

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506008

(P2004-506008A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4025	A 6 1 K 31/4025	4 C O 3 1
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	4 C O 6 3
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	4 C O 8 6
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 9/10 1 O 1	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 88 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-518943 (P2002-518943)	(71) 出願人	397067152
(86) (22) 出願日	平成13年7月23日 (2001.7.23)		ファイザー・プロダクツ・インク
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月14日 (2003.2.14)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(86) 国際出願番号	PCT/IB2001/001309		イースタン・ポイント・ロード
(87) 国際公開番号	W02002/013797	(74) 代理人	100077517
(87) 国際公開日	平成14年2月21日 (2002.2.21)		弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	60/225,238	(74) 代理人	100092624
(32) 優先日	平成12年8月15日 (2000.8.15)		弁理士 鶴田 準一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
		(74) 代理人	100081330
			弁理士 樋口 外治
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療コンビネーション

(57) 【要約】

C E T P 阻害剤とアトルバスタチン又はそのヒドロキシ代謝産物又は医薬として許容されるその塩の医薬コンビネーション、上記コンビネーションの使用法、並びにアテローム性動脈硬化症、アングナ、上昇コレステロール及び低 H D L レベルの治療、及び心臓リスクのマネジメントのための上記コンビネーションを含むキット。

【特許請求の範囲】

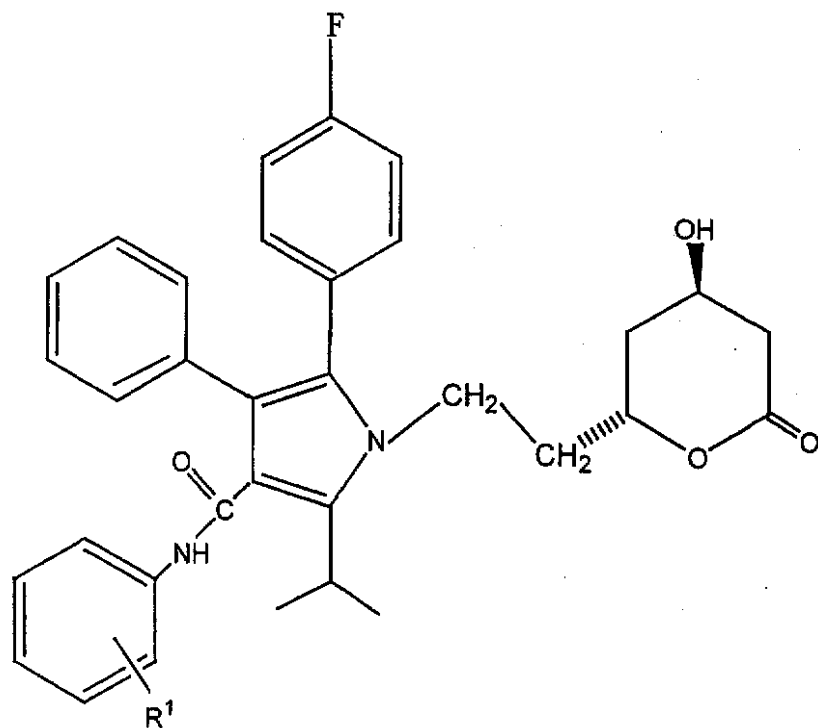
【請求項 1】

以下の：

a. [2R, 4S] 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル；

b. 以下の式 (I)：

【化 1】

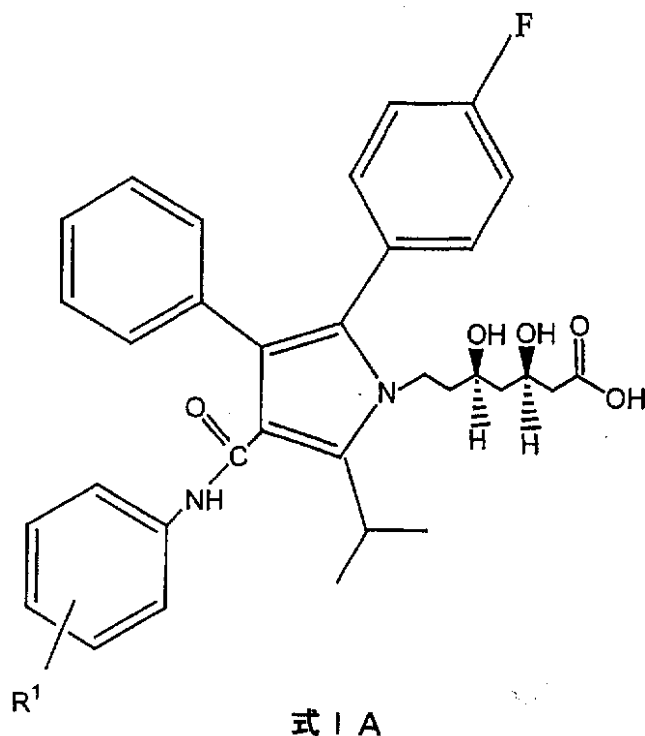


式 I

又は

以下の開鎖式 (I A)：

【化 2】



10

20

により表される化合物 { 上記式中、 R^1 は、水素又はヒドロキシ又は医薬として許容されるそれらの塩である。 } ; 及び

c . 医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤、を含む、治療的有效量の組成物を含む医薬組成物。

30

【請求項 2】

式中、 R^1 が、水素又は医薬として許容されるその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

アトルバスタチン (atorvastatin) のヘミカルシウム塩を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

式中、 R^1 が、2 - ヒドロキシ又は医薬として許容されるその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

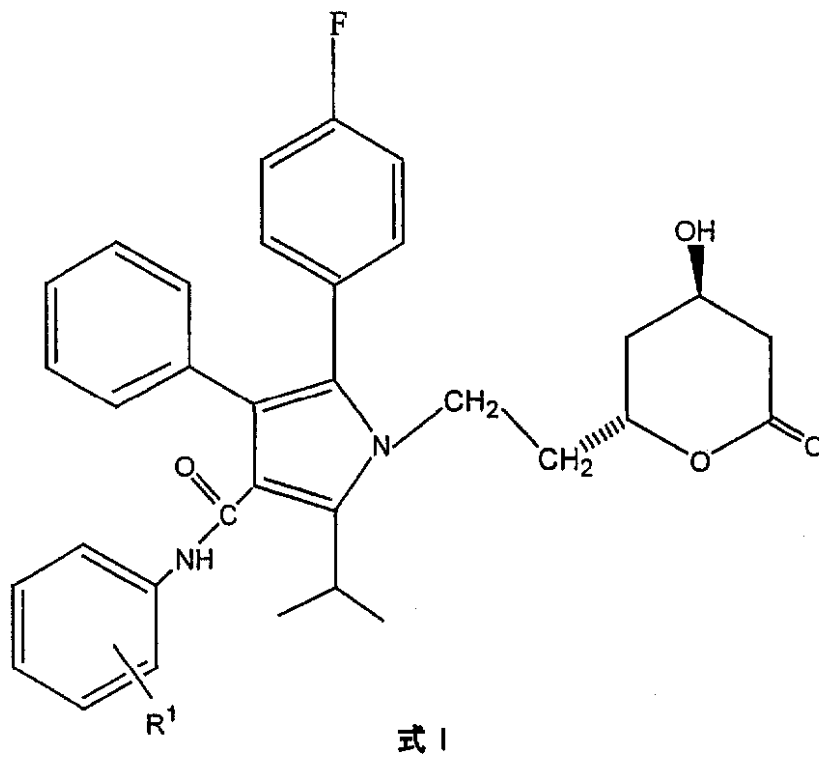
治療的処置に必要な哺乳動物を治療する方法であって、上記哺乳動物に、治療的有效量の以下の：

40

a . 第 1 化合物、ここで、第 1 化合物は、〔 2 R , 4 S 〕 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルであり ; 及び

b . 第 2 化合物、ここで、第 2 化合物は、以下の式 (I) :

【化 3】

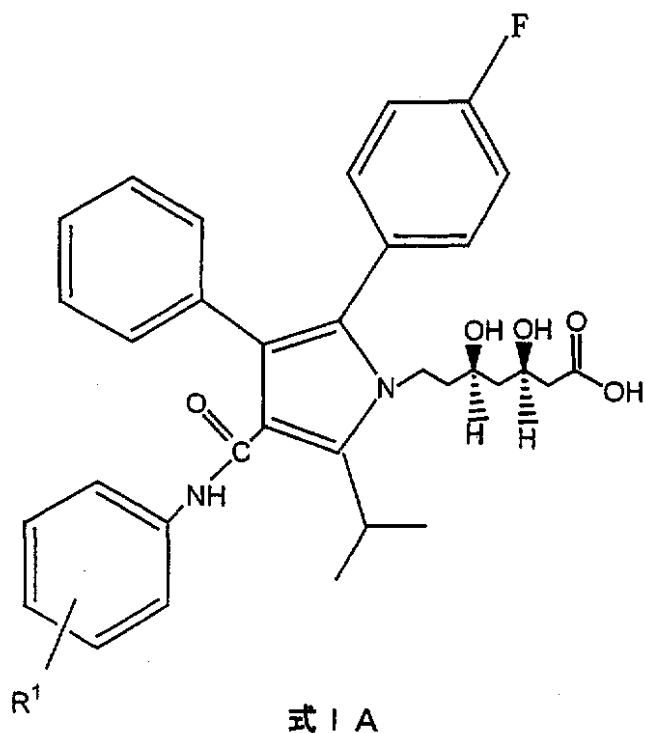


10

20

又は以下の開鎖式（I A）：

【化 4】



10

20

{ 式中、 R^1 は、水素又はヒドロキシ又は医薬として許容されるその塩である。 } を有する化合物であり；

を投与することを含み；そして上記第 1 化合物と上記第 2 化合物は、各々、場合により、そして独立して、医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤とともに投与される、前記方法。

30

【請求項 6】

式中、 R^1 が、水素又は医薬として許容されるその塩である、請求項 5 に記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項 7】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項 6 に記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項 8】

式中、 R^1 が、2 - ヒドロキシ又は医薬として許容されるその塩である、請求項 5 に記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項 9】

アテローム性動脈硬化症が予防又は治療される、請求項 5 に記載の哺乳動物の治療方法。

40

【請求項 10】

アテローム性硬化斑の進行が遅延される、請求項 5 に記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項 11】

アテローム性動脈硬化症の治療が、アテローム性硬化斑の退行を生じさせる、請求項 10 に記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項 12】

前記治療的処置が、HDL 上昇処置、及び抗高脂血症処置を含む、請求項 5 に記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項 13】

アングナが防止される、請求項 5 に記載の哺乳動物の治療方法。

50

【請求項 14】

前記治療的処置が、心臓病リスク・マネージメントを含む、請求項 5 に記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項 15】

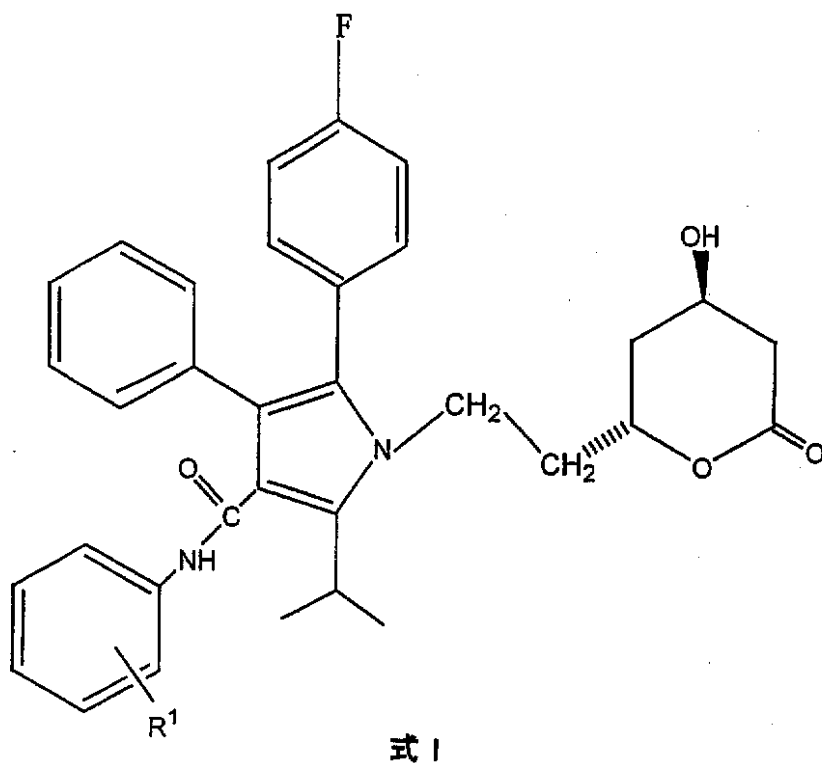
哺乳動物における治療的効果を達成するためのキットであって、治療の有効量の、以下の

a. 第 1 単位投与形態における、〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチル・エステル、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤；

10

b. 第 2 単位投与形態における、以下の式 (I)：

【化 5】

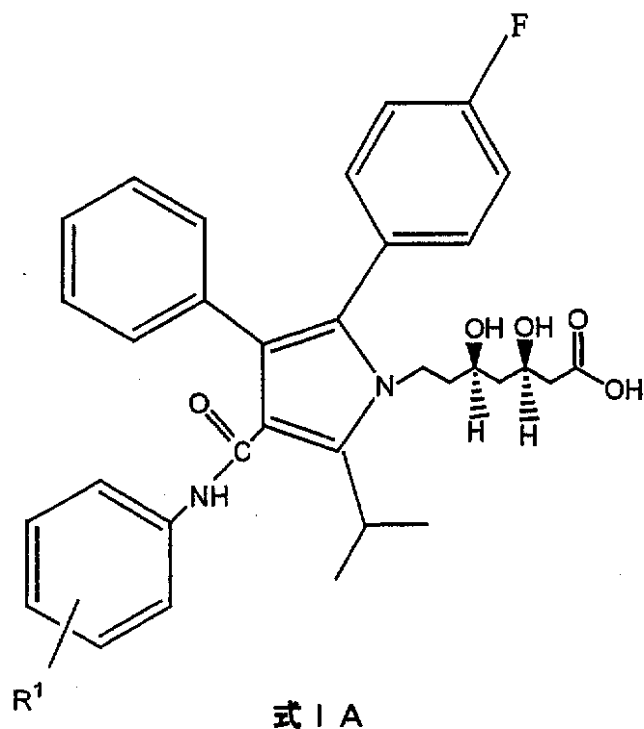


20

30

又は、以下の開鎖式 (IA)：

【化 6】



10

20

{ 式中、 R^1 は水素又はヒドロキシ又は医薬として許容されるその塩である。 } を有する化合物、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤；及び
c. 上記第 1 投与形態、及び上記第 2 投与形態を封じ込めるための手段、を含む組成物を含む、前記キット。

30

【請求項 16】

式中、 R^1 が水素又は医薬として許容されるその塩である、請求項 15 に記載のキット。

【請求項 17】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項 16 に記載のキット。

【請求項 18】

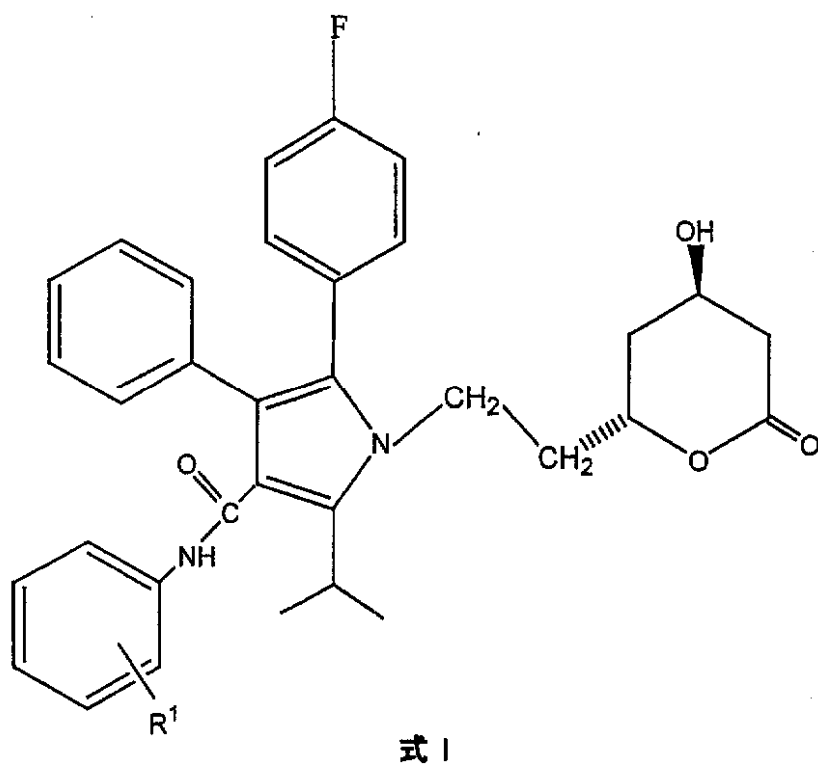
式中、 R^1 が 2 - ヒドロキシ又は医薬として許容されるその塩である、請求項 15 に記載のキット。

【請求項 19】

哺乳動物において治療的效果を達成するための、第 2 医薬組成物とともに使用する第 1 医薬組成物であって、その効果は、上記第 1 医薬組成物又は上記第 2 医薬組成物を別々に投与することにより達成される個々の治療的效果よりも高く、かつ、上記第 2 医薬組成物は、以下の式 (I)：

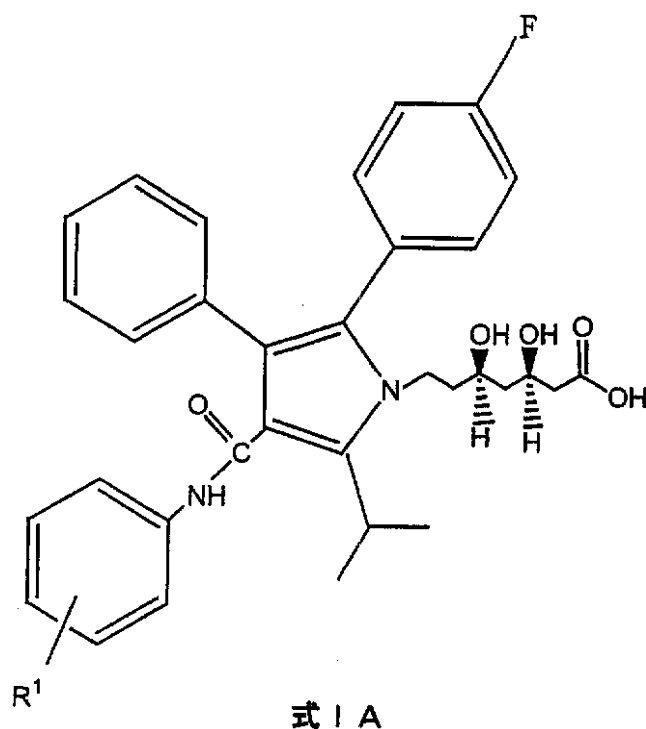
40

【化 7】



又は、以下の開鎖式（I A）：

【化 8】



10

20

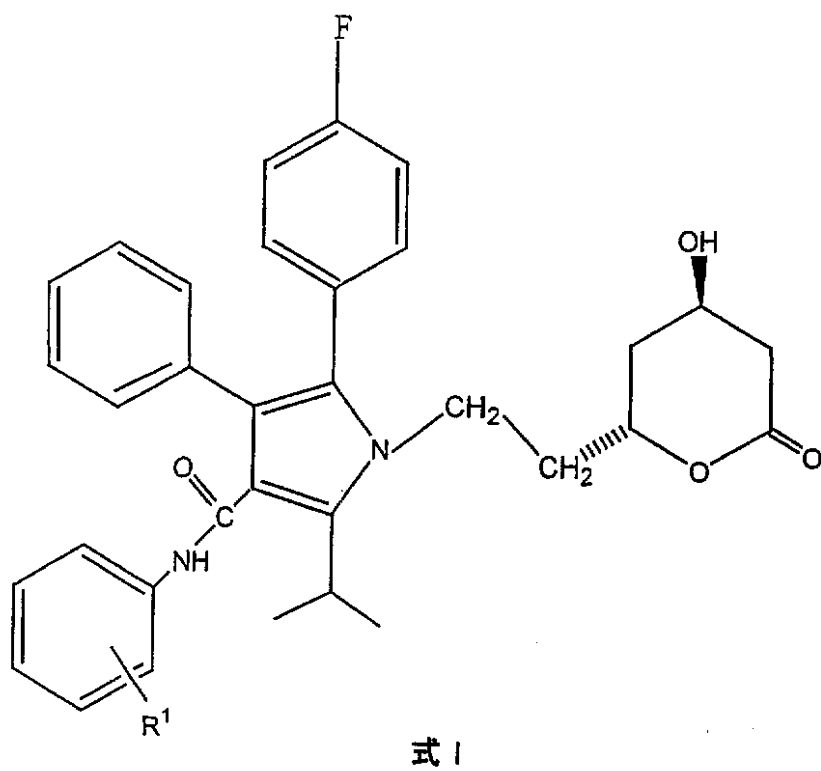
{ 式中、 R^1 は、水素又はヒドロキシ又は医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤である。 } を有する、一定量の式 (I) 又は式 (IA) 化合物又は医薬として許容されるその塩を含み、上記第 1 医薬組成物が、〔 2 R , 4 S 〕 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル、及び

