并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代，所述的碳任选被羟基单取代，所述的碳任选被氧代单-取代，所述的硫任选被氧代单-或二-取代，所述的氮任选被氧代单-或二-取代，并且所述的碳链任选被 V_{III} 单-取代；

其中 V_{III} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~12 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环，各环独立地选取，任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子；

其中所述的 V_{III} 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-，或四-取代：卤代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、氨基甲酰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基甲酰基、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 链烯基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代：羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基或所述的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 链烯基任选被 1~9 个氟取代；

R_{III-4} 为 Q_{III-1} 或 V_{III-1} ；

其中 Q_{III-1} 为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链，其中除了连接碳以外的碳，可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换，并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代，所述的碳任选被羟基单取代，所述的碳任选被氧代单-取代，所述的硫任选被氧代单-或二-取代，所述的氮任选被氧代单-或二-取代，并且所述的碳链任选被 V_{III-1} 单-取代；

其中 V_{III-1} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环任选具有 1~2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

其中所述的 V_{III-1} 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-，或四-取代：卤代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选被氧代单-取代，所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选具有 1~9 个氟；

其中或者 R_{III-3} 必须包含 V_{III} 或 R_{III-4} 必须包含 V_{III-1} ; 并且

R_{III-5} 和 R_{III-6} , 或 R_{III-6} 和 R_{III-7} , 和/或 R_{III-7} 和 R_{III-8} 一起并形成至少一个 4~8 员环, 所述的环为部分饱和的或完全不饱和的环且任选具有 1~3 个独立选自氮、硫和氧的杂原子;

其中所述的由 R_{III-5} 和 R_{III-6} , 或 R_{III-6} 和 R_{III-7} , 和/或 R_{III-7} 和 R_{III-8} 形成的环或多环任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基, 其中所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代: 羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选具有 1~9 个氟;

条件是 R_{III-5} 、 R_{III-6} 、 R_{III-7} 和/或 R_{III-8} , 在不形成至少一个环的情形下, 各自独立地为氢、卤代、 (C_1-C_6) 烷氧基或 (C_1-C_6) 烷基, 所述的 (C_1-C_6) 烷基任选具有 1~9 个氟。

式 III 化合物公开在共同转让的美国专利 6,147,089 中, 其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述式 III 化合物之一:

[2R, 4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲基-2,3,4,6,7,8-六氢-环戊二烯并[g]喹啉-1-羧酸乙基酯;

[6R, 8S] 8-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6-甲基-3,6,7,8-四氢-1H-2-硫杂-5-氮杂-环戊二烯并[b]萘-5-羧酸乙基酯;

[6R, 8S] 8-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6-甲基-3,6,7,8-四氢-2H-咪喃并[2,3-g]喹啉-5-羧酸乙基酯;

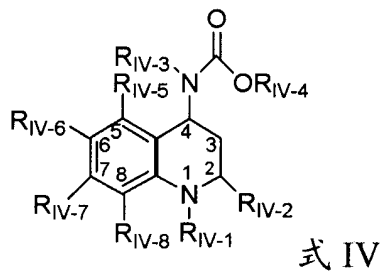
[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲基-3,4,6,8-四氢-2H-咪喃并[3,4-g]喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲基-3,4,6,7,8,9-六氢-2H-苯并[g]喹啉-1-羧酸丙基酯;

[7R,9S] 9-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-7-甲基-1,2,3,7,8,9-六氢-6-氮杂-环戊二烯并[a]萘-6-羧酸乙基酯; 以及

[6S,8R] 6-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-8-甲基-1,2,3,6,7,8-六氢-9-氮杂-环戊二烯并[a]萘-9-羧酸乙基酯。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 IV 的 4-羧基氨基-2-取代的-1,2,3,4,-四氢喹啉组成



以及其可药用形式；

其中 R_{IV-1} 为氢、 Y_{IV} 、 $W_{IV}-X_{IV}$ 或 $W_{IV}-Y_{IV}$ ；

其中 W_{IV} 为羰基、硫代羰基、亚磺酰基或磺酰基；

X_{IV} 为 $-O-Y_{IV}$ 、 $-S-Y_{IV}$ 、 $-N(H)-Y_{IV}$ 或 $-N-(Y_{IV})_2$ ；

其中 Y_{IV} 在每次出现的时候独立地为 Z_{IV} 或完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~10 员直链或支链的碳链，其中除了连接碳以外的碳，可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换 并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代，所述的碳任选被羟基单取代，所述的碳任选被氧代单-取代，所述的硫任选被氧代单-或二-取代，所述的氮任选被氧代单-，或二-取代，并且所述的碳链任选被 Z_{IV} 单-取代；

其中 Z_{IV} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~8 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环，各环独立地选取，任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子；

其中所述的 Z_{IV} 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4)

烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,所述的(C₁-C₆)烷基取代基还任选被1~9个氟取代;

R_{IV-2}为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的1~6员直链或支链的碳链,其中除了连接碳以外的碳,可任选被1或2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换,并且其中所述的碳原子任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-或二-取代;或所述的R_{IV-2}为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~7员环任选具有1~2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,其中所述的R_{IV-2}环任选通过(C₁-C₄)烷基连接;

其中所述的R_{IV-2}环任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代:卤素、(C₂-C₆)链烯基、(C₁-C₆)烷基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,其中所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代:卤素、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氧代或(C₁-C₆)烷氧基羰基;

条件是R_{IV-2}不为甲基;

R_{IV-3}为氢或Q_{IV};

其中Q_{IV}为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的1~6员直链或支链的碳链,其中除了连接碳以外的碳,可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换,并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-或二-取代,并且所述的碳链任选被单-取代V_{IV};

其中V_{IV}为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~8员环任选具有1~4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~6员环组成的二环,各环独立地选取,任选具有1~4个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的V_{IV}取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-、或四-取代:卤代、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、

(C₁-C₄)烷基硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、carboxamoyl、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基 carboxamoyl、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,其中所述的(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)链烯基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代:羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷基硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,所述的(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)链烯基取代基还任选被1~9个氟取代;

R_{IV-4}为Q_{IV-1}或V_{IV-1};

其中Q_{IV-1}为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的1~6员直链或支链的碳链,其中除了连接碳以外的碳,可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换,并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-或二-取代,并且所述的碳链任选被单-取代V_{IV-1};

其中V_{IV-1}为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~6员环任选具有1~2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中所述的V_{IV-1}取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-、或四-取代:卤代、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基,其中所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选被氧代单-取代,所述的(C₁-C₆)烷基取代基还任选被1~9个氟取代;

其中或者R_{IV-3}必须包含V_{IV}或R_{IV-4}必须包含V_{IV-1};

R_{IV-5}、R_{IV-6}、R_{IV-7}和R_{IV-8}各自独立地为氢、化学键、硝基或卤代,其中所述的键被T_{IV}或部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的(C₁-C₁₂)直链或支链的碳链取代,其中碳,可任选被1或2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换,并且其中所述的碳原子任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-或二-取代,并且所述的碳任选被T_{IV}单-取代;

其中T_{IV}为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3~8员环任选具有1~4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,或,为由两个稠合的部分饱和

的、完全饱和的或完全不饱和的3~6员环组成的二环,各环独立地选取,任选具有1~4个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 T_{IV} 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代:卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基,其中所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代:羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基,所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选被1~9个氟取代;并且

其中 R_{IV-5} 和 R_{IV-6} ,或 R_{IV-6} 和 R_{IV-7} ,和/或 R_{IV-7} 和 R_{IV-8} 还可以一起并形成至少一个4~8员环,所述的环为部分饱和的或完全不饱和的并任选具有1~3个选自氮、硫和氧的杂原子;

其中所述的由 R_{IV-5} 和 R_{IV-6} ,或 R_{IV-6} 和 R_{IV-7} ,和/或 R_{IV-7} 和 R_{IV-8} 形成的环或多环任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代:卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基,其中所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代:羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基,所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选被1~9个氟取代;条件是当 R_{IV-2} 为羧基或 (C_1-C_4) 烷基羧基,则 R_{IV-1} 不为氢。

式IV化合物公开在共同转让的美国专利6,197,786中,其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中,CETP抑制剂选自下述式IV化合物之一:

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-异丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6-氯-2-环丙基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2S,4S] 2-环丙基-4-[(3,5-二氯-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸叔丁基酯;

[2R,4R] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-环丁基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯,

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-甲氧基甲基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸 2-羟基-乙基酯;

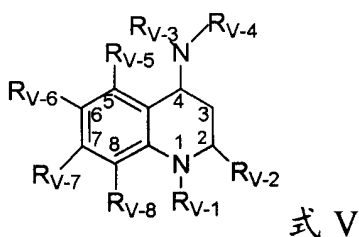
[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸丙基酯; 以及

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸丙基酯。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 V 的 4-氨基取代的-2-取代的-1,2,3,4,-四氢喹啉组成



以及其可药用形式;

其中 R_{V-1} 为 Y_V 、 W_V-X_V 或 W_V-Y_V ;

其中 W_V 为羰基、硫代羰基、亚磺酰基或磺酰基;

X_V 为 $-O-Y_V$ 、 $-S-Y_V$ 、 $-N(H)-Y_V$ 或 $-N-(Y_V)_2$;

其中 Y_V 在每次出现的时候独立地为 Z_V 或完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~10 员直链或支链的碳链, 其中除了连接碳以外的碳, 可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换 并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代, 所述的碳任选被羟基单取代, 所述的碳任选被氧代单-取代, 所述的硫任选被氧代单-或二-取代, 所述的氮任选被氧代单-, 或二-取代, 并且所述的碳链任选被 Z_V 单-取代;

其中 Z_V 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~8 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环, 各环独立地选取, 任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 Z_V 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基, 其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选被 1~9 个氟取代;

$R_{V,2}$ 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链, 其中除了连接碳以外的碳, 可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换, 并且其中所述的碳原子任选独立地被卤素单-、二-或三-取代, 所述的碳任选被氧代单-取代, 所述的碳任选被羟基单取代, 所述的硫任选被氧代单-或二-取代, 所述的氮任选被氧代单-或二-取代; 或所述的 $R_{V,2}$ 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~7 员环任选具有 1~2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 其中所述的 $R_{V,2}$ 环任选通过连接 (C_1-C_4) 烷基;

其中所述的 $R_{V,2}$ 环任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三

-取代: 卤素、(C₂-C₆)链烯基、(C₁-C₆)烷基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基, 其中所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氧代或(C₁-C₆)烷氧基羰基;

R_{V-3} 为氢或 Q_V;

其中 Q_V 为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链, 其中除了连接碳以外的碳, 可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换, 并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代, 所述的碳任选被羟基单取代, 所述的碳任选被氧代单-取代, 所述的硫任选被氧代单-或二-取代, 所述的氮任选被氧代单-, 或二-取代, 并且所述的碳链任选被 V_V 单-取代;

其中 V_V 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~8 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环, 各环独立地选取, 任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 V_V 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-, 或四-取代: 卤代、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、氨基甲酰基(carboxamoyl)、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基甲酰基(carboxamoyl)、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基, 其中所述的(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)链烯基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代: 羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基, 所述的(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)链烯基取代基也任选被 1~9 个氟取代;

R_{V-4} 为氰基、甲酰基、W_{V-1}Q_{V-1}、W_{V-1}V_{V-1}、(C₁-C₄)亚烷基 V_{V-1} 或 V_{V-2};

其中 W_{V-1} 为羰基、硫代羰基、SO 或 SO₂,

其中 Q_{V-1} 为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的 1~6 员直链或支链的碳链, 其中所述的碳可任选被一个选自氧、硫和氮的杂原子替换,

并且所述的碳任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-,或二-取代,并且所述的碳链任选被 V_{V-1} 单-取代;

其中 V_{V-1} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环任选具有 1~2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环,各环独立地选取,任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 V_{V-1} 取代基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-,或四-取代: 卤代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羟基、氧代、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基,其中所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选被氧代单-取代,所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选被 1~9 个氟取代;

其中 V_{V-2} 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5~7 员环包含 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中所述的 V_{V-2} 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代: 卤素、 (C_1-C_2) 烷基、 (C_1-C_2) 烷氧基、羟基,或氧代,其中所述的 (C_1-C_2) 烷基任选具有 1~5 个氟; 并且

其中 R_{V-4} 不包括直接连接 C_4 氮的氧基羰基;

其中或者 R_{V-3} 必须包含 V_V 或 R_{V-4} 必须包含 V_{V-1} ;

R_{V-5} 、 R_{V-6} 、 R_{V-7} 和 R_{V-8} 独立地为氢、化学键、硝基或卤代,其中所述的键被 T_V 或部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 (C_1-C_{12}) 直链或支链的碳链取代,其中碳可任选被 1 或 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子替换,其中所述的碳原子任选独立地被卤素单-、二-或三-取代,所述的碳任选被羟基单取代,所述的碳任选被氧代单-取代,所述的硫任选被氧代单-或二-取代,所述的氮任选被氧代单-或二-取代,并且所述的碳链任选被 T_V 单-取代;

其中 T_V 为部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~12 员环任选具有 1~4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,或为由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3~6 员环组成的二环,各环独立地选取,任选具有 1~4 个独立地选自氮、硫以及氧的杂原子;

其中所述的 T_V 取代基任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代：羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选具有1~9个氟；

其中 $R_{V.5}$ 和 $R_{V.6}$ ，或 $R_{V.6}$ 和 $R_{V.7}$ ，和/或 $R_{V.7}$ 和 $R_{V.8}$ 还可一起并形成至少一个环，该环为部分饱和的或完全不饱和的4~8员环并任选具有1~3个选自氮、硫和氧的杂原子；

其中所述的由 $R_{V.5}$ 和 $R_{V.6}$ ，或 $R_{V.6}$ 和 $R_{V.7}$ ，和/或 $R_{V.7}$ 和 $R_{V.8}$ 形成的一环或多环任选独立地被选自下列基团中的取代基单-、二-或三-取代：卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 (C_2-C_6) 链烯基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，其中所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被选自下列基团的取代基单-、二-、三-取代：羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氨基、硝基、氰基、氧代、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基，所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基还任选具有1~9个氟。

式V化合物公开在共同转让的美国专利6,140,343中，其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中，CETP抑制剂选自下述式V化合物之一：

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲酰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯；

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲酰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸丙基酯；

[2S,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸叔丁基酯；

[2R,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯；

[2R,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-甲基-6-三氟甲基

-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯,

[2S,4S] 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-脲基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2R,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2S,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-甲氧基甲基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2S,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸丙基酯;

[2S,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲酰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲酰基-氨基]-2-甲基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2S,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯;

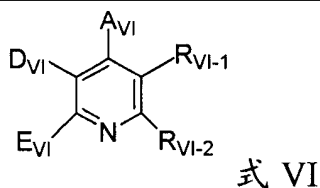
[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲酰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2S,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲酰基-氨基]-2-环丙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯;

[2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲酰基-氨基]-2-甲基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯; 以及

[2R,4S] 4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-甲基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙基酯。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 VI 的环烷基-吡啶组成

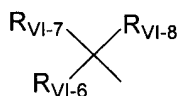


以及其可药用形式;

其中 A_{VI} 表示包含 6~10 个碳原子的芳基, 其任选被高达 5 个相同的或不同的取代基取代, 所述的取代基为卤素、硝基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基或直链或支链的烷基、酰基、羟基烷基或烷氧基(各取代基包含高达 7 个碳原子), 或为式 $-NR_{VI-3}R_{VI-4}$ 表示的基团, 其中

R_{VI-3} 和 R_{VI-4} 相同或不同并表示氢、苯基或直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷基,

D_{VI} 表示包含 6~10 个碳原子的芳基, 其任选被苯基、硝基、卤素, 三氟甲基或三氟甲氧基, 或下式 $R_{VI-5}-L_{VI}$ 的基团



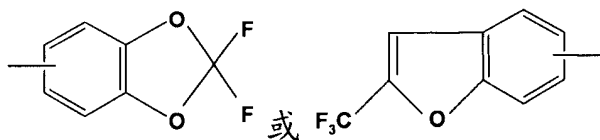
或者 $R_{VI-9}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}$ 取代, 其中

R_{VI-5} 、 R_{VI-6} 和 R_{VI-9} 表示, 相互独立地, 包含 3~6 个碳原子的环烷基, 或包含 6~10 个碳原子的芳基或 5- 至 7- 员, 任选地苯-稠合的, 饱和的或不饱和的包含高达 4 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的单-、二-或三环杂环, 其中所述的环任选地被取代, 在含氮-环也通过 N 被取代的情形, 被高达 5 个相同的或不同的取代基取代, 取代基为卤素、三氟甲基、硝基、羟基、氰基、羧基、三氟甲氧基、直链或支链的酰基、烷基、烷硫基、烷基烷氧基, 各自包含高达 6 个碳原子的烷氧基或烷氧基羰基、各自包含 6~10 个碳原子的芳基或三氟甲基-取代的芳基, 或任选地苯-稠合的, 包含高达 3 个选自 S、N 和/或 O 杂原子的芳香 5- 至 7- 员杂环, 和/或为根据式 $-OR_{VI-10}$ 、 $-SR_{VI-11}$ 、 $-SO_2R_{VI-12}$ 或 $-NR_{VI-13}R_{VI-14}$ 的基团的情形, 其中

R_{VI-10} 、 R_{VI-11} 和 R_{VI-12} 表示, 互相独立, 包含 6~10 个碳原子的芳基, 后者被高达 2 个相同或不同的取代基的取代, 所述的取代基为苯基、卤素

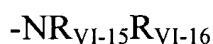
或直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷基，

R_{VI-13} 和 R_{VI-14} 相同或不同并具有上述给定的 R_{VI-3} 和 R_{VI-4} 的含义，或 R_{VI-5} 和/或 R_{VI-6} 表示下式的基团



R_{VI-7} 表示氢或卤素，以及

R_{VI-8} 表示氢、卤素、叠氮基、三氟甲基、羟基、三氟甲氧基、直链或支链的烷氧基或烷基(各基团包含高达 6 个碳原子)，或下式的基团



其中

R_{VI-15} 和 R_{VI-16} 相同或不同并具有上述给出的 R_{VI-3} 和 R_{VI-4} 的含义，或者 R_{VI-7} 和 R_{VI-8} 一起形成下式的基团 $=O$ 或 $=NR_{VI-17}$ ，其中

R_{VI-17} 表示氢或各自包含高达 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或酰基，

L_{VI} 表示各自包含高达 8 个碳原子的直链或支链的亚烷基或亚链烯基链，任选地被高达 2 个羟基取代，

T_{VI} 和 X_{VI} 相同或不同并表示直链或支链的包含高达 8 个碳原子亚烷基链，或

T_{VI} 或 X_{VI} 表示键，

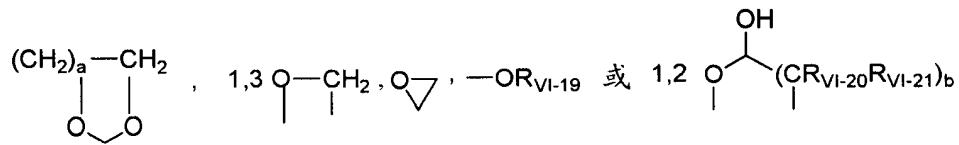
V_{VI} 表示氧或硫原子或 $-NR_{VI-18}$ 基团，其中

R_{VI-18} 表示氢或直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷基或苯基，

E_{VI} 表示包含 3~8 个碳原子的环烷基，或直链或支链的包含高达 8 个碳原子的烷基，其任选被包含 3~8 个碳原子的环烷基或羟基，或苯基取代，其任选被卤素或三氟甲基取代，

R_{VI-1} 和 R_{VI-2} 一起形成直链或支链的包含高达 7 个碳原子的亚烷基链，

其必须被羰基和/或下式的基团取代



其中

a 和 b 相同或不同并表示等于的数 1、2 或 3,

$\text{R}_{\text{VI-19}}$ 表示氢原子、包含 3 ~ 7 个碳原子的环烷基、包含高达 8 个碳原子的直链或支链的甲硅烷基烷基, 或包含高达 8 个碳原子的直链或支链的烷基, 其任选被羟基、直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷氧基或苯基取代, 取代基可被 卤素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基或苯基或四唑-取代的苯基取代, 以及任选地被式- $\text{OR}_{\text{VI-22}}$ 基团取代的烷基, 其中

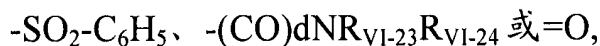
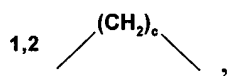
$\text{R}_{\text{VI-22}}$ 表示直链或支链的包含高达 4 个碳原子的酰基或苄基, 或

$\text{R}_{\text{VI-19}}$ 表示直链或支链的包含高达 20 个碳原子的酰基或苯甲酰基, 其任选被取代卤素、三氟甲基、硝基或三氟甲氧基, 或直链或支链的包含高达 8 个碳原子的氟酰基,

$\text{R}_{\text{VI-20}}$ 和 $\text{R}_{\text{VI-21}}$ 相同或不同并表示氢、苯基或直链或支链的包含高达 6 个碳原子烷基, 或

$\text{R}_{\text{VI-20}}$ 和 $\text{R}_{\text{VI-21}}$ 一起形成 3-至 6-员碳环, 以及所述的碳环任选地被取代, 任选地也成对地, 被高达 6 个相同的或不同的取代基取代, 所述的取代基为三氟甲基、羟基、腈、卤素、羧基、硝基、叠氮基、氰基、各自包含 3 ~ 7 个碳原子的环烷基或环烷氧基、直链或支链的各自包含高达 6 个碳原子的烷氧基羰基、烷氧基或烷硫基, 或直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷基, 所述的取代基进一步被高达 2 个相同或不同的下述取代基取代: 羟基、苄氧基、三氟甲基、苯甲酰基、直链或支链的各自包含高达 4 个碳原子的烷氧基、氧基酰基或羧基, 和/或苯基, 所述的取代基进一步被卤素、三氟甲基或三氟甲氧基取代, 和/或形成的碳环任选地被取代, 也是成对地, 被高达 5 个相同的或不同的取代基下述取代基取代: 苯基、苯甲酰基、噻吩基或磺酰基苄基, 所述的取代基进一步任选地被卤素、三氟甲基、三氟甲

氧基或硝基取代, 和/或任选为任选地为下式的基团

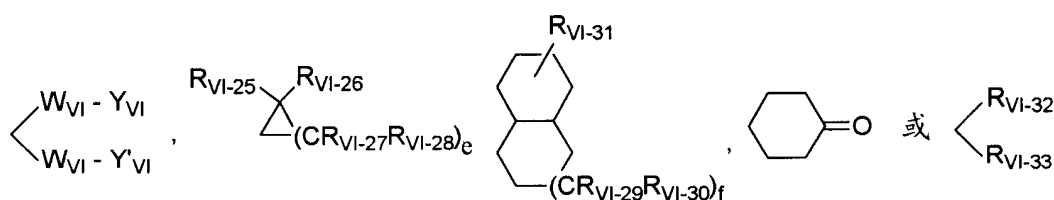


其中

c 为等于 1, 2, 3 或 4 的数,

d 为等于 0 或 1 的数,

$\text{R}_{\text{VI-23}}$ 和 $\text{R}_{\text{VI-24}}$ 相同或不同并表示氢、包含 3~6 个碳原子的环烷基、包含高达 6 个碳原子的直链或支链的烷基、苄基或苯基, 其任选地被高达 2 个相同或不同的取代基取代, 取代基为卤素、三氟甲基、氰基、苯基或硝基, 和/或形成的碳环任选地被下式的螺-连的基团取代



其中

W_{VI} 表示氧原子或硫原子,

Y_{VI} 和 Y'_{VI} 一起形成 2-至 6-员直链或支链的亚烷基链,

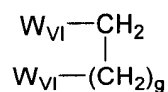
e 为等于 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7 的数,

f 为等于 1 或 2 的数,

$\text{R}_{\text{VI-25}}$ 、 $\text{R}_{\text{VI-26}}$ 、 $\text{R}_{\text{VI-27}}$ 、 $\text{R}_{\text{VI-28}}$ 、 $\text{R}_{\text{VI-29}}$ 、 $\text{R}_{\text{VI-30}}$ 和 $\text{R}_{\text{VI-31}}$ 相同或不同并表示氢、三氟甲基、苯基、卤素或直链或支链的各自包含高达 6 个碳原子的烷基或烷氧基, 或

$\text{R}_{\text{VI-25}}$ 和 $\text{R}_{\text{VI-26}}$ 或 $\text{R}_{\text{VI-27}}$ 和 $\text{R}_{\text{VI-28}}$ 各自一起表示直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷基链或

R_{VI-25} 和 R_{VI-26} 或 R_{VI-27} 和 R_{VI-28} 各自一起形成下式的基团



其中

W_{VI} 具有以上给出的含义,

g 为等于 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7 的数,

R_{VI-32} 和 R_{VI-33} 一起形成 3-至 7-员杂环, 其包含氧或硫原子或根据式 SO 、 SO_2 或 $-NR_{VI-34}$ 的基团, 其中

R_{VI-34} 表示氢原子、苯基、苄基, 或直链或支链的烷基 包含高达 4 个碳原子, 以及其盐和 N 氧化物, 条件是 5(6H)-喹诺酮、3-苯甲酰基-7,8-二氢-2,7,7-三甲基-4-苯基除外。

式 VI 化合物公开在欧洲专利申请号 EP 818448 A1 中, 其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述式 VI 化合物之一:

2-环戊基-4-(4-氟苯基)-7,7-二甲基-3-(4-三氟甲基苯甲酰基)-4,6,7,8-四氢-1H-喹啉-5-酮;

2-环戊基-4-(4-氟苯基)-7,7-二甲基-3-(4-三氟甲基苯甲酰基)-7,8-二氢-6H-喹啉-5-酮;

[2-环戊基-4-(4-氟苯基)-5-羟基-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]-(4-三氟甲基苯基)-甲酮;

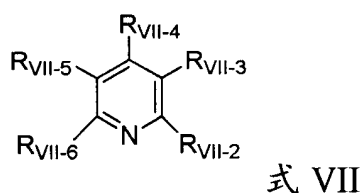
[5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-环戊基-4-(4-氟苯基)-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]-(4-三氟甲基苯基)-甲酮;

[5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-环戊基-4-(4-氟苯基)-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]-(4-三氟甲基苯基)-甲醇;

5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-环戊基-4-(4-氟苯基)-3-[氟-(4-三氟甲基苯基)-甲基]-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢喹啉;

2-环戊基-4-(4-氟苯基)-3-[氟-(4-三氟甲基苯基)-甲基]-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-醇。

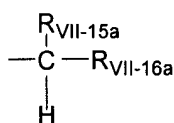
另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 VII 的取代的-吡啶组成



以及其可药用形式，其中

R_{VII-2} 和 R_{VII-6} 独立地选自氢、羟基、烷基、氟代的烷基、氟代的芳烷基、氯氟代的烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基烷基，以及烷氧基羰基；条件是 R_{VII-2} 和 R_{VII-6} 中至少一个是氟代的烷基、氯氟代的烷基或烷氧基烷基；

R_{VII-3} 选自羟基、酰胺基、芳基羰基、杂芳基羰基、羟基甲基-CHO、 $-CO_2R_{VII-7}$ ，其中 R_{VII-7} 选自氢、烷基和氟基烷基；以及



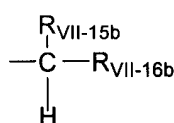
其中 $R_{VII-15a}$ 选自羟基、氢、卤素，烷硫基，链烯硫基、炔硫基、芳硫基，杂芳硫基、杂环硫基、烷氧基，烯氧基，炔氧基，芳氧基，杂芳氧基和杂环氧基，以及

$R_{VII-16a}$ 选自烷基，卤代烷基，链烯基，卤代链烯基，炔基，卤代炔基、芳基、杂芳基，以及杂环基，芳基烷氧基，三烷基甲硅烷氧基；

R_{VII-4} 选自氢、羟基、卤素、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基链烯基、环烯基链烯基、芳烯基、杂芳基链烯基、杂环基链烯基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、烷酰氧基、链烯酰氧基、烷酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、杂环酰氧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、杂环氧基羰基、硫代、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、环烷硫基、环烯硫基、烷

硫基烷基、链烯硫基烷基、炔硫基烷基、芳硫基烷基、杂芳硫基烷基、杂环硫基烷基、烷硫基链烯基、链烯硫基链烯基、炔硫基链烯基、芳硫基链烯基、杂芳硫基链烯基、杂环基硫代链烯基、烷基氨基、链烯基氨基、炔基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、芳基二烷基氨基、二芳基氨基、二杂芳基氨基、烷基芳基氨基、烷基杂芳基氨基、芳基杂芳基氨基、三烷基甲硅烷基、三链烯基甲硅烷基、三芳基甲硅烷基、 $-\text{CO}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{VII-8a}}\text{R}_{\text{VII-8b}})$ ，其中 $\text{R}_{\text{VII-8a}}$ 和 $\text{R}_{\text{VII-8b}}$ 独立地选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基、 $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{VII-9}}$ ，其中 $\text{R}_{\text{VII-9}}$ 选自羟基、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{\text{VII-10a}})(\text{OR}_{\text{VII-10b}})$ ，其中 $\text{R}_{\text{VII-10a}}$ 和 $\text{R}_{\text{VII-10b}}$ 独立地选自氢、羟基、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基，以及 $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_{\text{VII-11a}})(\text{OR}_{\text{VII-11b}})$ ，其中 $\text{R}_{\text{VII-11a}}$ 和 $\text{R}_{\text{VII-11b}}$ 独立地选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基；