30

【請求項 20】

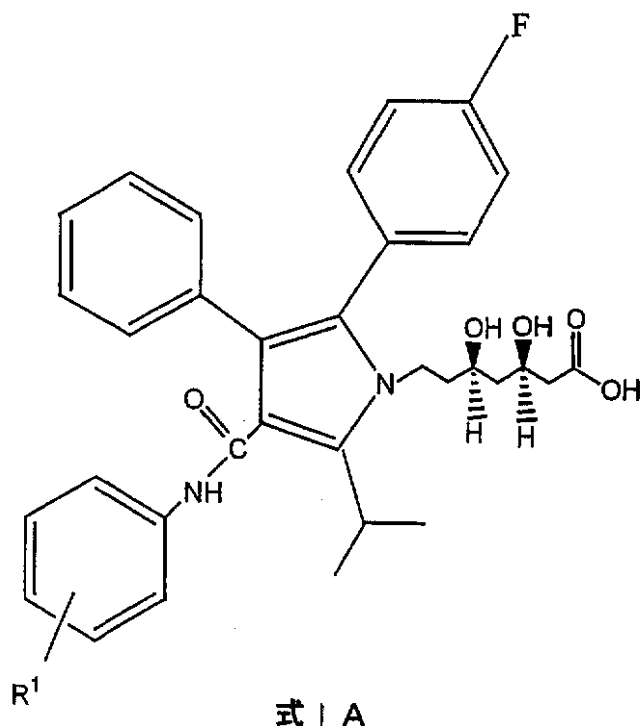
哺乳動物において治療的効果を達成するための、第 2 医薬組成物とともに使用する第 1 医薬組成物であって、その効果は、上記第 1 医薬組成物又は上記第 2 医薬組成物を別々に投与することにより達成される個々の治療的効果よりも高く、かつ、上記第 2 医薬組成物は、一定量の、〔 2 R , 4 S 〕 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤を含み、上記第 1 医薬組成物は、一定量の、以下の式 (I) :

【化 9】



又は、以下の開鎖式（ I A ）：

【化 10】



10

20

{ 式中、 R^1 は、水素又はヒドロキシ又は医薬として許容されるその塩である。 } を有する化合物、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤を含む、前記第 1 医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

本発明は、コレステロール・エステル転移タンパク質 (cholesterol ester transfer protein (CETP)) 阻害剤、特に、〔2R, 4S〕4 - { (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ } - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル、並びにアトルバスタチン及びその代謝産物及び医薬として許容されるその塩の医薬コンビネーションに関する。

【0002】

発明の背景

〔2R, 4S〕4 - { (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ } - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸メチル・エステルは、特定の血漿脂質レベルの上昇のための、及び特定の他の血漿脂質レベルを低下させるための、そしてそれゆえ、脂質異常、アテローム性動脈硬化症及び心臓血管疾患の如き疾患の発生を防止し、かつ、治療するための、CETP 阻害剤として、2000年3月30日にWO00/17164として公表されたPCT/IB99/01532出願中に開示されている。この公表された出願は、4 - カルボキシアミノ - 2 - 置換 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの属と、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - コエンザイム A (HMG - CoA) の好ましい群であって、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin) 又はリバスタチン (rivastatin) 50

40

50

t i n) であるものとの組合せをも開示している。

【 0 0 0 3 】

1 9 9 9 年 1 1 月 3 0 日に出願された共有譲渡された米国プロビジョナル出願第 6 0 / 1 6 8 , 0 5 1 号は、〔 2 R , 4 S 〕 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルの結晶形態、特に無水及びモノエタノレート結晶形態について開示している。

【 0 0 0 4 】

1 9 9 9 年 1 1 月 3 0 日に出願された共有譲渡された米国プロビジョナル出願第 6 0 / 1 6 7 , 9 6 7 号は、〔 2 R , 4 S 〕 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルの製造方法を開示している。

10

【 0 0 0 5 】

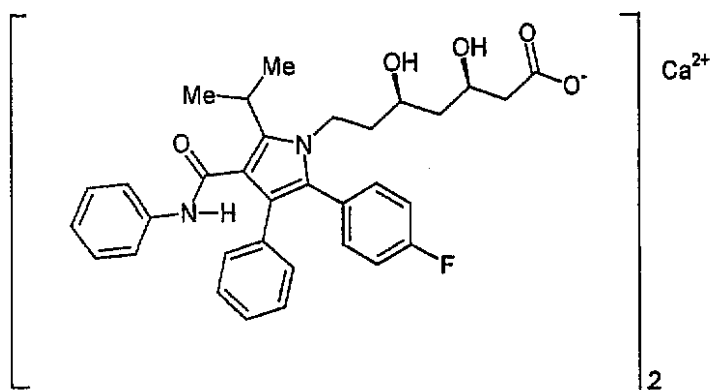
3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - コエンザイム A (H M G - C o A) からメバロン酸 (m e v a l o n a t e) への変換は、コレステロール生合成経路における初期のが、律速段階である。この段階は、酵素 H M G - C o A レダクターゼにより触媒される。スタチン (S t a t i n s) は、H M G - C o A レダクターゼが、上記変換を触媒することを阻害する。それゆえ、スタチンは、脂質低下剤である。

【 0 0 0 6 】

本明細書中に援用する米国特許第 5 , 2 7 3 , 9 9 5 号中に開示されたアトルバスタチン・カルシウムは、現在、リピター (L i p i t o r (商 標)) として販売されており、そして以下の式：

20

【 化 1 1 】



30

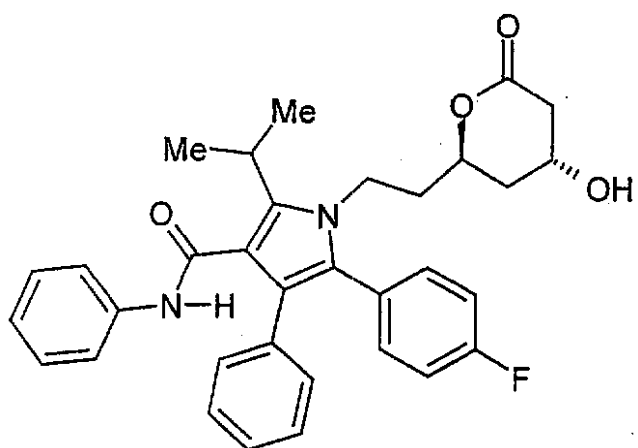
を有する。

40

【 0 0 0 7 】

アトルバスタチン・カルシウムは、H M G - C o A の選択的、競合的阻害剤である。それゆえ、アトルバスタチン・カルシウムは、強力な脂質低下性化合物である。アトルバスタチンの遊離のカルボン酸形態は、主に、以下の式：

【 化 1 2 】



10

をもつラクトンとして存在し、そして（本明細書中に援用する）米国特許第 4, 681, 893 号中に開示されている。

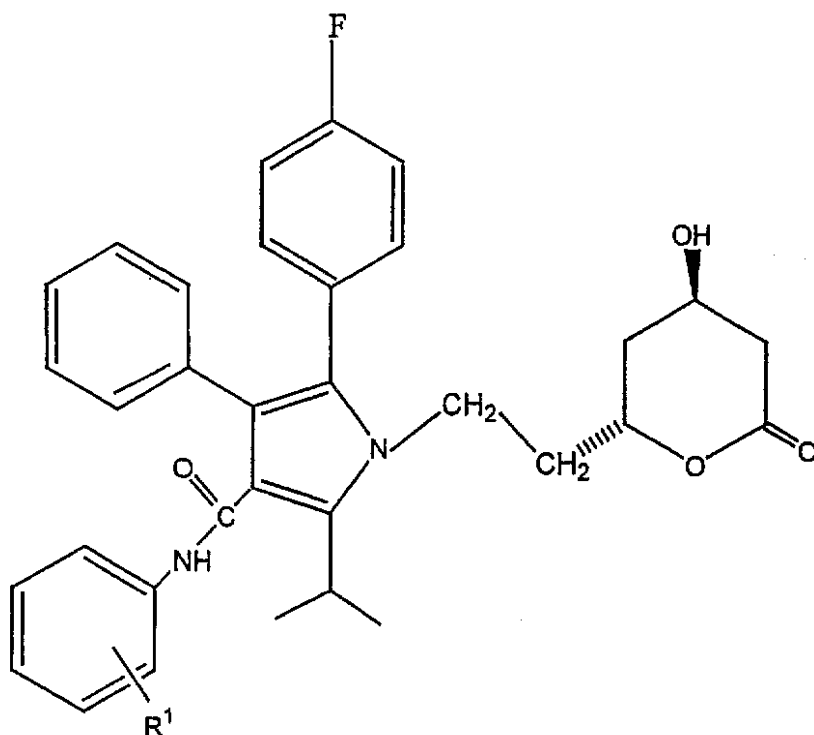
20

【0008】

式中、 R^1 がヒドロキシである上記式をもつアトルバスタチンのヒドロキシル化誘導体（ヒドロキシ代謝物）は、米国特許第 5, 385, 929 号中に開示されており、その開示を本明細書中に援用する。

【0009】

【化 13】



30

40

50

【 0 0 1 0 】

米国特許第 5 , 3 8 5 , 9 2 9 号中に開示された 1 の誘導体は、(2 R - トランス) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル) - N - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシアミドである。

【 0 0 1 1 】

米国特許第 5 , 3 8 5 , 9 2 9 号 (実施例 2) 中に開示された他の誘導体は、(2 R - トランス) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル) - N - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシアミドである。 10

【 0 0 1 2 】

米国特許第 5 , 3 8 5 , 9 2 9 号 (実施例 1) 中に開示されたさらに他の誘導体は、(2 R - トランス) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシアミドである。

【 0 0 1 3 】

アテローム性動脈硬化症は、冠状動脈、頸動脈、及び末梢動脈を含む、動脈の内膜内の不規則に分布した脂質沈着を特徴とする症状である。アテローム性冠状動脈心臓疾患 (以下、 “ C H D ” という。) は、心臓血管事件に帰される死全体の 5 3 % の原因である。C H D は、米国の心臓血管ヘルスケア支出全体のほぼ 1 / 2 (約 5 0 0 ~ 6 0 0 億ドル) を、そして米国内年間医療費全体の約 6 % を占める。2 次的危険因子、とりわけ、喫煙、肥満、及び運動不足を改善する試み、及び食事改善及び薬物治療による異脂肪血症の治療にも拘らず、C H D は、米国における死亡の最も一般的な原因のままである。 20

【 0 0 1 4 】

上記症状の発展に関するリスクは、特定の血漿脂質レベルに強く相関することが示されている。上昇 L D L - C は、異脂肪血症の最もよく認識された形態であることができるけれども、それは、C H D にとっての唯一の脂質関連寄与物では決していない。低 L D L - C も、C H D に関する知られた危険因子である (G o r d o n , D . J . , e t a l . , : “ H i g h - d e n s i t y L i p o p r o t e i n C h o l e s t e r o l a n d C a r d i o v a s c u l a r D i s e a s e ” , C i r c u l a t i o n , (1 9 8 9) , 7 9 : 8 - 1 5) 。 30

【 0 0 1 5 】

高 L D L - コレステロールとトリグリセリド・レベルは、心臓血管疾患の発展に関するリスクに、正に相関するが、高レベルの H D L - コレステロールは、負に相関する。したがって、異脂肪血症は、C H D に関する単一の危険特性ではないが、1 以上の脂質異常から構成されることができる。

【 0 0 1 6 】

上記の疾患依存性物質の血漿レベルをコントロールする多くの因子の中で、コレステリル・エステル転移タンパク質 (C E T P) 活性は、三つの全てに影響を及ぼす。ヒトを含む、多数の動物種に存在する上記 7 0 , 0 0 0 ダルトンの血漿糖タンパクの役割は、高密度リポタンパク (H D L) 、低密度リポタンパク (L D L) 、超低密度リポタンパク (V L D L) 、及びキロミクロンを含む、リポタンパク粒子間で、コレステリル・エステルとトリグリセリドを転移させることである。C E T P 活性の正味の結果は、H D L コレステロールの低下と L D L コレステロールの上昇である。リポタンパク特性に対するこの効果は、特に、その脂質特性が C H D に関する高いリスクを構成しているところの患者において、アテローム形成促進性であると信じられている。 40

【 0 0 1 7 】

全て満足いく H D L - 上昇療法は存在しない。ナイアシンは、H D L を有意に上昇させる 50

ことができるが、コンプライアンスを低下させる重大な許容性問題点をもつ。F i b r a t e s 及び H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、H D L - C をほんの僅か上昇させる (~ 1 0 ~ 1 2 %) 。結果として、血漿 H D L レベルを有意に上昇させて、それによりアテローム性動脈硬化症の進行を反転させ又は遅延させることができる、じゅうぶんに許容される剤についての、未解決の医療上のかなりの必要性が在る。

【 0 0 1 8 】

高レベルの血中コレステロール及び血中脂質は、アテローム性動脈硬化症の開始に関連する症状である。3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - コエンザイム A レダクターゼ (H M G - C o A レダクターゼ) の阻害剤が、ヒトにおける血中血漿コレステロール、特に、低密度リポタンパクのコレステロール (L D L - C) のレベルの低下に有効であることは周知である (B r o w n a n d G o l d s t e i n , N e w E n g l a n d J o u r n a l o f M e d i c i n e , 1 9 8 1 , 3 0 5 , N o . 9 , 5 1 5 - 5 1 7) 。 L D L - C レベルの低下が、冠状動脈心臓疾患からの保護を与えることが、今般、確立された (例えば、The S c a n d i n a v i a n S i m v a s t a t i n S u r v i v a l S t u d y G r o u p : R a n d o m i s e d t r i a l o f c h o l e s t e r o l l o w c r i n g i n 4 4 4 4 p a t i e n t s w i t h c o r o n a r y h e a r t d i s e a s e : t h e S c a n d i n a v i a n S i m v a s t a t i n S u r v i v a l S t u d y (4 S) , L a n c e t , 1 9 9 4 , 3 4 4 , 1 3 8 3 - 8 9 ; 及び S h e p h e r d , J . e t a l . , P r e v e n t i o n o f c o r o n a r y h e a r t d i s e a s e w i t h p r a v a s t a t i n i n m e n w i t h h y p e r c h o l e s t e r o l e m i a , N e w E n g l a n d J o u r n a l o f M e d i c i n e , 1 9 9 5 , 3 3 3 , 1 3 0 1 - 0 7) 。

10

20

【 0 0 1 9 】

狭心症 (A n g i n a p e c t o r i s) は、胸における重い収縮性の痛みであり、しばしば、前胸部から左肩にかけて、そして、左腕に下って広がる。しばしば、狭心症は、心臓の虚血に因り、そして通常、冠状動脈疾患により引き起こされる。

【 0 0 2 0 】

近年、徴候性狭心症の治療は、国によりかなり異なっている。米国においては、徴候性の安定した狭心症を示す患者は、しばしば、外科手術又は P T C A により治療されている。狭心症を治療するためにデザインされた P T C A 又は他の外科手術を経験した患者は、しばしば、再狭窄の如き合併症を経験する。この再狭窄は、血管形成術誘導外傷に対する短期間の増殖応答として又は移植血管及び血管形成術によるセグメントの両者内でのアテローム性動脈硬化プロセスの長期間進行として、顕出されうる。

30

【 0 0 2 1 】

狭心症の徴候管理は、しばしば、以下のクラス：ベータブロッカー、ニトレート、及びカルシウム・チャンネル・ブロッカーの中の 2 以上のコンビネーションとして、多数の医薬の使用を含む。上記患者の全てではないがほとんどは、脂質低下剤による療法も要求する。The N a t i o n a l C h o l e s t e r o l E d u c a t i o n P r o g r a m (N C E P) は、上昇した L D L - C の積極的な管理を要求する特別なクラスとして、現存冠状動脈疾患をもつ患者を認識している。

40

【 0 0 2 2 】

発明の要約

本発明は、以下の：

a . [2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル；

b . アトルバスタチン又はアトルバスタチンの対応の還元ラクトン形態、アトルバスタチン又はアトルバスタチンの環化ラクトン形態の 2 - ヒドロキシ、3 - ヒドロキシ又は 4 - ヒドロキシ誘導体、又は医薬として許容されるその塩；及び

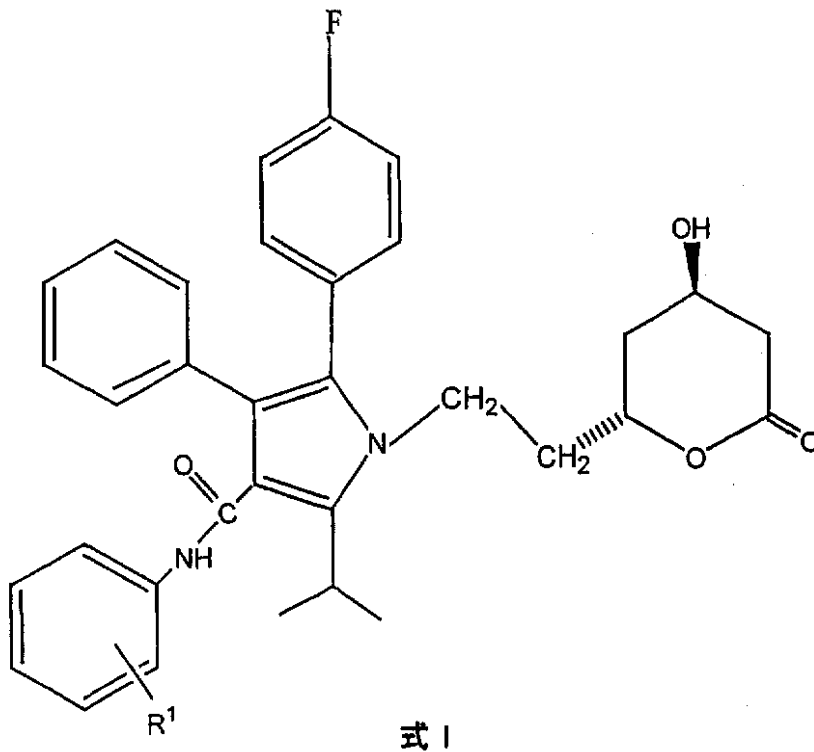
50

c. 医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤、を含む、治療的有效量の組成物を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 2 3 】

本明細書中使用するとき、2 - ヒドロキシ、3 - ヒドロキシ又は4 - ヒドロキシとして記載される。アトルバスタチンの還元ラクトン形態又はアトルバスタチン（開鎖形態）の誘導体は、それぞれ、以下の式（I）と式（I A）：

【 化 1 4 】



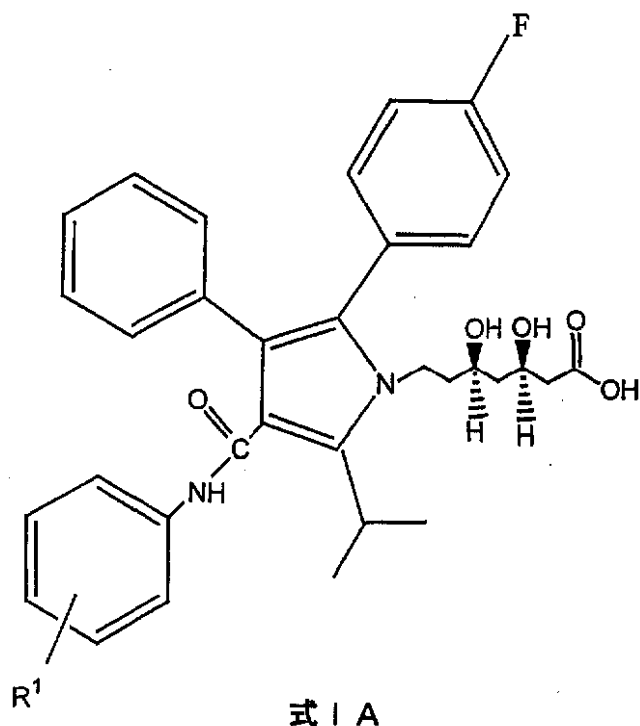
10

20

30

及び

【 化 1 5 】



10

20

{ 式中、 R^1 はヒドロキシである。 } をもつ。

【 0 0 2 4 】

好ましくは、上記組成物はアトルバスタチンを含み、そして上記組成物が、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含むことが特に好ましい。

【 0 0 2 5 】

好ましくは、 R^1 は、2 - ヒドロキシである。

30

【 0 0 2 6 】

本発明は、治療的処置に必要な哺乳動物（例えば、ヒト、男性又は女性）の治療方法であって、上記哺乳動物に、治療的有効量の以下の：

a . 第 1 化合物、ここで、第 1 化合物は、〔 2 R , 4 S 〕 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルであり；及び

b . 第 2 化合物、ここで、第 2 化合物は、アトルバスタチン又はアトルバスタチンの還元ラクトン形態、上記第 2 化合物の 2 - ヒドロキシ、3 - ヒドロキシ又は 4 - ヒドロキシ誘導体又は医薬として許容されるその塩であり；