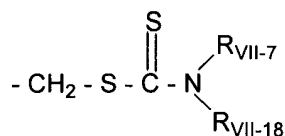
$\text{R}_{\text{VII-5}}$ 选自氢、羟基、卤素、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、烷基羰氧基烷基、链烯基羰氧基烷基、炔基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、杂芳基羰氧基烷基、杂环基羰氧基烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基链烯基、环烯基链烯基、芳烯基、杂芳基链烯基、杂环基链烯基、烷硫基烷基、环烷硫基烷基、链烯硫基烷基、炔硫基烷基、芳硫基烷基、杂芳硫基烷基、杂环硫基烷基、烷硫基链烯基、链烯硫基链烯基、炔硫基链烯基、芳硫基链烯基、杂芳硫基链烯基、杂环硫基链烯基、烷氧基烷基、烯氧基烷基、炔氧基烷基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、杂环氧基烷基、烷氧基链烯基、烯氧基链烯基、炔氧基链烯基、芳氧基链烯基、杂芳氧基链烯基、杂环氧基链烯基、氰基、羟基甲基、 $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{VII-14}}$ ，其中 $\text{R}_{\text{VII-14}}$ 选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基；



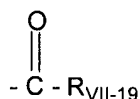
其中 $\text{R}_{\text{VII-15b}}$ 选自羟基、氢、卤素、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、芳硫

基、杂芳硫基、杂环硫基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、芳酰氧基、以及烷基磺酰氧基，以及

$R_{VII-16b}$ 选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷氧基，以及三烷基甲硅烷氧基；



其中 R_{VII-17} 和 R_{VII-18} 独立地选自烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基；



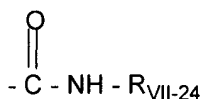
其中 R_{VII-19} 选自烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-SR_{VII-20}$ 、 $-OR_{VII-21}$ 和 $-R_{VII-22}CO_2R_{VII-23}$ ，其中

R_{VII-20} 选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基炔基、氨基芳基、氨基杂芳基、氨基杂环基、烷基杂芳基氨基、芳基杂芳基氨基，

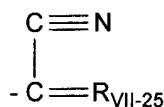
R_{VII-21} 选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，以及杂环基，

R_{VII-22} 选自亚烷基或亚芳基，以及

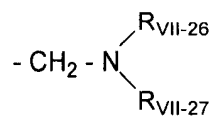
R_{VII-23} 选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，以及杂环基；



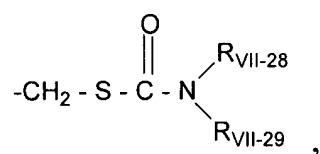
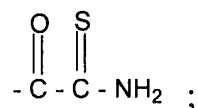
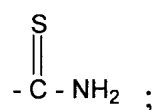
其中 R_{VII-24} 选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，杂环基，芳烷基，芳烯基，以及芳炔基；



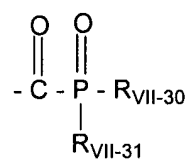
其中 R_{VII-25} 为亚杂环基基；



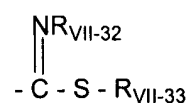
其中 R_{VII-26} 和 R_{VII-27} 独立地选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，以及杂环基；



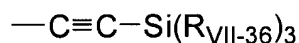
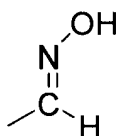
其中 R_{VII-28} 和 R_{VII-29} 独立地选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，以及杂环基；



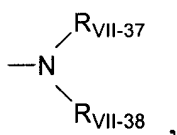
其中 R_{VII-30} 和 R_{VII-31} 独立地为烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、杂芳氧基以及杂环氧基；以及



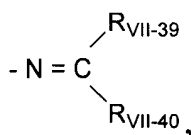
其中 R_{VII-32} 和 R_{VII-33} 独立地选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，以及杂环基；



其中 R_{VII-36} 选自烷基、链烯基、芳基、杂芳基以及杂环基；



其中 R_{VII-37} 和 R_{VII-38} 独立地选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，以及杂环基；

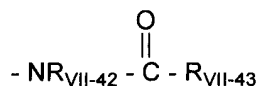


其中 R_{VII-39} 选自氢、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、芳硫基、杂芳硫基和杂环硫基，以及

R_{VII-40} 选自卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、杂芳基、卤代杂芳基、卤代杂环基、环烷基、环烯基、杂环基烷氧基、杂环基烯氧基、杂环基炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、芳硫基、杂芳硫基和杂环硫基；

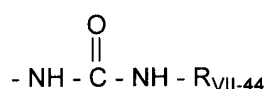


其中 R_{VII-41} 为亚杂环基；

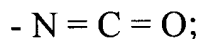
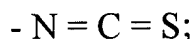
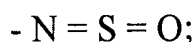


其中 R_{VII-42} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基, 以及杂环基, 以及

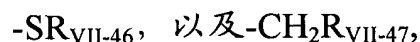
R_{VII-43} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基, 杂环基, 环烷基, 环烯基, 卤代烷基, 卤代链烯基, 卤代炔基, 杂芳基, 卤代杂芳基, 以及卤代杂环基;



其中 R_{VII-44} 选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基;

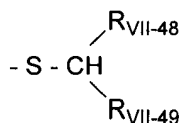


其中 R_{VII-45} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代炔基、杂芳基、卤代杂芳基、卤代杂环基、杂环基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基链烯基、环烯基链烯基、芳烯基、杂芳基链烯基、杂环基链烯基、烷硫基烷基、链烯硫基烷基、炔硫基烷基、芳硫基烷基、杂芳硫基烷基、杂环硫基烷基、烷硫基链烯基、链烯硫基链烯基、炔硫基链烯基、芳硫基链烯基、杂芳硫基链烯基、杂环硫基链烯基、氨基羰基烷基、氨基羰基链烯基、氨基羰基炔基、氨基羰基芳基、氨基羰基杂芳基以及氨基羰基杂环基,



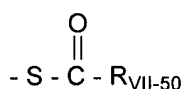
其中 R_{VII-46} 选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基, 以及

R_{VII-47}选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基；以及

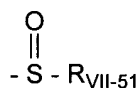


其中 R_{VII-48}选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基，以及

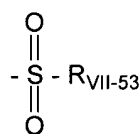
R_{VII-49}选自烷氧基，烯氧基，炔氧基，芳氧基，杂芳氧基，杂环氧基，卤代烷基，卤代链烯基，卤代炔基，杂芳基，卤代杂芳基和卤代杂环基；



其中 R_{VII-50}选自氢、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，杂环基，烷氧基，烯氧基，炔氧基，芳氧基，杂芳氧基和杂环氧基；



其中 R_{VII-51}选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基，杂环基，卤代烷基，卤代链烯基，卤代炔基，杂芳基，卤代杂芳基和卤代杂环基；并且



其中 R_{VII-53}选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基；

条件是当 R_{VII-5}选自杂环基烷基以及杂环基链烯基的时候，相应的杂环基烷基或杂环基链烯基的杂环基不是δ-内酯；以及

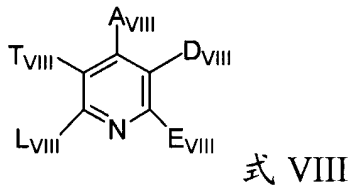
条件是当 R_{VII-4}为芳基，杂芳基或杂环基，并且 R_{VII-2}和 R_{VII-6}之一为三氟甲基的时候，则 R_{VII-2}和 R_{VII-6}中的另外一个为二氟甲基。

式 VII 的化合物公开在 WO 9941237-A1 中，其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中，CETP 抑制剂选自下述式 VII 化合物：

5,5'-二硫代双[2-二氟甲基-4-(2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶-羧酸二甲基酯]。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 VIII 的取代的吡啶和联苯组成



以及其可药用形式，

其中

A_{VIII} 表示 6~10 个碳原子的芳基，任选地以相同的方式或不同的方式被取代高达 3 次，取代基为卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基，或被直链或支链的各自高达 7 个碳原子的烷基、酰基，或烷氧基取代，或被下式的基团取代

-NR_{VIII-1}R_{VIII-2}，其中

R_{VIII-1} 和 R_{VIII-2} 相同或不同并表示氢、苯基，或直链或支链的高达 6 个碳原子的烷基，

D_{VIII} 表示直链或支链的高达 8 个碳原子的烷基，其被羟基取代，

E_{VIII} 和 L_{VIII} 相同或不同并表示直链或支链的高达 8 个碳原子的烷基，任选地被 3~8 个碳原子的环烷基取代，或表示 3~8 个碳原子的环烷基，或

E_{VIII} 具有上述含义并且

L_{VIII} 在这种情形下表示 6~10 个碳原子的芳基，以相同或不同的方式任选地被取代高达 3 次，取代基为卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基，或被直链或支链的各自高达 7 个碳原子烷基，酰基，或烷氧基取代，或被下式的基团取代

$-\text{NR}_{\text{VIII-3}}\text{R}_{\text{VIII-4}}$, 其中

$\text{R}_{\text{VIII-3}}$ 和 $\text{R}_{\text{VIII-4}}$ 相同或不同并具有上述针对 $\text{R}_{\text{VIII-1}}$ 和 $\text{R}_{\text{VIII-2}}$ 给定的含义,
或

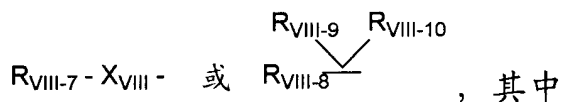
E_{VIII} 表示直链或支链的高达 8 个碳原子的烷基, 或表示 6~10 个碳原子的芳基, 以相同或不同的方式任选地被取代高达 3 次, 取代基为卤素, 羟基, 三氟甲基、三氟甲氧基, 或被直链或支链的各自高达 7 个碳原子烷基, 酰基, 或烷氧基取代, 或被下式的基团取代

$-\text{NR}_{\text{VIII-5}}\text{R}_{\text{VIII-6}}$, 其中

$\text{R}_{\text{VIII-5}}$ 和 $\text{R}_{\text{VIII-6}}$ 相同或不同并具有如上针对 $\text{R}_{\text{VIII-1}}$ 和 $\text{R}_{\text{VIII-2}}$ 给出的含义,
以及

L_{VIII} 在这种情形下表示直链或支链的高达 8 个碳原子的烷氧基或 3~8 个碳原子的环烷氧基,

T_{VIII} 表示式的基团



$\text{R}_{\text{VIII-7}}$ 和 $\text{R}_{\text{VIII-8}}$ 相同或不同并表示 3~8 个碳原子的环烷基, 或 6~10 个碳原子的芳基, 或表示 5-至 7-员芳香的, 任选地苯-稠合的, 杂环化合物, 具有高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子, 以相同或不同的方式任选地被取代高达 3 次, 取代基为 三氟甲基、三氟甲氧基, 卤素, 羟基, 羧基, 被直链或支链的各自高达 6 个碳原子烷基, 酰基, 烷氧基, 或烷氧基羰基 取代, 或被苯基、苯氧基, 或噻吩基取代基, 取代基可进一步被卤素, 三氟甲基, 或三氟甲氧基取代, 和/或被下述基团取代的环

$-\text{NR}_{\text{VIII-11}}\text{R}_{\text{VIII-12}}$, 其中

$\text{R}_{\text{VIII-11}}$ 和 $\text{R}_{\text{VIII-12}}$ 相同或不同并具有如上针对 $\text{R}_{\text{VIII-1}}$ 和 $\text{R}_{\text{VIII-2}}$ 给出的含义,

X_{VIII} 表示直链或支链的各自 2~10 个碳原子的烷基链或链烯基链，其任选地被羟基取代高达 2 次，

R_{VIII-9} 表示氢，以及

$R_{VIII-10}$ 表示氢，卤素，叠氮基，三氟甲基，羟基，巯基、三氟甲氧基，直链或支链的高达 5 个碳原子的烷氧基，或下式的基团

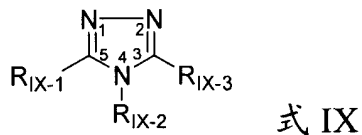
$-NR_{VIII-13}R_{VIII-14}$ ，其中

$R_{VIII-13}$ 和 $R_{VIII-14}$ 相同或不同并具有如上针对 R_{VIII-1} 和 R_{VIII-2} 给出的含义，或

R_{VIII-9} 和 $R_{VIII-10}$ 与碳原子一起形成羰基。

式 VIII 化合物 公开在 WO 9804528 中。其全部公开这里引入作为参考。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 IX 的取代的 1,2,4-三唑组成



以及其可药用形式；

其中 R_{IX-1} 选自高级烷基，高级链烯基，高级炔基，芳基，芳烷基，芳氧基烷基，烷氧基烷基，烷硫基烷基，芳硫基烷基，以及环烷基烷基；

其中 R_{IX-2} 选自芳基，杂芳基，环烷基，以及环烯基，其中

R_{IX-2} 任选地在可被取代的位置被一个或多个独立选自下列基团的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基、卤代、芳氧基、芳烷氧基、芳基、芳烷基、氨基磺酰基、氨基、单烷基氨基和二烷基氨基；以及

其中 R_{IX-3} 选自氢、-SH 和卤代；

条件是 R_{IX-2} 不为苯基或 4-甲基苯基，当 R_{IX-1} 为高级烷基并且当 R_{IX-3} 为-SH 的时候。

式 IX 的化合物公开在 WO 9914204 中,其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述的式 IX 化合物:

2,4-二氢-4-(3-甲氧基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2-氟苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2-甲基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(3-氯苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2-甲氧基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(3-甲基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

4-环己基-2,4-二氢-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(3-吡啶基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2-乙氧基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2,6-二甲基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(4-苯氧基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

4-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2,4-二氢-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

4-(2-氯苯基)-2,4-二氢-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(4-甲氧基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-5-十三烷基-4-(3-三氟甲基苯基)-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-5-十三烷基-4-(3-氟苯基)-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

4-(3-氯-4-甲基苯基)-2,4-二氢-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2-甲硫基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

4-(4-苄氧基苯基)-2,4-二氢-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2-萘基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-5-十三烷基-4-(4-三氟甲基苯基)-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(1-萘基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(3-甲硫基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(4-甲硫基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(3,4-二甲氧基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2,5-二甲氧基苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(2-甲氧基-5-氯苯基)-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

4-(4-氨基磺酰基苯基)-2,4-二氢-5-十三烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-5-十二烷基-4-(3-甲氧基苯基)-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

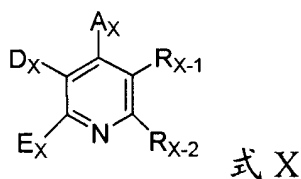
2,4-二氢-4-(3-甲氧基苯基)-5-十四烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

2,4-二氢-4-(3-甲氧基苯基)-5-十一烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮;

以及

2,4-二氢-(4-甲氧基苯基)-5-十五烷基-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 X 的杂-四氢喹啉组成



所述的化合物 N-氧化物, 以及其可药用形式;

其中

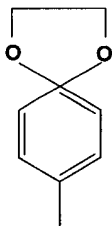
A_X 表示 3~8 个碳原子的环烷基, 或 5-至 7-员, 饱和的, 部分饱和的或不饱和的, 任选地苯稠合的杂环, 包含高达 3 个选自包括 S, N 和/或 O 的杂原子, 在其中饱和的杂环结合至氮原子的情形下, 任选地桥连通过它, 以及其中上述的芳香体系任选地被相同的或不同的取代基取代高达 5-次, 取代基为卤素、硝基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基, 或被直链或支链的各自具有高达 7 个碳原子的烷基、酰基、羟基烷基或烷氧基取代或被式- $NR_{X-3}R_{X-4}$ 的基团取代

其中

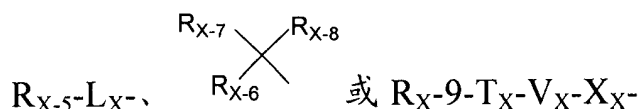
R_{X-3} 和 R_{X-4} 相同或不同并表示氢、苯基或直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基,

或

A_X 表示下式的基团



D_X 表示具有6~10个碳原子的芳基, 任选地被苯基、硝基、卤素, 三氟甲基或三氟甲氧基取代, 或表示下式的基团



其中

R_{X-5} , R_{X-6} 和 R_{X-9} 互相独立表示具有3~6个碳原子的环烷基, 或具有6~10个碳原子的芳基或5-至7-员芳香, 任选地苯稠合的饱和的或不饱和的, 单-, 二-, 或三环包含选自S, N和/或O的杂原子的杂环, 其中环被取代, 任选地, 在含氮的芳香环情形下通过N原子, 被相同的或不同的取代基取代高达5次, 取代基为卤素, 三氟甲基、硝基、羟基、氰基、羰基、三氟甲氧基, 直链直链或支链的各自具有高达6个碳原子的酰基, 烷基, 烷硫基, 烷基烷氧基, 烷氧基, 或烷氧基羰基, 被各自具有6~10个碳原子的芳基或三氟甲基-取代的芳基取代, 或被任选地苯稠合的, 芳香5-至7-员杂环具有高达3个选自S, N,和/或O的杂原子, 和/或被式- OR_{X-10} , - SR_{X-11} , SO_2R_{X-12} 或- $NR_{X-13}R_{X-14}$ 的基团取代,

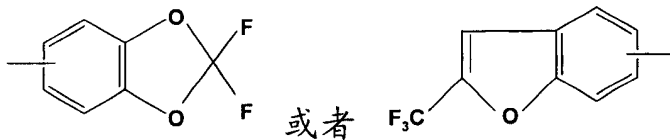
其中

R_{X-10} , R_{X-11} 和 R_{X-12} 互相独立, 表示具有6~10个碳原子的芳基, 取代基进一步被相同的或不同的取代基取代高达2次, 取代基为苯基, 卤素或直链或支链的具有高达6个碳原子的烷基,

R_{X-13} 和 R_{X-14} 相同或不同具有上述针对 R_{X-3} 和 R_{X-4} 所标示的含义,

或者

R_{X-5} 和/或 R_{X-6} 表示下式的基团



R_{X-7} 表示氢或卤素, 以及

R_{X-8} 表示氢、卤素、叠氮基、三氟甲、羟基、三氟甲氧基, 直链或支链的烷氧基或烷基具有高达 6 个碳原子或式 $-NR_{X-15}R_{X-16}$ 的基团, 其中

R_{X-15} 和 R_{X-16} 相同或不同并具有 R_{X-3} 和 R_{X-4} 显示的含义,

或

R_{X-7} 和 R_{X-8} 一起形成式 $=O$ 或 $=NR_{X-17}$ 的基团,

其中

R_{X-17} 表示氢或直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基, 烷氧基或酰基,

L_X 表示具有高达 8 个碳原子的直链或支链的亚烷基或亚链烯基链, 任选地被高达 2 羟基取代,

T_X 和 X_X 相同或不同并表示直链或支链的多达 8 个碳原子的亚烷基链

或

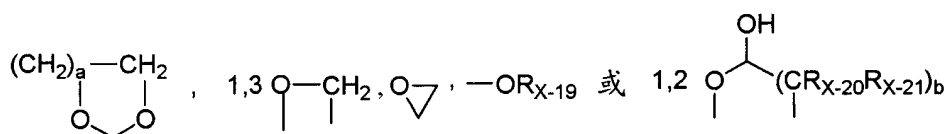
T_X 或 X_X 表示化学键,

V_X 表示氧或硫原子或 $-NR_{X-18}$ -基团, 其中

R_{X-18} 表示氢或直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基或苯基,

E_X 表示具有 3~8 个碳原子的环烷基, 或直链或支链的具有高达 8 个碳原子的烷基, 任选地被具有 3~8 个碳原子的环烷基或羟基取代, 或表示苯基, 任选地被卤素或三氟甲基取代,

R_{X-1} 和 R_{X-2} 一起形成直链或支链的具有高达 7 个碳原子的亚烷基链, 其必须被羰基和/或被下式表示的基团取代



其中 a 和 b 相同或不同并表示等于的数 1, 2, 或 3,

R_{X-19} 表示氢, 具有 3~7 个碳原子的环烷基, 直链或支链的具有高达 8 个碳原子的甲硅烷基烷基或直链或支链的具有高达 8 个碳原子的烷基, 其任选地被羟基, 直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷氧基取代或被苯基取代, 取代基可被卤素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基取代或被苯基取代或被四唑-取代的苯基, 以及烷基取代, 任选地被式- OR_{X-22} 的基团取代,

其中

R_{X-22} 表示直链或支链的酰基 具有高达 4 个碳原子或苄基,

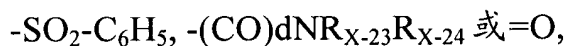
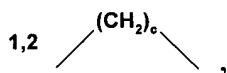
或

R_{X-19} 表示直链或支链的具有高达 20 个碳原子的酰基或苯甲酰基, 其任选地被卤素, 三氟甲基, 硝基或三氟甲氧基取代, 或表示直链或支链的具有高达 8 个碳原子和 9 氟原子的氟酰基,

R_{X-20} 和 R_{X-21} 相同或不同并表示氢, 苯基或直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基,

或

R_{X-20} 和 R_{X-21} 一起形成 3-至 6- 员碳环, 并且形成的碳环任选地被取代的, 任选地还被成对取代, 被高达 6 个相同的或不同的取代基取代, 取代基为三氟甲基, 羟基, 腈, 卤素, 羧基、硝基、叠氮基、氰基、各自具有 3~7 个碳原子的环烷基或环烷氧基, 被直链或支链的各自具有高达 6 个碳原子的烷氧基羰基, 烷氧基或烷硫基取代或被直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基取代, 取代基进一步被具有高达 2 个相同或不同的取代基取代, 取代基为羟基, 苄氧基、三氟甲基, 苯甲酰基, 直链或支链的各自具有高达 4 个碳原子的烷氧基, 氧基酰基或羰基和/或苯基, 取代基可进一步被卤素, 三氟甲基或三氟甲氧基取代, 和/或形成的碳环任选地被取代的, 还是成对的, 被高达 5 个相同的或不同的取代基取代, 取代基为苯基, 苯甲酰基, 噻吩基或磺酰基苄基, 取代基任选地被卤素, 三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代, 和/或任选地被下式的基团取代

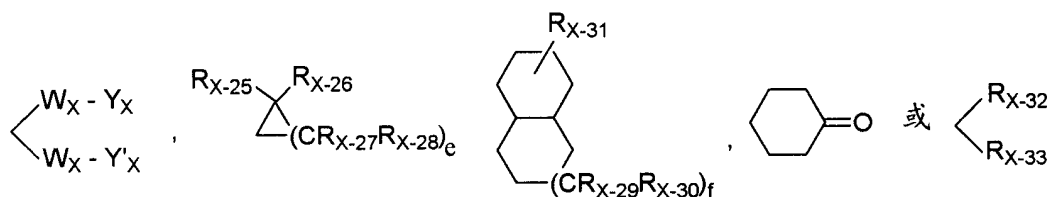


其中

c 表示等于的数 1, 2, 3, 或 4,

d 表示等于的数 0 或 1,

R_{X-23} 和 R_{X-24} 相同或不同并表示氢, 具有 3~6 个碳原子的环烷基, 直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基, 苄基或苯基, 其任选地被高达 2 个相同的或不同的取代基取代, 取代基为 卤素, 三氟甲基、氰基、苯基或硝基, 和/或形成的碳环任选地被螺-连的下式的基团取代



其中

W_X 表示或者氧或硫原子

Y_X 和 Y'_X 一起形成 2~6 员直链或支链的亚烷基链,

e 表示等于的数 1, 2, 3, 4, 5, 6, 或 7,

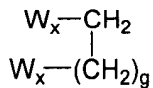
f 表示等于的数 1 或 2,

R_{X-25} , R_{X-26} , R_{X-27} , R_{X-28} , R_{X-29} , R_{X-30} 和 R_{X-31} 相同或不同并表示氢, 三氟甲基, 苯基, 卤素或直链或支链的烷基或烷氧基 具有高达 6 个碳原子各自, 或者

R_{X-25} 和 R_{X-26} 或 R_{X-27} 和 R_{X-28} 分别地一起形成直链或支链的具有高达 6 个碳原子地烷基链,

或

R_{X-25} 和 R_{X-26} 或 R_{X-27} 和 R_{X-28} 各自一起形成下式的基团



其中

W_x 具有如上给出的含义,

g 表示等于的数 1, 2, 3, 4, 5, 6, 或 7,

R_{X-32} 和 R_{X-33} 一起形成 3-至 7- 员杂环, 其包含氧或硫原子或式 SO , SO_2 或 $\pi\text{-NR}_{X-34}$ 的基团, 其中

R_{X-34} 表示氢、苯基、苄基或直链或支链的具有高达 4 个碳原子的烷基。

式 X 的化合物公开在 WO 9914215 中, 其全部公开这里引入作为参考。

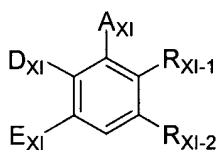
在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述的式 X 化合物:

2-环戊基-5-羟基-7,7-二甲基-4-(3-噻吩基)-3-(4-三氟甲基苄氧基)-5,6,7,8-四氢喹啉;

2-环戊基-3-[氟-(4-三氟甲基苯基)甲基]-5-羟基-7,7-二甲基-4-(3-噻吩基)-5,6,7,8-四氢喹啉; 以及

2-环戊基-5-羟基-7,7-二甲基-4-(3-噻吩基)-3-(三氟甲基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 XI 的取代的四氢萘和类似物组成

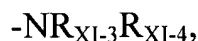


式 XI

以及其可药用形式, 其中

A_{XI} 表示 3~8 个碳原子的环烷基, 或表示 6~10 个碳原子的芳基, 或表示 5-至 7-员, 饱和的、部分不饱和的或不饱和的, 可能苯稠合的, 杂环具有高达 4 个选自 S、N 和/或 O 杂原子, 其中上述的芳基以及杂环体系被相

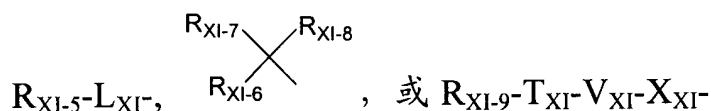
同的或不同的取代基取代高达 5-重, 取代基为氰基, 卤素、硝基、羧基, 羟基、三氟甲基、三氟-甲氧基, 或由直链或支链的各自具有高达 7 个碳原子烷基、酰基、羟基烷基, 烷硫基, 烷氧基羰基, 氧基烷氧基羰基或烷氧基, 或被下式的基团取代



其中

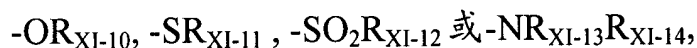
$\text{R}_{\text{XI-3}}$ 和 $\text{R}_{\text{XI-4}}$ 相同或不同并表示氢、苯基, 或直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基,

D_{XI} 表示下式的基团



其中

$\text{R}_{\text{XI-5}}$, $\text{R}_{\text{XI-6}}$ 和 $\text{R}_{\text{XI-9}}$, 互相独立, 表示具有 3~6 个碳原子的环烷基, 或表示具有 6~10 个碳原子的芳基, 或表示 5-至 7-员, 可能苯稠合的、饱和的或不饱和的, 单-, 二-或三环杂环 具有高达 4 个选自 S, N 和/或 O 的杂原子, 其中环可能被取代-在含氮-环情形下也可能通过 N-原子-被相同的或不同的取代基取代 5-重, 取代基为卤素, 三氟甲基、硝基、羟基、氰基、羧基、三氟甲氧基, 直链或支链的各自具有高达 6 个碳原子的酰基, 烷基, 烷硫基, 烷基烷氧基, 烷氧基或烷氧基羰基, 被各自具有 6~10 个碳原子的芳基或三氟甲基 取代的芳基取代, 或被可能苯稠合的芳香 5-至 7-员具有高达 3 个选自 S, N 和/或 O 的杂原子的杂环, 和/或被下式的基团取代

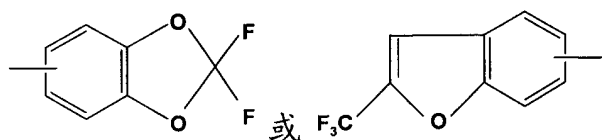


其中

$\text{R}_{\text{XI-10}}$, $\text{R}_{\text{XI-11}}$ 和 $\text{R}_{\text{XI-12}}$, 互相独立, 表示具有 6~10 个碳原子的芳基, 自身被相同的或不同的取代基取代高达 2-重, 取代基为苯基, 卤素, 或被直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基取代,

R_{X1-13} 和 R_{X1-14} 相同或不同并具有如上针对 R_{X1-3} 和 R_{X1-4} 给出的含义
或者

R_{X1-5} 和/或 R_{X1-6} 表示下式的基团



R_{X1-7} 表示氢, 卤素或甲基,

并且

R_{X1-8} 表示氢, 卤素, 叠氮基, 三氟甲基, 羟基、三氟甲氧基, 直链或支链的烷氧基或烷基 具有高达 6 个碳原子各自, 或下式- $NR_{X1-15}R_{X1-16}$ 的基团

其中

R_{X1-15} 和 R_{X1-16} 相同或不同并具有如上针对 R_{X1-3} 和 R_{X1-4} 给出的含义,
或者

R_{X1-7} 和 R_{X1-8} 一起形成式=O 或=NR_{X1-17} 的基团, 其中

R_{X1-17} 表示氢或直链或支链的各自具有高达 6 个碳原子的烷基, 烷氧基或酰基,

L_{X1} 表示直链或支链的各自具有高达 8 个碳原子的亚烷基-或亚链烯基链, 其可能地被羟基取代高达 2-重,

T_{X1} 和 X_{X1} 相同或不同并表示直链或支链的具有高达 8 个碳原子地亚烷基链,

或

T_{X1} 和 X_{X1} 表示化学键,

V_{X1} 表示氧-或硫原子或- NR_{X1-18} ,

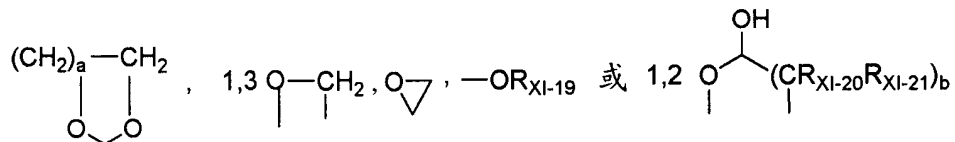
其中

R_{X1-18} 表示氢或直链或支链的具有高达 6 个碳原子地烷基, 或苯基,

E_{X1} 表示具有 3~8 个碳原子地环烷基, 或表示直链或支链的具有高达 8 个碳原子地烷基, 其可能被具有 3~8 个碳原子地环烷基或羟基取代, 或表

示苯基，其可能被卤素或三氟甲基取代，

R_{X1-1} 和 R_{X1-2} 一起形成直链或支链的具有高达 7 个碳原子地亚烷基链，其必须被羰基和/或被下式的基团取代



其中

a 和 b 相同或不同并表示 1, 2 或 3

R_{X1-19} 表示氢，具有 3~7 个碳原子地环烷基，直链或支链的具有高达 8 个碳原子的甲硅烷基烷基，或直链或支链的具有高达 8 个碳原子的烷基，其可能地被羟基、直链或支链的具有高达 6 个碳原子地烷氧基取代，或被苯基取代，取代基自身被卤素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基取代或被苯基取代的被苯基或四唑取代，以及烷基可能被式- OR_{X1-22} 的基团取代，

其中

R_{X1-22} 表示直链或支链的具有高达 4 个碳原子的酰基，或苄基，

或

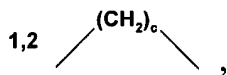
R_{X1-19} 表示直链或支链的具有高达 20 个碳原子的酰基或苯甲酰基，其可能被卤素，三氟甲基，硝基或三氟甲氧基取代，或表示直链或支链的具有高达 8 个碳原子和 9 氟原子氟酰基，

R_{X1-20} 和 R_{X1-21} 相同或不同，表示氢、苯基或具有高达 6 个碳原子的直链或支链的烷基，

或者

R_{X1-20} 和 R_{X1-21} 一起形成 3-至 6-员碳环，以及，还可能地成对地，由 R_{X1-1} 和 R_{X1-2} 形成地亚烷基链可能被相同的或不同的取代基取代高达 6-重，取代基为三氟甲基，羟基，腈，卤素，羧基、硝基、叠氮基、氰基、各自具有 3~7 个碳原子地环烷基或环烷氧基，被直链或支链的各自具有高达 6 个碳原子地烷氧基羰基，烷氧基或烷氧硫基取代，或被直链-链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基取代，取代基自身被相同的或不同的取代基取代高达 2-重，

取代基为羟基, 苄氧基、三氟甲基, 苯甲酰基, 直链或支链的各自具有高达 4 个碳原子的烷氧基, 氧基酰基或羧基, 和/或苯基- 自身可被卤素, 三氟甲基或三氟甲氧基取代, 和/或由 R_{X1-1} 和 R_{X1-2} 形成的亚烷基链被取代, 还是成对地, 可能被相同的或不同的取代基取代高达 5-重, 取代基为苯基, 苯甲酰基, 噻吩基或磺基苄基 - 其自身可能被卤素, 三氟甲基、三氟甲氧基或硝基取代, 和/或由 R_{X1-1} 和 R_{X1-2} 形成地亚烷基链可能被下式的基团取代



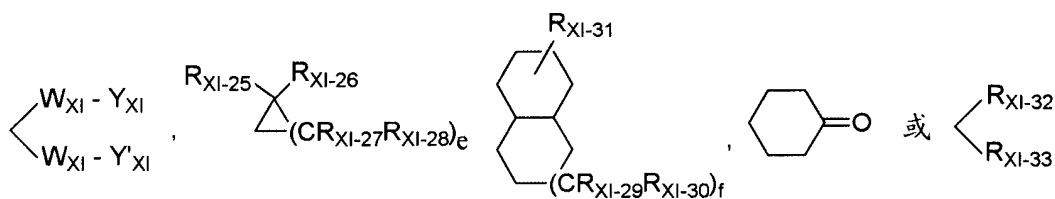
其中

c 表示数字 1, 2, 3 或 4,

d 表示数字 0 或 1,

R_{X1-23} 和 R_{X1-24} 相同或不同并表示

氢、具有 3~6 个碳原子的环烷基, 具有高达 6 个碳原子的直链或支链的烷基, 苄基或苯基, 其可能被相同的或不同的取代基取代高达 2-重, 取代基为卤素, 三氟甲基、氰基、苯基或硝基, 和/或由 R_{X1-1} 和 R_{X1-2} 形成的亚烷基链可能被螺-连的下式基团取代



其中

W_{X1} 表示氧或硫原子,

Y_{X1} 和 Y'_{X1} 一起形成 2- 至 6-员直链或支链的亚烷基链,

e 为 1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7,

f 表示 1 或 2,

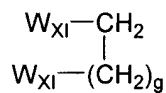
R_{X1-25} , R_{X1-26} , R_{X1-27} , R_{X1-28} , R_{X1-29} , R_{X1-30} 和 R_{X1-31} 相同或不同并表示氢, 三氟甲基, 苯基, 卤素, 或直链或支链的各自具有高达 6 个碳原子的烷基或烷氧基,

或者

R_{X1-25} 和 R_{X1-26} 或 R_{X1-27} 和 R_{X1-28} 一起形成具有高达 6 个碳原子的直链或支链的烷基链,

或者

R_{X1-25} 和 R_{X1-26} 或 R_{X1-27} 和 R_{X1-28} 一起形成下式的基团



其中

W_{X1} 具有如上给出的含义,

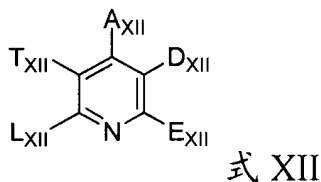
g 为数字 1、2、3、4、5、6 或 7,

R_{X1-32} 和 R_{X1-33} 一起形成 3-至 7-员杂环, 包含氧-或硫原子或式 SO , SO_2 或 $-NR_{X1-34}$ 的基团,

其中 R_{X1-34} 表示氢, 苯基, 苄基, 或直链或支链的具有高达 4 个碳原子的烷基。

式 XI 化合物公开在 WO 9914174 中, 其全部公开这里引入作为参考。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂 由具有式 XII 的 2-芳基-取代的吡啶组成



以及其可药用形式, 其中

A_{XII} 和 E_{XII} 相同或不同并表示 6~10 个碳原子的芳基, 可能被相同的或不同的取代基取代高达 5-重, 取代基为卤素, 羟基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,

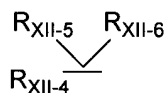
硝基，或被直链或支链的各自具有高达 7 个碳原子烷基、酰基、羟基 烷基或烷氧基取代，或被式-NR_{XII-1}R_{XII-2} 的基团取代

其中

R_{XII-1} 和 R_{XII-2} 相同或不同并表示氢、苯基或具有高达 6 个碳原子的直链或支链的烷基，

D_{XII} 表示被羟基取代的具有高达 8 个碳原子的直链或支链的烷基，L_{XII} 表示具有 3~8 个碳原子的环烷基或直链或支链的具有高达 8 个碳原子的烷基，其可能被具有 3~8 个碳原子的环烷基取代，或被羟基取代，

T_{XII} 表示式 R_{XII-3}-X_{XII}-的基团或



其中

R_{XII-3} 和 R_{XII-4} 相同或不同并表示具有 3~8 个碳原子的环烷基，或具有 6~10 个碳原子的芳基，或 5-至 7-员芳香，可能苯稠合的具有高达 3 个选自 S, N 和/或 O 的杂原子杂环，其可能被相同的或不同的取代基取代高达 3-重，取代基为三氟甲基、三氟甲氧基，卤素，羟基，羧基、硝基，被直链或支链的各自具有高达 6 个碳原子的烷基，酰基，烷氧基或烷氧基羰基取代，或被苯基, 苯氧基或苯硫基取代，取代基进一步可被卤素 三氟甲基或三氟甲氧基取代，和/或其中环可能 被式-NR_{XII-7}R_{XII-8} 的基团取代，

其中

R_{XII-7} 和 R_{XII-8} 相同或不同并具有上面给出的 R_{XII-1} 和 R_{XII-2} 的含义，

X_{XII} 为各自具有 2 ~ 10 个碳原子的直链或支链的烷基或链烯基，可能被羟基或卤素高达 2-重地取代，

R_{XII-5} 表示氢，

并且

R_{XII-6} 为氢、卤素、巯基、叠氮基、三氟甲基、羟基、三氟甲氧基、具有高达 5 个碳原子的直链或支链的烷氧基，或式-NR_{XII-9}R_{XII-10} 的基团，

其中

R_{XII-9} 和 R_{XII-10} 相同或不同并具有上面给出的 R_{XII-1} 和 R_{XII-2} 的含义，
或者

R_{XII-5} 和 R_{XII-6} 可与碳原子一起形成羰基。

式 XII 化合物公开在 EP 796846-A1 中，其全部公开这里引入作为参考。

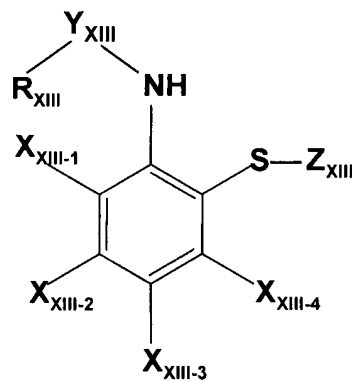
在优选的实施方案中，CETP 抑制剂选自下述式 XII 化合物：

4,6-双-(p-氟苯基)-2-异丙基-3-[(p-三氟甲基苯基)-(氟)-甲基]-5-(1-羟基乙基)吡啶；

2,4-双-(4-氟苯基)-6-异丙基-5-[4-(三氟甲基苯基)-氟甲基]-3-羟基甲基)吡啶；以及

2,4-双-(4-氟苯基)-6-异丙基-5-[2-(3-三氟甲基苯基)乙烯基]-3-羟基甲基)吡啶。

可用于本发明的另一类 CETP 抑制剂由具有式 XIII 化合物的组成



式 XIII

以及其可药用形式，其中

R_{XIII} 为直链或支链的 C_{1-10} 烷基；直链或支链的 C_{2-10} 链烯基；卤代的 C_{1-4} 低级烷基；可被取代的 C_{3-10} 环烷基；可被取代的 C_{5-8} 环烯基；可被取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{1-10} 烷基；可被取代的芳基；可被取代的芳烷基；或可被取代的具有 1 ~ 3 氮原子、氧原子或硫原子的 5-或 6-员杂环基，

X_{XIII-1} 、 X_{XIII-2} 、 X_{XIII-3} 、 X_{XIII-4} 可相同或不同并分别为氢原子；卤素原子； C_{1-4} 低级烷基；卤代的 C_{1-4} 低级烷基； C_{1-4} 低级烷氧基；氰基；硝基；酰基；或芳基；

Y_{XIII} 为-CO-; 或-SO₂-; 以及

Z_{XIII} 为氢原子; 或巯基 保护基。

式 XIII 化合物公开在 WO 98/35937 中, 其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述式 XIII 化合物:

N,N'-(二硫代二-2,1-亚苯基)双[2,2-二甲基-丙酰胺];

N,N'-(二硫代二-2,1-亚苯基)双[1-甲基-环己烷甲酰胺];

N,N'-(二硫代二-2,1-亚苯基)双[1-(3-甲基丁基)-环戊烷甲酰胺];

N,N'-(二硫代二-2,1-亚苯基)双[1-(3-甲基丁基)-环己烷甲酰胺];

N,N'-(二硫代二-2,1-亚苯基)双[1-(2-乙基丁基)-环己烷甲酰胺];

N,N'-(二硫代二-2,1-亚苯基)双-三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-甲酰胺;

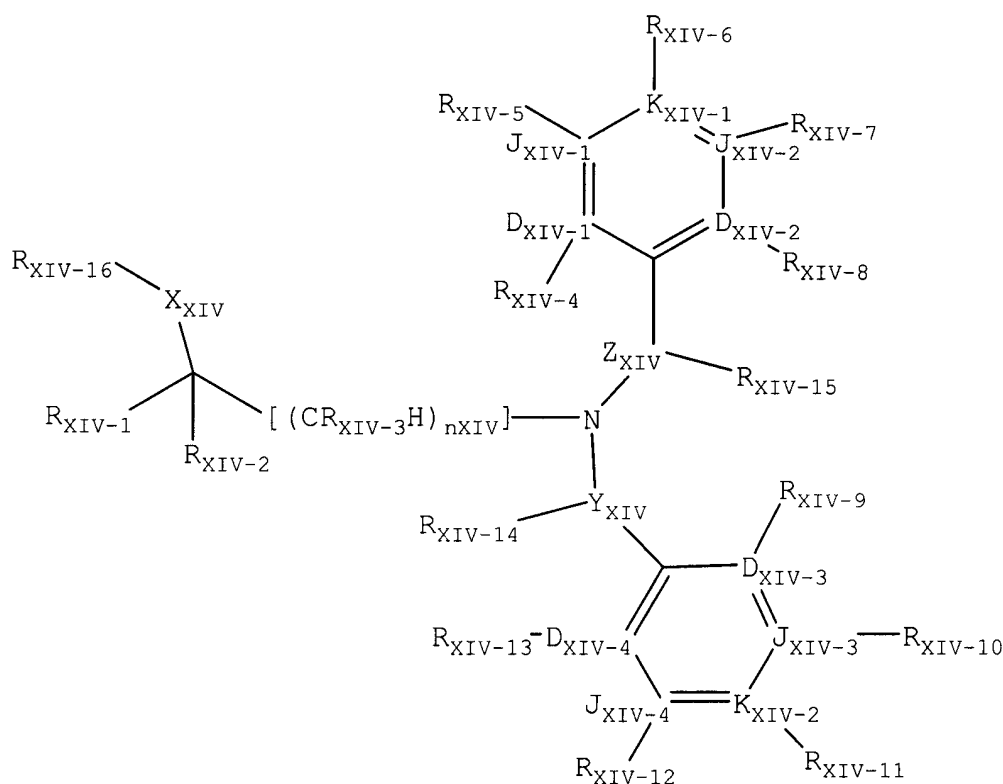
硫代丙酸, 2-甲基-, S-[2[[[1-(2-乙基丁基)环己基]羰基]氨基]苯基]酯;

硫代丙酸, 2,2-二甲基-, S-[2[[[1-(2-乙基丁基)环己基]羰基]氨基]苯基]

酯; 以及

硫代乙酸, S-[2[[[1-(2-乙基丁基)环己基]羰基]氨基]苯基]酯。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 XIV 的多环芳基以及杂芳基 叔-杂烷基胺组成



式 XIV

以及其可药用形式，其中：

n_{XIV} 为选自 0 ~ 5 的整数；

$\text{R}_{\text{XIV}-1}$ 选自卤代烷基、卤代链烯基、卤代烷氧基烷基，以及卤代链烯氧基烷基；

X_{XIV} 选自 O、H、F、S、S(O)、NH、N(OH)、N(烷基)，以及 N(烷氧基)；

$\text{R}_{\text{XIV}-16}$ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、链烯氧基烷基、烷硫基烷基、芳硫基烷基、芳烷氧基烷基、杂芳烷氧基烷基、烷基亚磺酰基烷基、烷基磺酰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基链烯基、环烯基、环烯基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代环烷基、卤代环烯基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、卤代环烷氧基烷基、卤代环烯氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、单烷氧基甲酰基、二

烷氧基甲酰基烷基、单氨基甲酰基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氰基烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、杂芳氧基烷基、二烷氧基磷酰基烷基、三烷基甲硅烷基,以及间隔基选自共价单键以及具有 1~4 原子的线性间隔部分,连接至选自 R_{XIV-4} , R_{XIV-8} , R_{XIV-9} , 以及 R_{XIV-13} 的芳香取代基的结合点以形成 5~10 员杂环基环,条件是所述的间隔部分不是共价单键当 R_{XIV-2} 为烷基并且不存在 R_{XIV-16} , 其中 X 为 H 或 F;

D_{XIV-1} 、 D_{XIV-2} 、 J_{XIV-1} 、 J_{XIV-2} 和 K_{XIV-1} 独立地选自 C、N、O、S 以及共价键 条件是不多于一个 D_{XIV-1} 、 D_{XIV-2} 、 J_{XIV-1} 、 J_{XIV-2} 和 K_{XIV-1} 为共价键、不多于一个 D_{XIV-1} 、 D_{XIV-2} 、 J_{XIV-1} 、 J_{XIV-2} 和 K_{XIV-1} 为 O、不多于一个 D_{XIV-1} 、 D_{XIV-2} 、 J_{XIV-1} 、 J_{XIV-2} 和 K_{XIV-1} 为 S、 D_{XIV-1} 、 D_{XIV-2} 、 J_{XIV-1} 、 J_{XIV-2} 和 K_{XIV-1} 之一必须为共价键当 D_{XIV-1} 、 D_{XIV-2} 、 J_{XIV-1} 、 J_{XIV-2} 和 K_{XIV-1} 中两个为 O 和 S, 以及不多于 4 个 D_{XIV-1} 、 D_{XIV-2} 、 J_{XIV-1} 、 J_{XIV-2} 和 K_{XIV-1} 为 N;

D_{XIV-3} 、 D_{XIV-4} 、 J_{XIV-3} 、 J_{XIV-4} 和 K_{XIV-2} 独立地选自 C、N、O、S 以及共价键 条件是不多于一个 D_{XIV-3} 、 D_{XIV-4} 、 J_{XIV-3} 、 J_{XIV-4} 和 K_{XIV-2} 为共价键、不多于一个 D_{XIV-3} 、 D_{XIV-4} 、 J_{XIV-3} 、 J_{XIV-4} 和 K_{XIV-2} 为 O、不多于一个 D_{XIV-3} 、 D_{XIV-4} 、 J_{XIV-3} 、 J_{XIV-4} 和 K_{XIV-2} 为 S、 D_{XIV-3} 、 D_{XIV-4} 、 J_{XIV-3} 、 J_{XIV-4} 和 K_{XIV-2} 之一必须为共价键 当 D_{XIV-3} 、 D_{XIV-4} 、 J_{XIV-3} 、 J_{XIV-4} 和 K_{XIV-2} 中两个为 O 和 S, 以及不多于 4 个 D_{XIV-3} 、 D_{XIV-4} 、 J_{XIV-3} 、 J_{XIV-4} 和 K_{XIV-2} 和 K_{XIV-2} 为 N;

R_{XIV-2} 独立地选自氢、羟基、羟基烷基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、杂芳氧基烷基、链烯氧基烷基、烷硫基烷基、芳烷硫基烷基、芳硫基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基链烯基、环烯基、环烯基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代环烷基、卤代环烯基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、卤代环烯氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳硫基烷基、杂芳烷硫基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、二烷氧基甲酰基烷基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氰基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基烷基、烷基磺

酰基烷基、卤代烷基亚磺酰基、卤代烷基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基亚磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基烷基、芳烷基磺酰基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、甲酰胺、氨基甲酰基烷基、芳烷基甲酰基氧基、二烷氧基磷酰基、二芳烷基氧基磷酰基、二烷氧基磷酰基烷基，以及二芳烷基氧基磷酰基烷基；

R_{XIV-2} 和 R_{XIV-3} 可一起形成线性间隔部分选自共价单键以及具有 1~6 原子部分以形成选自 3~8 员环烷基、5~8 员环烯基，以及 4~8 员杂环基的环；

R_{XIV-3} 选自氢、羟基、卤素、氰基、芳氧基、羟基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基、巯基、酰基酰胺基、烷氧基、烷硫基、芳硫基、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、杂芳硫基、芳烷基硫基、芳烷基氧基烷基、烷基亚磺酰基烷基、烷基磺酰基烷基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷基硫基烷基，

杂芳烷基硫基烷基、杂芳氧基烷基、链烯氧基烷基、烷硫基烷基、芳硫基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基链烯基、环烯基、环烯基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代环烷基、卤代环烯基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、卤代环烷氧基，

卤代环烷氧基烷基、卤代环烯氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳硫基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、二烷氧基甲酰基烷基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、卤代烷基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基亚磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基烷基、芳烷基

磺酰基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、甲酰胺、氨基甲酰基烷基、芳烷基甲酰基氧基、二烷氧基磷酰基,二芳烷基氧基磷酰基、二烷氧基磷酰基烷基, 以及二芳烷基氧基磷酰基烷基;

Y_{XIV} 选自共价单键、 $(C(R_{XIV-14})_2)_{q_{XIV}}$, 其中 q_{XIV} 为选自 1 和 2 的整数, 以及 $(CH(R_{XIV-14}))_{g_{XIV}}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-14}))_{p_{XIV}}$, 其中 g_{XIV} 和 p_{XIV} 独立地选自 0 和 1;

R_{XIV-14} 独立地选自氢、羟基、卤素、氰基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、杂芳氧基烷基、巯基、酰基酰胺基、烷氧基、烷硫基、芳硫基、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳烷基氧基烷基、烷基亚磺酰基烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷基硫基烷基、杂芳烷基氧基烷基、烷氧基烷基、杂芳氧基烷基、链烯氧基烷基、烷硫基烷基、芳硫基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基链烯基、环烯基、环烯基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代环烷基、卤代环烯基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、卤代环烯氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳硫基烷基、杂芳烷基硫基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、二烷氧基甲酰基烷基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氰基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、卤代烷基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基亚磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基烷基、芳烷基磺酰基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、甲酰胺、氨基甲酰基烷基、芳烷基甲酰基氧基、二烷氧基磷酰基,二芳烷基氧基磷酰基、二烷氧基磷酰基烷基,二芳烷基氧基磷酰基烷基, 间隔基选自具有 3~6 原子的链长的部分, 连接至选自 R_{XIV-9} 和 R_{XIV-13} 的键合点以形成选自 5~8 员的环烯基环以及 5~8 员的杂环基环的环, 以及选自具有 2~5 个原子链长部分的间隔基, 连接至选自 R_{XIV-4} 和 R_{XIV-8} 的键合点以形成 5~8 员

的杂环基,条件是,当 Y_{XIV} 为共价键的时候, R_{XIV-14} 取代基不连接至 Y_{XIV} ;

R_{XIV-14} 和 R_{XIV-14} , 当键连不同的原子的时候,可一起形成选自下述的基团:共价键、亚烷基、卤代亚烷基,以及选自具有 2~5 原子链长部分的间隔基,连接以形成选自 5~8 员的饱和的环烷基、5~8 员的环烯基,以及 5~8 员的杂环基的环;

R_{XIV-14} 和 R_{XIV-14} , 当键连至同样的原子的时候,可一起形成选自下述的基团:氧代、硫代、亚烷基,卤代亚烷基,以及选自具有 3~7 原子的链长部分的间隔基,接至形成选自 4~8 员的环烷基、4~8 员的环烯基,以及 4~8 员的杂环基的环;

W_{XIV} 选自 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, 以及 N(R_{XIV-14})
条件是 R_{XIV-14} 不选自卤代和氰基;

Z_{XIV} 独立地选自共价单键, ($C(R_{XIV-15})_2$) q_{XIV-2} , 其中 q_{XIV-2} 为选自的整数 1 和 2, ($CH(R_{XIV-15})$) j_{XIV} -W-($CH(R_{XIV-15})$) k_{XIV} , 其中 j_{XIV} 和 k_{XIV} 为独立选自 0 和 1 的整数,条件是,当 Z_{XIV} 为共价单键的时候, R_{XIV-15} 取代基不连接至 Z_{XIV} ;

R_{XIV-15} 独立地选择,当 Z_{XIV} 为 ($C(R_{XIV-15})_2$) q_{XIV} , 其中 q_{XIV} 为选自 1 和 2 的整数,选自氢、羟基、卤素、氰基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、杂芳氧基烷基、巯基、酰基酰胺基、烷氧基、烷硫基、芳硫基、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷基亚磺酰基烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷硫基烷基、杂芳烷硫基烷基、烷氧基烷基、杂芳氧基烷基、链烯氧基烷基、烷硫基烷基、芳硫基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基链烯基、环烯基、环烯基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代环烷基、卤代环烯基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、卤代环烯氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳硫基烷基、杂芳烷硫基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、二烷氧基甲酰基烷基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氰基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、卤代烷

基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基亚磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基烷基、芳烷基磺酰基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、甲酰胺、氨基甲酰基烷基、芳烷基甲酰基氧基、二烷氧基磷酰基、二芳烷基氧基磷酰基、二烷氧基磷酰基烷基、二芳烷基氧基磷酰基烷基，间隔基选自具有 3~6 原子链长的部分，连接至选自 R_{XIV-4} 和 R_{XIV-8} 键合点以形成环选自 5~8 员的环烯基环以及 5~8 员的杂环基环，以及间隔基选自具有 2~5 原子链长的部分，连接至选自 R_{XIV-9} 和 R_{XIV-13} 键合点以形成 5~8 员的杂环基；

R_{XIV-15} 和 R_{XIV-15} ，当结合至不同的原子的时候，可一起形成选自下述的基团：共价键，亚烷基，卤代亚烷基，以及选自具有 2~5 原子的链长部分的间隔基，连接形成选自饱和的 5~8 员的环烷基，5~8 员的环烯基，以及 5~8 员的杂环基的环；

R_{XIV-15} 和 R_{XIV-15} ，当结合至相同的原子的时候，可一起形成选自下述的基团：氧代、硫代、亚烷基、卤代亚烷基，以及选自具有 3~7 原子链长的部分的间隔基，连接形成选自 4~8 员的环烷基、4~8 员的环烯基，以及 4~8 员的杂环基的环；

R_{XIV-15} 独立地选择，当 Z_{XIV} 为 $(CH(R_{XIV-15}))_{j_{XIV}}-W-(CH(R_{XIV-15}))_{k_{XIV}}$ 的时候，其中 j_{XIV} 和 k_{XIV} 为独立地选自 0 和 1 的整数，选自氢、卤素、氰基、芳氧基、羧基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、羟基烷基、杂芳氧基烷基、酰基酰胺基、烷氧基、烷硫基、芳硫基、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳烷基氧基烷基、杂芳烷基氧基烷基、烷基磺酰基烷基、烷基亚磺酰基烷基、链烯氧基烷基、烷硫基烷基、芳硫基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基链烯基、环烯基、环烯基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代环烷基、卤代环烯基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、卤代环烯氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基、杂

芳基、杂芳基烷基、杂芳硫基烷基、杂芳烷硫基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、二烷氧基甲酰基烷基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氰基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、卤代烷基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烷基磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基亚磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基烷基、芳烷基磺酰基烷基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、甲酰胺、氨基甲酰基烷基、芳烷基甲酰基氧基、二烷氧基磷酰基烷基、二芳烷氧基磷酰基烷基、选自 a 具有 3~6 原子链 长线性部分的间隔基, 连接至选自 R_{XIV-4} 和 R_{XIV-8} 键合点以形成选自 5~8 员的环烯基环以及 5~8 员的杂环基环的环, 以及选自具有 2~5 原子链 长的线性部分间隔基, 连接至选自 R_{XIV-9} 和 R_{XIV-13} 键合点以形成 5~8 员的杂环基环;

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} , 以及 R_{XIV-13} 独立地选自全卤代芳氧基, 烷酰基烷基, 烷酰基烷氧基, 烷酰氧基, N-芳基-N-烷基氨基、杂环基烷氧基、杂环硫基、羟基烷氧基、氨基甲酰基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、烷氧基羰基链烯氧基、芳烷酰基烷氧基、芳烯酰基、N-烷基氨基甲酰基、N-卤代烷基氨基甲酰基、N-环烷基氨基甲酰基、N-芳基氨基甲酰基烷氧基、环烷基羰基、氰基烷氧基、杂环基羰基、氢、羧基、杂芳烷硫基、杂芳烷氧基、环烷基氨基、酰基烷基、酰基烷氧基、芳酰基烷氧基、杂环氧基、芳烷基芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂环基、全卤代芳烷基、芳烷基磺酰基、芳烷基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基亚磺酰基烷基、卤代环烷基、卤代环烯基、环烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、杂芳基氨基烷基、卤代烷硫基、烷酰氧基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环烯氧基、环烷氧基烷基、环烷基烷氧基、环烯氧基烷基、环亚烷基二氧基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、卤代环烯氧基、卤代环烯氧基烷基、羟基、

氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、芳硫基烷基、杂芳烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基亚磺酰基烷基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、卤代烷基亚磺酰基烷基、卤代烷基磺酰基烷基、烷基磺酰胺基、烷基氨基磺酰基、酰胺基磺酰基、单烷基、酰胺基磺酰基、二烷基 酰胺基磺酰基、单芳基酰胺基磺酰基、芳基磺酰胺基、二芳基酰胺基磺酰基、单烷基 单芳基 酰胺基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂环基磺酰基、杂环硫基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、链烯氧基、链烯氧基烷基、亚烷基二氧基、卤代亚烷基二氧基、环烷基、环烷基烷酰基、环烯基、低级 环烷基烷基、低级 环烯基烷基、卤代、卤代烷基；卤代链烯基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、杂芳炔基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和的杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、烷氧基氨基甲酰基、烷基酰胺基羧基酰胺基、芳基酰胺基羧基酰胺基、烷氧基甲酰基烷基、烷氧基甲酰基链烯基、芳烷基甲酰基氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氰基、卤代烷氧基甲酰基、膦酰基、膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基，以及二芳烷氧基膦酰基烷基 条件是存在 1~5 个非-氢环取代基 R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} , 以及 R_{XIV-8} 存在, 存在 1~5 个 非-氢环取代基 R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} , 以及 R_{XIV-13} 存在, 以及 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} , 以及 R_{XIV-13} 各自独立地选自以保持碳的四价、氮的三价、硫的二价、以及氧的二价；

R_{XIV-4} 和 R_{XIV-5} , R_{XIV-5} 和 R_{XIV-6} , R_{XIV-6} 和 R_{XIV-7} , R_{XIV-7} 和 R_{XIV-8} , R_{XIV-8} 和 R_{XIV-9} , R_{XIV-9} 和 R_{XIV-10} , R_{XIV-10} 和 R_{XIV-11} , R_{XIV-11} 和 R_{XIV-12} , 以及 R_{XIV-12} 和 R_{XIV-13} 独立地选择以形成间隔基对, 其中间隔基对结合在一起以形成具有 3 ~ 6 原子地线性部分, 连接所述的间隔基对成员地键合点以形成选自 5 ~ 8

员环烯基环、部分饱和的5~8员杂环基环,5~6员杂芳基环,以及芳基的环,条件是不多于一个间隔基对 R_{XIV-4} 和 R_{XIV-5} , R_{XIV-5} 和 R_{XIV-6} , R_{XIV-6} 和 R_{XIV-7} ,以及 R_{XIV-7} 和 R_{XIV-8} 同时使用,并且不多于一个间隔基对 R_{XIV-9} 和 R_{XIV-10} , R_{XIV-10} 和 R_{XIV-11} , R_{XIV-11} 和 R_{XIV-12} ,以及 R_{XIV-12} 和 R_{XIV-13} 同时使用;

R_{XIV-4} 和 R_{XIV-9} , R_{XIV-4} 和 R_{XIV-13} , R_{XIV-8} 和 R_{XIV-9} ,以及 R_{XIV-8} 和 R_{XIV-13} 独立地选择以形成间隔基对,其中所述的间隔基对结合在一起以形成线性部分,其中所述的线性部分形成选自部分饱和的5~8员杂环基环以及5~6员杂芳基环的环,条件是不多于一个间隔基对 R_{XIV-4} 和 R_{XIV-9} , R_{XIV-4} 和 R_{XIV-13} , R_{XIV-8} 和 R_{XIV-9} ,以及 R_{XIV-8} 和 R_{XIV-13} 同时使用。

式XIV的化合物公开在WO 00/18721中,其整体公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中,CETP抑制剂选自下述的式XIV化合物:

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-(2-呋喃基)苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇];

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-(2-呋喃基)苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氟苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[3-五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]

基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]苯基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-(2-呋喃基)苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氟苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-

丙醇;

3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟-3-乙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]苯基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)-苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-(2-呋喃基)苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氟苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟-3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[2-氟-5-(三氟-甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[3-(三氟甲氧基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[3-(三氟甲基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-(2-呋喃基)苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氟苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[2-氟-4-(三氟-甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

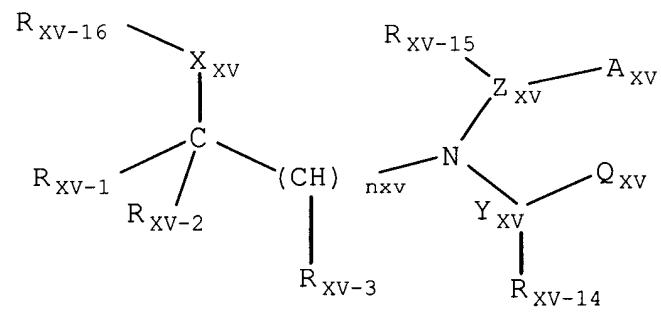
3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇; 以及

3-[[3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟-甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 XV 的取代的 N-脂肪族-N-芳香族叔-杂烷基胺组成



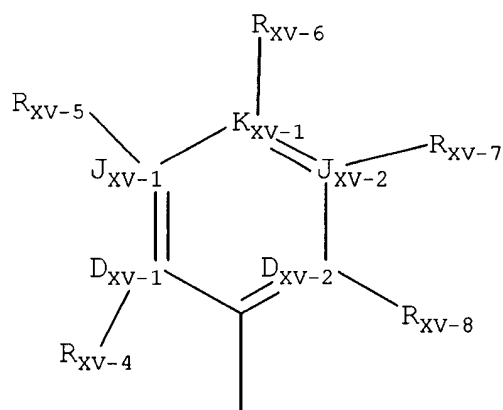
式 XV

以及其可药用形式，其中：

n_{xv} 为选自 1 至 2 的整数；

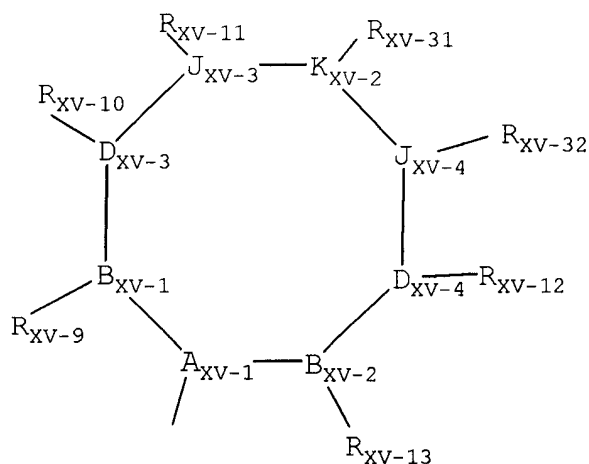
A_{xv} 和 Q_{xv} 独立地选自 $-\text{CH}_2(\text{CR}_{xv-37}\text{R}_{xv-38})_{v_{xv}}-(\text{CR}_{xv-33}\text{R}_{xv-34})_{u_{xv}}-\text{T}_{xv}-$
 $(\text{CR}_{xv-35}\text{R}_{xv-36})_{w_{xv}}-\text{H}$ 、

AQ-1



和

AQ-2



条件是 A_{XV} 和 Q_{XV} 中之一必须是 AQ-1 并且 A_{XV} 和 Q_{XV} 中之一选自 AQ-2 和 $-\text{CH}_2(\text{CR}_{XV-37}\text{R}_{XV-38})_{v_{XV}}-(\text{CR}_{XV-33}\text{R}_{XV-34})_{u_{XV}}-\text{T}_{XV}-(\text{CR}_{XV-35}\text{R}_{XV-36})_{w_{XV}}-\text{H}$;

T_{XV} 选自单价共价键、O、S、S(O)、S(O)₂、C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})、C≡C; 以及

v_{XV} 为选自 0 至 1 的整数, 条件是当 R_{XV-33} 、 R_{XV-34} 、 R_{XV-35} 以及 R_{XV-36} 中任一个为芳基或杂芳基的时候, v_{XV} 为 1;

u_{XV} 和 w_{XV} 为独立地选自 0~6 的整数;

A_{XV-1} 为 C(R_{XV-30});

D_{XV-1} 、 D_{XV-2} 、 J_{XV-1} 、 J_{XV-2} , 以及 K_{XV-1} 独立地选自 C、N、O、S 以及共

价键条件是不多于一个 D_{XV-1} 、 D_{XV-2} 、 J_{XV-1} 、 J_{XV-2} ，以及 K_{XV-1} 为共价键，不多于一个 D_{XV-1} 、 D_{XV-2} 、 J_{XV-1} 、 J_{XV-2} ，以及 K_{XV-1} 为 O，不多于一个 D_{XV-1} 、 D_{XV-2} 、 J_{XV-1} 、 J_{XV-2} ，以及 K_{XV-1} 为 S， D_{XV-1} 、 D_{XV-2} 、 J_{XV-1} 、 J_{XV-2} ，以及 K_{XV-1} 之一必须为共价键当 D_{XV-1} 、 D_{XV-2} 、 J_{XV-1} 、 J_{XV-2} ，以及 K_{XV-1} 中之二为 O 和 S，并且不多于 4 个 D_{XV-1} 、 D_{XV-2} 、 J_{XV-1} 、 J_{XV-2} ，以及 K_{XV-1} 为 N 的时候；

B_{XV-1} 、 B_{XV-2} 、 D_{XV-3} 、 D_{XV-4} 、 J_{XV-3} 、 J_{XV-4} ，以及 K_{XV-2} 独立地选自 C、C(R_{XV-30})、N、O、S 以及共价键条件是不多于 5 个 B_{XV-1} 、 B_{XV-2} 、 D_{XV-3} 、 D_{XV-4} 、 J_{XV-3} 、 J_{XV-4} ，以及 K_{XV-2} 为共价键、不多于 2 个 B_{XV-1} 、 B_{XV-2} 、 D_{XV-3} 、 D_{XV-4} 、 J_{XV-3} 、 J_{XV-4} ，以及 K_{XV-2} 为 O，不多于 2 个 B_{XV-1} 、 B_{XV-2} 、 D_{XV-3} 、 D_{XV-4} 、 J_{XV-3} 、 J_{XV-4} ，以及 K_{XV-2} 为 S，不多于 2 个 B_{XV-1} 、 B_{XV-2} 、 D_{XV-3} 、 D_{XV-4} 、 J_{XV-3} 、 J_{XV-4} ，以及 K_{XV-2} 同时为 O 和 S，以及不多于 2 个 B_{XV-1} 、 B_{XV-2} 、 D_{XV-3} 、 D_{XV-4} 、 J_{XV-3} 、 J_{XV-4} ，以及 K_{XV-2} 为 N；

B_{XV-1} 和 D_{XV-3} 、 D_{XV-3} 和 J_{XV-3} 、 J_{XV-3} 和 K_{XV-2} 、 K_{XV-2} 和 J_{XV-4} 、 J_{XV-4} 和 D_{XV-4} ，以及 D_{XV-4} 和 B_{XV-2} 独立地选择以形成环内的间隔基对，其中所述的间隔基对选自 C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})和 N=N 条件是 AQ-2 必须为至少 5 员环，不多于 2 组所述的间隔基对同时为 C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})并且不多于 1 组所述的间隔基对为 N=N 除非其他的间隔基对不为 C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35})、O、N，以及 S；

R_{XV-1} 选自卤代烷基和卤代烷氧基甲基；

R_{XV-2} 选自氢、芳基、烷基、链烯基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基和杂芳基；

R_{XV-3} 选自氢、芳基、烷基、链烯基、卤代烷基，以及卤代烷氧基烷基；

Y_{XV} 选自共价单键、 $(CH_2)_q$ ，其中 q 为选自 1 至 2 的整数并且 $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$ ，其中 j 和 k 为独立地选自 0 至 1 的整数；

Z_{XV} 选自共价单键、 $(CH_2)_q$ ，其中 q 为选自的整数 1 至 2，以及 $(CH_2)_j-O-(CH_2)_k$ ，其中 j 和 k 为独立地选自 0 至 1 的整数；

R_{XV-4} 、 R_{XV-8} 、 R_{XV-9} 和 R_{XV-13} 独立地选自氢、卤代、卤代烷基，以及烷基；

R_{XV-30} 选自氢、烷氧基、烷氧基烷基、卤代、卤代烷基、烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、烷基、链烯基、卤代烷氧基，以及卤代烷氧基烷基条

件是 R_{XV-30} 选自以保持碳的四价、氮的三价、硫的二价以及氧的二价；

R_{XV-30} ，当连接 A_{XV-1} 的时候，结合在一起以形成环内的线性间隔基，连接在 R_{XV-30} 连接点的 A_{XV-1} -碳至选自 R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-31} ，以及 R_{XV-32} 基团的键合点，其中所述的环内线性间隔基选自共价单键以及具有 1 ~ 6 原子的间隔基部分以形成选自 3 ~ 10 员环烷基、5 ~ 10 员环链烯基，以及 5 ~ 10 员杂环基的环；

R_{XV-30} ，当连接 A_{XV-1} 的时候，结合在一起以形成环内的支链的间隔基，连接在 R_{XV-30} 连接点的 A_{XV-1} -碳至选自下述取代基对的任何一组成员的连接点： R_{XV-10} 和 R_{XV-11} , R_{XV-10} 和 R_{XV-31} , R_{XV-10} 和 R_{XV-32} , R_{XV-10} 和 R_{XV-12} , R_{XV-11} 和 R_{XV-31} , R_{XV-11} 和 R_{XV-32} , R_{XV-11} 和 R_{XV-12} , R_{XV-31} 和 R_{XV-32} , R_{XV-31} 和 R_{XV-12} ，以及 R_{XV-32} 和 R_{XV-12} 以及其中所述的环内支链的间隔基选择以形成选自 3 ~ 10 员环烷基、5 ~ 10 员环链烯基，以及 5 ~ 10 员杂环基的两个环；

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} ，以及 R_{XV-36} 独立地选自氢、羧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、环烷基氨基、酰基烷基、酰基烷氧基、芳酰基烷氧基、杂环氧基、芳烷基芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂环基、全卤代芳烷基、芳烷基磺酰基、芳烷基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基亚磺酰基烷基、卤代环烷基、卤代环链烯基、环烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、杂芳基氨基烷基、卤代烷基、烷酰氧基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环链烯氧基、环烷氧基烷基、环烷基烷氧基、环链烯氧基烷基、环亚烷基二氧基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、卤代环链烯氧基、卤代环链烯氧基烷基、羟基、氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷基硫基、烷基硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、芳硫基烷基、杂芳烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基亚磺酰基烷基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、卤代烷基亚磺酰基烷基、卤代烷基磺酰基烷基、烷基磺酰胺基、烷基氨基磺酰基、酰胺基磺酰基、单烷基 酰胺基磺酰基、二烷基 酰胺基磺酰基、单芳基酰胺基磺

酰基、芳基磺酰胺基,二芳基酰胺基磺酰基、单烷基 单芳基 酰胺基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂环基磺酰基、杂环硫基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、链烯氧基、链烯氧基烷基、亚烷基二氧基、卤代亚烷基二氧基、环烷基、环烷基烷酰基、环链烯基、低级 环烷基烷基、低级 环链烯基烷基、卤代、卤代烷基、卤代链烯基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、杂芳炔基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和的杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、烷氧基氨基甲酰基、烷基酰胺基羰基酰胺基、烷基酰胺基羰基酰胺基、烷氧基甲酰基烷基、烷氧基甲酰基链烯基、芳烷基甲酰基氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氰基、卤代烷氧基甲酰基、磷酰基、磷酰基烷基,二芳烷氧基磷酰基, 以及二芳烷氧基磷酰基烷基 条件是 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} , 以及 R_{XV-36} 各自独立地选自以保持碳的四价、氮的三价、硫的二价以及氧的二价; 不多于 3 个 R_{XV-33} 和 R_{XV-34} 取代基 同时地不选自氢和卤代, 以及不多于 3 个 R_{XV-35} 和 R_{XV-36} 取代基不同时地选自氢和卤代;

R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} , 以及 R_{XV-32} 独立地选自成为氧代, 条件是 B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} , 以及 K_{XV-2} 独立地选自 C 和 S, 不多于两个 R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} , 以及 R_{XV-32} 同时为氧代, 以及 R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} , 以及 R_{XV-32} 各自独立地选自以保持碳的四价、氮的三价、硫的二价以及氧的二价;

R_{XV-4} 和 R_{XV-5} , R_{XV-5} 和 R_{XV-6} , R_{XV-6} 和 R_{XV-7} , R_{XV-7} 和 R_{XV-8} , R_{XV-9} 和 R_{XV-10} , R_{XV-10} 和 R_{XV-11} , R_{XV-11} 和 R_{XV-31} , R_{XV-31} 和 R_{XV-32} , R_{XV-32} 和 R_{XV-12} , 以及 R_{XV-12} 和 R_{XV-13} 独立地选自以形成间隔基对, 其中间隔基对结合在一起以形成 3~6 原子地线性部分, 连接所述的间隔基对成员的键合点以形成选自 5~8 员环链烯基环、部分饱和的 5~8 员杂环基环、5~6 员杂芳基环, 以及芳基的环, 条件是不多于一个间隔基对 R_{XV-4} 和 R_{XV-5} , R_{XV-5} 和 R_{XV-6} , R_{XV-6} 和

R_{XV-7}, R_{XV-7} 和 R_{XV-8} 同时使用, 以及不多于一个间隔基对 R_{XV-9} 和 R_{XV-10}, R_{XV-10} 和 R_{XV-11}, R_{XV-11} 和 R_{XV-31}, R_{XV-31} 和 R_{XV-32}, R_{XV-32} 和 R_{XV-12}, 以及 R_{XV-12} 和 R_{XV-13} 同时使用;

R_{XV-9}和 R_{XV-11}, R_{XV-9}和 R_{XV-12}, R_{XV-9}和 R_{XV-13} R_{XV-9}和 R_{XV-31}, R_{XV-9}和 R_{XV-32}, R_{XV-10}和 R_{XV-12}, R_{XV-10}和 R_{XV-13}, R_{XV-10}和 R_{XV-31}, R_{XV-10}和 R_{XV-32}, R_{XV-11}和 R_{XV-12}, R_{XV-11}和 R_{XV-13}, R_{XV-11}和 R_{XV-32}, R_{XV-12}和 R_{XV-31}, R_{XV-13}和 R_{XV-31}, 以及 R_{XV-13}和 R_{XV-32} 独立地选择以形成间隔基对, 其中所述的间隔基对结合在一起以形成线性间隔部分选自共价单键以及具有 1 ~ 3 原子的部分, 以形成选自 3 ~ 8 员环烷基、5 ~ 8 员环链烯基、5 ~ 8 员饱和的杂环基以及部分饱和的 5 ~ 8 员杂环基的环, 条件是不多于一个间隔基对同时使用;

R_{XV-37}和 R_{XV-38} 独立地选自氢, 烷氧基, 烷氧基烷基, 羟基, 氨基、硫代、卤代、卤代烷基, 烷基氨基, 烷硫基, 烷硫基烷基、氰基、烷基, 链烯基, 卤代烷氧基, 以及卤代烷氧基烷基。

式 XV 的化合物公开在 WO 00/18723 中, 其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述式 XV 化合物:

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基](环己基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基](环戊基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基](环丙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][(3-三氟甲基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][(3-五氟乙基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][(3-三氟甲氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)环己基甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基](环己基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基](环戊基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基](环丙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][(3-三氟甲基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][(3-五氟乙基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][(3-三氟甲氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基](环己基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基](环戊基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基](环丙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][(3-三氟甲基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][(3-五氟乙基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][(3-三氟甲氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基](环己基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基](环戊基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基](环丙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][(3-三氟甲基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][(3-五氟乙基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三

氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氟苯氧基)苯基][(3-三氟甲氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(2,3-二氟苯氧基)苯基][3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基](环己基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基](环戊基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基](环丙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][(3-三氟甲基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][(3-五氟乙基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][(3-三氟甲氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基](环己基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基](环戊基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基](环丙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基][(3-三氟甲基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基][(3-五氟乙基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基][(3-三氟甲氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基][3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-环己基甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲基苄氧基)苯基](环己基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲基苄氧基)苯基](环戊基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲基苄氧基)苯基](环丙基甲基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲基苄氧基)苯基][(3-三氟甲基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲基苄氧基)苯基][(3-五氟乙基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲基苄氧基)苯基][(3-三氟甲氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[3-(3-三氟甲基苄氧基)苯基][3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)环己基-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基](环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基](环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基](环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基](环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基](4-甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基](4-甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基](4-甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基](4-甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基](3-三氟甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基](3-三氟甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基](3-三氟甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基](3-三氟甲基环己基)氨基]-1,1,1-

三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)环-己基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)环-己基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)环-己基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)-环己基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基](3-苯氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基](3-苯氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基](3-苯氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基](3-苯氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基](3-异丙氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基](3-异丙氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基](3-异丙氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基](3-异丙氧基环己基)-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基](3-环戊氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基](3-环戊氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基](3-环戊氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基](3-环戊氧基环己基)-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基](3-异丙氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基](3-环戊氧基环己基)-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基](3-苯氧基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基](3-三氟甲基环己基)氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)环-己基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基][3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)环-己基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基](3-五氟乙基环己基)-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(2-三氟甲基)吡啶-6-基]甲基](3-三氟甲氧基环己基)-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)丙基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)丙基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)丙基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)-丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)-2,2-二-氟丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)-2,2-二-氟丙基]氨基]

基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)-2,2,-二氟丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-(4-氯-3-乙基苯氧基)-2,2,-二氟丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲基)苯基]甲基][3-(异丙氧基)丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

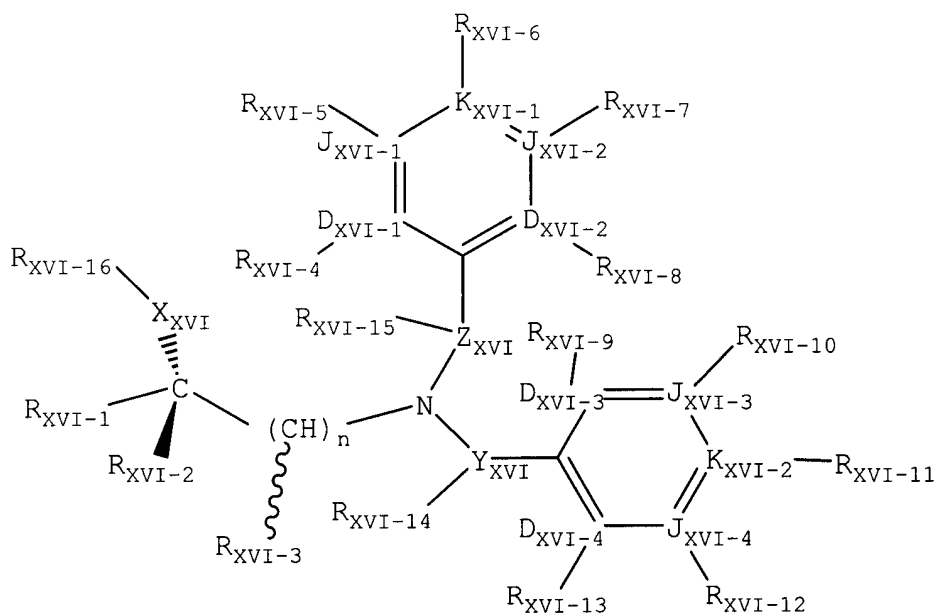
3-[[[(3-五氟乙基)苯基]甲基][3-(异丙氧基)丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[(3-三氟甲氧基)苯基]甲基][3-(异丙氧基)丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-(异丙氧基)丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇; 以及

3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-(苯氧基)丙基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由具有式 XVI 的(R)-手性的卤代的 1-取代的氨基-(n+1)-烷醇组成



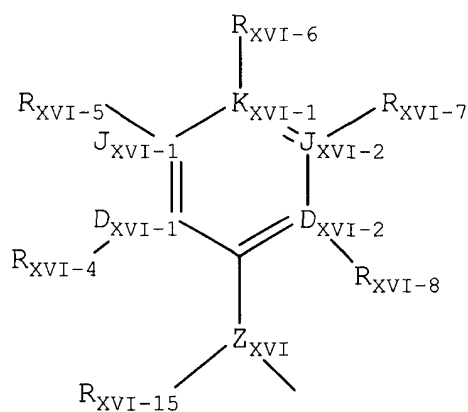
式 XVI

以及其可药用形式，其中：

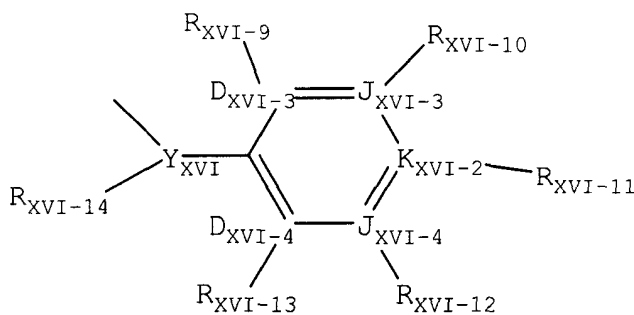
n_{XVI} 为选自 1~4 的整数；

X_{XVI} 为氧基；

R_{XVI-1} 选自卤代烷基，卤代链烯基，卤代烷氧基甲基，以及卤代链烯氧基甲基 条件是 R_{XVI-1} 具有比 R_{XVI-2} 和 $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ 更高的 Cahn-Ingold-Prelog 立体化学体系排位，其中 A_{XVI} 为式 XVI-(II) 并且 Q 为式 XVI-(III)；



XVI-II



XVI-III

R_{XVI-16} 选自氢、烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、三烷基甲硅烷基，以及间隔基选自共价单键以及具有 1~4 原子的链长线性间隔部分，连接选自 R_{XVI-4} 、 R_{XVI-8} 、 R_{XVI-9} ，以及 R_{XVI-13} 任何芳香取代基的键合点以形成 5~10 员杂环基环；

D_{XVI-1} 、 D_{XVI-2} 、 J_{XVI-1} 、 J_{XVI-2} 和 K_{XVI-1} 独立地选自 C、N、O、S 和共价键 条件是不多于一个 D_{XVI-1} 、 D_{XVI-2} 、 J_{XVI-1} 、 J_{XVI-2} 和 K_{XVI-1} 为共价键、不多于一个 D_{XVI-1} 、 D_{XVI-2} 、 J_{XVI-1} 、 J_{XVI-2} 和 K_{XVI-1} 为 O、不多于一个 D_{XVI-1} 、 D_{XVI-2} 、 J_{XVI-1} 、 J_{XVI-2} 和 K_{XVI-1} 为 S、 D_{XVI-1} 、 D_{XVI-2} 、 J_{XVI-1} 、 J_{XVI-2} 和 K_{XVI-1} 之一必须为共价键当 D_{XVI-1} 、 D_{XVI-2} 、 J_{XVI-1} 、 J_{XVI-2} 和 K_{XVI-1} 中两个为 O 和 S，以及不多于 4 个 D_{XVI-1} 、 D_{XVI-2} 、 J_{XVI-1} 、 J_{XVI-2} 和 K_{XVI-1} 为 N 的时候；

D_{XVI-3} 、 D_{XVI-4} 、 J_{XVI-3} 、 J_{XVI-4} 和 K_{XVI-2} 独立地选自 C、N、O、S 和共价键条件是不多于一个为共价键、不多于一个 D_{XVI-3} 、 D_{XVI-4} 、 J_{XVI-3} 、 J_{XVI-4} 和 K_{XVI-2} 为 O、不多于一个 D_{XVI-3} 、 D_{XVI-4} 、 J_{XVI-3} 、 J_{XVI-4} 和 K_{XVI-2} 为 S、不多于二个 D_{XVI-3} 、 D_{XVI-4} 、 J_{XVI-3} 、 J_{XVI-4} 和 K_{XVI-2} 为 O 和 S， D_{XVI-3} 、 D_{XVI-4} 、 J_{XVI-3} 、 J_{XVI-4} 和 K_{XVI-2} 之一必须为共价键当 D_{XVI-3} 、 D_{XVI-4} 、 J_{XVI-3} 、 J_{XVI-4} 和 K_{XVI-2} 中两个为 O 和 S，以及不多于 4 个 D_{XVI-3} 、 D_{XVI-4} 、 J_{XVI-3} 、 J_{XVI-4} 和 K_{XVI-2} 为 N；

R_{XVI-2} 选自氢、芳基、芳烷基、烷基、链烯基、链烯氧基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代环烷基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、全卤代芳基、全卤代芳烷基、全卤代芳氧基烷基、杂芳基、二氰基烷基，以及烷氧基甲酰基氰基烷基、条件是 R_{XVI-2} 比 R_{XVI-1} 和 $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ 二者具有更低的 Cahn-Ingold-Prelog 体系排位；

R_{XVI-3} 选自氢、羟基、氰基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧基、烷基、链烯基、烷氧基烷基、杂芳基、链烯氧基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、单氰基烷基、di 氰基烷基、甲酰胺，以及氨基甲酰基烷基、条件是 $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ 具有比 R_{XVI-1} 低的 Cahn-Ingold-Prelog 立体化学体系排位以及高于 R_{XVI-2} 的 Cahn-Ingold-Prelog 立体化学体系排位；

Y_{XVI} 选自共价单键， $(C(R_{XVI-14}))_2q$ ，其中 q 为选自 1 和 2 的整数以及 $(CH(R_{XVI-14}))_g-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-14}))_p$ ，其中 g 和 p 为独立地选自 0 和 1 的整数；

R_{XVI-14} 选自氢，羟基、氰基、羟基烷基，酰基，烷氧基，烷基、链烯基、炔基，烷氧基烷基，卤代烷基，卤代链烯基，卤代烷氧基，卤代烷氧基烷基，卤代链烯氧基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氰基烷基、烷氧基甲酰基、甲酰胺，以及氨基甲酰基烷基；

Z_{XVI} 选自共价单键、 $(C(R_{XVI-15}))_2q$ ，其中 q 为选自 1 和 2 的整数，以及 $(CH(R_{XVI-15}))_j-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-15}))_k$ ，其中 j 和 k 为独立地选自 0 和 1 的整数；