40

を投与することを含み；そして上記第 1 化合物と上記第 2 化合物は、各々、場合により、そして独立して、医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤とともに投与される、前記方法にも関する。

【 0 0 2 7 】

好ましくは、上記組成物は、アトルバスタチンを含み、そして上記組成物がアトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含むことが特に好ましい。

好ましくは、 R^1 は、2 - ヒドロキシである。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、上記第 1 化合物と上記第 2 化合物は、同時に投与される。

【 0 0 2 9 】

50

好ましくは、上記第 1 化合物と上記第 2 化合物は、いずれかの順序で、順次に投与される。

好ましくは、前記の治療的処置は、抗アテローム性動脈硬化症の処置を含む。

【0030】

好ましくは、前記の治療的処置は、アテローム性硬化斑の進行を遅延させ、及び / 又は休止させることを含む。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の進行は、冠状動脈内で遅延される。

好ましくは、前記のアテローム性硬化斑の進行は、頸動脈内で遅延される。

【0031】

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の進行は、末梢動脈系内で遅延される。

10

好ましくは、前記アテローム性動脈硬化症の処置は、アテローム性硬化斑の退行を生じさせる。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の退行は、冠状動脈内で生じる。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の退行は、頸動脈内で生じる。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の退行は、末梢動脈系内で生じる。

【0032】

好ましくは、前記治療的処置は、HDL 上昇処置及び (LDL 低下を含む) 抗高脂血症処置を含む。

【0033】

好ましくは、前記治療的処置は、抗アンギナ処置を含む。

20

好ましくは、前記治療的処置は、心臓リスク・マネジメントを含む。

【0034】

本発明は、哺乳動物における治療的効果を達成するためのキットであって、治療的有効量の、以下の：

a. 第 1 単位投与形態における、〔2R, 4S〕4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤；

b. 第 2 単位投与形態における、アトルバスタチン又はアトルバスタチンの還元ラクトン形態、上記化合物の 2 - ヒドロキシ、3 - ヒドロキシ又は 4 - ヒドロキシ誘導体又は医薬として許容されるその塩、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤；及び

30

c. 上記第 1 投与形態、及び上記第 2 投与形態を封じ込めるための手段、を含む組成物を含む、前記キットにも関する。

【0035】

好ましくは、前記組成物は、アトルバスタチンを含み、そして前記組成物がアトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含むことが特に好ましい。

【0036】

好ましくは、 R^1 は 2 - ヒドロキシである。

本発明は、特に前記治療的効果が、アテローム性動脈硬化症の予防及び / 又は治療であるところのキットにも関する。

40

【0037】

本発明は、さらにより特に、前記アテローム性動脈硬化症の治療が、アテローム性硬化斑の進行を遅延させるようなキットにも関する。

本発明は、さらに、前記アテローム性硬化斑の進行が冠状動脈内で遅延するようなキットに関する。

本発明は、さらに、前記アテローム性硬化斑の進行が頸動脈内で遅延されるようなキットにも関する。

本発明は、さらに、前記アテローム性硬化斑の進行が末梢動脈系内で遅延されるようなキットにも関する。

【0038】

50

本発明は、さらに、前記アテローム性動脈硬化症の治療が、アテローム性硬化斑の退行を生じさせるようなキットにも関する。

本発明は、さらに、前記アテローム性硬化斑の退行が冠状動脈内で生じるようなキットにも関する。

本発明は、さらに、前記アテローム性硬化斑の退行が頸動脈内で生じるようなキットにも関する。

本発明は、さらに、前記アテローム性硬化斑の退行が末梢動脈系内で生じるようなキットにも関する。

【0039】

本発明は、さらにより特に、前記治療的効果が低HDLレベル及び高脂血症の処置であるようなキットにも関する。 10

本発明は、さらにより特に、前記治療的効果が、狭心症の予防及び/又は治療であるようなキットにも関する。

【0040】

本発明は、特に、前記治療的効果が、心臓リスクのマネジメントであるようなキットにも関する。

【0041】

本発明は、哺乳動物において治療的効果を達成するための、第2医薬組成物とともに使用する第1医薬組成物であって、その効果は、上記第1医薬組成物と上記第2医薬組成物を別々に投与することにより達成される個々の治療的効果よりも高く、かつ、上記第2医薬組成物は、一定量の、アトルバスタチン又はアトルバスタチンの還元ラクトン形態、上記化合物の2-ヒドロキシ、3-ヒドロキシ又は4-ヒドロキシ誘導体又は医薬として許容されるその塩、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤を含み、上記第1医薬組成物は、〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチル・エステル、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤を含む前記第1医薬組成物にも関する。 20

【0042】

本発明は、哺乳動物において治療的効果を達成するための、第2医薬組成物とともに使用する第1医薬組成物であって、その効果は、上記第1医薬組成物と上記第2医薬組成物を別々に投与することにより達成される個々の治療的効果よりも高く、かつ、上記第2医薬組成物は、一定量の〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチル・エステル、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤を含み、上記第1医薬組成物は、一定量のアトルバスタチン又はアトルバスタチンの還元ラクトン形態、上記化合物の2-ヒドロキシ、3-ヒドロキシ又は4-ヒドロキシ誘導体又は医薬として許容されるその塩、及び医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤を含む、前記第1医薬組成物にも関する。 30

【0043】

上記2つの医薬組成物においては、以下のものが好ましい態様である。 40

好ましくは、前記治療的効果は、アテローム性動脈硬化症の予防及び/又は治療である。

好ましくは、前記治療的効果は、高脂血症及び低HDLレベルを患う哺乳動物における、HDL-C低下効果及びHDL-C上昇効果である。

好ましくは、前記治療的効果は、高リスクにある哺乳動物におけるアングナの発生の予防である。

【0044】

好ましくは、前記治療的効果は、悪化した心臓事件を患うリスクのある哺乳動物における心臓病リスクのマネジメントである。

好ましくは、前記組成物は、アトルバスタチンを含み、そして前記組成物はアトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含むことが特に好ましい。 50

好ましくは、 R^1 は 2 - ヒドロキシである。

好ましくは、前記抗アテローム性動脈硬化症効果は、アテローム性硬化斑の進行を遅延させることにより顕示される。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の進行は、冠状動脈内で遅延される。

【0045】

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の進行は頸動脈内で遅延される。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の進行は末梢動脈系内で遅延される。

好ましくは、前記抗アテローム性動脈硬化症効果はアテローム性硬化斑の退行により顕示される。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の退行は、冠状動脈内で生じる。

10

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の退行は、頸動脈内で生じる。

好ましくは、前記アテローム性硬化斑の退行は、末梢動脈系内で生じる。

【0046】

表現「医薬として許容される塩」とは、アニオンを含有する非毒性アニオン塩、例えば、（非制限的に）、クロライド、ブロマイド、ヨージド、スルフェート、ビスルフェート、ホスフェート、アセテート、マレエート、フマレート、オキザレート、ラクテート、タートレート、シトレート、グルコネート、メタンスルホネート、及び 4 - トルエン - スルホネートをいう。この表現は、非毒性カチオン塩、例えば、（非限定的に）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム又はプロトン化ベンザチン（ N , N' - ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン（ N - メチル - ブルカミン）、ベネタミン（ N - ベンジルフェネチルアミン）、ピペラジン又はトロメタミン（2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - プロパンジオール）をもいう。

20

【0047】

本明細書中に使用するとき、用語「心臓病リスク」とは、患者が将来の悪化した心臓病事件、例えば、心筋梗塞、心停止、心不全又は心臓虚血を患うであろう傾向を意味する。心臓病リスクは、*Framingham Risk Equation* を使用して計算される。用語「心臓病リスク・マネジメント」とは、将来の悪化した心臓病事件のリスクが実質的に低下されることを意味する。

【0048】

本明細書中に使用するとき、表現「反応不活性溶媒」、及び「不活性溶媒」とは、所望生成物の収率に悪影響を及ぼさないようなやり方で、出発材料、試薬、中間体又は生成物と反応しない溶媒又は溶媒混合物をいう。

30

【0049】

化学分野の当業者は、本発明の特定の化合物が、立体異性体及びコンフィギュレーション異性体を生じさせる特別な立体化学又は幾何コンフィギュレーションにあることができる 1 以上の原子を含むであろうということを認識するであろう。このような異性体及び異性体混合物の全てが、本発明に包含される。本発明の化合物のヒドレート及び溶媒和物も包含される。

【0050】

本明細書中に使用するとき、用語「哺乳動物」とは、それらの血漿中に C E T P を含む全ての哺乳動物、例えば、ウサギ及び霊長類、例えば、サル及びヒト（例えば、男性又は女性）を指すと意図される。特定の他の哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、及びウマは、それらの血漿中に C E T P を含まず、そしてそれゆえ本発明に包含されない。

40

【0051】

用語「治療的」、「治療する」又は「治療」は、

本明細書中に使用するとき、防止的（例えば、予防的）、及び一時的緩和的処置を含む。

「医薬として許容される」とは、媒体、担体、希釈剤、賦形剤、及びノ又は塩が、上記配合品の他の成分と適合性であり、かつ、それを受容する者にとって有害であってはならな

50

いということを意味する。

【0052】

発明の詳細な説明

〔2R, 4S〕4 - 〔(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルは、2000年3月30日にWO00/17164として公開されたPCT/IB99/01532出願中に開示され、そしてその中に記載されたように(実施例7(ラセミ体)及び実施例120を参照のこと)容易に調製されうる。上記化合物(及びその多型)の製造方法も、共有譲渡された米国プロビジョナル出願第60/168,051号、及び同第60/168,051号中にも、そして以下にも開示される。

10

【0053】

実施例 1

シス - 4 - 〔(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル:

100 mL のジクロロメタン中のシス - 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル (2.0 g, 3.7 mmol) とピリジン (0.58 g, 7.4 mmol) の溶液を、氷/水浴内で冷却し、同時に、メチル・クロロホルメート (0.87 g, 9.2 mmol) をゆっくりと添加した。室温において一夜攪拌後、反応混合物を、2N 塩酸溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを溶出液として5~10%酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカ・ゲル・クロマトグラフィーにより精製して、1.8 g の標題化合物を得た。

20

【0054】

【化16】

MS m/z 601 ($M^+ + 1$);

30

^1H NMR (コンフォーマーの融合混合物, CDCl_3) δ 0.6-0.8 (bm, 3H), 1.2-1.3 (bm, 3H), 1.3-1.5 (bm, 2H), 1.6-1.75 (bm, 1H), 2.1-2.3 (bm, 1H), 3.7-3.9 (bs, 3H), 4.0-4.4 (bm, 4H), 5.0-5.6 (bm, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.4-7.6 (bm, 2H), 7.6-7.8 (bm, 3H).

【0055】

〔2R, 4S〕4 - 〔(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルを、標準的な方法を使用して、対応のラセミ体又はその合成における中間体を分割することにより光学的に濃縮された形態で調製した。

40

【0056】

実施例 2

(1 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - プロピル) - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン

2 リッターの4首フラスコに、窒素雰囲気下、ベンゾトリアゾール (36.96 g, 310 mmol, 1.0 当量) と乾燥トルエン (400 mL) をチャージした。4 - (トリフルオロメチル) アニリンの室温溶液 (39.1 mL, 310 mmol, 1.0 当量) と 50 mL トルエンを、1分間にわたり添加した。次に、プロピオンアルデヒドの室温溶液 (

50

24.6 mL, 341 mmol, 1.1 当量) と 50 mL トルエンを、20 分間にわたり添加した。この添加の間に 23 から 30 まで発熱した。24 時間攪拌後、n-ヘプタン(500 mL)を添加し、そしてスラリーをさらに 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を n-ヘプタン(1×100 mL、次に 1×200 mL)で洗浄し、そして乾燥させた。(1-ベンゾトリアゾール-1-イル-プロピル)-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミンを、輝く白色針状物として単離した(81.3 g, 82%)。24 時間後、第 2 収穫物を上記濾液から単離した(8.7 g, 9%)。

【0057】

【化 17】

10

mp 130-132 °C; ¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.82 (t, 3H, J=7.5 Hz), 2.25 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.99 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.5 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 149.32, 146.19, 131.46, 127.73, 126.8, 125.33 (q, J=270 Hz), 124.44, 119.88, 118.27 (q, J=31.7 Hz), 112.91, 111.56, 71.03, 28.08, 10.29; DEPT スペクトル: 第 4 炭素 δ 149.32, 146.19, 131.46, 125.33, 118.27; CH 炭素 δ 127.73, 126.8, 124.44, 119.88, 112.91, 111.56, 71.03; CH₂ 炭素 δ 28.08; CH₃ 炭素 δ 10.29; IR (DRIFT) 3292 (s), 3038 (m), 2975 (m), 1621 (s), 1331 (s), 1320 (s), 1114 (vs); 分析、計算 C₁₆H₁₅N₄F₃: C, 59.99; H, 4.72; N, 17.49. 実測(第 1 収穫物): C, 60.16; H, 4.74; N, 17.86. 実測(第 2 収穫物): C, 59.97; H, 4.66; N, 17.63.

20

【0058】

実施例 3

30

シス-(2-エチル-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-4-イル)-カルバミン酸ベンジル・エステル

1 リッター、4 首フラスコに窒素雰囲気下、N-ビニル-カルバミン酸ベンジル・エステル(27.66 g, 156 mmol, 1.0 当量)と乾燥トルエン(500 mL)をチャージした。(1-ベンゾトリアゾール-1-イル-プロピル)-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン(50.0 g, 156 mmol, 1.0 当量)と p-トルエンスルホン酸モノヒドレート(297 mg, 1.56 mmol, 0.01 当量)を添加し、そしてその混合物を 70 まで加熱した。2 時間後、この混合物を室温まで冷却し、そして分離用漏斗に移した。酢酸エチル(500 mL)を添加した。この混合物を洗浄し、1×200 mL 1N NaOH、1×200 mL H₂O、1×200 mL ブライン、そして乾燥させた(MgSO₄)。この混合物を濾過し、そして固体を 1×50 mL 酢酸エチルで洗浄した。濾液を約 250 mL まで濃縮した。500 mL のトルエンを添加し、そして混合物を約 500 mL まで濃縮した。500 mL の n-ヘプタンを添加し、スラリーを 1 時間攪拌し、プフナー漏斗を通して濾過し、そして乾燥させた。シス-(2-エチル-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-4-イル)-カルバミン酸ベンジル・エステルを白色粉末として単離した(45.04 g, 76%)。

40

【0059】

【化 18】

mp 155-157 °C; ¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.92 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.5 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.07 (d, 1H, J=12.5 Hz), 5.15 (d, 1H, J=12.5 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J=1.9, 8.5 Hz), 7.4 (m, 5H), 7.70 (d, 1H, J=9.1 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 157.03, 149.02, 137.79, 128.82, 128.23, 128.03, 125.9 (q, J=270 Hz), 125.06, 123.50, 121.73, 115.2 (q, J=31.7 Hz), 113.33, 65.85, 52.09, 47.83, 34.02, 28.68, 9.93; DEPT スペクトル: 第4炭素

10

δ 157.03, 149.02, 137.79, 125.9, 121.73, 115.2; CH 炭素 δ 128.82, 128.23, 128.03, 125.06, 123.50, 113.33, 52.09, 47.83; CH₂ 炭素 δ 65.85, 34.02, 28.68; CH₃ 炭素 δ 9.93; IR(ドリアン) 3430 (m), 3303 (s), 2951 (m), 1686 (vs), 1542 (vs), 1088 (vs); MS (APCI+) m/z (相対強度) 379 (M+H⁺, 53), 228 (100); 分析、計算 C₂₀H₂₁N₂O₂F₃: C, 63.48; H, 5.59; N, 7.40; 実測: C, 63.69; H, 6.06, N, 7.36.

20

【0060】

実施例 4

シス - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル

3 リッター、4 首フラスコに窒素雰囲気下、シス - (2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジル・エステル (96 . 0 g , 254 mmol , 1 . 0 当量)、乾燥ジクロロメタン (720 mL)、と乾燥ピリジン (103 mL , 1 . 27 mol , 5 . 0 当量) をチャージした。乾燥ジクロロメタン (240 mL) 中のエチル・クロロホルメートの溶液 (121 mL , 1 . 27 mol , 5 . 0 当量) を、ゆっくりと4時間にわたり添加した。この添加は発熱性であり、そして還流濃縮器を必要とした。一旦、このクロロホルメート添加が完了したら、この反応を氷浴内で冷却し、そして1350 mL の 1 N NaOH を添加した。この混合物を15分間攪拌し、次に、分離用漏斗に移した。層分離し、そして水相を 1 × 1 L ジクロロメタンで抽出した。併合したジクロロメタン層を、1 × 1350 mL 1 N HCl、1 × 1 L 飽和水性 NaHCO₃、1 × 1 L ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (Na₂SO₄)。この混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して、オレンジ色の油を得た。570 mL の無水エタノールを添加し、そしてその溶液を濃縮した。固体を1370 mL 無水エタノールに溶解した。570 mL の H₂O を45分間にわたり滴下した。得られた濃厚スラリーを18時間攪拌し、そして濾過した。固体を、冷 7 : 3 無水エタノール / 水で洗浄し (1 × 250 mL、その後、1 × 100 mL)、そして乾燥させて (真空オーブン、45)、白色、結晶性固体として、シス - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルを得た (94 . 54 g , 83 %) :

30

40

【0061】

【化19】

mp 92-96°C;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.84 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.4 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.01 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 5.18 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 7.57 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.97, 154.43, 139.44, 136.21, 134.33, 128.61, 128.33, 128.22, 126.32 (q, $J=31.7$ Hz), 126.18, 124.22, 124.19, 124.12 (q, $J=273$ Hz), 120.74, 120.70, 67.22, 62.24, 53.47, 46.79, 37.75, 28.25, 14.38, 9.78; DEPT スペクトル: 第4炭素 δ 155.97, 154.43, 139.44, 136.21, 134.33, 126.32, 124.12; CH 炭素 δ 128.61, 128.33, 128.22, 126.18, 124.22, 124.19, 120.74, 120.70, 53.47, 46.79; CH_2 炭素 δ 67.22, 62.24, 37.75, 28.25; CH_3 炭素 δ 14.38, 9.78; IR (ドリフト) 3304 (s), 3067 (m), 3033 (m), 2982 (m), 2932 (m), 1723 (s), 1693 (s), 1545 (s); MS (APCI+) m/z (相対強度) 451 ($\text{M}+\text{H}^+$, 2), 300 (100); 分析、計算 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$: C, 61.33; H, 5.60; N, 6.22. 実測: C, 61.07; H, 5.69; N, 6.22.

10

20

【 0 0 6 2 】

実施例 5

シス - 4 - アミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル

1 リッター、4 首フラスコに窒素雰囲気下で、シス - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル (40 . 1 g , 89 mmol , 1 . 0 当量)、メタノール (400 mL)、及びギ酸アンモニウム (14 . 0 g , 223 mmol , 2 . 5 当量) をチャージした。10 % Pd / C、50 % 水分 (4 . 0 g) を添加し、そしてスラリーを1時間にわたり40 まで加熱した。1 . 5 時間後、上記混合物を室温まで冷却し、そしてセライト (Celite (商標)) を通して濾過した。このケーキを2 × 100 mL メタノールで洗浄した。濾液を約75 mL まで濃縮し、分離用漏斗に移し、そして400 mL 酢酸エチルで希釈した。混合物を1 × 125 mL 飽和水性 NaHCO_3 、1 × 100 mL ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (Na_2SO_4)。混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して透明な油を得た。この油を、100 mL n - ヘプタンから結晶化して、白色結晶性固体として、シス - 4 - アミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルを得た (26 . 05 g , 93 %) :

30

40

【 0 0 6 3 】

【 化 2 0 】

mp 61.5-63.5° C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.79 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.24 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.51 (br s, 2H), 1.62 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154.6, 139.3, 138.9, 126.3 (q, $J=32$ Hz), 125.7, 124.3 (q, $J=271$ Hz), 123.5, 119.8, 61.96, 54.16, 46.91, 41.50, 28.85, 14.38, 9.60; DEPT スペクトル: 第4炭素 δ 154.6, 139.3, 138.9, 126.3, 124.3; CH 炭素 δ 125.7, 123.5, 119.8, 54.16, 46.91; CH_2 炭素 δ 61.96, 41.50, 28.85; CH_3 炭素 δ 14.38, 9.60; IR (トリフ) 3350 (s), 3293 (m), 2972 (s), 1697 (vs); MS (ES+) m/z (相対強度) 358 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}^+$, 55), 317 ($\text{M}+\text{H}^+$, 7), 300 (100); 分析、計算 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$: C, 56.96; H, 6.06; N, 8.86. 実測: C, 56.86; H, 6.28; N, 8.82.