W_{XVI} 选自 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，以及 N(R_{XVI-14}) 条件是 R_{XVI-14} 不是氰基；

R_{XVI-15} 选自氢、氰基、羟基烷基、酰基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代链烯基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代链烯氧基烷基、单烷氧基甲酰基烷基、单氰基烷基、二氰基烷基、烷氧基甲酰基氰基烷基、烷氧基甲酰基、甲酰胺，以及氨基甲酰基烷基；

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}，以及 R_{XVI-13} 独立地选自氢、羧基、杂芳烷硫基、杂芳烷氧基、环烷基氨基、酰基烷基、酰基烷氧基、芳酰基烷氧基、杂环氧基、芳烷基芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂环基、全卤代芳烷基、芳烷基磺酰基、芳烷基磺酰基烷基、芳烷基亚磺酰基、芳烷基亚磺酰基烷基、卤代环烷基、卤代环链烯基、环烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基烷基、环烷基磺酰基、环烷基磺酰基烷基、杂芳基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、杂芳烷基、杂芳基氨基烷基、卤代烷硫基、烷酰氧基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环链烯氧基、环烷氧基烷基、环烷基烷氧基、环链烯氧基烷基、环亚烷基二氧基、卤代环烷氧基、卤代环烷氧基烷基、卤代环链烯氧基、卤代环链烯氧基烷基、羟基、氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、芳硫基烷基、杂芳烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基亚磺酰基烷基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基烷基、杂芳基亚磺酰基烷基、杂芳基磺酰基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、卤代烷基亚磺酰基烷基、卤代烷基磺酰基烷基、烷基磺酰胺基、烷基氨基磺酰基、酰胺基磺酰基、单烷基 酰胺基磺酰基、二烷基、酰胺基磺酰基、单芳基酰胺基磺酰基、芳基磺酰胺基、二芳基酰胺基磺酰基、单烷基 单芳基 酰胺基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂环基磺酰基、杂环硫基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、链烯氧基、链烯氧基烷基、亚烷基二氧基、卤代亚烷基二氧基、环烷基、环烷基烷酰基、环链烯基、低级 环烷基烷基、低级 环链烯基烷基、卤代、卤代烷基、卤代链烯基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、杂芳炔基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和的杂环基、部分

饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、羧基烷基、烷氧基甲酰基、烷氧基氨基甲酰基、烷基酰胺基羰基酰胺基、芳基酰胺基羰基酰胺基、烷氧基甲酰基烷基、烷氧基甲酰基链烯基、芳烷基甲酰基氧基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氰基、carbo 卤代烷氧基、磷酰基、磷酰基烷基,二芳烷氧基磷酰基, 以及二芳烷氧基磷酰基烷基, 条件是 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} , 以及 R_{XVI-13} 各自独立地选择以保持碳的四价、氮的三价、硫的二价、以及氧的二价;

R_{XVI-4} 和 R_{XVI-5} , R_{XVI-5} 和 R_{XVI-6} , R_{XVI-6} 和 R_{XVI-7} , R_{XVI-7} 和 R_{XVI-8} , R_{XVI-9} 和 R_{XVI-10} , R_{XVI-10} 和 R_{XVI-11} , R_{XVI-11} 和 R_{XVI-12} , 以及 R_{XVI-12} 和 R_{XVI-13} 独立地选择以形成间隔基对, 其中间隔基对结合在一起以形成具有 3 ~ 6 原子的线性部分, 连接所述的间隔基对成员的键合点以形成选自 5 ~ 8 员环链烯基环、部分饱和的 5 ~ 8 员杂环基环、5 ~ 6 员杂芳基环, 以及芳基的环, 条件是不多于一个间隔基对 R_{XVI-4} 和 R_{XVI-5} , R_{XVI-5} 和 R_{XVI-6} , R_{XVI-6} 和 R_{XVI-7} , 以及 R_{XVI-7} 和 R_{XVI-8} 同时使用并且不多于一个间隔基对 R_{XVI-9} 和 R_{XVI-10} , R_{XVI-10} 和 R_{XVI-11} , R_{XVI-11} 和 R_{XVI-12} , 以及 R_{XVI-12} 和 R_{XVI-13} 能够同时使用;

R_{XVI-4} 和 R_{XVI-9} , R_{XVI-4} 和 R_{XVI-13} , R_{XVI-8} 和 R_{XVI-9} , 以及 R_{XVI-8} 和 R_{XVI-13} 独立地选择以形成间隔基对, 其中所述的间隔基对结合在一起以形成线性部分, 其中所述的线性部分形成选自部分饱和的 5 ~ 8 员的杂环基环以及 5 ~ 6 员的杂芳基环的环, 条件是不多于一个间隔基对 R_{XVI-4} 和 R_{XVI-9} , R_{XVI-4} 和 R_{XVI-13} , R_{XVI-8} 和 R_{XVI-9} , 以及 R_{XVI-8} 和 R_{XVI-13} 同时使用。

式 XVI 化合物公开在 WO 00/18724 中, 其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述式 XVI 化合物:

(2R)-3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-(2-咪喃基)苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)

苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟-甲基)苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)-苯基]甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-(2-呋喃基)苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(苯氧基)苯基][[3(五氟乙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)-苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(五氟乙基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]苯基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[3-(五氟乙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[3-(五氟乙基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-(2-呋喃基)苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)苯基]-甲氧基]苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]甲氧基]-苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(七氟丙基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]苯基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[3-(七氟丙基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[3-(七氟丙基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-(2-咪喃基)苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-3-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基][[2-氟-5-(三氟-甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基,苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]

甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)-苯基]甲氧基]

苯基]氨基]-1,1,1-三氟-3-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)-苯基]甲氧基]

苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]-甲氧基]苯

基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)-苯基]甲氧基]

苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]-甲氧基]苯基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基-1-苯基]氨基]

基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]

甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲

基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[2-氟-5-(三氟甲基)-苯基]甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氟-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[2-氟-5-(三氟-甲基)苯基]甲

基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-三氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-异丙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]

基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-环丙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]

基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-(2-咪喃基)苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2,3-二氯苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氟苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-氟-5-溴苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基]苯基]

[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(五氟乙基)苯氧基]苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3,5-二甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-乙基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-叔丁基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]

甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]

苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(3R)-3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯

基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二甲基苯基]-甲氧基]苯

基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3-(三氟甲硫基)-苯基]甲氧基]

苯基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[[3,5-二氟苯基]-甲氧基]苯基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基][3-[环己基甲氧基]-苯基]氨

基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-二氟甲氧基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]

甲基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(2-三氟甲基-4-吡啶氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲

基]氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

(2R)-3-[[3-(3-二氟甲氧基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇;

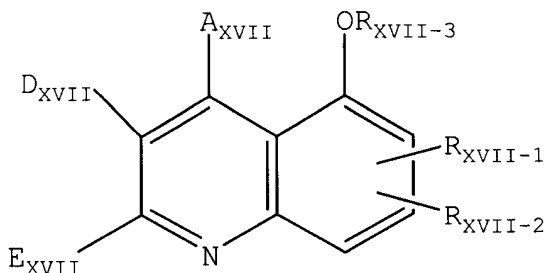
(2R)-3-[[[3-(3-三氟甲硫基)苯氧基]苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)-苯基]甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇; 以及

(2R)-3-[[3-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)苯基][[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]

氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇.

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由式 XVII 的喹啉组成



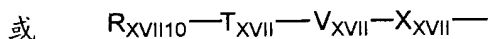
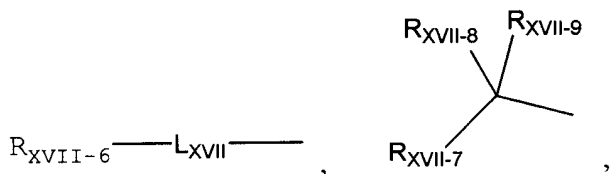
式 XVII

以及其可药用形式，其中：

A_{XVII}表示包含6~10个碳原子的芳基，其任选地被高达5个相同的或不同的取代基取代，取代基为卤素、硝基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基或直链或支链的各自包含高达7个碳原子的烷基、酰基、羟基烷基或烷氧基，或为式-NR_{XVII-4}R_{XVII-5}的形式，其中

R_{XVII-4}和R_{XVII-5}相同或不同并表示氢、苯基或直链或支链的包含高达6个碳原子的烷基，

D_{XVII}表示包含6~10个碳原子的芳基，其任选地被苯基、硝基、卤素，三氟甲基或三氟甲氧基，或下式的基团取代



其中

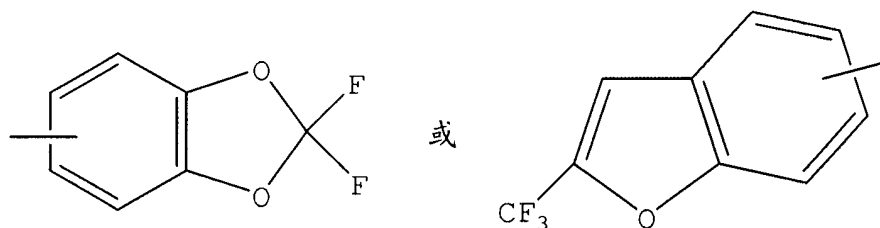
R_{XVII-6}、R_{XVII-7}、R_{XVII-10}表示，互相独立地，包含3~6个碳原子地环烷基，或包含6~10个碳原子的芳基或5-至7-员、任选地苯稠合的、饱和的或不饱和的、单-、二-或三环杂环，包含高达4个选自S、N和/或O杂原

子，其中环任选地被取代的，在含氮-环情形下也通过 N，被高达 5 个相同的或不同的取代基取代，取代基为卤素、三氟甲基、硝基、羟基、氰基、羧基、三氟甲氧基、直链或支链的各自包含高达 6 个碳原子的酰基、烷基、烷硫基、烷基烷氧基、烷氧基或烷氧基羰基、各自包含 6~10 个碳原子的芳基或三氟甲基-取代的芳基，或任选地苯稠合的、芳香 5-至 7-员杂环包含高达 3 个选自 S、N 和 / 或 O 杂原子，和 / 或为式-OR_{XVII-11}、-SR_{XVII-12}、-SO₂R_{XVII-13}，或-NR_{XVII-14}R_{XVII-15}的基团；

R_{XVII-11}、R_{XVII-12}，以及 R_{XVII-13} 表示，互相独立地，包含 6~10 个碳原子的芳基，其进一步被高达 2 个相同或不同的取代基取代，取代基为苯基、卤素或直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷基，

R_{XVII-14} 和 R_{XVII-15} 相同或不同并具有上述给定的 R_{XVII-4} 和 R_{XVII-5} 的含义，或

R_{XVII-6} 和/或 R_{XVII-7} 表示下式的基团



R_{XVII-8} 表示氢或卤素，以及

R_{XVII-9} 表示氢、卤素、叠氮基、三氟甲基、羟基、三氟甲氧基、各自包含高达 6 个碳原子的直链或支链的烷氧基或烷基，或式 NR_{XVII-16}R_{XVII-17} 的基团；

R_{XVII-16} 和 R_{XVII-17} 相同或不同并具有上述 R_{XVII-4} 和 R_{XVII-5} 的含义；或

R_{XVII-8} 和 R_{XVII-9} 一起形成下式的基团=O 或=NR_{XVII-18}；

R_{XVII-18} 表示氢或直链或支链的各自包含高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基或酰基；

L_{XVII} 表示直链或支链的各自包含高达 8 个碳原子的亚烷基或亚链烯基链，其任选地被高达 2 个羟基取代；

T_{XVII} 和 X_{XVII} 相同或不同并表示直链或支链的亚烷基链包含高达 8 个碳

原子；或者

T_{XVII} 和 X_{XVII} 表示化学键；

V_{XVII} 表示氧或硫原子或 $-NR_{XVII-19}$ ；

$R_{XVII-19}$ 表示氢或直链或支链的包含高达 6 个碳原子的烷基或苯基；

E_{XVII} 表示包含 3~8 个碳原子的环烷基，或直链或支链的包含高达 8 个碳原子的烷基，其任选被取代环烷基包含 3~8 个碳原子或羟基，或苯基，其任选被卤素或三氟甲基取代；

R_{XVII-1} 和 R_{XVII-2} 相同或不同并表示环烷基包含 3~8 个碳原子、氢、硝基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、羟基、氰基、 α 直链或支链的酰基、烷氧基羰基或烷氧基具有高达 6 个碳原子，或 $NR_{XVII-20}R_{XVII-21}$ ；

$R_{XVII-20}$ 和 $R_{XVII-21}$ 相同或不同并表示氢、苯基，或直链或支链的具有高达 6 个碳原子烷基；以及或

R_{XVII-1} 和/或 R_{XVII-2} 是直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烷基、任选地被卤素、三氟甲氧基、羟基取代，或直链或支链的具有高达 4 个碳原子烷氧基、包含 6-10 个碳原子的芳基任选地取代的具有高达 5 个相同或不同取代基选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、直链或支链的烷基、酰基、羟基烷基、烷氧基具有高达 7 个碳原子和 $NR_{XVII-22}R_{XVII-23}$ ；

$R_{XVII-22}$ 和 $R_{XVII-23}$ 相同或不同并表示氢、苯基或直链或支链的高达 6 个碳原子的烷基；和/或

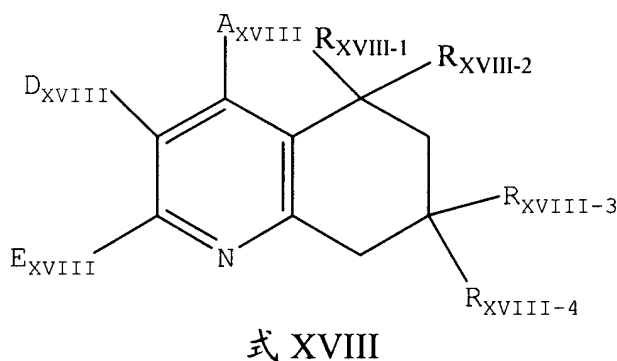
R_{XVII-1} 和 R_{XVII-2} 合并一起形成直链或支链的具有高达 6 个碳原子的烯烃或烷烃，任选地被卤素、三氟甲基、羟基或直链或支链的具有高达 5 个碳原子烷氧基取代；

R_{XVII-3} 表示氢、直链或支链的具有高达 20 个碳原子的酰基、苯甲酰基，任选地被卤素、三氟甲基、硝基或三氟甲氧基取代，直链或支链的具有高达 8 个碳原子和 7 氟原子氟酰基，具有 3~7 个碳原子的环烷基，直链或支链的具有高达 8 个碳原子的烷基任选地被羟基取代，直链或支链的具有高达 6 个碳原子烷氧基任选地被苯基取代，苯基可进一步被卤素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基取代，或苯基或四唑取代的苯基、和/或任选地被式 $-OR_{XVII-24}$ 取代的烷基；

$R_{XVII-24}$ 为直链的或支链的高达 4 个碳原子的酰基或苄基。

式 XVII 的化合物公开在 WO98/39299 中，其整体公开这里引入作为参考。

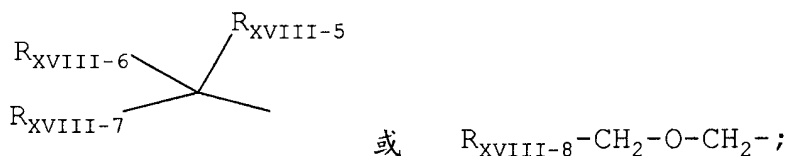
另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由式 XVIII 的 4-苯基四氢喹啉组成



其 N 氧化物，以及其可药用形式，其中：

A_{XVIII} 表示苯基，任选地被高达 2 个相同或不同的取代基取代，取代基为卤素、三氟甲基或直链或支链的包含高达 3 个碳原子的烷基或烷氧基；

D_{XVIII} 表示下式



R_{XVIII-5} 和 R_{XVIII-6} 可一起形成=O；或者

R_{XVIII-5} 表示氢并且 R_{XVIII-6} 表示卤素或氢；或

R_{XVIII-5} 和 R_{XVIII-6} 表示氢；

R_{XVIII-7} 和 R_{XVIII-8} 相同或不同并表示苯基、萘基、苯并噻唑基、喹啉基、嘧啶基或吡啶基，具有高达 4 个相同的或不同的取代基，取代基选自卤素、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、-SO₂-CH₃ 或 NR_{XVIII-9}R_{XVIII-10}；

R_{XVIII-9} 和 R_{XVIII-10} 相同或不同并表示氢或直链或支链的高达 3 个碳原子的烷基；

E_{XVIII} 表示 3~6 个碳原子的环烷基或直链或支链的高达 8 个碳原子的烷

基;

$R_{XVIII-1}$ 表示羟基;

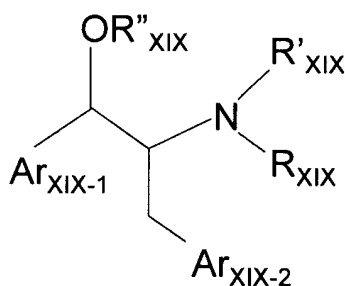
$R_{XVIII-2}$ 表示氢或甲基;

$R_{XVIII-3}$ 和 $R_{XVIII-4}$ 相同或不同并表示直链的或支链的高达 3 个碳原子的烷基; 或

$R_{XVIII-3}$ 和 $R_{XVIII-4}$ 一起形成 2~4 个碳原子构成的亚链烯基。

式 XVIII 化合物公开在 WO99/15504 中, 其整体公开引入作为参考。

另一类可用于本发明的 CETP 抑制剂由式 XIX 的氨基乙醇衍生物组成



式 XIX

以及其可药用形式, 其中:

Ar_{XIX-1} 表示可包含取代基的芳香环基;

Ar_{XIX-2} 表示可包含取代基的芳香环基;

R_{XIX} 表示酰基基;

R'_{XIX} 表示氢原子或可包含取代基的烃基; 以及

OR''_{XIX} 表示可被保护的羟基。

式 XIX 化合物公开在 WO2002/059077 中, 其全部公开这里引入作为参考。

在优选的实施方案中, CETP 抑制剂选自下述的式 XIX 化合物或其盐:

N-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-[4-(三氟甲基)苄基]乙基]-6,7-二氢-5H-苯并[a]环戊烯-1-甲酰胺,

4-氟-N-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-((4-(三氟甲基)苄基)甲基)乙基)-1-萘甲酰胺;

N-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基]乙

基]-6,7-二氢-5H-苯并[a]环戊烯-1-甲酰胺;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基]乙基]-5,6-二氢萘-1-甲酰胺;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基]乙基]-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

4-氟-N-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基]乙基]萘-1-甲酰胺;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基]乙基]-5,6,7,8-四氢苯并[a]环辛烯-1-甲酰胺;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-(4-异丙基苄基)乙基]-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

N-((1RS,2SR)-2-(3-氟苯基)-2-羟基-1-((4-(三氟甲基)苯基)甲基)乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

N-((1RS,2SR)-2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)-1-((4-(三氟甲基)苯基)甲基)乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

N-[(1RS,2SR)-2-(4-氯苯基)-2-羟基-1-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基]乙基]-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

N-((1RS,2SR)-2-羟基-2-(4-苯氧基)苯基)-1-((3-((1,1,2,2-四氟乙基)氧基)苯基)甲基)乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

N-((1RS,2SR)-2-(4-((4-氯-3-乙基苯基)氧基)苯基)-2-羟基-1-((3-((1,1,2,2-四氟乙基)氧基)苯基)甲基)乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

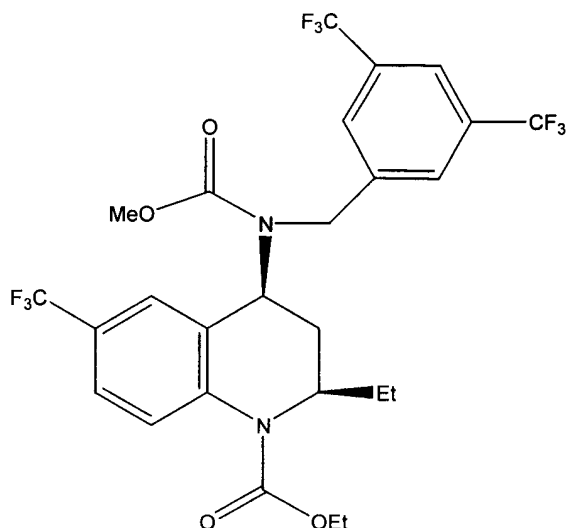
N-((1RS,2SR)-2-(2-氟吡啶-4-基)-2-羟基-1-((3-((1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基)甲基)乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

N-((1RS,2RS)-2-(6-氟吡啶-2-基)-2-羟基-1-((3-((1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基)甲基)乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[a]环庚烯-1-甲酰胺;

N-[(1RS,2SR)-1-(4-叔丁基苄基)-2-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-5-氯-1-萘甲酰胺;

4-氟-N-{(1RS,2SR)-2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)甲基]乙基}-1-萘甲酰胺。

在优选的实施方案中，CETP 抑制剂为[2R,4S]-4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯已知也为 torcetrapib。Torcetrapib 通过下述结构式显示



CETP 抑制剂，尤其是 torcetrapib，以及制备所述的化合物的方法详细地公开在美国专利 6,197,786 和 6,313,142、PCT 申请 WO 01/40190A1、WO 02/088085A2，以及 WO 02/088069A2 中，其公开这里引入作为参考。Torcetrapib 在水性环境如的人 GI 道中的 lumenal 流体中具有不同寻常的低溶解度。Torcetrapib 的水中的溶解度小于约 0.04 $\mu\text{g/ml}$ 。Torcetrapib 必须以溶解度改善形式存在于 GI 道中以在 GI 道中达到足够的药物浓度以实现足够吸收进入血液中引起期望的治疗效果。

溶解度改善形式

溶解度改善形式的 CETP 抑制剂为任何形式，在水性使用环境中能超饱和，至少暂时地，相对于结晶 CETP 抑制剂的溶解度增加约 1.25-倍或更高。即，溶解度改善形式在使用环境中提供 CETP 抑制剂最大溶解的药物浓度 (MDC)，至少为单独的结晶形式的 CETP 抑制剂提供的平衡药物浓度的 1.25-倍。优选地，相对于对照组合物，溶解度改善形式在水性溶液中增加 CETP 抑制剂的 MDC 至少 2-倍，更优选地至少 3-倍，并且更优选地至少 5-倍。

令人惊讶地，溶解度改善形式可实现水中浓度地极大的增加。在一些情形下，溶解度改善形式提供的 CETP 抑制剂的 MDC 至少 10-倍、至少 50-倍、至少 200-倍、至少 500-倍，至超过 1000-倍于对照提供的平衡浓度。

或者，溶解度改善形式在使用环境中提供的药物浓度对时间曲线下面积("AUC")至少 1.25-倍于对照组合物所提供的。AUC 为药物浓度对时间作图的积分。当使用环境为体外的时候，AUC 通过将测试溶液中药物浓度对时间作图而测定或对体内测试而言，将体内使用环境(如动物的 GI 道)中药物浓度对时间作图而测定。AUC 的计算为制药技术领域中公知的步骤，并记载在例如，Welling, "Pharmacokinetics Methods and Mathematics," ACS Monograph 185(1986)中。更具体地，在使用环境中，溶解度改善形式的 CETP 抑制剂在导入到使用环境后，在从提供约 0 ~ 约 270 分钟的任何 90-分钟期间提供的 AUC 至少 1.25-倍于对照组合物的 AUC。对照组合物为单独的常规的最低-能量的结晶形式的 CETP 抑制剂，没有任何的增溶的添加剂。应该理解为对照组合物没有实质上影响 CETP 抑制剂的溶解度的助溶剂或其他成分，并且 CETP 抑制剂在对照组合物中为固体的形式。对照组合物常规地为单独的最低能量的或最稳定的结晶形式的 CETP 抑制剂，在下文中以及权利要求中指“原料结晶形式(bulk crystalline form)”的 CETP 抑制剂。优选地，溶解度改善形式提供的 AUC 至少 2-倍，更优选地至少 3-倍于对照组合物提供的 AUC。对于一些 CETP 抑制剂，溶解度改善形式可提供的 AUC 值至少 5-倍，至少 25-倍，至少 100-倍，并且甚至多于 250-倍于上述描述的对照提供的 AUC 值。

溶解度改善形式可包括在增浓性聚合物或低分子量水-可溶物质中 CETP 抑制剂的固体无定型分散体。CETP 抑制剂和增浓性聚合物的固体无定型分散体更完全地公开在共同转让的 2001 年 7 月 30 日提交的美国专利申请号 09/918,127 中，以及 2002 年 2 月 1 日提交的美国专利申请号 10/066,091 中，二者这里引入作为参考。或者，溶解度改善形式可包括无定型 CETP 抑制剂。溶解度改善形式可包括纳米颗粒，即，固体 CETP 抑制剂粒子的直径小于约 900 nm，任选地被少量的表面活性剂或聚合所稳定，如 US 专利 5,145,684 中所描述。溶解度改善形式可包括在交联的聚合物中的 CETP 抑制剂的吸附物，如在 US 专利 5,225,192 中所记载。溶解度改善形式

可包括纳米悬浮液，纳米悬浮液为固体-在-液体中或固体在-半固体中的分散体系，被分散相包括纯净的 CETP 抑制剂或 CETP 抑制剂混合物，如在美国专利 5,858,410 中所描述。溶解度改善形式可包括为过冷形式的 CETP 抑制剂，如在美国专利 6,197,349 中所描述。溶解度改善形式可包括 CETP 抑制剂/环糊精形式，包括在美国专利 5,134,127、6,046,177、5,874,418，以及 5,376,645 中描述的那些。溶解度改善形式可包括软凝胶形式，如 CETP 抑制剂与脂质或胶体蛋白(例如，明胶)混和，包括在美国专利 5,851,275、5,834,022 和 5,686,133 中公开的那些。溶解度改善形式可包括自-乳化的形式，包括在美国专利 6,054,136 和 5,993,858 中公开的那些。溶解度改善形式可包括三-相药物形式，包括在美国专利 6,042,847 中描述的那些。上述溶解度改善形式也可与增浓性聚合物混和以提供改善溶解度提高，如在共同转让的在审 2002 年 6 月 20 日提交的美国专利申请号 10/176,462 中公开的，其整体引入作为参考。溶解度改善形式也可包括(1)结晶高度可溶形式的 CETP 抑制剂如盐；(2)高能结晶形式的 CETP 抑制剂；(3)CETP 抑制剂的水合物或溶剂合物结晶形式；(4)CETP 抑制剂的无定型形式(对于可以无定型或结晶形式存在的 CETP 抑制剂)；(5)CETP 抑制剂(无定型或结晶)以及增溶剂的混合物；或(6)溶解在水性或有机液体中的 CETP 抑制剂的溶液。上述溶解度改善形式也可与增浓性聚合物混和以提供改善溶解度提高，如在共同转让的在审的 2000 年 12 月 20 日提交的美国专利申请号 09/742,785 中所公开的，其整体引入作为参考。溶解度改善形式也可包括(a)固体分散体，包括 CETP 抑制剂以及基质，其中分散体中的至少大部分的 CETP 抑制剂为无定型形式；以及(b)增浓性聚合物，如在共同转让的在审 2001 年 6 月 22 日提交的美国临时专利申请号 60/300,261 中公开的，其整体引入作为参考。溶解度改善形式也可包括固体吸附物，包括吸附到基质上的低-溶解度 CETP 抑制剂，基质具有至少 20 m²/g 的表面积，以及其中固体吸附物中至少大部分的 CETP 抑制剂为无定型的形式。固体吸附物可任选地包括增浓性聚合物。固体吸附物也可与增浓性聚合物混和。所述的固体吸附物公开在共同转让的在审的在 2002 年 6 月 17 日提交的美国专利申请号中，其整体引入作为参考。溶解度改善形式也可包括在脂质载体中配制的 CETP 抑制剂，这种类型公开在共同转让的在审的 2002 年 7 月 19 日美国专利申请号

10/175,643 中，这里也引入该申请作为参考。

水性使用环境能为体内环境，如动物的 GI 道，尤其是人，或测试溶液的体外环境，如磷酸缓冲盐(PBS)溶液或禁食的十二指肠模型(MFD)溶液。

用于本发明剂型的溶解度改善形式的 CETP 抑制剂在体外溶出测试中提供了增加浓度的溶解的 CETP 抑制剂。已经确定在 MFD 溶液或在 PBS 溶液中进行的体外溶出测试中增加的药物浓度为体内性能以及生物利用度的好的指示。合适的 PBS 溶液为水性溶液，包括 20 mM Na_2HPO_4 ，47 mM KH_2PO_4 ，87 mM NaCl，以及 0.2 mM KCl，用 NaOH 调节至 pH 6.5。合适的 MFD 溶液为同样的 PBS 溶液，其中还存在 7.3 mM 牛磺胆酸钠以及 1.4 mM 的 1-棕榈酰基-2-油基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱。具体地，溶解度改善形式的 CETP 抑制剂可进行溶出-测试，通过将其加入到 MFD 或 PBS 溶液中并搅动以促进溶出。

评价在水性溶液中增加的 CETP 抑制剂浓度的体外测试可利用下述步骤进行(1)搅动下加入足量的对照组合物，即，单独原料结晶形式的 CETP 抑制剂，至体外测试溶媒中，如 MFD 或 PBS 溶液，以达到 CETP 抑制剂的平衡浓度；(2)在分开的测试中，搅动下加入足量的测试组合物(例如，溶解度改善形式的 CETP 抑制剂)至同样的测试溶媒中，以使如果 CETP 抑制剂溶解，CETP 抑制剂的理论浓度将超过 CETP 抑制剂的平衡浓度至少 2，以及优选地至少 10 倍；以及(3)将在测试溶媒中测量的的测试组合物的 MDC 和/或水性 AUC 和对照组合物的平衡浓度，和/或水性 AUC 进行比较。在进行所述的溶出测试的时候，使用的测试组合物或对照组合物的量为下述量：如果所有的 CETP 抑制剂溶解，则 CETP 抑制剂浓度为至少 2-倍，以及优选地至少 100-倍于平衡浓度。事实上，对一些极度不可溶的 CETP 抑制剂，为了确定达到的 MDC，必须使用满足下述条件的测试组合物的使用量：如果所有 CETP 抑制剂溶解，则 CETP 抑制剂浓度为 1000-倍或甚至更多倍于 CETP 抑制剂的平衡浓度。

溶解的 CETP 抑制剂的浓度通常以针对不同的时间点进行测量，取样测试溶媒并将测试溶媒中的 CETP 抑制剂浓度对时间作图以可确定 MDC。MDC 为选自在测试期间的测量的溶解的 CETP 抑制剂最大值。水中的 AUC 按照下述方法计算：将组合物导入到水性使用环境(当时间等于 0)以及导入

到使用环境之后的 270 分钟(当时间等于 270 分钟)期间的任何 90 分钟的时间期间积分浓度-时间曲线。通常,当组合物快速达到其 MDC 的时候,例如小于约 30 分钟,用于计算 AUC 的时间间隔为从 0 到等于 90 分钟的时间。但是,如果在上述任何 90-分钟时间期间的组合物的 AUC 满足本发明的标准,则形成的组合物被认为在本发明的范围之内。

为了避免引起错误测定的大 CETP 抑制剂粒子,测试溶液或者过滤或离心。"溶解的药物"通常理解为或者通过 0.45 μm 注射器滤器的物质,或者,在离心后保持在上清液中的物质。过滤可利用由 Scientific Resources 公司以商标 TITAN®销售的 13 mm, 0.45 μm 聚二氟乙烯注射器滤器进行。离心通常利用聚丙烯微量离心管在 13,000 G 离心 60 秒进行。可应用其他的类似的过滤或离心方法并得到有用的结果。例如,利用其他的类型的微过滤器可得到一定程度高或低于($\pm 10-40\%$)在上述说明的滤器得到的结果,但是仍然可以识别优选的分散体。

或者,溶解度改善形式的 CETP 抑制剂,当对人或其他的动物经口服给药的时候,提供血中(血清或血浆)的 CETP 抑制剂浓度的 AUC 至少约 1.25-倍,优选地至少约 2-倍,优选地至少约 3-倍,优选地至少约 4-倍,优选地至少约 6-倍,优选地至少约 10-倍,以及甚至更优选地至少约 20-倍于由等量的原料结晶形式 CETP 抑制剂组成的对照组合物观察到的 AUC。应该注意的是,所述的组合物也能具有约 1.25-倍至约 20-倍于对照组合物的相对的生物利用度。

溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的相对生物利用度可利用动物或人的体内测试,利用常规的方法以进行所述的测定。体内测试,如交叉研究,可用来确定溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的组合物相对于对照组合物是否提供了如上描述的增加的相对生物利用度。在体内交叉研究中,溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的测试组合物对一半的测试对象给药,并且,经过一段合适的清洗期间(例如,一周)后,同样的对象给药由(如测试组合物一样的)等量的结晶 CETP 抑制剂组成的对照组合物。其他的一半首先给药对照组合物,然后给药测试组合物。相对生物利用度测量为针对测试组测定的血中(血清或血浆)浓度对时间的曲线下面积(AUC)除以对照组合物提供的血中的 AUC。优选地,这种测试/对照比值针对各对象测定,并且然后比值

对研究中的所有对象进行平均。AUC 的体内测定可按照下述方法进行：将药物的血清或血浆浓度沿纵坐标(y-轴)对时间沿横坐标(x-轴)作图。为了促进给药，给药载体可用来给药剂量。给药载体优选地为水，但是也可包含用于悬浮测试或对照组合物的物质，只要这些物质不溶解组合物或改变药物的体内溶解度。

CETP 抑制剂的固体无定型分散体

在一个实施方案中，溶解度改善形式的 CETP 抑制剂包括固体无定型分散体的 CETP 抑制剂以及增浓性聚合物。固体无定型分散体指固体物质，其中至少部分的 CETP 抑制剂为无定型形式并且分散在聚合物中。优选地，至少大部分 CETP 抑制剂在固体无定型分散体中是无定形的。“无定形”简单地表示 CETP 抑制剂呈非结晶的状态。本文所用的术语“大部分” CETP 抑制剂是指至少 60% 的 CETP 抑制剂在固体无定型分散体中呈无定形的形式，而不是结晶形式。优选地，CETP 抑制剂在固体无定型分散体中是基本上无定形的。本文所用的“基本上无定形”是指结晶形式的 CETP 抑制剂的量不超过约 25%。更优选地，CETP 抑制剂在分散体中是“几乎完全无定形的”，这表示结晶形式的 CETP 抑制剂的量不超过约 10%。结晶的 CETP 抑制剂的量可以利用 X-射线粉末衍射、扫描电子显微镜(SEM)分析、示差扫描量热法(DSC)或任意其他标准的定量测量法加以测量。

固体无定型分散体可以含有约 1 至约 80wt% CETP 抑制剂，这取决于 CETP 抑制剂的剂量和增浓性聚合物的有效性。水中 CETP 抑制剂浓度和相对生物利用度的增强作用通常在低 CETP 抑制剂水平下是最好的，通常小于约 25 至 40wt%。不过，由于剂型大小的实际限制，更高的 CETP 抑制剂水平经常是优选的，在很多情况下表现良好。

无定形 CETP 抑制剂可以在固体无定形分散体内以相对纯的无定型药物区域形式、作为药物均匀分布在整个聚合物中的固体溶液形式、或居于这些状态和那些状态之间的它们的任一组合形式存在。固体无定型分散体优选地是基本上均匀的，以便无定形 CETP 抑制剂尽可能均匀地分散在整个聚合物中。本文所用的“基本上均匀”表示存在于固体分散

体内相对纯的无定形区域中的 CETP 抑制剂部分是比较小的，接近于 CETP 抑制剂总量的不到 20%，优选地不到 10%。基本上均匀的固体无定形分散体相对于非均匀的分散体而言一般有更大的物理稳定性，具有改进的增浓性质并本身也具有高的生物利用度。

在其中 CETP 抑制剂以及聚合物具有的玻璃转化温度足够地偏离(大于约 20°C)的情形下，在固体无定形分散体中的以相对纯的无定形药物区域存在的药物的级分可通过检测固体无定形分散体的玻璃转化温度(Tg)确定。本文所用的 Tg 是特征性温度，在该温度下玻璃状材料在逐渐加热过程中经历比较快速的(例如 10 至 100 秒)物理变化，从玻璃态变为橡胶态。无定形材料、例如聚合物、药物或分散体的 Tg 可以利用几种技术测量，包括动态力学分析仪(DMA)、膨胀计、电介质分析仪和示差扫描量热计(DSC)。利用各种技术测量的精确值可能多少有些不同，但是通常彼此相差 10 至 30°C。当固体无定形分散体显示单一 Tg 的时候，在固体无定形分散体中的以纯的无定形药物区域的 CETP 抑制剂量通常小于约 10 wt%，证实固体无定形分散体是基本上均匀。这与纯无定形 CETP 抑制剂颗粒与纯无定形聚合物颗粒的简单物理混合物形成反差，它一般显示两个不同的 Tg，一个是药物的，一个是聚合物的。对于显示两个不同的 Tg 的固体无定形分散体，一个药物 Tg 的近似值并且另一个为剩余的药物/聚合物分散体，至少部分的药物以相对纯无定形区域的存在。以相对纯的无定形药物区域存在的 CETP 抑制剂的量可按照下述方法测定：首先配制基本上均匀分散体的校准标准，以确定固体无定形分散体 Tg 对分散体中药物载量的关系。从这些校准的数据以及药物/聚合物分散体的 Tg，可确定以相对纯的无定形药物区域中的 CETP 抑制剂级分。或者，以相对纯净的无定形药物区域存在的 CETP 抑制剂可按照下述方法测定：通过比较针对药物 Tg 附近以及与基本上由无定形药物和聚合物物理混合物组成的校准标准的转化的热容强度。在任何一种情形下，如果在固体无定形分散体中以相对纯的无定形药物区域存在的 CETP 抑制剂的级分小于 20 wt%，并且优选地小于 10 wt%的 CETP 抑制剂的总量，固体无定形分散体被认为是基本上均匀的。

增浓性聚合物

适合用在本发明组合物中的增浓性聚合物应当是惰性的，也就是说它们不与 CETP 抑制剂发生不利的化学反应，是药理学上可接受的，在生理学相关的 pH(例如 1 - 8)下在水溶液中具有至少一定的溶解度。该聚合物可以是中性的或可电离的，应当在至少一部分 pH 1 - 8 范围内具有至少 0.1mg/ml 的水溶解度。

适用于本发明的增浓性聚合物可以是纤维素的或非纤维素的。聚合物在水溶液中可以是中性的或可电离的。其中，可电离的和纤维素聚合物是优选的，可电离的纤维素聚合物是更优选的。

优选的一类聚合物包含实质上是“两亲性”聚合物，这意味着聚合物具有疏水性和亲水性部分。疏水性部分可以包含脂族或芳族烃基等。亲水性部分可以包含可电离的或不可电离但能够形成氢键的基团，例如羟基、羧酸、酯、胺或酰胺。

两亲性和/或可电离的聚合物是优选的，因为据信这类聚合物可以趋于与 CETP 抑制剂具有相对强的相互作用，可以促进各种类型聚合物/药物集合体在使用环境中的形成，如前文所述。另外，这类聚合物电离基团的相同电荷排斥可以起到限制聚合物/药物集合体的大小至纳米或亚微米等级。例如，虽不希望局限于特定的理论，但这类聚合物/药物集合体可以包含被聚合物包围的疏水性 CETP 抑制剂簇，聚合物的疏水性区域向内指向 CETP 抑制剂，聚合物的亲水性区域向外指向水性环境。或者，根据 CETP 抑制剂的具体化学性质，聚合物的电离官能团可以例如经由离子对或氢键与 CETP 抑制剂的离子或极性基团缔合。在可电离聚合物的情况下，聚合物的亲水性区域将包括电离的官能团。这类聚合物/药物集合体在溶液中可以非常类似于带电的聚合胶束样结构。在任何情况，无论作用机理如何，这类两亲性聚合物、特别是可电离的纤维素聚合物已经显示提高 CETP 抑制剂在水溶液中的 MDC 和/或 AUC，相对于不含这类聚合物的对照组合物而言(记载在共同转让的 US 专利申请号 09/918,127, 2001 年 7 月 31 日提交，其公开这里引入作为参考)。

这类两亲性聚合物能够惊人地大大增强 CETP 抑制剂在向使用环境给药时所得的最大 CETP 抑制剂浓度。另外，这类两亲性聚合物与 CETP 抑制剂发生相互作用，防止 CETP 抑制剂从溶液中沉淀或结晶，即使它

的浓度基本上在其平衡浓度以上也是如此。确切地，当优选的组合物是 CETP 抑制剂与增浓性聚合物的固体无定形分散体时，组合物提供大大增强了的药物浓度，特别是当分散体是基本上均匀时。最大药物浓度可以 10 倍、经常大于 50 倍于结晶性 CETP 抑制剂的平衡浓度。这种增强了的 CETP 抑制剂浓度本身也导致基本上增强 CETP 抑制剂的相对生物利用度。

适用于本发明的一类聚合物包含中性非纤维素聚合物。举例的聚合物包括：乙烯基聚合物和共聚物，具有羟基、烷基酰氧基和环酰氨基聚乙烯醇取代基，它们具有至少一部分未水解(乙酸乙烯酯)形式的重复单元；聚乙烯醇聚乙酸乙烯酯共聚物；聚乙烯吡咯烷酮；聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物，也称为泊洛沙姆，和聚乙烯聚乙烯醇共聚物。

适用于本发明的另一类聚合物包含可电离的非纤维素聚合物。举例的聚合物包括：羧酸官能化的乙烯基聚合物，例如羧酸官能化的聚异丁烯酸酯和羧酸官能化的聚丙烯酸酯，例如 EUDRAGITS[®]，由 Rohm Tech Inc., of Malden, Massachusetts 制造；胺官能化的聚丙烯酸酯和聚异丁烯酸酯；蛋白质；和羧酸官能化的淀粉，例如淀粉乙醇酸盐。

两亲性非纤维素聚合物是相对亲水性与相对疏水性单体的共聚物。实例包括丙烯酸酯与异丁烯酸酯共聚物。这类共聚物的示范性商品包括 EUDRAGITS，它们是异丁烯酸酯与丙烯酸酯的共聚物，以及 BASF 提供的 PLURONICS，其是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物。

优选的一类聚合物包含可电离的和中性的纤维素聚合物，具有至少一个与酯和/或醚连接的取代基，其中聚合物对于每个取代基具有至少 0.1 的取代度。

应当注意，在本文所用的聚合物命名法中，与醚连接的取代基在“纤维素”之前表示与醚基连接的部分；例如“乙基苯甲酸纤维素”具有乙氧基苯甲酸取代基。类似地，与酯连接的取代基在“纤维素”之后表示羧酸酯；例如“纤维素邻苯二甲酸酯”中，每个邻苯二甲酸酯部分的一个羧酸与聚合物连接成酯而其他羧酸是未反应的。

还应当注意，聚合物名称例如“纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯”(CAP)表示任意家族的纤维素聚合物，其中乙酸酯和邻苯二甲酸酯基团经由酯

键与显著部分的纤维素聚合物羟基连接。一般地，每个取代基的取代度可以从 0.1 至 2.9，只要满足聚合物的其他标准。“取代度”表示纤维素链上每个糖重复单元的三个羟基已被取代的平均数。例如，如果纤维素链上的全部羟基已经被邻苯二甲酸酯取代，那么邻苯二甲酸酯的取代度是 3。在每种聚合物家族类型内还包括加入较小数量的基本上不改变聚合物性能的附加取代基的纤维素聚合物。

两亲性纤维素包括将纤维素在每个糖重复单元上的任一或全部 3 个羟基取代基用至少一个相对疏水性取代基取代的聚合物。疏水性取代基可以在本质上是任意取代基，如果取代至足够高的程度或取代度，能够赋予纤维素聚合物以本质上水不溶性。聚合物的亲水性区域可以是相对未取代的那些部分，因为未取代的羟基本身是相对亲水性的，或者是被亲水性取代基取代的那些区域。疏水性取代基的实例包括与醚连接的烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基等；或与酯连接的烷基，例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯等；和与醚和/或酯连接的芳基，例如苯基、苯甲酸酯或苯醚。亲水性基团包括与醚或酯连接的不可电离基团，例如羟基烷基取代基羟乙基、羟丙基，和烷基醚基团，例如乙氧基乙氧基或甲氧基乙氧基。特别优选的亲水性取代基是与醚或酯连接的可电离基团，例如羧酸、硫代羧酸、取代的苯氧基、胺、磷酸酯或磺酸酯。

一类纤维素聚合物包含中性聚合物，这意味着聚合物在水溶液中是基本上不可电离的。这类聚合物含有不可电离的取代基，它们可以是与醚连接的或与酯连接的。与醚连接的不可电离取代基的举例包括：烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基等；羟基烷基，例如羟甲基、羟乙基、羟丙基等；和芳基，例如苯基。与酯连接的不可电离取代基的举例包括：烷基，例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯等；和芳基，例如苯醚。不过，当包括芳基时，该聚合物可能需要包括足量的亲水性取代基，以便聚合物在 1 至 8 的任意生理学相关的 pH 下具有至少一定的水溶解度。

可以用作聚合物的示范性不可电离聚合物包括：羟丙基甲基纤维素乙酸酯、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素乙酸酯和羟乙基乙基纤维素。

优选的一组中性纤维素聚合物是两亲性的那些。示范性聚合物包括

羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素乙酸酯，其中纤维素重复单元具有相对高数量的甲基或乙酸酯取代基，相对于未取代的羟基或羟丙基取代基而言，构成疏水性区域，相对于聚合物上其他重复单元而言。适合用于本发明的固体无定型分散体的中性聚合物更完全地公开在共同转让的在审 US 专利申请号 10/175,132, 2002 年 6 月 18 日提交中，这里引入作为参考。

优选的一类纤维素聚合物包含这样的聚合物，它们在生理学相关的 pH 下是至少部分可电离的，并且包括至少一个可电离的取代基，取代基可以是与醚连接的或与酯连接的。示范性与醚连接的可电离取代基包括：羧酸，例如乙酸、丙酸、苯甲酸、水杨酸，烷氧基苯甲酸，例如乙氧基苯甲酸或丙氧基苯甲酸，烷氧基苯二甲酸的各种异构体，例如乙氧基邻苯二甲酸和乙氧基间苯二甲酸，烷氧基烟酸的各种异构体，例如乙氧基烟酸，和吡啶甲酸的各种异构体，例如乙氧基吡啶甲酸等；硫代羧酸，例如硫代乙酸；取代的苯氧基，例如羟基苯氧基等；胺，例如氨基乙氧基、二乙氨基乙氧基、三甲氨基乙氧基等；磷酸酯，例如磷酸酯乙氧基；和磺酸酯，例如磺酸酯乙氧基。示范性与酯连接的可电离取代基包括：羧酸，例如琥珀酸酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、对苯二甲酸酯、间苯二甲酸酯、苯三酸酯，和吡啶二羧酸的各种异构体等；硫代羧酸，例如硫代琥珀酸酯；取代的苯氧基，例如氨基水杨酸；胺，例如天然或合成的氨基酸，例如丙氨酸或苯丙氨酸；磷酸酯，例如乙酰磷酸酯；和磺酸酯，例如乙酰磺酸酯。为了使芳族取代的聚合物也具有必需的水溶解度，还可取的是向聚合物连接充分亲水性的基团，例如羟丙基或羧酸官能团，以赋予聚合物以水溶性，至少在任意可电离基团被电离的 pH 值下如此。在有些情况下，芳族基团本身可以是可电离的，例如邻苯二甲酸酯或苯三酸酯取代基。

在生理学相关的 pH 下至少部分电离的示范性纤维素聚合物包括：羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟乙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟乙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟乙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟乙基甲基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羧乙基纤维素、羧甲基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、甲基纤维素乙酸酯邻

苯二甲酸酯、乙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素丙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素丁酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯苯三酸酯、甲基纤维素乙酸酯苯三酸酯、乙基纤维素乙酸酯苯三酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯苯三酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯苯三酸酯琥珀酸酯、纤维素丙酸酯苯三酸酯、纤维素丁酸酯苯三酸酯、纤维素乙酸酯对苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯间苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯吡啶二羧酸酯、水杨酸纤维素乙酸酯、羟丙基水杨酸纤维素乙酸酯、乙基苯甲酸纤维素乙酸酯、羟丙基乙基苯甲酸纤维素乙酸酯、乙基邻苯二甲酸纤维素乙酸酯、乙基烟酸纤维素乙酸酯、和乙基吡啶甲酸纤维素乙酸酯。

满足两亲性定义的、具有亲水性和疏水性区域的示范性纤维素聚合物包括纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯和纤维素乙酸酯苯三酸酯等聚合物，其中具有一个或多个乙酸酯取代基的纤维素重复单元相对于没有乙酸酯取代基的那些而言是疏水性的，或者具有一个或多个电离的邻苯二甲酸酯或苯三酸酯取代基。

一小组特别可取的纤维素可电离聚合物是具有羧酸官能芳族取代基和烷基化取代基、因而是两亲性的那些。示范性聚合物包括纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、甲基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、乙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯琥珀酸酯、纤维素丙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素丁酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯苯三酸酯、甲基纤维素乙酸酯苯三酸酯、乙基纤维素乙酸酯苯三酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯苯三酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯苯三酸酯琥珀酸酯、纤维素丙酸酯苯三酸酯、纤维素丁酸酯苯三酸酯、纤维素乙酸酯对苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯间苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯吡啶二羧酸酯、水杨酸纤维素乙酸酯、羟丙基水杨酸纤维素乙酸酯、乙基苯甲

酸纤维素乙酸酯、羟丙基乙基苯甲酸纤维素乙酸酯、乙基邻苯二甲酸纤维素乙酸酯、乙基烟酸纤维素乙酸酯、和乙基吡啶甲酸纤维素乙酸酯。

另一小组特别可取的纤维素可电离聚合物是具有非芳族羧酸酯取代基的那些。示范性聚合物包括羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟乙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟乙基甲基纤维素琥珀酸酯、和羟乙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯以及羧甲基乙基纤维素。

正如上面所列举的，范围广的一类聚合物可以用于生成 CETP 抑制剂的分散体，但本发明人已经发现相对疏水性聚合物已经显示最好的性能，由高 MDC 和 AUC 值证明。确切地说，在非电离状态下是水不溶性但是在电离状态下是水溶性的纤维素聚合物表现特别良好。具体的一小类这样的聚合物是所谓的“肠溶性”聚合物，例如包括某些等级的羟丙基甲基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯和纤维素乙酸酯苯三酸酯。从这类聚合物生成的分散体一般显示非常大的最大药物浓度增强作用，在溶解试验中 50 倍至 1000 倍以上于结晶性药物对照组。另外，非肠溶性等级的这类聚合物以及密切有关的纤维素聚合物预期表现良好，因为在 CETP 抑制剂类中物理性质是相似的。

因而，尤其优选的聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (HPMCAS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯 (CAP)、纤维素乙酸酯苯三酸酯 (CAT)、甲基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯对苯二甲酸酯、和纤维素乙酸酯间苯二甲酸酯。最优选的聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、和纤维素乙酸酯苯三酸酯以及羧甲基乙基纤维素。

一种用于形成本发明的分散体特别有效的聚合物为羧甲基乙基纤维素 (CMEC)。从 CETP 抑制剂和 CMEC 制备的分散体通常在相对高的湿度下具有高玻璃-转化温度，由于 CMEC 的高玻璃-转化温度。如下面讨论，所述的高 T_{gs} 得到具有优良物理稳定性的固体无定型分散体。此外，由于 CMEC 上的所有取代基通过醚连接连接到纤维素骨架上，CMEC 具有优良的化学稳定性。此外，商品级别的 CMEC，如由 Freund Industrial Company,

Limited(Tokyo, Japan)提供的, 是两亲性的, 导致高度的浓度增加。最后, 疏水的 CETP 抑制剂通常在 CMEC 中具有高溶解度, 以形成带有高药物载量的物理稳定的分散体。

与 CETP 抑制剂一起使用的特别有效的增浓性聚合物为 HPMCAS。

已经讨论了适合用在本发明组合物中的具体聚合物, 这类聚合物的共混物也可能是适合的。因而, 术语“聚合物”是指除了单一种类的聚合物以外还要包括聚合物的共混物。

为了获得最好的性能, 特别是在使用前经过长期贮存, 优选的是 CETP 抑制剂在尽可能的程度上保持无定形的状态。本发明人已经发现只要无定形 CETP 抑制剂材料的玻璃化转变温度 T_g 基本上在组合物的贮存温度以上, 就可以最好地得到。确切地, 优选的是无定形状态 CETP 抑制剂的 T_g 是至少 40°C , 优选至少 60°C 。但是, 并不总是那样。例如, torcetrapib 的 T_g 为 30°C 。关于本发明的那些方面, 其中组合物是 CETP 抑制剂在增浓性聚合物中的固体、基本上无定形的分散体, 优选的是增浓性聚合物的 T_g 是至少 40°C , 优选至少 70°C , 更优选大于 100°C 。示范性高 T_g 聚合物包括 HPMCAS、HPMCP、CAP、CAT、CMEC 和其他具有烷基化或芳族取代基或烷基化与芳族取代基的纤维素。

另一类优选的聚合物由中和的酸性聚合物组成。“中和的酸性聚合物”指任何酸性聚合物, 其中相当级分的“酸性部分”或“酸性取代基”已经“被中和的”, 即, 以其去质子的形式存在。“酸性聚合物”指具有相当数目的酸性基团的任何聚合物。通常, 相当相当数目的酸性基团为大于或等于约 0.1 毫当量的酸性基团/克聚合物。“酸性基团”包括当与水接触或溶解在水中的时候为足够酸性的任何的官能团, 至少部分向水提供氢离子并因此增加氢离子的浓度。该定义包括当官能团共价连接到具有小于约 10 的 pKa 的聚合物上的任何的官能团或“取代基”。包括在上述描述中的示例性的该类的官能团包括羧酸、硫代羧酸、磷酸以及酚基团, 以及磺酸。所述的官能团可构成聚合物的主要结构, 如针对聚丙烯酸而言, 但是更通常地为共价连接到母体聚合物的骨架上并因此被称为“取代基”。中和的酸性聚合物更详细地描述在共同转让的在审的在 2002 年 6 月 17 日提交的 US 专利申请号 10/175,566 中, 标题“药物以及中和的酸性聚合物地药物组合物”中, 相关公开这里引

入作为参考。

另外，上面列举的优选聚合物是两亲性纤维素聚合物，相对于本发明其他聚合物而言趋于具有更大的增浓性质。通常具有可电离取代基的那些一般趋于表现最好。在体外试验中，具有这类聚合物的组合物趋于比具有本发明其他聚合物的组合物具有更高的 MDC 和 AUC 值。

分散体的制备

CETP 抑制剂与增浓性聚合物的分散体可以按照任意已知方法制备，该方法导致至少大部分(至少 60%)CETP 抑制剂呈无定形态。所述的方法包括机械、热以及溶剂方法。示范性机械方法包括碾磨和挤出；融化方法包括高温熔融、溶剂改性熔融和融化凝固方法；和溶剂方法，包括非溶剂沉淀、喷雾包衣和喷雾干燥。参见，例如，下述美国专利，其有关公开这里引入作为参考：专利号 5,456,923 和 5,939,099，其描述了利用挤出方法形成分散体；专利号 5,340,591 和 4,673,564，其描述了利用研磨的方法形成分散体；以及专利号 5,707,646 和 4,894,235，其描述了利用融化凝结方法形成分散体。

当 CETP 抑制剂具有相对低的低熔点的时候，通常小于约 200°C 并优选地小于约 150°C，使用融化-凝结或融化-挤出方法是有利的。在所述的方法中，包括 CETP 抑制剂和增浓性聚合物的熔化的混合物快速地冷却固化熔化的混合物以形成固体无定型分散体。"熔化的混合物"指包括 CETP 抑制剂和增浓性聚合物混合物足够加热以使其变成足够地液体以使 CETP 抑制剂基本上分散在一种或多种增浓性聚合物和其他的赋形剂中。通常，需要将该混合物加热至高于组合物中的最低融化赋形剂或 CETP 抑制剂熔点约 10°C 或更多。CETP 抑制剂可在熔化的混合物中以纯净的相存在，作为均匀地分散在熔化的混合物中的 CETP 抑制剂的溶液，或这些状态或介于期间的那些状态的任何组合。熔化的混合物优选地基本上均匀以使 CETP 抑制剂在熔化的混合物中尽可能地均匀。当熔化的混合物的温度低于 CETP 抑制剂以及增浓性聚合物二者熔点的时候，熔化的赋形剂、增浓性聚合物，以及 CETP 抑制剂优选地充分互相可溶，以使相当部分的 CETP 抑制剂分散在增浓性聚合物或赋形剂中。通常优选地以高于增浓性聚合物以及 CETP 抑制剂

的较低的熔点加热混合物。应该注意的是许多增浓性聚合物是无定型的。在这样的情形下，熔点指聚合物的软化点。因此，尽管术语“熔点”通常特定地指从结晶到液体状态的结晶物质转化的温度，这里该术语更广泛地使用，指将任何物质或物质地混合物充分地加热以使其变成液体，以类似于结晶物质变成液体的方式。

通常，加工温度可在 50°C 直至约 200°C 或更高的温度范围变化，取决于 CETP 抑制剂和聚合物的熔点，后者为选择的聚合物等级的函数。但是，加工的温度不应该高到下述程度：发生不可接受水平的 CETP 抑制剂或聚合物的降解。在一些情形下，熔化的混合物应该在惰性气氛中形成以防止 CETP 抑制剂和/或聚合物在加工温度的降解。当使用相对高温度的时候，通常优选将混合物在升高温度的降低到最少以最小化降解。

熔化的混合物也可包括降低熔化的混合物熔化温度的赋形剂，从而容许在较低的温度下加工。当所述的赋形剂具有低挥发性并且在固化的时候基本上保持在混合物中的时候，其通常能包括高达 30wt% 的熔化的混合物。例如，增塑剂可加入到混合物中以降低聚合物的熔化温度。增塑剂的实例包括水、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯，以及癸二酸二丁酯。溶解或膨胀聚合物的挥发剂，如丙酮、水、甲醇和乙酸乙酯，也可加入以降低熔化的混合物的熔点。当所述的挥发性赋形剂加入的时候，在加工熔化的混合物或熔化的混合物转化成固体混合物后，至少部分的，直至基本上所有的所述的赋形剂可蒸发。在这种情形下，加工可认为是溶剂加工以及熔化-凝结或熔化-挤出的组合。从熔化的混合物去除所述的挥发性赋形剂可通过下述方式实现：将分解或喷雾成小滴并将小滴与液体接触以使小滴冷却并失去所有的或部分的挥发性赋形剂。可加入到混合物中以降低加工温度的其他的赋形剂的实例包括低分子量聚合物或寡聚物，如聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮，以及泊洛沙姆；脂肪以及油，包括单-、二-，以及甘油三酯；天然的和合成的蜡，如巴西棕榈蜡、蜂蜡、微晶蜡、蓖麻蜡，以及石蜡；长链醇，如鲸蜡醇和硬脂醇；以及长链脂肪，如硬脂酸。如上所述，当加入的赋形剂是挥发性的时候，在仍然是熔化的或固化形成固体无定型分散体之后从混合物去除。