10

【 0 0 6 4 】

実施例 6

20

(-) (2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・ヘミ - (-) - ジベンゾイル - L - 酒石酸塩

1 リッター、フラスコに、窒素雰囲気下で、シス - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル (2 4 . 0 g , 7 5 . 9 m m o l , 1 . 0 当量)、及び (-) ジベンゾイル - L - 酒石酸 (無水) (2 7 . 1 9 g , 7 5 . 9 m m o l , 1 . 0 当量) をチャージした。 (5 0 0 m L 無水エタノールに 1 0 . 5 m L H_2O を添加し、混合し、そして 3 0 0 m L に計量することにより調製した) 約 9 7 % エタノール 3 0 0 m L を添加した。混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、その後濾過した。固体を、 1 × 4 8 m L の約 9 7 % エタノールで洗浄し、そして乾燥させて、白色結晶性固体として、 (-) (2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・ヘミ - (-) - ジベンゾイル - L - 酒石酸塩を得た (1 4 . 7 7 g , 3 9 %) :

30

【 0 0 6 5 】

【 化 2 1 】

mp 189.5-191.5 °C (dec); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.62 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.16 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.3 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 4.1 (m, 4H), 5.63 (s, 1H, DBTA中メチン・プロトン), 7.47 (m, 2H, DBTA 芳香族 H's), 7.6 (m, 3H, DBTA 芳香族 H's), 7.68 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.2 (br s, NH_3^+ , 総合せず);

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 169.85, 165.53, 154.10, 140.14, 134.59, 133.51, 130.74, 129.69, 128.98, 126.74, 124.82 (q, $J=31.7$ Hz), 124.69 (q, $J=27.1$ Hz), 124.50, 120.90, 74.49, 62.14, 53.51, 45.94, 38.81, 28.23, 14.63, 9.58; DEPT

スペクトル: 第4炭素 δ 169.85, 165.53, 154.10, 140.14, 134.59, 130.74, 124.82, 124.69; CH 炭素 δ 133.51, 129.69, 128.98, 126.74, 124.50, 120.90, 74.49, 53.51, 45.94; CH_2 炭素 δ 62.14, 38.81, 28.23; CH_3 炭素 δ 14.63, 9.58; IR (ドリュフ) 3278 (m), 2400-3100 (ブロード), 1703 (vs); MS (ES+) m/z (相対強度) 358 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}^+$, 55), 317 ($\text{M}+\text{H}^+$, 7), 300 (100); 分析、計算 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3 \cdot \text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4$: C, 58.18; H, 5.29; N, 5.65. 実測: C, 57.99; H, 5.15; N, 5.64; キラル HPLC: 移動相

950:50:2 n -ヘキサン:2-プロパノール:HOAc, 流速 1.50 mL/分, カラム温度 40°C, chiralpakTM AD 4.6 x 250 mm, 約1:1 n -ヘキサン:2-プロパノール中、サンプル濃度約 0.5 mg/mL。

10

20

【0066】

標準(真正)ラセミ体は、7.5分と10.0分の保持時間を示した。(-) (2R, 4S) - 4 - アミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・ヘミ - (-) - ジベンゾイル - L - 酒石酸塩 : 10.0分、88.9%、7.5分 < 1%、2.0分(溶媒前線) 11.1%; $[\alpha]_D = -153$ ($c = 1.07$, CH_3OH)。 30

【0067】

実施例 7

(-) - (2R, 4S) - 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・トシレート塩

(-) - (2R, 4S) - 4 - アミノ - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・ヘミ - (-) - ジベンゾイル - L - 酒石酸塩 (13.0 g, 26.2 mmol, 1.0当量) を、500 mL 分離用漏斗内の1, 2 - ジクロロエタン (260 mL) 中に懸濁させた。この混合物を、1 x 65 mL 1N NaOH、1 x 65 mL ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (MgSO_4)。混合物を濾過し、約80 mLまで濃縮し、そして250 mL 3首フラスコに移した。3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (4.53 mL, 27.5 mmol, 1.05当量) を添加し、そしてその混合物を、窒素雰囲気下室温で1時間撹拌した。ナトリウム・トリアセトキシボロヒドリド (11.1 g, 52.4 mmol, 2.0当量) を1部で添加し、そして白色スラリーを18時間撹拌した。50 mL の1, 2 - ジクロロエタンと50 mL の2N NaOHを添加し、そして水層を2 x 50 mL 1, 2 - ジクロロエタンで抽出した。併合有機抽出物を、1 x 31 mL 1N HCl、1 x 50 mL 飽和水性 NaHCO_3 、1 x 50 mL ブラインで洗浄し、そして乾燥させ 40 50

た (Na_2SO_4)。この混合物を濾過し、そして濃縮して透明な油を得た。この油をメタノール (71 mL) に溶解した。p - トルエンスルホン酸モノヒドレート (5.23 g, 27.5 mmol, 1.05 当量) を添加した。5 分後、284 mL のイソプロピル・エーテルを添加した。この溶液を濃縮し、約 35 mL とし、500 mL の 3 首フラスコに移し (機械的攪拌)、そして 284 mL のイソプロピル・エーテルで希釈した。濃い白色スラリーが 10 分後に形成された。3 時間攪拌した後、このスラリーを濾過し、そしてケーキを 2×70 mL イソプロピル・エーテルで洗浄した。乾燥後、(-) - (2R, 4S) - 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・トシレート塩を、白色粉末として単離した (16.18 g, 86% 全体) :

10

【0068】

【化22】

mp 191-192°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.78 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.21 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.5 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.7 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 9.58 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 154.00, 145.46, 140.21, 138.39, 135.33, 132.51, 131.62, 130.79 (q, $J=33.2$ Hz), 128.49, 127.40, 125.82, 125.36, 124.99 (q, $J=31.7$ Hz), 124.59 (q, $J=271$ Hz), 123.69 (q, $J=273$ Hz), 123.44, 120.33, 62.32, 53.99, 53.79, 47.98, 33.30, 28.61, 21.13, 14.63, 9.58; DEPT スペクトル: 第4炭素 δ 154.00, 145.46, 140.21, 138.39, 135.33, 130.79, 124.99, 124.59, 123.69; CH 炭素 δ 132.51, 131.62, 128.49, 127.40, 125.82, 125.36, 123.44, 120.33, 53.99, 53.79; CH_2 炭素 δ 62.32, 47.98, 33.30, 28.61; CH_3 炭素 δ 21.13, 14.63, 9.58; IR (ドリップ) 2300-3100 (ブロード), 2974 (m), 2731 (m), 2620 (m), 2455 (m), 1714 (s), 1621 (m), 1283 (vs), 1169 (vs), 1126 (vs); MS (ES+) m/z (相対強度) 584 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}^+$, 100), 543 ($\text{M}+\text{H}^+$, 80); 分析、計算 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_9\cdot\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3\text{S}$: C, 52.11; H, 4.37; N, 3.92. 実測: C, 52.15; H, 4.22; N, 3.69; $[\alpha]_D = -77.9$ ($c = 1.05$, CH_3OH).

20

30

【0069】

実施例 8

(-) - (2R, 4S) - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・モノ・エタノレート
 Na_2CO_3 (S) (6.75 g, 63.7 mmol, 3.5 当量) を、乾燥 THF (130 mL) 中の (-) - (2R, 4S) - 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・トシレート塩の室温溶液 (13.0 g, 18.2 mmol, 1.0 当量) に添加した。メチル・クロロホルメート (3.51 mL, 45.5 mmol, 2.5 当量) を生で添加し、2 分間にわたり滴下した。24 時間後、この混合物を濃縮して 65 mL とし、260 mL 酢酸エチルで希釈し、そして分離用漏斗に移した。この混合物を、 1×90 mL 1N HCl (CO_2 発生)、 $1 \text{ N} \times 90$ mL

40

50

飽和水性 NaHCO_3 、 $1 \times 90 \text{ mL}$ ブラインで洗浄し、そして乾燥させた (MgSO_4)。濾液の濾過及び濃縮は透明な油を与え、これを、 $3 \times 33 \text{ mL}$ 2 B エタノールと共にストリップした。この油を 33 mL 2 B エタノールに溶解し、そして数ミリグラムの (-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・モノ・エタノレートを種として入れた。室温で 18 時間攪拌した後、スラリーを濾過し、そして乾燥させて、白色結晶性粉末として (-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・モノ・エタノレートを得た (8 . 66 g , 74 %) :

【 0 0 7 0 】

【 化 2 3 】

mp 54-58 °C; ^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz, 55°C) δ 0.73 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.20 (t, EtOH), 1.27 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.42 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 3.67 (q, EtOH), 3.79 (s, 3H), 4.2 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 5.2 (br s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.73 (s, 2H), 7.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 157.74, 154.37, 141.73, 140.05, 133.83, 132.14 (q, J=33 Hz), 126.94, 124.49, 123.96 (q, J=273 Hz), 123.13 (q, J=273 Hz), 121.31, 119.17, 62.29, 58.28, 54.42, 53.71, 53.08, 46.67, 37.01, 29.02, 18.29, 14.32, 9.22, (注 : 第 4 のカルテットは、 δ 126.94 ピークの下に埋れているようである。J は約 32 Hz) ; DEPT スペクトル : 第 4 炭素 δ 157.74, 154.37, 141.73, 140.05, 133.83, 132.14, 123.96, 123.13; CH 炭素 δ 126.94, 124.49, 121.31, 119.17, 54.42, 53.08; CH_2 炭素 δ 62.29, 58.28, 46.67, 37.01, 29.02; CH_3 炭素 δ 53.71, 18.29, 14.32, 9.22; IR (フリット) 3489 (s), 2974 (s), 2884 (m), 1701 (vs), 1280 (vs), 1131 (vs); MS (ES+) m/z (相対強度) 601 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100); 分析、計算 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$: C, 52.01; H, 4.83; N, 4.33. 実測 : C, 51.84; H, 4.54; N, 4.33;

【 0 0 7 1 】

キラル HPLC : 移動相 950 : 50 : 2 n - ヘキサン : 2 - プロパノール : HOAc、流速 1.0 mL / 分、254 nm、キラルパック AD 4.6 $\times$ 250 mm、カラム温度 40、サンプル濃度、90 : 10 n - ヘキサン : 2 - プロパノール中約 0.5 mg / mL、標準ラセミ体保持時間、3.6 と 4.6 分。(-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル・モノ・エタノレートは、4.6 分、99.1% を示し、そして 3.6 分は検出されなかった ; $[\alpha]_D = -93.3$ (c = 1.08 , CH_3OH)。

【 0 0 7 2 】

実施例 9

無水 (-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒ

ドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル

2.6 g 部の、4 (S) - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 (R) - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル (微量のエタノレート結晶性形態と主に非晶質材料との混合物; 標題化合物も、純粋な非晶質又は純粋なエタノレート材料から出発して類似のやり方で調製した。) を、13 ミリリッターのヘキサンにチャージし、そして約 60 °C において加熱して溶液を得た。熱源を除去し、そして反応を 1 時間の期間にわたり周囲温度まで放置して冷却した。この反応物に、無水 (-) - (2 R, 4 S) - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルを種として入れ、そして周囲条件下で 18 時間粒状化した。あるいは、この無水結晶を、種を入れずにヘキサンから調製した。生成物を濾過により回収し、そして風乾した。単離された生成物の X - 線パターンは、計算された粉末のパターンに適合した。

10

【0073】

密度 : 1.406

結晶系 : 三方晶系

顕微鏡 : よく形状化されたロッド、及び等方 (断面ロッド) 結晶は、C 軸を横切って見るとき高い複屈折を示す。三方晶系にあるので、この結晶は、C 軸から下を見るとき、複屈折を示さない。

20

結晶は、C 軸に対して垂直な解裂平面を示す。

溶融顕微鏡 : In Type A 油…50°C において溶解

乾燥… 86°C において透明に溶融

NMR : 微量エタノレートなし

結晶度 : 高結晶性

吸湿性 : 48 時間にわたり 100 % 相対湿度において非吸湿性

外観 : 流動性白色粉末

【0074】

実施例 10

モノエタノレート、(-) - (2 R, 4 S) - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル

30

4.0 グラムの (-) - (2 R, 4 S) - 4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルを、3.5 ml のエタノールに溶解し、そして 2 分間音波処理して安全に溶解させた。白色固体が形成し、それに 10 ml エタノールを添加し、そして一夜、周囲温度で攪拌した。白色粉末を濾過し、そして 0.22 µm L S 濾紙上に回収し、その後、約 15 ml のエタノールで洗浄した。単離生成物の X 線パターンは、計算された粉末のパターンに適合した。

【0075】

40

密度 : 1.402

結晶系 : 斜方晶系

顕微鏡 : 中程度の複屈折をもつ針状結晶

溶融顕微鏡 : In Type A 油…43°C において溶融及び溶解、水の損失を伴う

乾燥… 43°C において透明に溶融

NMR : エタノールの溶媒和を示す。

結晶度 : 高結晶性

吸湿性 : 非吸湿性

外観 : 流動性白色粉末

50

【 0 0 7 6 】

実施例 1 1

無水 (-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステル

(実施例 8 に記載した方法を介して得た) 5 0 0 m l の酢酸エチル中の約 4 2 g の (-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルの粗溶液を、真空下で濃縮して、1 0 0 ~ 1 3 5 m l の容量にした。残存した酢酸エチルを、3 × 2 2 0 m l の 2 B E t O H で置き替えて、1 0 0 ~ 1 3 5 m l の最終容量にした。この溶液に、無水 (-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルの結晶を種として入れた。室温で 1 8 時間攪拌した後、スラリーを濾過し、そして真空乾燥して、1 9 . 8 1 g の無水 (-) - (2 R , 4 S) - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルを得た。融点の挙動は、実施例 9 を介して調製された材料と同一であった。これは、その材料の無水物としての性質を確信させた。

10

【 0 0 7 7 】

アトルバスタチン又はその還元ラクトン形態は、米国特許第 4 , 6 8 1 , 8 9 2 号中に記載されるように容易に調製されうる。これを本明細書中に援用する。現在、リピター (L i p i t o r (商 標)) として販売されている、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩は、米国特許第 5 , 2 7 3 , 9 9 5 号中に記載されるように容易に調製されうる。これを本明細書中に援用する。

20

【 0 0 7 8 】

アトルバスタチンのヒドロキシル化誘導体 (代謝産物) (又はその還元ラクトン形態又は医薬として許容されるその塩) は、米国特許第 5 , 3 8 5 , 9 2 9 号中に記載されるように調製されうる。そのオルト、メタ、及びパラ・ヒドロキシ誘導体は、本発明に包含される。

30

【 0 0 7 9 】

(2 R - トランス) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル) - N - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 8 0 】

(2 R - トランス) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル) - N - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシアミド ; 及び

40

【 0 0 8 1 】

(2 R - トランス) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 8 2 】

表現「医薬として許容される塩」は、医薬として許容される酸付加塩と医薬として許容されるカチオン塩の両者を含む。表現「医薬として許容されるカチオン塩」は、非制限的に、アルカリ金属 (例えば、ナトリウムとカリウム) 塩、アルカリ土類金属 (例えば、カルシウムとマグネシウム) 塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩の如き塩、及び有機アミン

50

、例えば、ベンザチン（N，N - ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）、ベネサミン（N - ベンジルフェネチルアミン）、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン（2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1，3 - プロパンジオール）、及びプロカインとの塩を定めることを意図される。表現「医薬として許容される酸付加塩」は、非制限的に、塩化水素塩、臭化水素塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸2水素塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩（メシレート）、及びp - トルエンスルホン酸塩（トシレート）の如き塩を定めることを意図される。

【0083】

アトルバスタチンの他の医薬として許容されるカチオン塩は、補助溶媒中、通常1当量の、適当な塩基と、アトルバスタチンの遊離酸形態を反応させることにより、容易に調製されうる。典型的な塩基は、水酸化ナトリウム、ナトリウム・メトキシド、ナトリウム・エトキシド、水素化ナトリウム、カリウム・メトキシド、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、ピペラジン、及びトロメタミンである。塩は、濃縮乾固又は非溶媒の添加により単離される。多くの場合、塩は、好ましくは、酸の溶液を、上記カチオンの異なる塩（例えば、ナトリウム又はカリウム・エチルヘキサノエート、マグネシウム・オレエート）の溶液とともに混合し、そして溶媒（例えば、酢酸エチル）を使用してそれから所望のカチオン塩を沈殿させることにより、調製される。塩は、反応溶液を濃縮し、そして/又は非溶媒を添加することによっても単離されうる。

10

20

【0084】

アトルバスタチンの酸付加塩は、アトルバスタチンの遊離塩基形態を適当な酸と反応させることにより容易に調製されうる。その塩が1塩基酸（例えば、塩化水素塩、臭化水素塩、p - トルエンスルホン酸塩、酢酸塩）、2塩基酸の水素形態（例えば、硫酸水素塩、コハク酸塩）又は3塩基酸の2水素形態（例えば、リン酸2水素塩、クエン酸塩）であるとき、少なくとも1モル当量の、そして通常、モル過剰の酸が使用される。しかしながら、硫酸塩、ヘミコハク酸塩、リン酸水素塩又はリン酸塩の如き塩が所望されるとき、適当な、かつ、正確な化学当量が一般に使用されるであろう。遊離の塩基と酸は、通常、補助溶媒中で併合され、それから所望の塩で沈殿し、又は他の方法で、濃縮及び/又は非溶媒の添加により、単離されうる。

30

【0085】

さらに、〔2R，4S〕 - 4 - 〔（3，5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル） - メトキシカルボニル - アミノ〕 - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3，4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルは、米国プロビジョナル出願第60 / 167，967号中に記載されるように、モノエタノレート及び無水形態として存在することができ、そしてこのような形態は、本発明の範囲内にある。

【0086】

アトルバスタチン、又はその還元ラクトン形態、上記化合物のオルト、メタ、及びパラ・ヒドロキシ誘導体、並びに医薬として許容されるそれらの塩は、ヒドレート又は溶媒和物として生じうる。このようなヒドレート及び溶媒和物も本発明の範囲内にある。

40

【0087】

本発明に係る医薬コンビネーション及び方法は、全て、哺乳動物、特にヒトにおける、アテローム性動脈硬化症、狭心症、及び低HDLレベルと高脂血症の両者の存在を特徴とする症状の治療における作用物質（剤）として治療用途に適したものである。さらに、上記疾患及び症状は心臓疾患及び悪化した心臓症状の発達に密接に関係するので、上記コンビネーション及び方法は、抗アテローム性動脈硬化症薬、抗アンギナ薬、及び抗高脂血症薬としてのそれらの作用により、心臓リスクのマネージメント、並びに複合脂質障害、例えば、糖尿病その他の代謝症候群において見られるもののマネージメントにおいて、有用である。

【0088】

50

哺乳動物（例えば、ヒト）におけるアテローム性動脈硬化症の治療における医薬剤としての本発明の化合物の有用性は、慣用のアッセイ及び以下に説明する臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性により証明される。

【0089】

以下のプロトコールにおいては、CETP阻害剤Xへの言及は、〔2R, 4S〕-4-〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチル・エステルに関するものである。

【0090】

アテローム性動脈硬化症プロトコール

本試験は、アテローム性動脈硬化疾患の進行/退行に対するCETP阻害剤Xとアトルバスタチン（又はその代謝産物）のコンビネーションの効果の期待される無作為評価である。本試験は、CETP阻害剤Xとアトルバスタチン（又はその代謝産物）のコンビネーションが、確立された疾患の有無に拘らず患者における、各種イメージング技術、心臓血管造影又は頸動脈超音波を介した、斑及び/又は脈管パラメーターの変化により証明されるように現存するアテローム性動脈硬化疾患の進行を遅延させ又は休止し又は退行を引き起こすことにおいて有効であることを示すために使用される。

10

【0091】

本試験は、最小約500、そして好ましくは約780～約1200患者の2重ブラインド試験として実施されるアテローム性動脈硬化疾患のイメージング・ドキュメンテーションである。本試験においては約1200の患者を調査することが特に好ましい。患者は、上記の特定の編入基準を満足させた後に、本試験に許可される。

20

【0092】

編入基準：本試験に編入させることを許可された患者は、特定の基準を満足させなければならない。したがって、患者は、男性又は女性であるかを問わず、18～80歳の成人であって、心臓血管イメージングが臨床的に示される者でなければならない。患者は、次の3年間にわたり介入を要求しないであろうと判断されたアテローム性動脈硬化疾患の証拠をもつであろう。分析を受ける血管は妨害されていないことを要求される。経皮経管心臓血管形成術（PTCA）は、バルーン・カテーテルの挿入によりセグメントを妨害するので、非PTCAセグメントが分析のために要求される。分析されるべき血管は、血栓事件、例えば、心筋梗塞（MI）を患っていないことも要求される。したがって、非MI血管が要求される。分析されるべき潜在的な領域は：左主、近位、中央、及び遠位左前方下行、第1及び第2斜行枝、近位及び遠位左弓状、第1又は最大空間純形端、近位、中央、及び遠位右冠状動脈を含む。

30

【0093】

一般に、患者の数、及びいずれか1の施設の物理的制約に因り、本試験は多数の場所で行われる。本試験への編入時、患者は、指定された試験センターで、定量的冠状動脈並びに頸動脈及び/又は末梢血管を経験する。これは各患者に関してベースラインを確立する。一旦、本試験に許可されれば、患者は、互いに別々に、CETP阻害剤X（10～100mg）をアトルバスタチン・カルシウム（10～80mg）又はその代謝産物（0.02mg/kg～200mg/kg）とともに受容するか又はどちらも受容しないか無作為にされる。本プロトコールにおいて設定された投与量は全て日用量である。CETP阻害剤X又はアトルバスタチ（又はその代謝産物）の量は、必要により変化する。

40

【0094】

患者は、1～3年の期間、モニターされ、一般に3年が好ましい。侵入性手順を要求しない血管のイメージング評価は、本試験の全体を通じて一定の間隔をもって行われる。

一般に、6ヶ月の間隔が好適である。典型的には、この評価は、B-モードの超音波及び/又は等価な装置を使用して行われる。しかしながら、当業者は、本評価を実施する他の方法を使用する。侵入性イメージングは、1～3年の処置期間の終わりに行われる。ベースライン及び処置後イメージは、新たな病変又は現存するアテローム性動脈硬化病変の

50

進行について評価される。

【0095】

本試験の主要な目的は、CETP阻害剤X及びアトルバスタチン（又はその代謝物）又は医薬として許容されるそれらの塩が、臨床的な冠状動脈疾患をもつ患者において、定量的冠状動脈血管造影（QCA）又はCBCT、又はIVVSにより計測されるとき、アテローム性動脈硬化病変の進行を低下させることを示すことである。これらの技術は、血管内のアテローム性動脈硬化の量を計測する。

【0096】

本試験の主要な終点は、罹患した血管のアテローム性動脈硬化負荷の変化である。1例としてQCAを使用して、動脈セグメントの直径が、そのセグメントの長さに沿って、さまざまな部分で計測される。そのセグメントの平均直径が、次に測定される。多数のセグメントの平均セグメント直径が測定された後に、全てのセグメント平均の平均が、平均中央値セグメント直径（the average mean segment diameter）として決定される。アトルバスタチン（又はその代謝産物）又は医薬として許容されるそれらの塩、及びCETP阻害剤Xを摂取した患者の平均セグメント直径は、よりゆっくりと低下するであろうし、完全に休止するであろうし、又は平均セグメント直径が増加するであろう。これらの結果は、それぞれ、アテローム性動脈硬化症の遅延した進行、アテローム性動脈硬化症の休止した進行、及びアテローム性動脈硬化症の退行を表す。

10

【0097】

本試験の第2の目的は、CETP阻害剤Xとアトルバスタチン（又はその代謝産物）又は医薬として許容されるその塩のコンビネーションが、他の動脈においてアテローム性動脈硬化症の進行速度を低下させることを示すことである。例えば、1例として頸動脈を使用して、時間の関数としての、12の別個の壁セグメントについて平均された最大内膜厚計測値の傾き（Mean Max）により計測されるとき、それは、CETP阻害剤X又はアトルバスタチン（又はその代謝産物又は医薬として許容されるその塩単独よりも大きい）。

20

【0098】

アトルバスタチン（又はその代謝産物）又は医薬として許容されるその塩、及びCETP阻害剤Xを摂取した患者の内膜・中膜厚は、よりゆっくりと増大し、増大を停止するか又は減少するであろう。これらの結果は、それぞれ、アテローム性動脈硬化症の遅延された進行、アテローム性動脈硬化症の休止した進行、及びアテローム性動脈硬化症の退行を表す。

30

【0099】

哺乳動物（例えば、ヒト）における狭心症の治療における医薬剤としての本発明の化合物の有用性は、慣用のアッセイ及び以下に説明する臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性により証明される。

【0100】

アンギナ・プロトコール

本試験は、徴候を示すアンギナの治療におけるコンビネーションにおいて与えられた、CETP阻害剤Xとアトルバスタチン（又はその代謝産物）又は医薬として許容されるそれらの塩の有効性を示すための、2重ブラインド、平行アーム、無作為試験である。

40

【0101】

編入基準：患者は、以下の心臓虚血の客観的証拠の中の1つに関連する典型的な胸の痛みの病歴をもつ18～30歳の男性又は女性である：（1）ECGからの約1ミリリットル以上のストレス試験セグメント上昇；（2）陽性トレッドミル・ストレス試験；（3）超音波に対する新規壁運動異常；又は（4）有意に資格のある狭窄をもつ冠状動脈血管造影図。一般に、約30～50%の狭窄は有意であると考えられる。

【0102】

各患者は、約10～32週間評価される。一般に、少なくとも10週間が、本試験を完結するために要求される。約200～800の患者、そして好ましくは約400の患者が本

50

試験を完結するために評価されることを保証するために十分な患者がこのスクリーンにおいて使用される。患者は、相内 4 週間ランの間、以下に説明する、編入基準に適合するかどうかスクリーンされる。スクリーニング基準内に適合した後、患者は、彼（女）らの抗アンギナ薬物投与から洗い出され、そして例えば、ニトログリセリン、イソソルビッド・5 - モノニレート又はイソソルビッド・ジニレートの如き長期作用性ニレートに対して安定化される。用語“洗い出される”とは、本スクリーンに関して使用するとき、上記薬物投与の実質的に全てが患者の体から排出されるように、現在の抗アンギナ薬物投与から除外されることを意味する。

【0103】

上記洗い出し期間と、上記ニレートの安定投与量に対する患者の確立の両者のためには、8 週間の期間が好ましくは許容される。長期間作用性のニレートの安定投与量に基づきながら 1 週間当り 1 又は 2 回のアンギナの発作を伴う患者は、一般に、上記洗い出し相をスキップすることが許される。患者がニレートに対して安定化された後、その患者は、無作為相に編入される。但し、患者は、1 週間当り 1 又は 2 回のアンギナ発作をもち続ける。無作為相においては、患者は、以下に説明する本試験の 4 つのアームの中のいずれか 1 に無作為に入れられる。上記洗い出し相が完結した後、上記編入基準に適合する患者は、各患者に関してベースラインを確立するために、24 時間の歩行心電図（ECG）、例えば、Holt er モニタリング、運動ストレス試験、例えば、トレッドミル、及び PET（光子射出断層撮影法）を用いた心筋灌流の評価を受ける。ストレス試験を行うとき、トレッドミルの速度とトレッドミルの勾配は、技術者によりコントロールされうる。トレッドミルの速度と上記勾配の角度は、一般に、上記試験の間に増加される。各速度と勾配上昇の間の時間間隔は、一般に、修飾 Bruce Protocol を用いて決定される。

10

20

【0104】

ベースラインの調査が終了した後、患者は、本試験の以下の 4 つのアームの中の 1 に基づき開始される：（1）偽薬；（2）アトルバスタチン・カルシウム（約 2.5 mg ~ 約 160 mg）又はその代謝産物（0.02 mg / kg ~ 200 mg / kg）；（3）CETP 阻害剤 X（約 10 mg ~ 約 120 mg）；又は（4）CETP 阻害剤 X の上記投与量とアトルバスタチン・カルシウム（又はその代謝産物）のコンビネーション。次に、患者を 24 週間にわたりモニターする。

30

【0105】

上記モニタリング期間が終了した後、患者は、以下の調査を受けるであろう：（1）24 時間の歩行 ECG、例えば、Holt er モニタリング；（2）運動ストレス試験（例えば、上記修飾 Bruce Protocol を用いたトレッドミル）；及び（3）PET スキャニングを用いた心筋灌流の評価。患者は、痛い虚血事件及びニトログリセリン消費の日記を記録する。一般に、上記試験期間内に患者が患ったアンギナ発作の数を正確に記録することが望ましい。患者は、一般に、アンギナ発作の痛みを軽減するためにニトログリセリンを摂取するので、患者がニトログリセリンを投与する回数は、アンギナ発作の数の妥当な、正確な記録を提供する。

【0106】

本発明の化合物コンビネーションの有効性を証明するために、そして本発明の化合物コンビネーションの投与量を決定するために、本試験を実施する者は、上記試験を用いて患者を評価するであろう。首尾よい処置は、ECG により検出されるようにより少ない数の虚血事件をもたらす、患者がトレッドミル上でより長く又はより高い強度レベルで運動すること、又はトレッドミル上で痛みを伴わずに運動することを可能にし、又は光子射出断層撮影（PET）上でより良い灌流又はより少ない数の灌流欠陥をもたらすであろう。

40

【0107】

低 HDL - C 及び高 LDL - C のコンビネーションを患う哺乳動物（例えば、ヒト）における脂質異常の治療における医薬剤としての本発明の化合物の有用性は、慣用のアッセイ、及び以下に説明する臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性により証明される

50

。

【0108】

異脂肪血症プロトコール

本試験は、軽度、中程度、又は重度のレベルの脂質異常をもつ患者における、低HDL-Cと高LDL-Cの両者の制御において、コンビネーションで与えられる、CETP阻害剤Xとアトルバスタチン・カルシウム（又はその代謝産物）又は医薬として許容されるそれらの塩の有効性を示すための、2重ブラインド、平行アーム、無作為試験である。

【0109】

各患者は、10～20週間、そして好ましくは、14週間にわたり評価される。上記試験を完結するために約400～800の患者を評価することを保証するために十分な患者が、本スクリーンにおいて使用される。 10

【0110】

編入基準：患者は、低HDL-Cと高LDL-Cの両者をもつ18～80歳の男性又は女性成人である。上記異常の存在は、彼（女）らのHDL-Cレベルの特定の正の危険因子及び評価に対する患者の低密度リポタンパク（LDL）の評価により証明される。患者が冠状動脈心臓疾患（CHD）をもっており、そして2未満の正の危険因子をもっている場合には、その患者のLDLが190mg/dl以上であるとき、高LDLをもつと考えられる。患者がCHDをもっており、そして2以上の正の危険因子をもつ場合、患者は、その患者のLDLが160mg/dl以上であるとき、高脂血症をもつと考えられる。患者がCHDをもつ場合、その患者のLDLが130以上であるとき、高脂血症をもつと考えられる。 20

【0111】

正の危険因子は、（1）45歳を超える男性、（2）55歳を超える女性であって、ホルモン代替療法（HRT）を受けていない者、（3）未熟児心臓血管疾患の家族病歴、（4）患者が現在の喫煙者であること、（5）患者が糖尿病をもつこと、（6）35未満のHDL、及び（7）患者が高血圧であること。60より大きなHDLは、負の危険因子であると考えられ、そして上述の正の危険因子の中の1を相殺するであろう。

【0112】

低HDLの存在は、35mg/dl未満のレベルにより証明される。

患者は、上述の編入基準への適合についてスクリーンされる。 30

スクリーニング基準の全てが満たされた後、患者は、彼（女）らの現在の脂質低下薬物投与から洗い出され、そしてNCEP ATP II Step I ダイエット上に置かれる。このNCEP ATP II（成人処置パネル、第2版）Step I ダイエットは、合計カロリー摂取の割合として消費されることができる、飽和及び不飽和脂肪量について言及する。用語「洗い出された」とは、本スクリーンに関して使用するとき、上記薬物投与の実質的に全てが、患者の体から排出されるように、現在の脂質低下薬物投与を除去することを意味する。新たに診断された患者は、一般に、本テストが開始されるまで、処置されない。これらの患者も、NCEP Step I ダイエット上に置かれる。4週間の洗い出し、及びダイエット安定化期間の後、患者は、以下のベースライン調査：（1）医療歴、及び（2）断食脂質スクリーンを受ける。この断食脂質スクリーンは、患者の断食状態におけるベースライン脂質レベルを決定する。一般に、患者は、12時間食事を控えられ、その時の脂質レベルが計測される。 40

【0113】

上記ベースライン調査が行われた後、患者は、以上の中の1に基づいて開始される：（1）CETP阻害剤Xの所定投与量、一般には、約10～120mg；（2）アトルバスタチン・カルシウムの所定投与量、一般には、約10～80mg、又はその代謝産物（0.02mg/kg～200mg/kg）；又は（3）上記投与量のCETP阻害剤Xとアトルバスタチン・カルシウム（又はその代謝産物）のコンビネーション。患者は、最短6週間、そして一般には、8週間以内の間、上記投与量を維持される。上記患者は、上記ベースライン評価が繰り返されることができるように、6～8週間の終了時に試験センターに 50

戻される。脂質スクリーンは、全コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、apoB、VLDL（超低密度リポタンパク）、及び患者の脂質特性の他の成分を計測する。処置前の値に対する処置後に得られた値の改善は、本化合物コンビネーションの有用性を示す。

【0114】

悪化した心臓事件に関してリスクをもつ哺乳動物（例えば、ヒト）における心臓リスクのマネジメントにおける医薬剤としての本発明の化合物の有用性は、慣用アッセイ、及び以下に説明する臨床プロトコルにおける本発明の化合物の活性により証明される。

【0115】

将来の心臓血管事件のリスク

本試験は、将来の心臓血管事件をもつリスクをもつ患者における将来の事件の計算された総リスクの低下における、コンビネーションにおいて与えられた、CETP阻害剤Xと、アトルバスタチン（及びその代謝産物）又は医薬として許容されるそれらの塩の有効性を示すための、2重ブラインド、平行アーム、無作為試験である。このリスクは、Framingham Risk Equationを用いて計算される。その患者が上記Framingham Risk Equationにより計算された平均を上回る1を超える標準偏差である場合には、その患者は、将来の心臓血管事件をもつリスクをもっていると考えられる。本試験は、脂質において軽度～中程度の異常をもつ患者において、低HDLと高LDLの両者を制御することによる心臓血管リスクの制御における、CETP阻害剤Xと、アトルバスタチン（又はその代謝産物）の所定のコンビネーションの効果を評価するために使用される。

10

20

【0116】

各患者は、10～20週間、そして好ましくは、14週間の間、評価される。本試験を完了するために約400～800の患者が評価されることを保証するために十分な患者が集められる。

【0117】

編入基準：本試験に含まれる患者は、特定の危険因子が冠状動脈心臓疾患の発達を予測するために使用されることができるとことを示す成人男性及び女性の進行性の予測試験である、Framingham Heart Studyにより定義されるような、そのリスクが上記患者の年齢及び性に関して中央値を上回るころの、ベースラインの5年間のリスクをもつ、18～80歳の男性又は女性の成人患者である。Framingham Populationに関する平均（norm）を上回る1を超える標準偏差をもつ、年齢、性、収縮及び拡張期血圧、喫煙習慣、炭水化物不耐性の存在又は不存在、左心室肥大の存在又は不存在、血清コレステロール、及び高密度リポタンパク（HDL）の全てが、患者が悪化した心臓事件のリスクをもっているかどうかの決定において、評価される。上記危険因子の値は、Framingham Risk 等式に挿入され、そして患者が将来の心臓血管事件のリスクをもっているかどうかを決定するために計算される。

30

【0118】

患者は、上述の編入基準への適合についてスクリーンされる。スクリーニング基準の全てが適合した後、患者は、上記スクリーンの結果に影響を及ぼすであろう、彼（女）らの現在の脂質低下薬物投与、及びいずれかの他の薬物投与から洗い出される。次に、患者は、上記のような、NCEP ATP II Step I ダイエット上に置かれる。新たに診断された患者は、一般に、本テストが開始されるまで、処置されない。これらの患者も、上記NCEP ATP II Step I ダイエット上に置かれる。4週間の洗い出し、及びダイエット安定化期間の後、患者は、以下のベースライン調査を受ける：（1）血圧；（2）断食；（3）脂質スクリーン；（4）グルコース耐性試験；（5）ECG；及び（6）心臓超音波。これらの試験は、当業者によく知られた標準的な手順を用いて実施される。ECGと心臓超音波は、一般に、左心室肥大の存在又は不存在を計測するために使用される。

40

【0119】

50

上記ベースライン調査が行われた後、患者は、以下の中の1に対して開始されるであろう：(1)所定量のCETP阻害剤X(約10~120mg)；(2)所定量のアトルバスタチン(約10~80mg)又はその代謝産物(0.02mg/kg~200mg/kg)；又は(3)上記投与量のCETP阻害剤Xとアトルバスタチン(又はその代謝産物)のコンビネーション。患者は、上記投与量を維持され、そして、上記ベースライン評価が繰り返されることができるよう、6~8週間後に戻るように依頼される。この時点で、新たな値が上記Framingham Risk等式に入れられて、その患者が将来の心臓血管事件のリスクにおけるより小さな、より大きな変化をもつか又は全くもたないかについて決定される。

【0120】

狭心症、アテローム性動脈硬化症、低HDLかつ高LDL、の予防及び/又は治療、並びに心臓リスクのマネジメントにおける、〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチル・エステル、及びアトルバスタチン又はそのヒドロキシ誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩の有効性を証明する上記試験は、それにより、本発明の化合物の活性が本化合物間で、そして他の知られた化合物の活性と比較されることができるような手段をも提供する。これらの比較結果は、上記疾患の予防及び/又は治療のための、ヒトを含む哺乳動物における投与量レベルの決定において有用である。

【0121】

一般に、〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチル・エステルは、約0.1~約10mg/kg/日、好ましくは、約0.5~約5mg/kg/日の範囲内の投与量において投与される。一般に、アトルバスタチン又はその還元ラクトン形態又は医薬として許容されるその塩は、約2.5mg/日~約160mg/日の投与量で投与される。好ましくは、アトルバスタチン・カルシウムは、約10mg/日~約80mg/日の投与量で投与される。典型的には、上記化合物のヒドロキシ代謝産物は、約0.02mg/kg/日~200mg/kg/日の投与量で投与される。上記投与量は、約65~約70kgの体重の平均的なヒト患者に基づく。

【0122】

本発明の化合物は、一般に、医薬として許容される担体、媒体又は希釈剤とともに、本発明の化合物の中の少なくとも1を含む医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明の化合物は、いずれかの慣用の経口、非経口又は経皮投与形態において個別に又は一緒に投与されることができる。

【0123】

経口投与のためには、医薬組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル、粉末その他の形態を呈することができる。各種賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、及びリン酸カルシウムを含有する錠剤は、各種崩壊剤、例えば、デンプン、及び好ましくは、ポテト又はタピオカ、デンプン、及び特定の複合シリケートとともに、結着剤、例えば、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン、及びアカシアと一緒に使用される。さらに、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びタルクは、しばしば、錠剤化目的のためにひじょうに有用である。類似のタイプの固体組成物も、ソフト及びハード充填ゼラチン・カプセル内の増量剤として使用され；この点で好ましい材料は、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレン・グリコールを含む。

【0124】

水性懸濁液及び/又はエリキシル剤が経口投与のために望まれる場合、本発明の化合物は、各種甘味料、香味料、着色料、乳化剤、及び/又は懸濁剤、並びに水、エタノール、プロピレン・グリコール、グリセリン、及び各種同様のそれらの組合せの如き希釈剤と併合

10

20

30

40

50

されうる。

【0125】

本発明のコンビネーションは、制御された放出性の配合品、例えば、徐放性又は速放性配合品においても投与されうる。本発明のコンビネーションのこのような制御された放出性の投与配合品は、当業者によく知られた方法を用いて調製されることができ。好ましい投与方法は、担当内科医又は他の当業者により、その患者の症状及び要求を評価した後に決定されるであろう。アトルバスタチンの一般的に好ましい配合品は、リピター (Lipitor (商標)) である。〔2R, 4S〕4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルに関しては、一般的に好ましい配合品は、カプセル、例えば、ジェル・カプセル内の単位投与形態であり、それは、上記タイプの材料に加えて又はそれに代えて、液体担体、例えば、脂肪グリセリド又は脂肪グリセリドの混合物、例えば、オリーブ油、又は Miglyol TM 又は Capmul TM グリセリドを含有しうる。投与形態は、経口懸濁液をも含みうる。

10

【0126】

非経口投与のためには、ゴマ油又はピーナッツ油又は水性プロピレン・グリコール中の溶液、並びに対応の水溶性塩の滅菌水性溶液が使用されうる。このような水性溶液は、必要により、好適に緩衝液化され、そして液体希釈剤が、まず、十分生理食塩水又はグルコースにより等張性にされる。これらの水性溶液は、静脈内、筋中、皮下、及び腹膜内注射のために特に好適である。この点で、使用される滅菌水性媒質は全て、当業者によく知られた標準的な技術により容易に得られうる。

20

【0127】

一定量の活性成分を含む各種医薬組成物の製造方法は、当業者に知られており、又は本開示に照らして明らかであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975) を参照のこと。

【0128】

本発明に係る医薬組成物は、0.1% ~ 95% の、好ましくは、1% ~ 70% の本発明の化合物 (単数又は複数) を含有しうる。いずれにしても、投与されるべき組成物又は配合品は、処置される患者の症状又は疾患を治療するために有効な量で、一定量の本発明に係る化合物を含有するであろう。

30

【0129】

本発明は、別々に投与されうる活性成分のコンビネーションにより上記疾患及び症状の治療に関するけれども、本発明は、キット形態において別個の医薬組成物を併合することにも関する。このキットは、2つの別個な医薬組成物：〔2R, 4S〕4 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチル・エステルと、アトルバスタチン (又はその代謝産物) 又は医薬として許容されるその塩、を含む。上記キットは、別個の組成物を収容する手段、例えば、分割ボトル又は分割ホイル小袋を含むが、別個の組成物は、単一の、分割されていない容器内に収容されることもできる。典型的には、上記キットは、上記別個の成分の投与のための指示書を含む。上記キット形態は、別個の成分が好ましくは異なる投与形態で (例えば、経口と非経口で) 投与され、異なる投与間隔で投与され、又は上記コンビネーションの個々の成分の量決定が処方内科医により望まれるときには、特に有利である。

40

【0130】

本発明は、本明細書中に記載した特定の態様に限定されないが、さまざまな変更及び修正が上記請求の範囲により画される上記新規着想の本質及び範囲から逸脱せずに行われうるということを、理解すべきである。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/13797 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/00**
- (21) International Application Number: PCT/IB01/01309
- (22) International Filing Date: 23 July 2001 (23.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/225,238 15 August 2000 (15.08.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US], Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): **SHEAR, Charles, Lester** [US/US], Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (74) Agents: **LUMB, J., Trevor** et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/13797 A2

(54) Title: THERAPEUTIC COMBINATION

(57) Abstract: Pharmaceutical combinations of a CETP inhibitor and atorvastatin or hydroxy metabolites thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, methods of using such combination and kits containing such combinations for the treatment of atherosclerosis, angina, elevated cholesterol and low HDL levels and for the management of cardiac risk.