实际上任何方法可用来形成熔化的混合物。一种方法涉及在容器中熔

化增浓性聚合物并且然后将 CETP 抑制剂加入到熔化的聚合物中。另一种方法涉及在容器中熔化 CETP 抑制剂并且然后加入增浓性聚合物。在另外一种方法中，CETP 抑制剂和增浓性聚合物的固体混合物可加入到容器中并将混合物加热形成熔化的混合物。

一旦形成熔化的混合物，其可进行混和以保证 CETP 抑制剂均匀地分布在熔化的混合物中。所述的混和可利用机械方式，如悬挂拌和机、磁力混合器以及搅拌棒、行星式拌和机，以及匀化器进行。任选地，当熔化的混合物在容器中形成的时候，容器的内容物可抽出容器并且通过流线或静态拌和机并且然后返回到容器中。用于混和熔化的混合物的切应力量应该足够高以确保 CETP 抑制剂在熔化的混合物中的均一分布。熔化的混合物可混和数分钟至数小时，混和时间取决于混合物的粘度以及 CETP 抑制剂的溶解度以及任选的赋形剂在增浓性聚合物中的存在情况。

制备熔化的混合物的另一种方法是使用两个容器，在第一个容器中熔化 CETP 抑制剂，并且在第二个容器中熔化增浓性聚合物。然后两种熔化物抽出通过流线静态拌和机或挤出机以产生然后快速固化的熔化的混合物。

制备熔化的混合物的另外一种方法是利用挤出机，如单-推进器或双推进器的挤出机，两种在技术领域都是公知的。在所述的装置中，组合物的固体加料输送到挤出机中，在那里热和剪切力的结合产生均匀混和的熔化的混合物，然后能够快速固化以形成固体无定型分散体。固体加料能利用本领域公知的方法制备以得到具有高度均一性的固体混合物。或者，挤出机可装配两个送料器，以使 CETP 抑制剂通过一个送料器送入到挤出机中并且聚合物通过另外一个送料器。如上所述的降低加工温度的其他的赋形剂可包括在固体加料中，或在存在液体赋形剂如水的情形下，可利用本领域公知的方法注射到挤出机中。

挤出机应该设计成产生熔化的混合物，其中 CETP 抑制剂均一地分布在组合物中。挤出机中的多个区应该加热到适当的温度以得到期望的挤出温度以及期望的混和或剪切度，利用本领域中公知的步骤。

当 CETP 抑制剂在增浓性聚合物的中具有高溶解度的时候，需要较低量的机械能形成固体无定型分散体。在其中未分散的 CETP 抑制剂的熔点大于未分散的增浓性聚合物熔点的情形下，加工温度可低于未分散的 CETP 抑制

剂的熔化温度但是大于聚合物的熔点,由于 CETP 抑制剂将溶解在熔化的聚合物中。当未分散的 CETP 抑制剂的熔点小于未分散的增浓性聚合物的熔点的时候,加工温度可高于未分散的 CETP 抑制剂的熔点但是低于未分散的增浓性聚合物的熔点,以使熔化的 CETP 抑制剂溶解在或吸附到聚合物中。

当 CETP 抑制剂在聚合物中具有低溶解度的时候,需要更大量的机械能以形成固体无定型分散体。这种情形下,加工温度可需要高于 CETP 抑制剂以及聚合物的熔点。如上所述,或者,可加入液体或低-熔点赋形剂以促进增浓性聚合物以及 CETP 抑制剂的熔化或相互溶解。也可能需要高量的机械能以混和 CETP 抑制剂和聚合物以形成分散体。通常,选择最低的加工温度以及传递最低量的机械能的挤出机设计即,剪切,产生满意的分散体(基本上无定型并且基本上均匀)以将 CETP 抑制剂对苛刻条件的暴露降低到最少。

一旦形成 CETP 抑制剂和增浓性聚合物的熔化混合物,混合物应该快速固化以形成固体无定型分散体。"快速固化"指熔化的混合物的固化足够快以至不发生 CETP 抑制剂和聚合物的实质上的相分离。通常,这意味着混合物应该在小于约 10 分钟,优选地小于约 5 分钟并且更优选地小于约 1 分钟的时间类固化。如果混合物不快速固化,会发生相分离,导致形成 CETP 抑制剂-富含以及聚合物-富含相。

固化主要发生在将熔化的混合物冷却至低于其熔点至少约 10°C 并且优选地至少约 30°C 的时候。如上所述,固化可另外地被蒸发所有的或部分的一或多种挥发性赋形剂或溶剂所促进。为了促进快速冷却以及挥发性赋形剂的蒸发,熔化的混合物通常制成高表面积的形状如条或纤维或小滴。例如,熔化的混合物能强制通过一或多个小孔以形成长的细纤维或棒或可对装置,如雾化器如转动的圆盘进料,其将熔化的混合物破碎成直径为 1 μm ~ 1 cm 的小滴。然后小滴将与相对冷的流体如空气或氮气接触以促进冷却并蒸发。

通过熔化-凝结或熔化-挤出方法形成基本上均匀,基本上无定型分散体的评价以及选择方法的有用的工具为示差扫描量热计(DSC)。尽管在 DSC 中加热样品并冷却的速率受限,其容许样品加热过程的精确控制。例如,CETP 抑制剂和增浓性聚合物可干燥-混和并且然后放置在 DSC 样品锅中。

然后可设置 DSC 以期望的速率加热样品, 在期望的温度将样品保持一段时间, 并且然后快速冷却样品至环境或更低的温度。然后样品可在 DSC 上进行再分析以证实其转化成基本上均匀、基本上无定型分散体(即, 样品具有单一的 Tg)。利用该步骤, 可测定得到对于给定的 CETP 抑制剂和增浓性聚合物的基本上均匀,基本上无定型分散体需要的温度和时间。

另一种形成固体无定型分散体的方法是"溶剂处理", 其由 CETP 抑制剂以及一或多种聚合物在共同溶剂中的溶出组成。"共同的"这里指溶剂, 其可为化合物的混合物, 将溶解 CETP 抑制剂以及聚合物二者。CETP 抑制剂以及聚合物二者已经溶解后, 将溶剂通过蒸发或通过与非-溶剂混和而快速去除。示例性的方法为喷雾干燥,喷雾包衣(锅-包衣、流化床包衣等), 以及通过快速混和聚合物和 CETP 抑制剂溶液以及 CO₂、水, 或一些其他的非-溶剂而沉淀。优选地, 溶剂的去除得到基本上均匀、固体无定型分散体的形成。在所述的分散体中, CETP 抑制剂尽可能地在聚合物中分散均匀并可认为分散在聚合物中的 CETP 抑制剂的固体溶液, 其中固体无定型分散体是热力学稳定的, 意味着 CETP 抑制剂在聚合物中的浓度为或低于其平衡值, 或其可被认为为过度饱和的固体溶液, 其中在增浓性聚合物中的 CETP 抑制剂浓度高于其平衡值。

可利用喷雾干燥去除溶剂。术语 "喷雾干燥"常规使用的并广义地指下述方法: 涉及在喷雾干燥装置中将液体混合物分裂成小滴(atomization)并快速地从混合物中去除溶剂, 其中存在强的驱动力从小滴中蒸发溶剂。喷雾干燥方法和喷雾干燥设备一般性地描述 Perry's Chemical Engineers' Handbook, 20-54 至 20-57(第 6 版, 1984)中。有关喷雾干燥方法和设备的更多细节见 Marshall, "Atomization and Spray-drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2(1954), 以及 Masters, Spray-drying Handbook(Fourth Edition 1985)。溶剂蒸发的强驱动力通常通过保持喷雾干燥仪器中的溶剂分压显著低于干燥小滴中的溶剂在该温度下的蒸汽压。这可通过下述途径实现: (1) 保持喷雾干燥仪器中的压力在部分真空(例如, 0.01 至 0.50atm); 或(2)将液体小滴与温热的干燥气体混和; 或(3)(1)和(2)二者。此外, 通过加热喷雾溶液提供溶剂蒸发需要的至少部分热量。

适合于喷雾干燥的溶剂可以是任意有机化合物, 在其中 CETP 抑制

剂和聚合物是互溶的。优选地，溶剂还是挥发性的，沸点为 150℃ 或以下。另外，溶剂应当具有相对低的毒性，并且从分散体中除去的水平按照 The International Committee on Harmonization(ICH)的指导方针是可接受的。除去溶剂至这种程度可能需要在喷雾干燥或喷雾包衣过程之后有一个加工步骤，例如进行盘式干燥。优选的溶剂包括醇，例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和丁醇；酮，例如丙酮、甲乙酮和甲基异丁基酮；酯，例如乙酸乙酯和乙酸丙酯；和各种其他溶剂，例如乙腈、二氯甲烷、甲苯和 1,1,1-三氯乙烷。还可以使用更低挥发性的溶剂，例如二甲基乙酰胺或二甲基亚砷。还可以使用溶剂的混合物，例如 50% 甲醇与 50% 丙酮，和与水的混合物，只要聚合物和 CETP 抑制剂是可充分溶解的，使喷雾干燥过程可行。一般地，由于 CETP 抑制剂的疏水性，非水性溶剂是优选的，这意味着溶剂包含少于约 10wt% 水。

携带溶剂-的进料，包括 CETP 抑制剂以及增浓性聚合物，可在广泛的多种条件下喷雾干燥并且仍然得到具有可接受性质的分散体。例如，多种类型的喷嘴可用来雾化喷雾溶液，从而将喷雾溶液以小滴的集合导入到喷雾干燥室中。基本上任何类型的喷嘴可用来喷雾溶液只要形成的小滴足够小以使其充分干燥(由于溶剂的蒸发)并且它们不黏附至或包衣喷雾干燥室壁。

尽管最大小滴的大小随喷雾干燥器的大小、形状以及流动模式而变化，当它们离开喷嘴的时候，通常小滴的直径应该小于约 500 μm 。可用来形成固体无定型分散体喷嘴类型的实例包括二-流体喷嘴、喷泉-型喷嘴、平扇-型喷嘴、压力喷嘴以及旋转雾化器。在优选的实施方案中，使用压力喷嘴，详细地描述在共同转让的在审的美国临时申请 60/353,986 中，其公开这里引入作为参考。

喷雾溶液可在宽范围的温度以及流动速率递送到喷雾喷嘴或喷嘴中。通常，喷雾溶液温度可在刚高于溶剂冻点至高于环境压力沸点(通过对溶液加压)约 20℃ 的任何温度进行，并且在一些取下甚至更高。至喷雾喷嘴的喷雾溶液流动速率可在宽的范围之内变化，取决于喷嘴的类型、喷雾干燥器的大小以及喷雾干燥条件如进口温度以及干燥气体的流速。通常，在喷雾干燥过程中从喷雾溶液蒸发溶剂的能量主要来自干燥气体。

干燥气体，在原则上，基本上可为任何气体，但是由于安全原因以及将固体无定型分散体中 CETP 抑制剂或其他的物质的不期望的氧化作用降低到最低，使用惰性气体如氮气、富含氮气的空气或氩气。干燥气体通常以温度介于约 60°至约 300°C 的温度并优选地介入约 80°和约 240°C 之间的温度导入到干燥室中。

小滴的大的表面-体积比以及溶剂蒸发的大的驱动力导致小滴的快速固化时间。固化时间应该小于约 20 秒，优选地小于约 10 秒，以及更优选地小于 1 秒。这种快速固化通常对将保持均一、均匀分散体的粒子非常重要，而不是分离成 CETP 抑制剂-富集以及聚合物-富集相。在优选的实施方案中，调节喷雾干燥器的高度以及容积在碰撞喷雾干燥器的内表面为小滴干燥提供足够的时间，细节记载在共同转让的，在审的美国临时申请号 60/354,080 中，这里引入作为参考。如上所述，为了得到浓度和生物利用度大的提高，通常需要尽可能地得到均匀的分散体。

固化之后，固体粉末通常在喷雾干燥室停留约 5~60 秒，进一步从固体粉末中蒸发溶剂。当其离开干燥器的时候，固体分散体中的最终的溶剂含量应该低，因为这将降低 CETP 抑制剂分子在固体无定型分散体中的流动性，从而提高其稳定性。通常，当其离开喷雾干燥室的时候，固体无定型分散体的溶剂含量应该小于 10wt% 并优选地小于 2wt%。形成后，固体无定型分散体可进行干燥以去除残留溶剂，利用合适的干燥方法，如托盘干燥、流化床干燥、微波干燥、带干燥、旋转干燥，以及本领域中公知的其他的干燥方法。

固体无定型分散体通常为小颗粒的形式。颗粒的平均大小为直径小于 500 μm ，或直径小于 100 μm ，直径小于 50 μm 或直径小于 25 μm 。当利用喷雾干燥形成固体无定型分散体的时候，得到的分散体为所述的小颗粒的形式。当固体无定型分散体为通过其他的方法如通过融化-凝结或挤出方法制备的时候，得到的分散体可过筛、磨细，或进行其他的方法以得到许多小颗粒。

一旦包括 CETP 抑制剂和增浓性聚合物的固体无定型分散体已经形成，可利用数种处理操作以促进分散体加工成剂型。这些处理操作包括干燥，制粒，以及研磨。

固体无定型分散体可制粒以增加粒径并改善分散体的操作同时形成合适的剂型。优选地，颗粒的平均大小范围为 50 至 1000 μm 。所述的制粒方法可在组合物干燥之间或之后进行，如上所述。干燥或湿法制粒方法可用于该目的。干燥制粒方法的一个实例为滚筒紧压。湿法制粒方法可包括所谓的低剪切和高剪切制粒以及流化床制粒。在这些方法方法中，在干燥的成分已经混和后，制粒流体与组合物混和以有助于形成制粒的组合物。制粒流体的实例包括水、乙醇、异丙基醇、正丙醇、丁醇的各种异构体及其混合物。

如果使用湿法制粒，制粒的组合物通常在进一步加工之前干燥。与湿法制粒结合使用的合适的干燥方法的实例与上面描述的那些相同。其中固体无定型分散体利用溶剂方法制备的时候，在去除残留溶剂之前可制粒组合物。在干燥过程中，残留溶剂以及制粒流体同时从组合物中被去除。

一旦组合物已经制粒，然后可进行研磨以达到期望的粒径。合适的方法用于研磨组合物的实例包括锤研磨、球研磨、流体-能量研磨、滚筒研磨、切割研磨，以及本领域中公知的其他的研磨方法。

用于形成 CETP 抑制剂和增浓性聚合物的固体无定型分散体的方法更详细地描述在共同转让的、在审的美国专利申请号 09/918,127 以及 10/066,091 中，这里引入作为参考。

CETP 抑制剂地固体无定型分散体可利用上面描述的方法配制成控释装置。

脂质载体制剂

在本发明的另一方面，溶解度改善形式的 CETP 抑制剂包括 CETP 抑制剂以及亲脂性载体，后者选自可消化的油(digestible oil)、亲脂溶剂(这里也称为“共溶剂”，无论另一种溶剂事实上是否存在)、亲脂性表面活性剂，以及任何两种或多种的混合物。实施方案包括 CETP 抑制剂以及：(1)可药用可消化的油以及表面活性剂的组合；(2)可药用可消化的油以及可溶混的亲脂性溶剂组合；以及(3)可药用可消化的油、亲脂性溶剂以及表面活性剂的组合。

在一个实施方案中，本发明提供增加 CETP 抑制剂口服生物利用度的组

合物。该组合物包括:

1. CETP 抑制剂;
2. 共溶剂;
3. 表面活性剂, 具有从 1 至不大于 8 的 HLB;
4. 表面活性剂, 具有大于 8 至高达 20 的 HLB; 以及
5. 任选地, 可消化的油。

在所述的制剂中, 所有的赋形剂是可药用的。上述组合物这里有时称为“前-浓缩物(pre-concentrate)”, 参考当与水或其他的水性溶媒经常地胃肠流体轻轻地混和的时候, 其在形成稳定的乳化剂作用方面而言。这里也称为“填充物”, 指其充当软凝胶胶囊中的填充剂而言。

这里通常将软凝胶作为本发明优选的剂型, “软凝胶”为软明胶胶囊的缩写。应该理解为当单指术语“软凝胶”的时候, 应该理解为本发明同等地适用于所有类型的明胶以及非-明胶胶囊, 而不管硬度、软度等。

共溶剂指其中感兴趣的 CETP 抑制剂高度可溶的溶剂, 对任何给定的 CETP 抑制剂具有, 至少 150mg/mL 的溶解度。

如上所述, 并且如下进一步讨论, 可消化的油可构成前-浓缩物的一部分。如果没有其他的前-浓缩物成分能够充当可乳化的油相, 可消化的油可包括作为油, 充当 CETP 抑制剂的溶剂并且一旦前-浓缩物加入到水中, 分散形成(可乳化的)油滴。一些表面活性剂可担负双重功能, 但是, 即充当表面活性剂并且还充当溶剂以及油性载体用于形成水包油型乳剂。在使用如此的表面活性剂的情形下, 并且, 取决于使用量, 可需要较小量的可消化的油, 或完全不需要。

前-浓缩物可自-乳化或自-微乳化。

术语“自-乳化”指制剂, 当用水或其他的水性溶媒稀释至少 100 倍并轻轻混和的时候, 产生不透明的、稳定的油/水乳剂, 平均液滴直径小于约 5 微米, 但是大于 100nm, 并且一般性地多分散。所述的乳剂稳定至少数(即, 至少 6)小时, 意味着不存在肉眼可辨地相分离并且不存在肉眼可辨的 CETP 抑制剂的结晶。

术语“自-微乳化”指前-浓缩物, 用水性溶媒进行至少 100x 稀释并轻微混合后得到透明的、稳定的油/水乳剂, 平均粒径约 1 微米或更小, 所述的平

均粒径优选地小于 100 nm。粒径主要为单式的。最优选地乳剂透明的并具有平均直径 小于 50 nm 的单式分布，如用例如，动态光散射测定得到的。微乳室热力学稳定的并且没有 CETP 抑制剂结晶的任何迹象。

上述的“轻微混合”在本领域应该理解为指通过轻微的手(或及其)混和形成乳剂，如通过在标准的实验室混和机器上反复的倒转。不需要高剪切混和来形成乳剂。当导入到人(或其他的动物)胃肠道的时候，所述的前-浓缩物一般几乎自发地乳化。

2 种表面活性剂的组合，一种为低 HLB 表面活性剂，HLB 为 1~8 另外一种为高 HLB 表面活性剂，具有更高的 HLB，8~20，优选地 9~20，可用来产生有效乳化的合适的条件。HLB，为“亲水-亲脂性 平衡”的缩写词，为一种等级量表，针对 非离子型表面活性剂范围为 1-20。HLB 越高，表面活性剂越亲水。亲水表面活性剂(HLB 约 8-20)，当单独使用的时候，提供细微的乳剂，其有利地更可能从胃中一致地排空并提供较高地吸收表面积。不利地，但是，如此高 HLB 的表面活性剂与油的受限互溶性限制了其有效性，并且因此低 HLB，亲脂性表面活性剂(HLB 约 1-8)也包括在其中。表面活性剂的这种组合还可提供优良的乳剂。中等链长的甘油三酯(如 Miglyol® 812)、聚山梨酯 80(HLB 15)以及中等链长单/二甘油酯(Capmul® MCM, HLB =6)的组合发现如 Miglyol® 812 以及 HLB 为 10 的表面活性剂(Labrafac® CM)一样有效。N.H. Shah 等 Int. J. Pharm., vol 106, 15(1994)。针对自-乳化体系，利用高和低 HLB 表面活性剂的优点，包括促进脂解作用，已经被 Lacy, US 6,096,338 所证实。

合适的可消化的油，其可单独用作载体或用于包括可消化的油作为混合物部分的载体，混合物包括中等链长甘油三酯(MCT, C6-C12)以及长链的甘油三酯(LCT, C14-C20)以及单-、二-，以及三甘油酯的混合物，或脂肪酸的亲脂性衍生物如与烷基醇形成的酯。优选的 MCT's 的实例包括分馏的椰子油，如 Miglyol® 81，其为 56%羊脂酸(C8)以及 36%羊脂酸(C10)甘油三酯，Miglyol® 810(68% C8 和 28% C10)，Neobee® M5，Captex® 300，Captex® 355，以及 Crodamol® GTCC。Miglyols 由 Condea Vista Inc.(Huls)提供，Neobee®由 Stepan Europe, Voreppe, France 提供，Captex®由 Abitec Corp.提供，并且 Crodamol® 由 Croda Corp.提供。LCTs 的实例包括植物油如大豆

、红花、玉米、橄榄、棉籽，花生属、向日葵子、棕榈，或油菜子。烷基醇的脂肪酸酯的实例包括油酸乙酯以及甘油基单油酸酯。可消化的油中 MCT's 是优选的，并且 Miglyol® 812 是最优选的。

载体也可为可药用溶剂，单独使用，或作为混合物中的共溶剂。合适的溶剂包括用来增加制剂中 CETP 抑制剂溶解度的任何溶剂，以使每次给药单位递送的期望的剂量。通常不可能预测 CETP 抑制剂在单个溶剂中的溶解度，但是这些很容易通过“试验”确定。合适的溶剂包括三乙酸甘油酯(1,2,3-丙三基三乙酸酯或甘油基三乙酸酯，由 Eastman Chemical Corp. 提供)或其他脂肪酸的多羟基酯，柠檬酸三烷基酯、丙烯碳酸酯、二甲基异山梨醇、乳酸乙基酯、N-甲基吡咯烷酮、transcutol、glycofurol、薄荷油、1,2-丙二醇、乙醇，以及聚乙二醇。优选的溶剂为三乙酸甘油酯、丙烯碳酸酯(Huntsman Corp.)，transcutol(Gattefosse)、乳酸乙基酯(Purac, Lincolnshire, NE)和二甲基山梨醇(以注册商标 ARLASOLVE DMI 销售, ICI Americas)。亲水溶剂更可能迁移到胶囊壳并软化壳，以及，如果有挥发性，其在组合物中的浓度能够降低，但是对活性成分(CETP 抑制剂)溶解度的具有潜在的负面影响。更优选的为亲脂性溶剂三乙酸甘油酯、乳酸乙基酯以及丙烯碳酸酯。

具有 8-20 的 HLB 的亲水表面活性剂，优选地具有 HLB 大于 10，在降低乳化的液滴大小方面特别有效。合适的选择包括非离子型的表面活性剂如聚氧乙烯 20 山梨聚糖单油酸酯、聚山梨酯 80，以商标 TWEEN 80 销售，由 ICI 商品供应；聚氧乙烯 20 山梨聚糖单月桂酸酯(聚山梨酯 20, TWEEN 20)；聚氧乙烯(40 或 60)氢化蓖麻油(以注册商标 CREMOPHOR® RH40 和 RH60 由 BASF 提供)；聚氧乙烯(35)蓖麻油(CREMOPHOR® EL)；聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油(Nikkol® HCO-60)； α 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(维生素 E TPGS)；甘油基 PEG 8 辛酸酯/癸酸酯(以注册商标 LABRASOL® 由 Gattefosse 商业提供)；PEG 32 甘油基月桂酸酯(以注册商标凝胶 UCIRE® 44/14 由 Gattefosse 销售)、聚氧乙烯脂肪酯(以注册商标 MYRJ 由 ICI 商业提供)、聚氧乙烯脂肪醚(以注册商标 BRIJ 由 ICI 提供)。优选的为聚山梨酯 80, CREMOPHOR® RH40(BASF)，以及维生素 E TPGS(Eastman)。

具有 HLB 小于 8 的亲脂性表面活性剂可用于实现平衡极性以提供稳定

的乳剂，并且已经用于逆转亲水表面活性剂的脂肪降解抑制作用。合适的亲脂性表面活性剂包括在下述注册商标下的癸酸和辛酸的单和甘油二酯：Capmul® MCM, MCM 8, 以及 MCM 10, 由 Abitec 商业提供；以及 Imwitor® 988, 742 或 308, 由 Condea Vista 商业提供；聚氧乙烯 6 杏仁油，以注册商标 Labrafil® M 1944 CS 由 Gattefosse 提供；聚氧乙烯玉米油，以 Labrafil® M 2125 提供；丙二醇单月桂酸酯，以 Lauroglycol 由 Gattefosse 提供；丙二醇二辛酸酯/癸酸酯，以 Captex® 200 由 Abitec 提供或 Miglyol® 840 由 Condea Vista 提供，聚甘油基油酸，以 Plurol oleique 由 Gattefosse 商业提供，脂肪酸的山梨聚糖酯(例如 Span® 20, Crill® 1, Crill® 4, 由 ICI 和 Croda 商业提供)，以及甘油基单油酸酯(Maisine, Peceol)。这类优选的为 Capmul® MCM(Abitec Corp.)和 Labrafil® M1944 CS(Gattefosse)。

除了前面解释的主要液体制剂成分以外，其他的稳定添加剂，如在软凝胶制剂领域中常规公知的，需要的时候可导入到填充剂中，通常以相对小的量，如抗氧化剂(BHA,BHT,生育酚,没食子酸丙基酯,等)以及其他的防腐剂如苜基醇或对羟苯甲酸酯。

组合物可利用本领域通常使用的方法配制成包封在带有合适的密封的软明胶胶囊、硬明胶胶囊、非-明胶胶囊如羟基丙基甲基纤维素胶囊中的填充物，或口服的液体或乳剂。通过混和赋形剂和 CETP 抑制剂制备填充物，必要的时候加热。

CETP 抑制剂、可消化的油、共溶剂，以及表面活性剂的比例取决于乳化的效率以及溶解度，并且溶解度取决于期望的每个胶囊的剂量。如果主要的目标在于递送高剂量/软凝胶(至少 60mg)，自-乳化制剂通常有用，通常，比单独的油溶液具有低得多的食物效应。通常，软凝胶预-浓缩物在预-浓缩物中具有至少 140 mg/mL CETP 抑制剂的溶解度，并且因此需要更高的共溶剂用量以及更低的水面的表面活性剂以及油，是优选的。

通常，CETP 抑制剂的自-乳化制剂成分的范围为(以重量百分比表示)：

- 1 - 50 % CETP 抑制剂
- 5 - 60 % 共溶剂
- 5 - 75 % 高 HLB 的表面活性剂
- 5 - 75 % 低 HLB 的表面活性剂

具有有利的低食物效应的优选的范围包括下面表述的那些:

- 1 - 33 % CETP 抑制剂
- 0 - 30 %可消化的油
- 15 - 55 %共溶剂
- 5 - 40 %高 HLB 的表面活性剂
- 10 - 50 %低 HLB 的表面活性剂

一般的范围(以重量百分比表示), 针对 CETP 抑制剂的自-微乳化制剂成分而言为

- 1 - 40% CETP 抑制剂
- 5 - 65 % 可消化的油
- 5 - 60 % 共溶剂
- 10 - 75 %高 HLB 表面活性剂
- 5 - 75 %低 HLB 表面活性剂

所述的脂质载体 制剂的其他细节公开在共同转让的在审的 2002 年 6 月 19 日提交的美国专利申请号 10/175,643 中, 其整体引入作为参考。

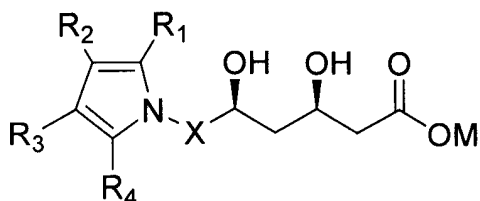
所述的脂质载体 制剂能配制成控释装置, 如上面描述的那些。

HMG-CoA 还原酶抑制剂

HMG-CoA 还原酶抑制剂可为任何的 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 能降低低-密度脂蛋白, 总胆固醇, 或二者的血浆浓度。一方面, HMG-CoA 还原酶抑制剂选自通常称为他汀的一类治疗剂。可使用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的实例包括但不限于洛伐他汀(MEVACOR®; 参见美国专利号 4,231,938; 4,294,926; 4,319,039)、辛伐他汀(ZOCOR®; 参见美国专利号 4,444,784; 4,450,171, 4,820,850; 4,916,239)、普伐他汀(PRAVACHOL®; 参见美国专利号 4,346,227; 4,537,859; 4,410,629; 5,030,447 和 5,180,589)、普伐他汀的内酯(参见美国专利号 4,448,979)、氟伐他汀(LESCOL®; 参见美国专利号 5,354,772; 4,911,165; 4,739,073; 4,929,437; 5,189,164; 5,118,853; 5,290,946; 5,356,896)、氟伐他汀的内酯、阿伐他汀(LIPITOR®; 参见美国专利号 5,273,995; 4,681,893; 5,489,691; 5,342,952)、阿伐他汀的内酯、西立伐他汀(已知也为 rivastatin 和 BAYCHOL®; 参见美国专利号 5,177,080, 以及欧