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

THERAPEUTIC COMBINATION

This invention relates to pharmaceutical combinations of cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors in particular, [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, and atorvastatin and metabolites thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester is disclosed in PCT/IB99/01532 application published as WO 00/17164 on March 30, 2000 as a CETP inhibitor for the elevation of certain plasma lipid levels and to lower certain other plasma lipid levels and accordingly to prevent the occurrence of and treat diseases such as lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular diseases. That published application also discloses the combination of a genus of 4-carboxyamino-2-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinolines with a preferred group of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors being lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rivastatin.

Commonly assigned U.S. provisional application serial no. 60/168,051 filed November 30, 1999 discloses crystalline forms of [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, specifically anhydrous and monoethanolate crystalline forms.

Commonly assigned U.S. provisional application serial no. 60/167,967 filed November 30, 1999 discloses methods for making [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.

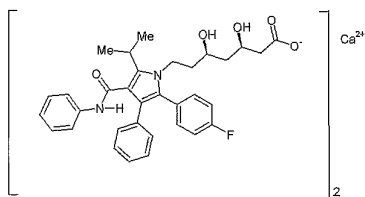
The conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) to mevalonate is an early and rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic pathway. This step is catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Statins inhibit HMG-CoA reductase from catalyzing this conversion. As such, statins are lipid lowering agents.

Atorvastatin calcium, disclosed in U.S. Patent No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference, is currently sold as Lipitor[®] and has the formula

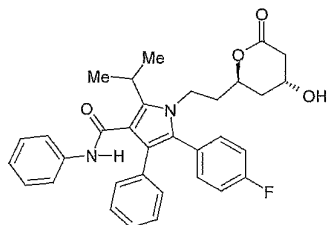
WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-2-



Atorvastatin calcium is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA. As such, atorvastatin calcium is a potent lipid lowering compound. The free carboxylic acid
 5 form of atorvastatin exists predominantly as the lactone of the formula



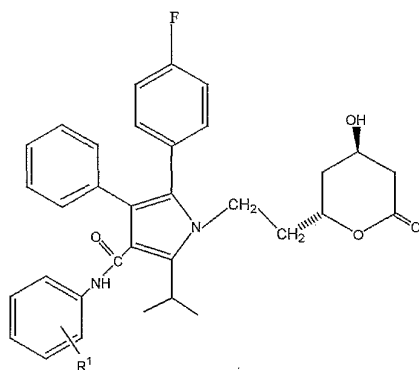
and is disclosed in U.S. Patent No. 4,681,893, which is incorporated herein by reference.

Hydroxylated derivatives of atorvastatin (hydroxy metabolites) having the
 10 formula below wherein R¹ is hydroxy are disclosed in U.S. Pat. No. 5,385,929, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-3-



One derivative disclosed in U.S. Pat. No. 5,385,929 is (2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Another derivative disclosed in U.S. Pat. No. 5,385,929 (Example 2) is (2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N-(3-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Yet another derivative disclosed in U.S. Pat. No. 5,385,929 (Example 1) is (2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Atherosclerosis is a condition characterized by irregularly distributed lipid deposits in the intima of arteries, including coronary, carotid and peripheral arteries. Atherosclerotic coronary heart disease (hereinafter termed "CHD") accounts for 53% of all deaths attributable to a cardiovascular event. CHD accounts for nearly one-half (about \$50-60 billion) of the total U.S. cardiovascular healthcare expenditures and about 6% of the overall national medical bill each year. Despite attempts to modify secondary risk factors such as, *inter alia*, smoking, obesity and lack of exercise, and treatment of dyslipidemia with dietary modification and drug therapy, CHD remains the most common cause of death in the United States.

Risk for development of this condition has been shown to be strongly correlated with certain plasma lipid levels. While elevated LDL-C may be the most recognized form of dyslipidemia, it is by no means the only significant lipid associated contributor to CHD. Low HDL-C is also a known risk factor for CHD (Gordon, D.J., et al., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, (1989), 79: 8-15).

High LDL-cholesterol and triglyceride levels are positively correlated, while high levels of HDL-cholesterol are negatively correlated with the risk for developing cardiovascular diseases. Thus, dyslipidemia is not a unitary risk profile for CHD but may be comprised of one or more lipid aberrations.

Among the many factors controlling plasma levels of these disease dependent principles, cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity affects all three. The role of this 70,000 dalton plasma glycoprotein found in a number of animal species, including humans, is to transfer cholesteryl ester and triglyceride between lipoprotein particles, including high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), and chylomicrons. The net result of CETP activity is a lowering of HDL cholesterol and an increase in LDL cholesterol. This effect on lipoprotein profile is believed to be pro-atherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD.

No wholly satisfactory HDL-elevating therapies exist. Niacin can significantly increase HDL, but has serious toleration issues which reduce compliance. Fibrates and the HMG CoA reductase inhibitors raise HDL-C only modestly (~10-12%). As a result, there is a significant unmet medical need for a well-tolerated agent which can significantly elevate plasma HDL levels, thereby reversing or slowing the progression of atherosclerosis.

High levels of blood cholesterol and blood lipids are conditions involved in the onset of atherosclerosis. It is well known that inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) are effective in lowering the level of blood plasma cholesterol, especially low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), in man (Brown and Goldstein, *New England Journal of Medicine*, 1981, 305, No. 9, 515-517). It has now been established that lowering LDL-C levels affords protection from coronary heart disease (see, e.g., The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Lancet*, 1994, 344, 1383-

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-5-

89; and Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, New England Journal of Medicine, 1995, 333, 1301-07).

Angina pectoris is a severe constricting pain in the chest, often radiating from the precordium to the left shoulder and down the left arm. Often angina pectoris is due to ischemia of the heart and is usually caused by coronary disease.

Currently the treatment of symptomatic angina pectoris varies significantly from country to country. In the U.S., patients who present with symptomatic, stable angina pectoris are frequently treated with surgical procedures or PTCA. Patients who undergo PTCA or other surgical procedures designed to treat angina pectoris frequently experience complications such as restenosis. This restenosis may be manifested either as a short term proliferative response to angioplasty-induced trauma or as long term progression of the atherosclerotic process in both graft vessels and angioplastied segments.

The symptomatic management of angina pectoris involves the use of a number of drugs, frequently as a combination of two or more of the following classes: beta blockers, nitrates and calcium channel blockers. Most, if not all, of these patients require therapy with a lipid lowering agent as well. The National Cholesterol Education Program (NCEP) recognizes patients with existing coronary artery disease as a special class requiring aggressive management of raised LDL-C.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising:

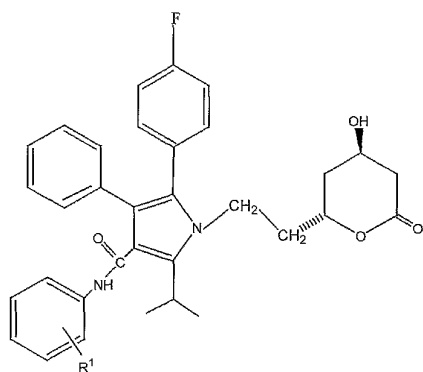
- a. [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;
- b. atorvastatin or the corresponding cyclized lactone form of atorvastatin, a 2-hydroxy, 3-hydroxy or 4-hydroxy derivative of atorvastatin or the cyclized lactone form of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- c. a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

As used herein the derivatives (hydroxy metabolites) of the cyclized lactone form of atorvastatin or atorvastatin (the open chain form) described as 2-hydroxy, 3-hydroxy or 4-hydroxy have the Formula I and IA below, respectively,

WO 02/13797

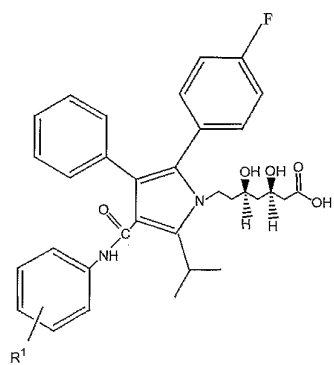
PCT/IB01/01309

-6-



Formula I

and



Formula IA

5

wherein R¹ is hydroxy.

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-7-

Preferably the composition comprises atorvastatin and it is especially preferred that the composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.

Preferably R¹ is 2-hydroxy.

This invention is also directed to a method for treating a mammal (e.g., a human either male or female) in need of therapeutic treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of:

(a) a first compound, said first compound being [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester; and

(b) a second compound, said second compound being atorvastatin or the cyclized lactone form of atorvastatin, a 2-hydroxy, 3-hydroxy or 4-hydroxy derivative of said compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein said first compound and said second compound are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

Preferably the composition comprises atorvastatin and it is especially preferred that the composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.

Preferably R¹ is 2-hydroxy.

Preferably the first compound and the second compound are administered simultaneously.

Preferably the first compound and the second compound are administered sequentially in either order.

Preferably the therapeutic treatment comprises antiatherosclerotic treatment.

Preferably the therapeutic treatment comprises slowing and/or arresting the progression of atherosclerotic plaques.

Preferably the progression of atherosclerotic plaques is slowed in coronary arteries.

Preferably the progression of atherosclerotic plaques is slowed in carotid arteries.

Preferably the progression of atherosclerotic plaques is slowed in the peripheral arterial system.

Preferably the treatment of atherosclerosis causes the regression of atherosclerotic plaques.

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-8-

Preferably the regression of atherosclerotic plaques occurs in coronary arteries.

Preferably the regression of atherosclerotic plaques occurs in carotid arteries.

Preferably the regression of atherosclerotic plaques occurs in the peripheral arterial system.

Preferably the therapeutic treatment comprises HDL elevation treatment and antihyperlipidemic treatment (including LDL lowering).

Preferably the therapeutic treatment comprises antianginal treatment.

Preferably the therapeutic treatment comprises cardiac risk management.

This invention is also directed to a kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising:

a. [2R, 4S]4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. atorvastatin or the cyclized lactone form of atorvastatin, a 2-hydroxy, 3-hydroxy or 4-hydroxy derivative of said compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c. means for containing said first and second dosage forms.

Preferably the composition comprises atorvastatin and it is especially preferred that the composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.

Preferably R¹ is 2-hydroxy.

This invention is also particularly directed to a kit wherein the therapeutic effect is the prevention and/or treatment of atherosclerosis.

This invention is still more particularly directed to a kit wherein the treatment of atherosclerosis slows the progression of atherosclerotic plaques.

This invention is further directed to a kit wherein the progression of atherosclerotic plaques is slowed in coronary arteries.

This invention is still further directed to a kit wherein the progression of atherosclerotic plaques is slowed in carotid arteries.

This invention is still further directed to a kit wherein the progression of atherosclerotic plaques is slowed in the peripheral arterial system.

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-9-

This invention is still further directed to a kit wherein the treatment of atherosclerosis causes the regression of atherosclerotic plaques.

This invention is still further directed to a kit wherein the regression of atherosclerotic plaques occurs in coronary arteries.

5 This invention is still further directed to a kit wherein the regression of atherosclerotic plaques occurs in carotid arteries.

This invention is still further directed to a kit wherein the regression of atherosclerotic plaques occurs in the peripheral arterial system.

10 This invention is still more particularly directed to a kit wherein the therapeutic effect is treatment of low HDL levels and hyperlipidemia.

This invention is still more particularly directed to a kit wherein the therapeutic effect is the prevention and/or treatment of angina pectoris.

This invention is also particularly directed to a kit wherein the therapeutic effect is the management of cardiac risk.

15 This invention is also directed to a first pharmaceutical composition for use with a second pharmaceutical composition for achieving a therapeutic effect in a mammal, which effect is greater than the individual therapeutic effects achieved by administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of atorvastatin or the cyclized lactone form of atorvastatin, a 2-hydroxy, 3-hydroxy or 4-hydroxy derivative
20 of said compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent, said first pharmaceutical composition comprising of [2R, 4S]4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-
25 carboxylic acid ethyl ester and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to a first pharmaceutical composition for use with a second pharmaceutical composition for achieving a therapeutic effect in a mammal, which effect is greater than the individual therapeutic effects achieved by
30 administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent, said first pharmaceutical composition comprising an amount of

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-10-

atorvastatin or the cyclized lactone form of atorvastatin, a 2-hydroxy, 3 hydroxy or 4-hydroxy derivative of said compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

- In the above two pharmaceutical compositions the following are preferred
- 5 embodiments.
- Preferably the therapeutic effect is the prevention and/or treatment of atherosclerosis.
- Preferably the therapeutic effect is a LDL-C lowering effect and a HDL-C raising effect in a mammal suffering from hyperlipidemia and low HDL levels.
- 10 Preferably the therapeutic effect is the prevention of the occurrence of angina in a mammal at high risk thereof.
- Preferably the therapeutic effect is the management of cardiac risk in a mammal at risk of suffering an adverse cardiac event.
- Preferably the composition comprises atorvastatin and it is especially
- 15 preferred that the composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.
- Preferably R¹ is 2-hydroxy.
- Preferably the antiatherosclerotic effect is manifested by a slowing of the progression of atherosclerotic plaques.
- Preferably the progression of atherosclerotic plaques is slowed in coronary
- 20 arteries.
- Preferably the progression of atherosclerotic plaques is slowed in carotid arteries.
- Preferably the progression of atherosclerotic plaques is slowed in the peripheral arterial system.
- 25 Preferably the antiatherosclerotic effect is manifested by a regression of atherosclerotic plaques.
- Preferably the regression of atherosclerotic plaques occurs in coronary arteries.
- Preferably the regression of atherosclerotic plaques occurs in carotid arteries.
- 30 Preferably the regression of atherosclerotic plaques occurs in the peripheral arterial system.
- The expression "pharmaceutically-acceptable salt" refers to nontoxic anionic salts containing anions such as (but not limited to) chloride, bromide, iodide, sulfate, bisulfate, phosphate, acetate, maleate, fumarate, oxalate, lactate, tartrate, citrate,

gluconate, methanesulfonate and 4-toluene-sulfonate. The expression also refers to nontoxic cationic salts such as (but not limited to) sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium or protonated benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, ethanolamine, diethanolamine, ethylenediamine, meglamine (N-methyl-
5 glucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), piperazine or tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol).

Where used herein, the term "cardiac risk" means the likelihood that a subject will suffer a future adverse cardiac event such as, e.g., myocardial infarction, cardiac arrest, cardiac failure or cardiac ischaemia. Cardiac risk is calculated using the
10 Framingham Risk Equation. The term "cardiac risk management" means that the risk of future adverse cardiac events is substantially reduced.

As used herein, the expressions "reaction-inert solvent" and "inert solvent" refers to a solvent or a mixture thereof which does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of
15 the desired product.

A chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates and
20 solvates of the compounds of this invention are also included.

As used herein the term mammals is meant to refer to all mammals which contain CETP in their plasma, for example, rabbits and primates such as monkeys and humans (e.g., male or female). Certain other mammals e.g., dogs, cats, cattle, goats, sheep and horses do not contain CETP in their plasma and so are not
25 included herein.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

By "pharmaceutically acceptable" is meant the vehicle, carrier, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the
30 formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester is disclosed in PCT/IB99/01532 application published as WO 00/17164 on March 30, 2000 and may readily be prepared as described therein (see Examples 7 (racemate) and Example 120). Methods for preparation of this compound (and polymorphs thereof) are also disclosed in commonly assigned U.S. provisional applications serial nos. 60/168,051 and 60/168,051 and hereinafter.

Example 1

cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester:
A solution of *cis*-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (2.0 g, 3.7 mmol) and pyridine (0.58 g, 7.4 mmol) in 100 mL of dichloromethane was cooled in an ice/water bath as methyl chloroformate (0.87 g, 9.2 mmol) was added slowly. After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was washed twice with a 2N hydrochloric acid solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude product, which was purified by silica gel chromatography using 5-10% ethyl acetate/hexanes as eluent to afford 1.8 g of the title product. MS *m/z* 601 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (coalescing mixture of conformers, CDCl_3) δ 0.6-0.8 (bm, 3H), 1.2-1.3 (bm, 3H), 1.3-1.5 (bm, 2H), 1.6-1.75 (bm, 1H), 2.1-2.3 (bm, 1H), 3.7-3.9 (bs, 3H), 4.0-4.4 (bm, 4H), 5.0-5.6 (bm, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.4-7.6 (bm, 2H), 7.6-7.8 (bm, 3H).

[2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester was prepared in optically enriched form by resolution of the corresponding racemate, or an intermediate in its synthesis, using standard methods.

Example 2

(1-Benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine
A two liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with benzotriazole (36.96 g, 310 mmol, 1.0 equiv) and dry toluene (400 mL). A room temperature solution of 4-(trifluoromethyl)aniline (39.1 mL, 310 mmol, 1.0 equiv) and 50 mL toluene was added over one minute. A room temperature solution of propionaldehyde (24.6 mL, 341 mmol, 1.1 equiv) and 50 mL toluene was then added

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-13-

over 20 minutes. There was an exotherm from 23°C to 30°C during this addition. After stirring 24 h, n-heptane (500 mL) was added, and the slurry stirred an additional 1 h. The suspension was filtered, the solids were washed with n-heptane (1 x 100 mL, then 1 x 200 mL, and dried. (1-Benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine was isolated as shiny white needles (81.3 g, 82%). After 24 h, a second crop was isolated from the filtrate (8.7 g, 9%). mp 130-132 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.82 (t, 3H, J=7.5 Hz), 2.25 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.99 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.5 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 149.32, 146.19, 131.46, 127.73, 126.8, 125.33 (q, J=270 Hz), 124.44, 119.88, 118.27 (q, J=31.7 Hz), 112.91, 111.56, 71.03, 28.08, 10.29; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 149.32, 146.19, 131.46, 125.33, 118.27; CH carbons δ 127.73, 126.8, 124.44, 119.88, 112.91, 111.56, 71.03; CH₂ carbon δ 28.08; CH₃ carbon δ 10.29; IR (drifts) 3292 (s), 3038 (m), 2975 (m), 1621 (s), 1331 (s), 1320 (s), 1114 (vs); Anal. Calcd for C₁₆H₁₅N₄F₃: C, 59.99; H, 4.72; N, 17.49. Found (first crop): C, 60.16; H, 4.74; N, 17.86. Found (second crop): C, 59.97; H, 4.66; N, 17.63.

Example 3

cis-(2-Ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester

A one liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with N-vinyl-carbamic acid benzyl ester (27.66 g, 156 mmol, 1.0 equiv) and dry toluene (500 mL). (1-Benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine (50.0 g, 156 mmol, 1.0 equiv) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (297 mg, 1.56 mmol, 0.01 equiv) were added, and the mixture heated to 70°C. After 2 h, the mixture was cooled to room temperature and transferred to a separatory funnel. Ethyl acetate (500 mL) was added. The mixture was washed 1 x 200 mL 1N NaOH, 1 x 200 mL H₂O, 1 x 200 mL brine, and dried (MgSO₄). The mixture was filtered and the solids washed 1 x 50 mL ethyl acetate. The filtrate was concentrated to approximately 250 mL. 500 mL toluene were added, and the mixture concentrated to approximately 500 mL. 500 mL n-heptane were added, the slurry was stirred 1 h, filtered through a Buchner funnel, and dried. cis-(2-Ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester was isolated as a white powder (45.04 g, 76%): mp 155-157 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.92 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.5 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.35

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-14-

(m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.07 (d, 1H, J=12.5 Hz), 5.15 (d, 1H, J=12.5 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J=1.9, 8.5 Hz), 7.4 (m, 5H), 7.70 (d, 1H, J=9.1 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 157.03, 149.02, 137.79, 128.82, 128.23, 128.03, 125.9 (q, J=270 Hz), 125.06, 123.50, 121.73, 115.2 (q, J=31.7 Hz), 113.33, 65.85, 52.09, 47.83, 34.02, 28.68, 9.93; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 157.03, 149.02, 137.79, 125.9, 121.73, 115.2; CH carbons δ 128.82, 128.23, 128.03, 125.06, 123.50, 113.33, 52.09, 47.83; CH₂ carbons δ 65.85, 34.02, 28.68; CH₃ carbon δ 9.93; IR (drifts) 3430 (m), 3303 (s), 2951 (m), 1686 (vs), 1542 (vs), 1088 (vs); MS (APCI+) m/z (rel. intensity) 379 (M+H⁺, 53), 228 (100); Anal. Calcd for C₂₀H₂₁N₂O₂F₃: C, 63.48; H, 5.59; N, 7.40; Found: C, 63.69; H, 6.06, N, 7.36.