洲申请号 EP-491226A),西立伐他汀的内酯、罗苏伐他汀(Crestor®; 参见美国专利号 5,260,440 和 RE37314, 以及 European 专利 EP521471)、罗苏伐他汀的内酯、itavastatin、nisvastatin、visastatin、atavastatin、bervastatin、康帕丁、二氢康帕丁、达伐他汀、fluidostatin、pitivastatin、美伐他汀(参见美国专利号 3,983,140), 以及 velostatin(也称为 synvinolin)。其他的实例 HMG-CoA 还原酶抑制剂记载在美国专利号 5,217,992; 5,196,440; 5,189,180; 5,166,364; 5,157,134; 5,110,940; 5,106,992; 5,099,035; 5,081,136; 5,049,696; 5,049,577; 5,025,017; 5,011,947; 5,010,105; 4,970,221; 4,940,800; 4,866,058; 4,686,237; 4,647,576; 欧洲申请号 0142146A2 和 0221025A1; 以及 PCT 申请号 WO 86/03488 和 WO 86/07054 中。还包括上述药物的可药用形式。所有上述文献这里引入作为参考。优选地 HMG-CoA 还原酶抑制剂选自氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀、rivastatin、美伐他汀、velostatin、康帕丁、达伐他汀、fluidostatin、罗苏伐他汀、pitivastatin、二氢康帕丁,以及其可药用形式。"可药用形式"指任何的可药用衍生物或变化形式,包括立体异构体、立体异构体的混合物、对映体、溶剂合物、水合物、(类质)同晶型体、假同晶体、多晶形、盐形式以及前药。

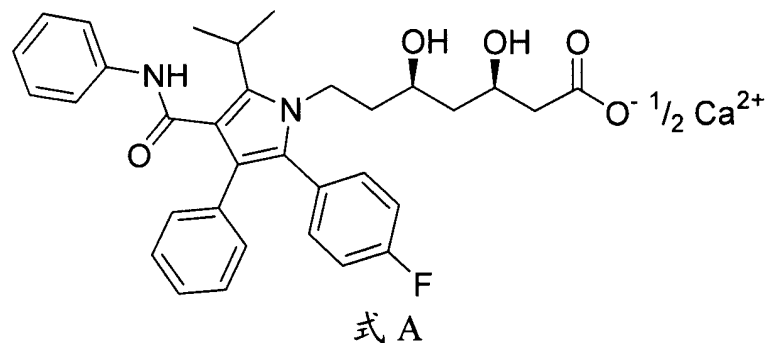
在一个实施方案中, HMG-CoA 还原酶抑制剂选自反式-6-[2-(3 或 4-氨基甲酰基-取代的吡咯-1-基)烷基]-4-羟基吡喃-2-酮以及相应的吡喃开环-羧基酸衍生物。这些化合物已经记载在美国专利 4,681,893 中, 这里引入到本申请中作为参考。吡喃开环-羧基酸衍生物, 其为内酯化合物合成中的中间体, 可以游离酸或以可药用金属或胺盐的形式使用。具体地, 这些化合物能用下述结构表示:



其中 X 为 --CH₂--、--CH₂CH₂--、--CH₂CH₂CH₂--或--CH₂CH(CH₃)--;
R₁ 为 1-萘基; 2-萘基; 环己基、降冰片烯基; 2-,3-, 或 4-吡啶基; 苯基;

被下述基团取代的苯基：氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、1~4个碳原子的烷基、1~4个碳原子的烷氧基，或2~8个碳原子的烷酰基烷氧基；或者 R_2 或 R_3 为 $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ 其中 R_5 和 R_6 独立地为氢；1~6个碳原子的烷基；2-,3-, 或4-吡啶基；苯基；被下述基团取代的苯基：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基，或3~8个碳原子的烷氧基甲酰基；并且 R_2 或 R_3 中另一个为氢；1~6个碳原子的烷基；环丙基；环丁基；环戊基；环己基；苯基；或被下述基团取代的苯基：氟、氯、溴、羟基、三氟甲基、1~4个碳原子的烷基、1~4个碳原子的烷氧基，或2~8个碳原子的烷酰氧基； R_4 为1~6个碳原子的烷基；环丙基；环丁基；环戊基；环己基；或三氟甲基；以及M为可药用盐(例如，反离子)，其包括可药用金属盐或可药用胺盐。

在立体特异异构体中，一种优选的 HMG-CoA 还原酶抑制剂为阿伐他汀三水合物半-钙盐。优选的化合物为(2R-反式)-5-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-N,4-二苯基-1-[2-(四氢-4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的开环形式，即，对映体 $[\text{R}-(\text{R}^*,\text{R}^*)]$ -2-(4-氟苯基- β, δ 二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯基氨基)羰基])-1H-吡咯-1-庚酸半钙盐。其化学结构可利用下述结构表示：



特定的异构体已经描述在美国专利号 5,273,995 中，这里引入作为参考。在优选的实施方案中，HMG-CoA 还原酶抑制剂选自阿伐他汀、阿伐他汀的环状内酯形式，所述的化合物的 2-羟基，3-羟基或 4-羟基衍生物，以及其可药用盐。

在实际应用中，可以使用盐形式代替使用酸或内酯形式。本发明范围内的合适的可药用盐为那些衍生自下述碱的盐：如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、1-脱氧-2-(甲基氨基)-D-山梨醇、氢氧化镁、氢氧

化锌、氢氧化铝、氢氧化亚铁或铁、氢氧化铵或有机胺如 N-甲基葡糖胺,胆碱、精氨酸等等。优选地, 锂、钙、镁、铝以及亚铁或铁盐从钠或钾盐制备得到, 通过加入适当的试剂至钠或钾盐的溶液中, 即, 加入氯化钙至式 A 化合物的钠或钾盐溶液中将得到其钙盐。

治疗方法

本发明的剂型可用来治疗可通过给药 CETP 抑制剂以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗的任何病症, 所述的病症如在共同转让的、在审的美国专利申请号 2002/0035125A1 中公开的, 其公开这里引入作为参考。

一方面, 本发明的剂型用于抗动脉粥样硬化治疗。

在另一方面, 本发明的剂型用于延缓和/或控制(动脉)粥样硬化斑块的进展。

在另一方面, 本发明的剂型用于延缓冠状动脉中(动脉)粥样硬化斑块的进展。

在另一方面, 本发明的剂型用于延缓颈动脉(动脉)粥样硬化斑块的进展。

在另一方面, 本发明的剂型用于延缓外周动脉体系的(动脉)粥样硬化斑块的进展。

在另一方面, 本发明的剂型, 当用于治疗动脉硬化症的时候, 引起(动脉)粥样硬化斑块的衰退。

在另一方面, 本发明的剂型用于冠状动脉中(动脉)粥样硬化斑块的衰退。

在另一方面, 本发明的剂型用于颈动脉的(动脉)粥样硬化斑块的衰退。

在另一方面, 本发明的剂型用于外周动脉体系的(动脉)粥样硬化斑块的衰退。

在另一方面, 本发明的剂型用于 HDL 升高治疗和抗高血脂治疗(包括 LDL 降低)。

在另一方面, 本发明的剂型用于抗心绞痛治疗。

在另一方面, 本发明的剂型用于心脏病风险控制。

本发明的其他的特征以及实施方案从下述实施例中将变得明显, 下述

实施例是为了说明而不是为了限制本发明的范围。

实施例 1

该实施例证实了本发明的剂型，提供溶解度改善形式的 CETP 抑制剂 [2R,4S] 4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙基酯(torcetrapib)的控释释放，以及 HMG-CoA 还原酶抑制剂阿伐他汀半钙三水合物(下文中称为“阿伐他汀”)的立即释放。

溶解度改善形式的 CETP 抑制剂的形成

溶解度-改善形式的 torcetrapib 通过在羟基丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)形成 torcetrapib 的固体无定型分散体而制备得到。分散体制备如下：喷雾干燥包含 4.0 wt% torcetrapib、12.0 wt% HPMCAS-MG(AQUOT-MG, 由 Shin Etsu(Tokyo, Japan)制备), 以及 84 wt% 丙酮的溶液。利用压力喷雾喷嘴(Delavan SDX III)喷雾干燥溶液：以 48 atm(700 psig)的喷雾压力、液体进料速率为约 100 kg/小时到 Niro PSD-4 喷雾干燥器的不锈钢室中，保持进口温度约 110°C 以及约 45°C 的出口温度。次级干燥利用 Aeromatic MP-6 流化床干燥器进行：干燥床温度 40 °C 并且干燥时间为 360 分钟。

控释 CETP 抑制剂组合物

从溶解度改善形式的 torcetrapib 按照如下的步骤制备二层渗透控释装置。通过混和 48 wt% torcetrapib 固体无定型分散体(25 wt% torcetrapib: HPMCAS-MG), 23 wt%具有重均分子量 600,000 的 PEO、23 wt% 木糖醇(商品名 XYLITAB 200), 5 wt%淀粉乙醇酸钠(商品名 EXPLOTAB), 以及 1 wt% 硬脂酸镁形成药物-包含组合物。药物-包含组合物成分首先在没有硬脂酸镁的情形下合并并在 TURBULA 混和器中混和 20 分钟。该混合物推压过筛(筛大小 0.165 cm [0.065 英寸]), 然后在同样的混和器中再混和 20 分钟。接着，加入硬脂酸镁 并将药物-包含组合物在同样的混和器中再混和 4 分钟。

通过混和下述物质形成水-可膨胀组合物：75 wt% 交联甲羧纤维素钠(商品名 AcDiSol), 24.4 wt%的成片助剂硅酸化的微晶纤维素(商品名

PROSOLV 90), 0.5 wt%硬脂酸镁, 以及 0.1 wt% Red Lake #40。AcDiSol, PROSOLV, 以及 Red Lake 染料在 TURBULA 混和器中合并混和 20 分钟。接着, 加入硬脂酸镁。将所有的成分推压过筛(筛大小 0.084 cm [0.033 英寸]), 然后在相同的混合器中再混和 20 分钟。

片剂片芯按照下述方式形成: 通过将 375 mg 的药物-包含组合物放置在标准的 13/32 英寸的标准球形凹面(SRC)模具中并轻轻地用冲床推平。然后, 将 125 mg 的水-可膨胀组合物放置在模具中在药物-包含组合物的上面。然后将片剂片芯压制约 16 Kp 的硬度。得到二-层片剂片芯, 总重 500 mg 并包含总量为 9.0 wt% torcetrapib(45 mg)、27.0 wt% HPMCAS-MG、17.25 wt% XYLITAB 200、17.25 wt% PEO 600,000、3.75 wt% EXPLOTAB、18.75 wt% AcDiSol、6.1 wt% PROSOLV 90、0.875 wt%硬脂酸镁, 以及 0.025 wt% Red Lake 染料。

利用 Vector LDCS-20 锅包衣机将水-可渗透包衣应用到片芯上。包衣溶液包含纤维素乙酸酯(CA 398-10, 购自 Eastman Fine Chemical, Kingsport, Tennessee)、聚乙二醇(PEG 3350, Union Carbide)、水, 以及丙酮, 重量比为 3.5/1.5/3/92(wt%)。锅包衣机的进口加热的干燥空气的流速度设置为 40 ft³/分钟, 出口温度设置为 25°C。2.4 个大气压的(20 psig)氮气用来雾化喷雾喷嘴的包衣溶液, 并且喷嘴-床之间的距离为 2 英寸。锅的旋转设置为 20 rpm。如此-包衣的片剂在 50°C 在对流干燥箱重干燥以去除基本上所有的丙酮和水。最终的干燥包衣重量(75 mg)占 15 wt%的片剂片芯, 并且由约 52.5 mg 的 CA, 以及 22.5 mg PEG 3350 的组成。然后在片剂的药物-包含组合物侧的包衣上利用激光-钻孔得到一个直径为 900 μm 的洞以提供每块片剂 1 个递送口。

立即释放阿伐他汀 包衣

上述的渗透控释装置利用阿伐他汀立即释放层进行包衣, 通过将每块片剂浸入到下述溶液重: 92.5 wt% 水、1.5 wt% Opadry® clear(由 Colorcon, Inc. 提供、WestPoint、PA)、2.0 wt% 乳糖单水合物, 以及 4.0 wt% 阿伐他汀。包衣溶液按照下述方法形成: 通过将 Opadry® clear 聚合物加入到快速搅拌的水重, 并在 37°C 温度-控制的室中搅拌约 1 小时。然后, 将乳糖单水合物加入到聚合物溶液中, 并将混合物搅拌约 30 分钟。然后将阿伐他汀

加入到包衣溶液中形成悬浮液。将每块片剂浸入在搅拌的悬浮液中,在 37°C 温度-控制的室中,并在 37°C 干燥约 1 小时,然后将片剂再次包衣。数次包衣应用到每块片剂上,并将片剂在 37°C 干燥过夜然后称重以确定施用的立即释放包衣的总量。平均 36 mg 的包衣物质(22 mg 的阿伐他汀)施用各块片剂上。

体外溶出测试

进行体外测试以测量 torcetrapib 和阿伐他汀从实施例 1 的剂型的释放。为了进行体外溶出测试,将各剂型首先放置在搅拌的 USP 2 型 dissoette 烧瓶中,包含 500 mL 的模拟肠内容物的缓冲溶液(50 mM KH₂PO₄, pH 7.4)。溶液利用桨以 50 rpm 的速度旋转进行搅拌。以定期的时间间隔取样,利用自动取样 dissoette 装置,设置程序定期移出接受器溶液的样品。药物浓度利用 HPLC 进行分析:利用 Hypersil BDS CN 柱,并且流动相为 50/50(vol.%) 乙腈/50 mM 柠檬酸铵缓冲液, pH 4。在 244 nm 测定 UV 吸收。结果显示在表 1 中。

表 1

时间 (小时)	Torcetrapib (wt%释放的)	阿伐他汀 (wt% 释放的)
0	0	0
0.5	0	69
1	0	93
2	0	94
4	4	96
8	30	97
10	46	101
12	56	101
16	75	100
18	79	100
20	84	100

数据显示实施例 1 的剂型提供立即释放的阿伐他汀, 在 1 小时提供 93% 的释放。此外, 实施例 1 的剂型提供控制释放的 torcetrapib, 从剂型中释放 70 wt% 的药物花费的时间为约 15 小时。在给药到测试溶媒后的第一个 15 小时期间, 剂型释放 torcetrapib 的平均速率为 4.7 wt%/小时。

实施例 2

该实施例证实了提供控释递送 torcetrapib 以及立即释放递送的阿伐他汀钙的本发明第二种剂型。torcetrapib 为按照实施例 1 制备的固体无定型分散体的形式。

控释装置

渗透控释装置包括在 HPMCAS-MG 中的 torcetrapib 的固体无定型分散体, 制备如下。制备混合物, 包含 29.0 wt% 的实施例 1 的 torcetrapib: HPMCAS-MG 分散体、55.0 wt% 山梨醇(NEOSORB 30/60 DC, 由 Roquette 提供)、5.0 wt% 羟基丙基纤维素(KLUCEL EXF, 由 Hercules 提供)、10 wt% 羟基乙基纤维素(NATROSOL 250H, 由 Hercules 提供), 以及 1 wt% 硬脂酸镁。除了硬脂酸镁以外的所有的成分在 TURBULA 混和器中混合 20 分钟, 推压通过 20-目筛, 并且然后在同样的混和器中再混和 20 分钟。接着, 加入硬脂酸镁 并将组合物在同样的混和器中再混合 4 分钟。按照下述步骤形成片剂片芯: 将 629 mg 的片剂混合物放置在锭模具(0.8 cm x 1.6 cm [0.315 x 0.630 英寸])中并利用利用 F-冲床压制。按照实施例 1 的描述利用 Vector LDCS-20 锅包衣机应用水-可渗透包衣。包衣溶液包含 CA 398-10, PEG 3350, 水, 以及丙酮, 重量比为 4/2/5/89。最终的干燥包衣重量占 8 wt% 的片剂片芯(50 mg, 包括约 33 mg CA 和约 17 mg PEG 3350), 并在包衣上通过机械-钻孔得到一个直径 900 μm 的洞以提供递送口。递送口在锭的一端钻孔, 在其中锭的最长轴与锭表面的交叉点附近。最终的单层渗透控释装置包含 45 mg 的 torcetrapib。

立即释放的阿伐他汀颗粒

立即释放的阿伐他汀颗粒通过混合制粒成分、滚筒-压紧, 并研磨制备得到。颗粒包含 13.9wt%阿伐他汀三水合物半钙盐、42.3wt%碳酸钙、17.7wt%

微晶纤维素、3.8wt%交联甲羧纤维素钠、0.5wt%聚山梨酯 80、2.6wt%羟基丙基纤维素，以及 19.2wt%预胶凝淀粉。

本发明的剂型

为了制备实施例 2 的各剂型，Quali-V HPMC 胶囊(由 Shionogi 提供)，型号 00，用一个如上描述的单层渗透控释装置和 432 mg 的立即释放的阿伐他汀颗粒装填。最终的剂型包含 45 mg 的 torcetrapib 和 60 mg 的阿伐他汀。

体外溶出测试

按照实施例 1 中描述的步骤进行体外测试。结果显示在表 2 中。

表 2

时间(小时)	torcetrapib (wt% 释放的)	阿伐他汀 (wt% 释放的)
0	0	0
0.5	0	70
1	0	80
2	2	82
4	22	82
8	56	93
10	64	97
12	69	98
16	71	100
18	72	100
20	71	100

数据表明实施例 2 的剂型提供阿伐他汀的立即释放，在 1 小时内提供 80%的释放。此外，实施例 1 的剂型提供 torcetrapib 的控制释放，从剂型中释放 70 wt%的药物的时间为约 14 小时。在对测试溶媒给药后，剂型在初始

14 小时内以约 5.0 wt%/小时的平均速率释放 torcetrapib。

在前述说明书中使用的术语以及表述是以描述的术语使用并没有限制作用，并且在使用这些术语以及表述的时候，并没有排除显示和买哦数的特征的等当物或其部分的意图，应该意识到本发明的范围仅仅由后续的权利要求定义和限定。

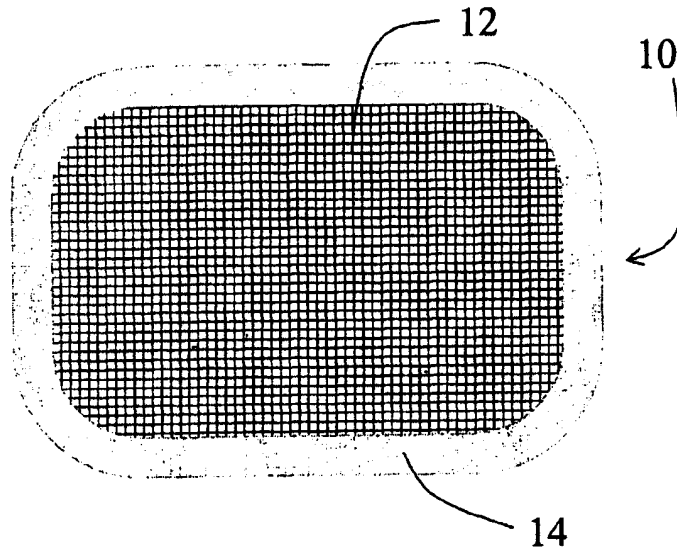


图 1

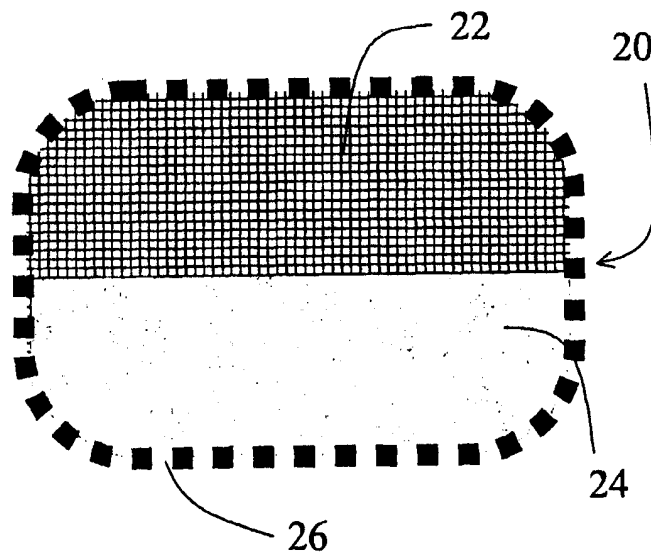


图 2

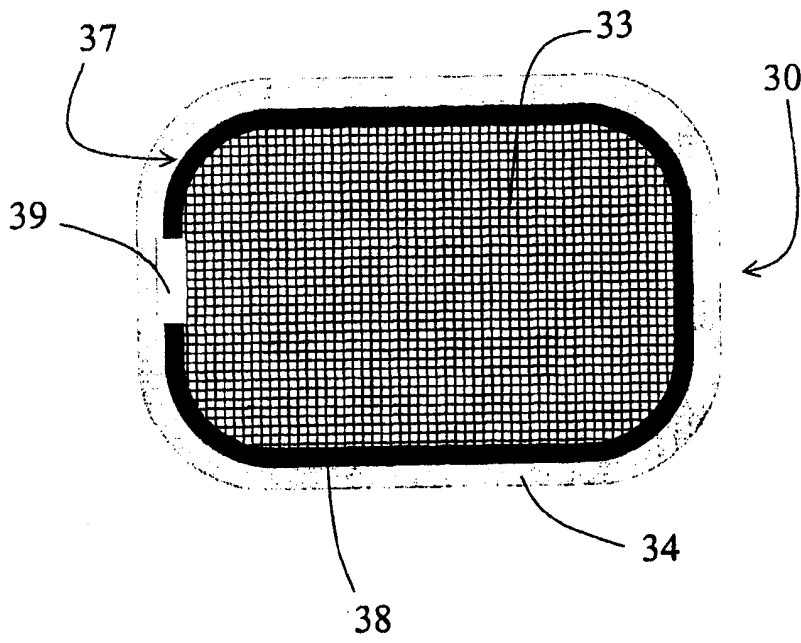


图 3

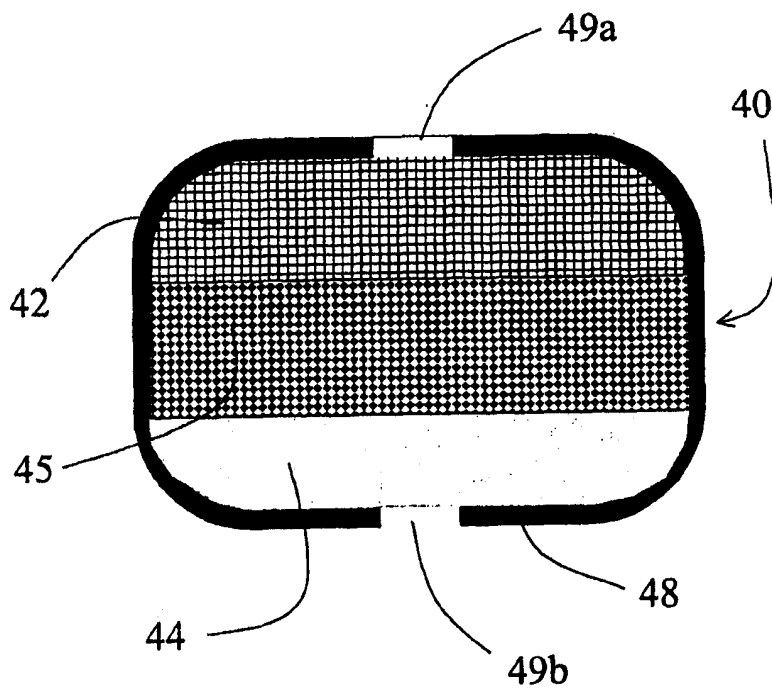


图 4

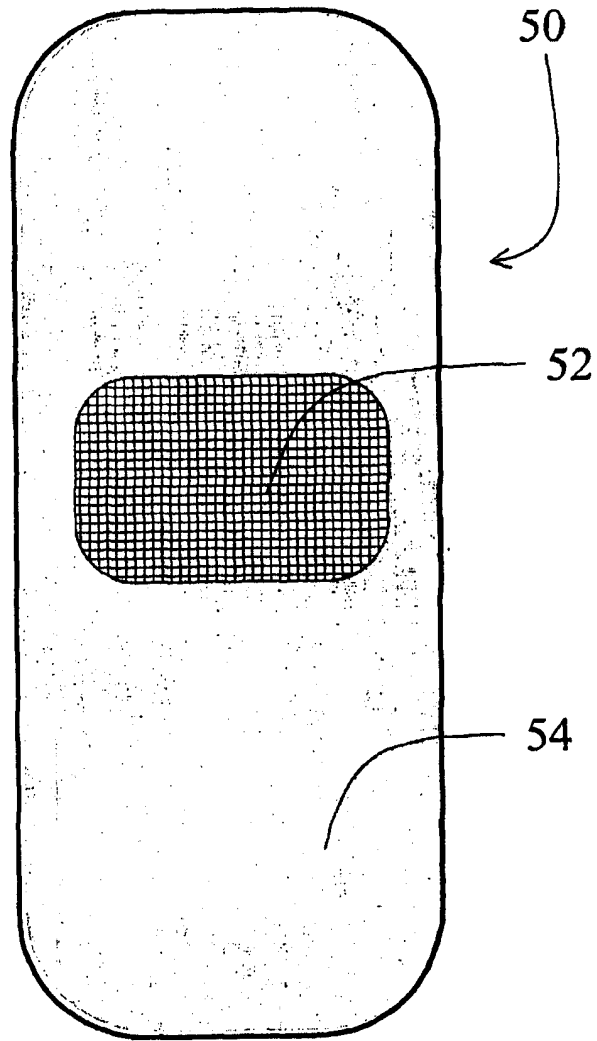


图 5

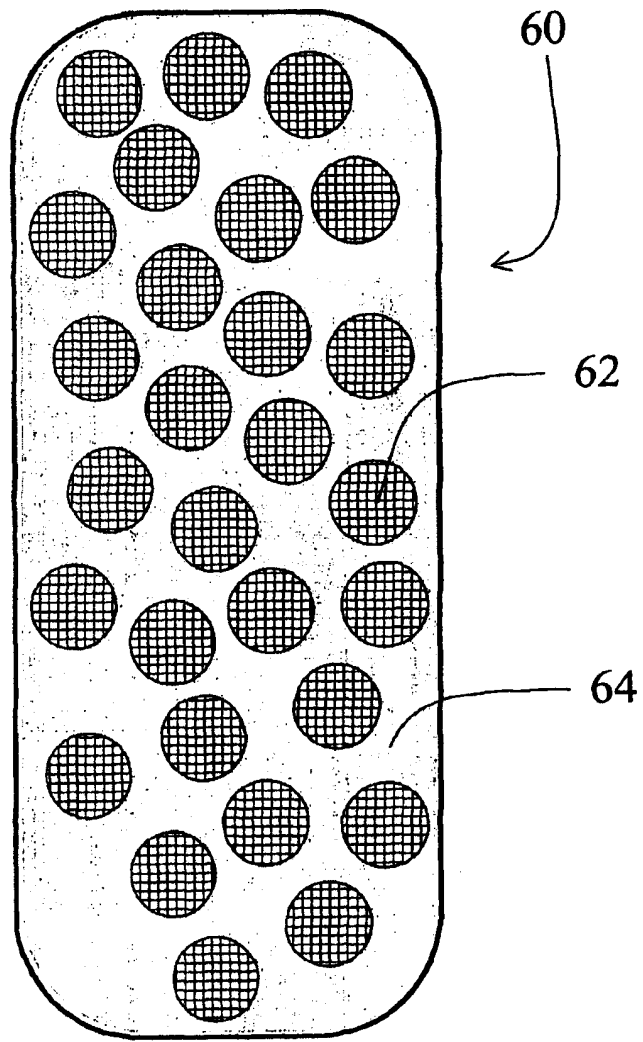


图 6

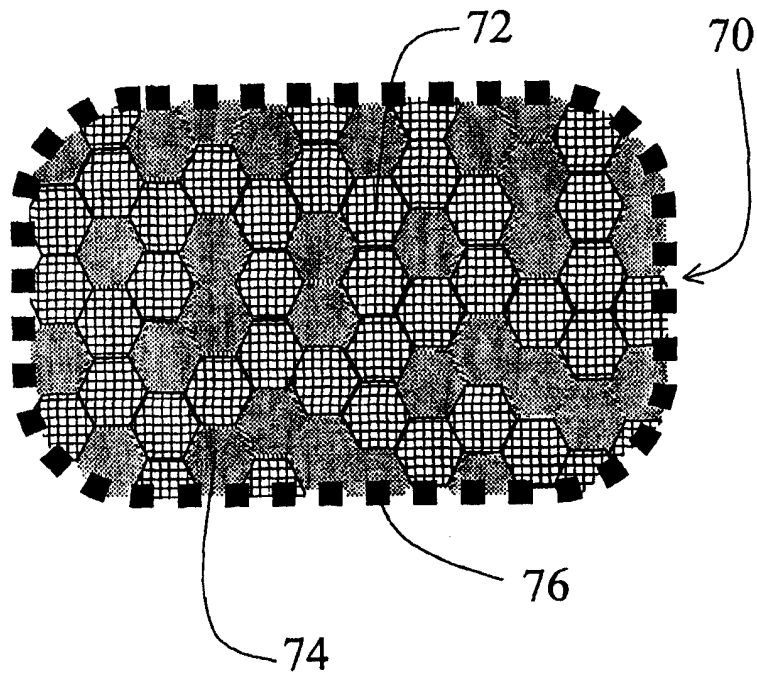


图 7