Example 4

cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

A three liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with cis-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester (96.0 g, 254 mmol, 1.0 equiv), dry dichloromethane (720 mL), and dry pyridine (103 mL, 1.27 mol, 5.0 equiv). A solution of ethyl chloroformate (121 mL, 1.27 mol, 5.0 equiv), in dry dichloromethane (240 mL), was added slowly over 4 h. The addition was exothermic and required a reflux condenser. Once the chloroformate addition was complete, the reaction was cooled in an ice bath and 1350 mL 1N NaOH were added. The mixture was stirred 15 min, then transferred to a separatory funnel. The layers were separated and the aqueous extracted 1 x 1L dichloromethane. The combined dichloromethane layers were washed 1 x 1350 mL 1N HCl, 1 x 1L saturated aq. NaHCO₃, 1 x 1L brine, and dried (Na₂SO₄). The mixture was filtered, and the filtrate concentrated to an orange oil. 570 mL abs. ethanol were added, and the solution was concentrated. The solids were dissolved in 1370 mL abs. ethanol. 570 mL H₂O were added dropwise over 45 min. The resultant thick slurry was stirred 18 h and filtered. The solids were washed with cold 7:3 abs. ethanol/water (1 x 250 mL, then 1 x 100 mL) and dried (vac oven, 45°C) to give cis-4-benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester as a white, crystalline solid (94.54 g, 83%); mp 92-96°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.84 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.28 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.4 (m,

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-15-

2H), 1.62 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.01 (d, 1H, J=9.2 Hz), 5.18 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 7.57 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.97, 154.43, 139.44, 136.21, 134.33, 128.61, 128.33, 128.22, 126.32 (q, J=31.7 Hz), 126.18, 124.22, 124.19, 124.12 (q, J=273 Hz), 120.74, 120.70, 67.22, 62.24, 53.47, 46.79, 37.75, 28.25, 14.38, 9.78; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 155.97, 154.43, 139.44, 136.21, 134.33, 126.32, 124.12; CH carbons δ 128.61, 128.33, 128.22, 126.18, 124.22, 124.19, 120.74, 120.70, 53.47, 46.79; CH₂ carbons δ 67.22, 62.24, 37.75, 28.25; CH₃ carbons δ 14.38, 9.78; IR (drifts) 3304 (s), 3067 (m), 3033 (m), 2982 (m), 2932 (m), 1723 (s), 1693 (s), 1545 (s); MS (APCI+) m/z (rel. intensity) 451 (M+H⁺, 2), 300 (100); Anal. Calcd for C₂₃H₂₅N₂O₄F₃: C, 61.33; H, 5.60; N, 6.22. Found: C, 61.07; H, 5.69; N, 6.22.

Example 5

cis-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

A one liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with cis-4-benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (40.1 g, 89 mmol, 1.0 equiv), methanol (400 mL), and ammonium formate (14.0 g, 223 mmol, 2.5 equiv). 10% Pd/C, 50% water wet (4.0 g) was added, and the slurry heated to 40° C over 1 h. After 1.5 h, the mixture was cooled to room temperature and filtered through Celite®. The cake was washed 2 x 100 mL methanol. The filtrate was concentrated to approximately 75 mL, transferred to a separatory funnel, and diluted with 400 mL ethyl acetate. The mixture was washed 1 x 125 mL saturated aq. NaHCO₃, 1 x 100 mL brine, and dried (Na₂SO₄). The mixture was filtered and the filtrate concentrated to a clear oil. The oil was crystallized from 100 mL n-heptane to give cis-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester as a white crystalline solid (26.05 g, 93%): mp 61.5-63.5° C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.79 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.24 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.51 (br s, 2H), 1.62 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 154.6, 139.3, 138.9, 126.3 (q, J=32 Hz), 125.7, 124.3 (q, J=271 Hz), 123.5, 119.8, 61.96, 54.16, 46.91, 41.50, 28.85, 14.38, 9.60; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 154.6, 139.3, 138.9, 126.3, 124.3; CH carbons δ 125.7, 123.5, 119.8, 54.16, 46.91; CH₂ carbons δ 61.96, 41.50, 28.85; CH₃ carbons δ 14.38, 9.60; IR (drifts) 3350 (s),

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-16-

3293 (m), 2972 (s), 1697 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 358 (M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100); Anal. Calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂F₃: C, 56.96; H, 6.06; N, 8.86. Found: C, 56.86; H, 6.28; N, 8.82.

Example 6

- 5 (-) (2R, 4S)-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt
- A one liter flask under nitrogen atmosphere was charged with cis-4-benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (24.0 g, 75.9 mmol, 1.0 equiv) and (-) dibenzoyl-L-tartaric acid (anhydrous) (27.19 g, 75.9 mmol, 1.0 equiv). 300 mL of approximately 97% ethanol (prepared by adding 10.5 mL H₂O to 500 mL absolute ethanol, mixing, and measuring out 300 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 18 h, then filtered. The solids were washed 1 x 48 mL approximately 97% ethanol, and dried to give (-) (2R, 4S)-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt as a white crystalline solid (14.77 g, 39%): mp 189.5-191.5 °C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.62 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.3 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 4.1 (m, 4H), 5.63 (s, 1H, methine proton in DBTA), 7.47 (m, 2H, DBTA aromatic H's), 7.6 (m, 3H, DBTA aromatic H's), 7.68 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.2 (br s, NH₃⁺, did not integrate); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 169.85, 165.53, 154.10, 140.14, 134.59, 133.51, 130.74, 129.69, 128.98, 126.74, 124.82 (q, J=31.7 Hz), 124.69 (q, J=27.1 Hz), 124.50, 120.90, 74.49, 62.14, 53.51, 45.94, 38.81, 28.23, 14.63, 9.58; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 169.85, 165.53, 154.10, 140.14, 134.59, 130.74, 124.82, 124.69; CH carbons δ 133.51, 129.69, 128.98, 126.74, 124.50, 120.90, 74.49, 53.51, 45.94; CH₂ carbons δ 62.14, 38.81, 28.23; CH₃ carbons δ 14.63, 9.58; IR (drifts) 3278 (m), 2400-3100 (broad), 1703 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 358 (M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100); Anal. Calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂F₃·C₈H₇O₄: C, 58.18; H, 5.29; N, 5.65. Found: C, 57.99; H, 5.15; N, 5.64; Chiral HPLC: mobile phase 950:50:2 n-hexane:2-propanol:HOAc, flow rate 1.50 mL/min, column temp 40°C, chiralpak™ AD 4.6 x 250 mm, sample concentration approximately 0.5 mg/mL in approximately 1:1 n-hexane:2-propanol. Authentic racemate shows retention times of 7.5 min and 10.0 min. (-) (2R, 4S)-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt: 10.0 min,

88.9%, 7.5 min <<1%, 2.0 min (solvent front) 11.1%; $[\alpha]_D = -153$ (c=1.07, CH₃OH).

Example 7

(-)-(2R, 4S)-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester tosylate salt

- 5 (-)-(2R, 4S)-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt (13.0 g, 26.2 mmol, 1.0 equiv) was suspended in 1,2-dichloroethane (260 mL) in a 500 mL separatory funnel. The mixture was washed 1 x 65 mL 1N NaOH, 1 x 65 mL brine, and dried (MgSO₄). The mixture was filtered, concentrated to approximately 80 mL, and
- 10 transferred to a 250 mL three neck flask. 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (4.53 mL, 27.5 mmol, 1.05 equiv) was added, and the mixture stirred 1 h at room temperature under nitrogen atmosphere. Sodium triacetoxyborohydride (11.1 g, 52.4 mmol, 2.0 equiv) was added in one portion, and the white slurry was stirred 18 h. 50 mL 1,2-dichloroethane and 50 mL 2N NaOH were added, and the aqueous layer
- 15 extracted 2 x 50 mL 1,2-dichloroethane. The combined organic extracts were washed 1 x 31 mL 1N HCl, 1 x 50 mL saturated aq. NaHCO₃, 1 x 50 mL brine, and dried (Na₂SO₄). The mixture was filtered and concentrated to a clear oil. The oil was dissolved in methanol (71 mL). *p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (5.23 g, 27.5 mmol, 1.05 equiv) was added. After 5 min, 284 mL isopropyl ether was added. The
- 20 solution was concentrated to approximately 35 mL, transferred to a 500 mL three neck flask (mech. stirrer), and diluted with 284 mL isopropyl ether. A thick white slurry formed in 10 minutes. After stirring 3 h, the slurry was filtered and the cake washed 2 x 70 mL isopropyl ether. After drying, (-)-(2R, 4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-
- 25 carboxylic acid ethyl ester tosylate salt was isolated as a white powder (16.18 g, 86% overall): mp 191-192°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.78 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.5 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.42 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.7 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 9.58 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H); ¹³C NMR
- 30 (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 154.00, 145.46, 140.21, 138.39, 135.33, 132.51, 131.62, 130.79 (q, J=33.2 Hz), 128.49, 127.40, 125.82, 125.36, 124.99 (q, J=31.7 Hz), 124.59 (q, J=27.1 Hz), 123.69 (q, J=27.3 Hz), 123.44, 120.33, 62.32, 53.99, 53.79, 47.98, 33.30, 28.61, 21.13, 14.63, 9.58; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 154.00, 145.46, 140.21, 138.39, 135.33, 130.79, 124.99, 123.69; CH carbons

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-18-

δ 132.51, 131.62, 128.49, 127.40, 125.82, 125.36, 123.44, 120.33, 53.99, 53.79; CH_2 carbons δ 62.32, 47.98, 33.30, 28.61; CH_3 carbons δ 21.13, 14.63, 9.58; IR (drifts) 2300-3100 (broad), 2974 (m), 2731 (m), 2620 (m), 2455 (m), 1714 (s), 1621 (m), 1283 (vs), 1169 (vs), 1126 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 584 ($\text{M}^+ + \text{CH}_3\text{CN}^+$, 100), 543 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$, 80); Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_6$: C, 52.11; H, 4.37; N, 3.92. Found: C, 52.15; H, 4.22; N, 3.69; $[\alpha]_D = -77.9$ ($c = 1.05$, CH_3OH).

Example 8

(-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono ethanolate
 10 Na_2CO_3 (s) (6.75 g, 63.7 mmol, 3.5 equiv) was added to a room temperature solution of (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester tosylate salt (13.0 g, 18.2 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (130 mL). Methyl chloroformate (3.51 mL, 45.5 mmol, 2.5 equiv) was added neat, dropwise over 2 min. After 24 h, the mixture was
 15 concentrated to 65 mL, diluted with 260 mL ethyl acetate, and transferred to a separatory funnel. The mixture was washed 1 x 90 mL 1N HCl (CO_2 evolution), 1 x 90 mL saturated aq. NaHCO_3 , 1 x 90 mL brine, and dried (MgSO_4). Filtration and concentration of filtrate afforded a clear oil, which was costripped 3 x 33 mL 2B ethanol. The oil was dissolved in 33 mL 2B ethanol and seeded with a few milligrams
 20 of (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono ethanolate. After stirring 18 h at room temperature, the slurry was filtered and dried to give (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono
 25 ethanolate as a white crystalline powder (8.66 g, 74%): mp 54-58 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55°C) δ 0.73 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.20 (t, EtOH), 1.27 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.42 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 3.67 (q, EtOH), 3.79 (s, 3H), 4.2 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 5.2 (br s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.73 (s, 2H), 7.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 157.74, 154.37, 141.73, 140.05, 133.83, 132.14 (q, J=33 Hz), 126.94, 124.49, 123.96 (q, J=273 Hz),
 30 123.13 (q, J=273 Hz), 121.31, 119.17, 62.29, 58.28, 54.42, 53.71, 53.08, 46.67, 37.01, 29.02, 18.29, 14.32, 9.22, (note: the fourth quartet appears to be buried under the δ 126.94 peak, with J approximately 32 Hz); DEPT spectrum: quaternary carbons

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-19-

δ 157.74, 154.37, 141.73, 140.05, 133.83, 132.14, 123.96, 123.13; CH carbons δ 126.94, 124.49, 121.31, 119.17, 54.42, 53.08; CH₂ carbons δ 62.29, 58.28, 46.67, 37.01, 29.02; CH₃ carbons δ 53.71, 18.29, 14.32, 9.22; IR (drifts) 3489 (s), 2974 (s), 2884 (m), 1701 (vs), 1280 (vs), 1131 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 601 (M+H⁺, 100); Anal. Calcd for C₂₈H₂₅N₂O₄F₉.C₂H₆O: C, 52.01; H, 4.83; N, 4.33. Found: C, 51.84; H, 4.54; N, 4.33; chiral HPLC: mobile phase 950:50:2 n-hexane:2-propanol:HOAc, flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, chiralpak AD 4.6 x 250 mm, column temp 40°C, sample concentration approximately 0.5 mg/mL in 90:10 n-hexane:2-propanol, authentic racemate retention times 3.6 and 4.6 min. (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono ethanolate shows 4.6 min, 99.1% and 3.6 min, not detected; $[\alpha]_D = -93.3$ (c = 1.08, CH₃OH).

Example 9

Anhydrous, (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.
 A 2.6g portion of 4(S)-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2(R)-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (a mixture of predominantly amorphous material with traces of ethanolate crystalline form; the title compound was also prepared in an analogous manner starting from pure amorphous or pure ethanolate material) was charged to 13 milliliters of hexanes and heated to effect a solution at about 60°C. The heat was removed and the reaction was allowed to cool to ambient over a one hour period. The reaction was seeded with anhydrous (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and granulated for eighteen hours under ambient conditions. Alternately, the anhydrous crystals may be prepared from hexanes without seeding. The product was collected by filtration and air dried. The isolated product X-ray pattern matched the calculated powder pattern.
 Density: 1.406
 Crystal System: Trigonal
 Microscopy: Well formed rods and equant (fractured rods) crystals demonstrating high birefringence when viewed across the C axis. Being in the Trigonal crystal

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-20-

system the crystals do not demonstrate birefringence when viewed down the C axis.

The crystals demonstrate a cleavage plane perpendicular to the C axis.

Fusion Microscopy: In Type A oil—dissolution at 50°C.

Dry—clear melt at 86°C.

5 NMR: No trace of ethanolate

Degree of crystallinity: Highly crystalline

Hygroscopicity: Non-hygroscopic at 100% relative humidity over 48 hours.

Appearance: Free flowing white powder.

Example 10

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

4.0 grams of (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 3.5 ml ethanol and sonicated for two minutes to complete dissolution. A white solid formed to which 10 ml ethanol was added and stirred at ambient temperature overnight. A white powder was filtered and collected on 0.22 µm LS filter paper followed by washing with about 15 ml. ethanol. The isolated product X-ray pattern matched the calculated powder pattern.

20 Density: 1.402

Crystal System: orthorhombic

Microscopy: crystalline needles with moderate birefringence.

Fusion Microscopy: In Type A oil—melt and dissolution at 43°C with loss of water

Dry—clear melt at 43°C

25 NMR: shows ethanol of solvation

Degree of crystallinity: highly crystalline

Hygroscopicity: non-hygroscopic

Appearance: free-flowing white powder

Example 11

30 Anhydrous (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.

A crude solution of approximately 42 g of (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-21-

carboxylic acid ethyl ester in 500 ml of ethyl acetate (obtained via the process described in Example 8) was concentrated under vacuum to a volume of 100-135 ml. The remaining ethyl acetate was displaced with 3 X 220 ml 2B EtOH to a final volume of 100-135 ml. This solution was seeded with a crystal of anhydrous (-)-(2R,4S)-4-
 5 [(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester. After stirring 18 hr at room temperature the slurry was filtered and vacuum dried to give 19.81 g of anhydrous (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester. The melting
 10 point behaviour was the same as the material prepared via Example 9 confirming the anhydrous nature of the material.

Atorvastatin or its cyclized lactone form may readily be prepared as described in U.S. Patent No. 4,681,892, which is incorporated herein by reference. The hemicalcium salt of atorvastatin, which is currently sold as Lipitor®, may readily be
 15 prepared as described in U.S. Patent No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference.

The hydroxylated derivatives (metabolites) of atorvastatin (or the cyclized lactone form or pharmaceutically acceptable salts thereof) may be prepared as described in U.S. pat. No. 5,385,929. The ortho, meta and para hydroxy derivatives
 20 are encompassed herein:

(2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

(2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N-(3-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide; and

25 (2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

The expression "pharmaceutically acceptable salts" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable cationic salts. The expression "pharmaceutically-acceptable cationic salts" is
 30 intended to define but is not limited to such salts as the alkali metal salts, (e.g. sodium and potassium), alkaline earth metal salts (e.g. calcium and magnesium), aluminum salts, ammonium salts, and salts with organic amines such as benzathine (N,N-dibenzylethylenediamine), choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine),

diethylamine, piperazine, tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) and procaine. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to define but is not limited to such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, acetate, succinate, citrate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts.

Other pharmaceutically-acceptable cationic salts of atorvastatin may be readily prepared by reacting the free acid form of atorvastatin with an appropriate base, usually one equivalent, in a co-solvent. Typical bases are sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride, potassium methoxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, benzathine, choline, diethanolamine, piperazine and tromethamine. The salt is isolated by concentration to dryness or by addition of a non-solvent. In many cases, salts are preferably prepared by mixing a solution of the acid with a solution of a different salt of the cation (e.g., sodium or potassium ethylhexanoate, magnesium oleate) and employing a solvent (e.g., ethyl acetate) from which the desired cationic salt precipitates. The salts may also be isolated by concentrating the reaction solution and/or by adding a non-solvent.

The acid addition salts of atorvastatin may be readily prepared by reacting the free base form of atorvastatin with the appropriate acid. When the salt is of a monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However when such salts as the sulfate, the hemisuccinate, the hydrogen phosphate or the phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free base and the acid are usually combined in a co-solvent from which the desired salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

In addition, [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester can exist as a monoethanolate and an anhydrous form as described in provisional U.S. application serial no. 60/167,967 and such forms are within the scope of the invention.

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-23-

Atorvastatin, or the cyclized lactone form the ortho, meta and para hydroxy derivatives of said compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof may occur as hydrates or solvates. Said hydrates and solvates are also within the scope of the invention.

5 The pharmaceutical combinations and methods of this invention are all adapted to therapeutic use as agents in the treatment of atherosclerosis, angina pectoris, and a condition characterized by the presence of both low HDL levels and hyperlipidemia in mammals, particularly humans. Further, since these diseases and conditions are closely related to the development of cardiac disease and adverse
10 cardiac conditions, these combinations and methods, by virtue of their action as antiatherosclerotics, antianginals and antihyperlipidemics, are useful in the management of cardiac risk as well as mixed lipid disorders, such as those seen in diabetes and other metabolic syndromes.

The utility of the compounds of the present invention as medical agents in the
15 treatment of atherosclerosis in mammals (e.g. humans) is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and the clinical protocol described below:

In the following protocols reference to a CETP inhibitor X is to [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.
20

Atherosclerosis Protocol

This study is a prospective randomized evaluation of the effect of a combination of CETP inhibitor X and atorvastatin (or its metabolites) on the progression/regression of atherosclerotic disease. The study is used to show that a
25 combination of CETP inhibitor X and atorvastatin (or its metabolites) are effective in slowing or arresting the progression or causing regression of existing atherosclerotic disease as evidenced by changes in plaque and/or lumen parameters via various imaging techniques, coronary angiography or carotid ultrasound, in subjects with or without established disease.

30 This study is an imaging documentation of atherosclerotic disease carried out as a double-blind trial of a minimum of about 500 subjects and preferably of about 780 to about 1200 subjects. It is especially preferred to study about 1200 subjects in this study. Subjects are admitted into the study after satisfying certain entry criteria set forth below.

Entry criteria: Subjects accepted for entry into this trial must satisfy certain criteria. Thus the subject must be an adult, either male or female, aged 18-80 years of age in whom cardiovascular imaging is clinically indicated. Subjects will have evidence of atherosclerotic disease that is judged not likely to require intervention over the next 3 years. It is required that the vessels undergoing analysis have not been interfered with. Since percutaneous transluminal cardiac angioplasty (PTCA) interferes with segments by the insertion of a balloon catheter, non-PTCA segments are required for analysis. It is also required that the vessels to be analyzed have not suffered a thrombotic event, such as a myocardial infarct (MI). Thus the requirement for non-MI vessels. Potential areas to be analyzed include: left main, proximal, mid and distal left anterior descending, first and second diagonal branch, proximal and distal left circumflex, first or largest space obtuse marginal, proximal, mid and distal right coronary artery.

Generally, due to the number of patients and the physical limitations of any one facility, the study is carried out at multiple sites. At entry into the study, subjects undergo quantitative coronary as well as carotid artery and/or peripheral vessel imaging at designated testing centers. This establishes baselines for each subject. Once admitted into the test, subjects are randomized to receive either CETP inhibitor X (10 -100 mgs) with atorvastatin calcium (10 - 80 mgs) or its metabolites (.02 mg/kg-200 mg/kg), each one separately, and/or neither. All doses set forth in this protocol are per day doses. The amount of CETP inhibitor X or atorvastatin (or its metabolites) may be varied as required.

The subjects are monitored for a one to three year period, generally three years being preferred. Imaging assessment of vessels that does not require an invasive procedure are performed at regular intervals throughout the study.

Generally, six month intervals are suitable. Typically this assessment is performed using B-mode ultrasound and/or equivalent equipment. However, a person skilled in the art may use other methods of performing this assessment. Invasive imaging is performed at the conclusion of the one to three year treatment period. The baseline and post-treatment images are evaluated for new lesions or progression of existing atherosclerotic lesions.

The primary objective of this study is to show that the combination of CETP inhibitor X and atorvastatin (or metabolites thereof) or pharmaceutically acceptable salts thereof reduces the progression of atherosclerotic lesions as measured by

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-25-

quantitative coronary angiography (QCA) or CBCT, or IVVS in subjects with clinical coronary artery disease. These techniques measure the amount of atherosclerosis in a vessel.

5 The primary endpoint of the study is the change in atherosclerotic burden of the affected vessel. Using QCA as an example, the diameter of an arterial segment is measured at various portions along the length of that segment. The average diameter of that segment is then determined. After the average segment diameter of many segments has been determined, the average of all segment averages is determined to arrive at the average mean segment diameter. The mean segment
10 diameter of subjects taking atorvastatin (or its metabolites) or pharmaceutically acceptable salts thereof and the CETP inhibitor X will decline more slowly, will be halted completely, or there will be an increase in the mean segment diameter. These results represent slowed progression of atherosclerosis, halted progression of atherosclerosis and regression of atherosclerosis, respectively.

15 The secondary objective of this study is to show that the combination of the CETP inhibitor X and atorvastatin (or its metabolites) or a pharmaceutically salt thereof reduces the rate of progression of atherosclerosis in other arteries. For example, using carotid arteries as an example, as measured by the slope of the maximum intimal-medial thickness measurements averaged over 12 separate wall
20 segments (Mean Max) as a function of time, more than does the CETP inhibitor X or atorvastatin (or its metabolites) or pharmaceutically acceptable salt thereof, alone. The intimal-medial thickness of subjects taking atorvastatin (or its metabolites) or pharmaceutically acceptable salt thereof and the CETP inhibitor X will increase more slowly, will cease to increase or will decrease. These results represent slowed
25 progression of atherosclerosis, halted progression of atherosclerosis and regression of atherosclerosis, respectively.

The utility of the compounds of the present invention as medical agents in the treatment of angina pectoris in mammals (e.g., humans) is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and the clinical
30 protocol described below:

Angina Protocol

This study is a double blind, parallel arm, randomized study to show the effectiveness of the CETP inhibitor X and atorvastatin (or its metabolites) or

pharmaceutically acceptable salts thereof given in combination in the treatment of symptomatic angina.

- Entry criteria: Subjects are males or females between 18 and 80 years of age with a history of typical chest pain associated with one of the following objective
- 5 evidences of cardiac ischemia: (1) stress test segment elevation of about one millimeter or more from the ECG; (2) positive treadmill stress test; (3) new wall motion abnormality on ultrasound; or (4) coronary angiogram with a significant qualifying stenosis. Generally a stenosis of about 30-50% is considered to be significant.
- 10 Each subject is evaluated for about ten to thirty-two weeks. At least ten weeks are generally required to complete the study. Sufficient subjects are used in this screen to ensure that about 200 to 800 subjects and preferably about 400 subject are evaluated to complete the study. Subjects are screened for compliance with the entry criteria, set forth below, during a four week run in phase. After the screening
- 15 criteria are met, subjects are washed out from their current anti-anginal medication and stabilized on a long acting nitrate such as, for example, nitroglycerin, isosorbide-5-mononitrate or isosorbide dinitrate. The term "washed out", when used in connection with this screen, means the withdrawal of current anti-anginal medication so that substantially all of said medication is eliminated from the body of the subject.
- 20 A period of eight weeks is preferably allowed for both the wash out period and for the establishment of the subject on stable doses of said nitrate. Subjects having one or two attacks of angina per week while on stable doses of long acting nitrate are generally permitted to skip the wash out phase. After subjects are stabilized on nitrates, the subjects enter the randomization phase provided the subjects continue to
- 25 have either one or two angina attacks per week. In the randomization phase, the subjects are randomly placed into one of the four arms of the study set forth below. After completing the wash out phase, subjects in compliance with the entry criteria undergo twenty four hour ambulatory electrocardiogram (ECG) such as Holter monitoring, exercise stress testing such as a treadmill and evaluation of myocardial
- 30 perfusion using PET (photon emission tomography) scanning to establish a baseline for each subject. When conducting a stress test, the speed of the treadmill and the gradient of the treadmill can be controlled by a technician. The speed of the treadmill and the angle of the gradient are generally increased during the test. The time

intervals between each speed and gradient increase is generally determined using a modified Bruce Protocol.

After the baseline investigations have been completed, subjects are initiated on one of the following four arms of the study: (1) placebo; (2) atorvastatin calcium (about 2.5 mg to about 160 mg) or its metabolites (.02 mg/kg-200 mg/kg) ; (3) CETP inhibitor X (about 10 mg to about 120 mg); or (4) a combination of the above doses of CETP inhibitor X and atorvastatin calcium (or its metabolites) together. The subjects are then monitored for two to twenty-four weeks.

After the monitoring period has ended, subjects will undergo the following investigations: (1) twenty four hour ambulatory ECG, such as Holter monitoring; (2) exercise stress testing (e.g. treadmill using said modified Bruce Protocol); and (3) evaluation of myocardial perfusion using PET scanning. Patients keep a diary of painful ischemic events and nitroglycerine consumption. It is generally desirable to have an accurate record of the number of anginal attacks suffered by the patient during the duration of the test. Since a patient generally takes nitroglycerin to ease the pain of an anginal attack, the number of times that the patient administers nitroglycerine provides a reasonably accurate record of the number of anginal attacks.

To demonstrate the effectiveness of the compound combination of this invention, and to determine the dosage amounts of the compound combination of this invention, the person conducting the test will evaluate the subject using the tests described. Successful treatment will yield fewer instances of ischemic events as detected by ECG, will allow the subject to exercise longer or at a higher intensity level on the treadmill, or to exercise without pain on the treadmill, or will yield better perfusion or fewer perfusion defects on photoemission tomography (PET).

The utility of the compounds of the present invention as medical agents in the treatment of lipid abnormalities in mammals (e.g., humans) suffering from a combination of low HDL-C and high LDL-C is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and the clinical protocol described below:

Dyslipidemia Protocol

This study is a double blind, parallel arm, randomized study to show the effectiveness of CETP inhibitor X and atorvastatin calcium (or its metabolites) or pharmaceutically acceptable salts thereof given in combination in controlling both low

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-28-

HDL-C and high LDL-C in subjects who have mild, moderate, or severe levels of these lipid abnormalities.

Each subject is evaluated for 10 to 20 weeks and preferably for 14 weeks.

Sufficient subjects are used in this screen to ensure that about 400 to 800 subjects

5 are evaluated to complete the study.

Entry criteria: Subjects are male or female adults between 18 and 80 years of age having both low HDL-C and high LDL-C. The presence of these abnormalities is evidenced by evaluation of the low density lipoprotein (LDL) level of the subject relative to certain positive risk factors and evaluation of their HDL-C levels. If the subject has no coronary heart disease (CHD) and has less than two positive risk factors, then the subject is considered to have high LDL if the LDL of the subject is greater than or equal to 190 mg/dl. If the subject has no CHD and has two or more positive risk factors, then the subject is considered to have hyperlipidemia if the LDL of the subject is greater than or equal to 160 mg/dl. If the subject has CHD, then the subject is considered to have hyperlipidemia if the LDL of the subject is greater than or equal to 130.

Positive risk factors include (1) male over 45, (2) female over 55 wherein said female is not undergoing hormone replacement therapy (HRT), (3) family history of premature cardiovascular disease, (4) the subject is a current smoker, (5) the subject has diabetes, (6) an HDL of less than 35, and (7) the subject has hypertension. An HDL of greater than 60 is considered a negative risk factor and will offset one of the above mentioned positive risk factors.

The presence of low HDL is evidenced by a level less than 35 mg/dl.

Subjects are screened for compliance with the entry criteria set forth above.

25 After all screening criteria are met, subjects are washed out from their current lipid lowering medication and are placed on the NCEP ATP II Step 1 diet. The NCEP ATP II (adult treatment panel, 2nd revision) Step 1 diet sets forth the amount of saturated and unsaturated fat which can be consumed as a proportion of the total caloric intake. The term "washed out" where used in connection with this screen, means the withdrawal of current lipid lowering medication so that substantially all of said medication is eliminated from the body of the subject. Newly diagnosed subjects generally remain untreated until the test begins. These subjects are also placed on the NCEP Step 1 diet. After the four week wash out and diet stabilization period, subjects undergo the following baseline investigations: (1) medical history and (2)

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-29-

fasting lipid screen. The fasting lipid screen determines baseline lipid levels in the fasting state of a subject. Generally, the subject abstains from food for twelve hours, at which time lipid levels are measured.

After the baseline investigations are performed subjects are started on one of the following: (1) a fixed dose of CETP inhibitor X, generally about 10 to 120 mg; (2) a fixed dose of atorvastatin calcium, generally about 10 to 80 mg or its metabolites (.02 mg/kg-200 mg/kg); or (3) a combination of the above doses of CETP inhibitor X and atorvastatin calcium (or its metabolites) together. Subjects remain on these doses for a minimum of six weeks, and generally for no more than eight weeks. The subjects return to the testing center at the conclusion of the six to eight weeks so that the baseline evaluations can be repeated. The lipid screen measures the total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, apoB, VLDL (very low density lipoprotein) and other components of the lipid profile of the subject. Improvements in the values obtained after treatment relative to pretreatment values indicate the utility of the compound combination.

The utility of the compounds of the present invention as medical agents in the management of cardiac risk in mammals (e.g., humans) at risk for an adverse cardiac event is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and the clinical protocol described below:

Risk of Future Cardiovascular Events

This study is a double blind, parallel arm, randomized study to show the effectiveness of the CETP inhibitor X and atorvastatin (and its metabolites) or pharmaceutically acceptable salts thereof given in combination in reducing the overall calculated risk of future events in subjects who are at risk for having future cardiovascular events. This risk is calculated by using the Framingham Risk Equation. A subject is considered to be at risk of having a future cardiovascular event if that subject is more than one standard deviation above the mean as calculated by the Framingham Risk Equation. The study is used to evaluate the efficacy of a fixed combination of the CETP inhibitor X and atorvastatin (or its metabolites) in controlling cardiovascular risk by controlling both low HDL and high LDL in patients who have both mild to moderate abnormalities in these lipids.

Each subject is evaluated for 10 to 20 weeks and preferably for 14 weeks. Sufficient subjects are recruited to ensure that about 400 to 800 subjects are evaluated to complete the study.

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-30-

Entry criteria: Subjects included in the study are male or female adult subjects between 18 and 80 years of age with a baseline five year risk which risk is above the median for said subject's age and sex, as defined by the Framingham Heart Study, which is an ongoing prospective study of adult men and women showing that certain risk factors can be used to predict the development of coronary heart disease. The age, sex, systolic and diastolic blood pressure, smoking habit, presence or absence of carbohydrate intolerance, presence or absence of left ventricular hypertrophy, serum cholesterol and high density lipoprotein (HDL) of more than one standard deviation above the norm for the Framingham Population are all evaluated in determining whether a patient is at risk for adverse cardiac event. The values for the risk factors are inserted into the Framingham Risk equation and calculated to determine whether a subject is at risk for a future cardiovascular event.

Subjects are screened for compliance with the entry criteria set forth above. After all screening criteria are met, patients are washed out from their current lipid lowering medication and any other medication which will impact the results of the screen. The patients are then placed on the NCEP ATP II Step 1 diet, as described above. Newly diagnosed subjects generally remain untreated until the test begins. These subjects are also placed on the NCEP ATP II Step 1 diet. After the four week wash out and diet stabilization period, subjects undergo the following baseline investigations: (1) blood pressure; (2) fasting; (3) lipid screen; (4) glucose tolerance test; (5) ECG; and (6) cardiac ultrasound. These tests are carried out using standard procedures well known to persons skilled in the art. The ECG and the cardiac ultrasound are generally used to measure the presence or absence of left ventricular hypertrophy.

After the baseline investigations are performed patients will be started on one of the following: (1) a fixed dose of CETP inhibitor X (about 10 - 120 mg); (2) a fixed dose of atorvastatin (about 10 to 80 mg) or its metabolites (.02 mg/kg-200 mg/kg); or (3) the combination of the above doses of CETP inhibitor X and atorvastatin (or its metabolites). Patients are kept on these doses and are asked to return in six to eight weeks so that the baseline evaluations can be repeated. At this time the new values are entered into the Framingham Risk equation to determine whether the subject has a lower, greater or no change in the risk of future cardiovascular event. The above assays demonstrating the effectiveness of [2R, 4S]4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-

carboxylic acid ethyl ester and atorvastatin or hydroxy derivatives thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof in the prevention and/or treatment of angina pectoris, atherosclerosis, low HDL and high LDL together, and the management of cardiac risk, also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared between themselves and with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the prevention and/or treatment of such diseases.

In general, [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester is administered in a dosage in the range of about 0.1 to about 10 mg/kg/day preferably about 0.5 to about 5 mg/kg/day.

In general atorvastatin or the cyclized lactone form or its pharmaceutically acceptable salts, is administered in a dosage of about 2.5 mg/day to about 160 mg/day. Preferably, atorvastatin calcium is administered in a dosage of about 10 mg/day to about 80 mg/day. Typically the hydroxy metabolites of these compounds are administered in a dosage of about .02 mg/kg/day-200 mg/kg/day. These dosages being based on an average human subject having a weight of about 65 to about 70 kg.

The compounds of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered either individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high

molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

The combination of this invention may also be administered in a controlled release formulation such as a slow release or a fast release formulation. Such controlled release dosage formulations of the combination of this invention may be prepared using methods well known to those skilled in the art. The method of preferred administration will be determined by the attendant physician or other person skilled in the art after an evaluation of the subject's condition and requirements. The generally preferred formulation of atorvastatin is Lipitor®. For [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester a generally preferred formulation is a dosage unit form in a capsule, for example a gel capsule, it may contain, in addition to or instead of materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty glyceride or mixtures of fatty glycerides, such as olive oil, or Miglyol TM or Capmul TM glycerides. Dosage forms may also include oral suspensions.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Pharmaceutical compositions according to the invention may contain 0.1%-95% of the compound(s) of this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-33-

compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the condition or disease of the subject being treated.

Since the present invention relates to the treatment of diseases and conditions with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit includes two separate pharmaceutical compositions: [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and atorvastatin (or its metabolites) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The kit includes means for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, however, the separate compositions may also be contained within a single, undivided container. Typically the kit includes directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

It should be understood that the invention is not limited to the particular embodiments described herein, but that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of this novel concept as defined by the following claims.

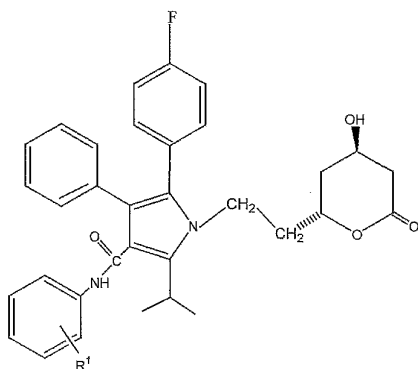
WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-34-

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising:
- a. [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-
- 5 2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;
- b. a compound of the Formula I



Formula I

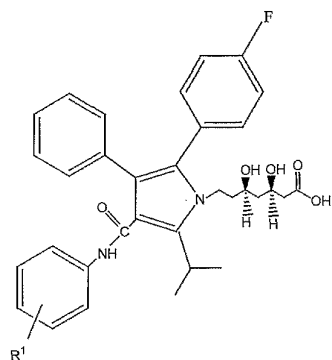
10

or, the open chain Formula IA

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-35-



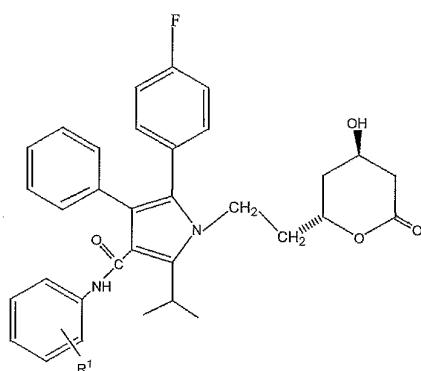
Formula IA

- wherein R¹ is hydrogen or hydroxy or the pharmaceutically acceptable salts thereof; and
- c. a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.
 2. A pharmaceutical composition as recited in claim 1 wherein R¹ is hydrogen or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
 3. A pharmaceutical composition as recited in claim 2 comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.
 4. A pharmaceutical composition as recited in claim 1 wherein R¹ is 2-hydroxy or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
 5. A method for treating a mammal in need of therapeutic treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of:
 - a a first compound, said first compound being [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester; and
 - b. a second compound, said second compound being a compound having the Formula I

WO 02/13797

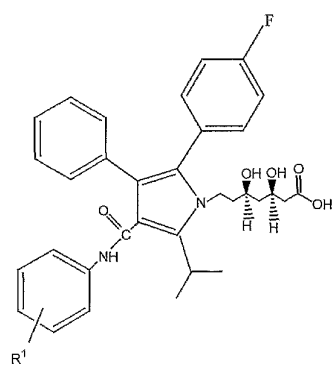
PCT/IB01/01309

-36-



Formula I

or, the open chain Formula IA



Formula IA

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-37-

wherein R¹ is hydrogen or hydroxy or the pharmaceutically acceptable salts thereof ; and

wherein said first compound and said second compound are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable carrier,

5 vehicle or diluent.

6. A method of treating a mammal as recited in claim 5 wherein R¹ is hydrogen or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A method of treating a mammal as recited in claim 6 comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

10 8. A method of treating a mammal as recited in claim 5 wherein R¹ is 2-hydroxy or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method of treating a mammal as recited in claim 5 wherein atherosclerosis is prevented or treated.

10. A method of treating a mammal as recited in claim 5 wherein the progression of atherosclerotic plaques is slowed.

15 11. A method of treating a mammal as recited in claim 10 wherein the treatment of atherosclerosis causes the regression of atherosclerotic plaques.

12. A method of treating a mammal as recited in claim 5 wherein the therapeutic treatment comprises HDL elevation treatment and antihyperlipidemic treatment.

20 13. A method of treating a mammal as recited in claim 5 wherein angina is prevented.

14. A method of treating a mammal as recited in claim 5 wherein the therapeutic treatment comprises cardiac risk management.

15. A kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising:

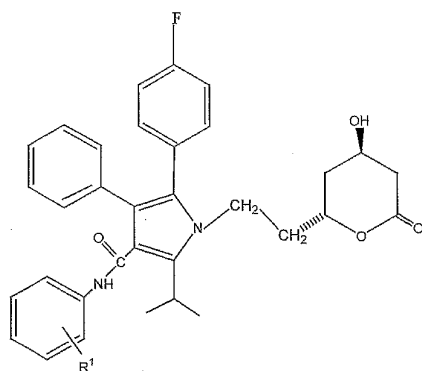
a. [2R, 4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. a compound having the Formula I

WO 02/13797

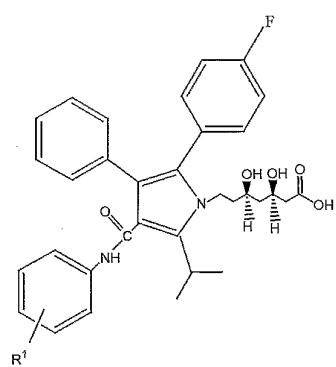
-38-

PCT/IB01/01309



Formula I

or, the open chain Formula IA



Formula IA

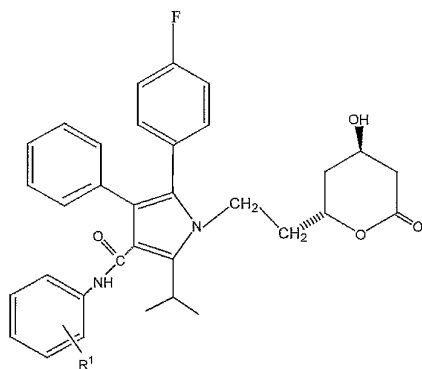
WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-39-

wherein R^1 is hydrogen or hydroxy or the pharmaceutically acceptable salts thereof
and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

- 5 c. means for containing said first and second dosage forms.
16. A kit as recited in claim 15 wherein R^1 is hydrogen or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
17. A kit as recited in claim 16 comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.
18. A kit as recited in claim 15 wherein R^1 is 2-hydroxy or a pharmaceutically
10 acceptable salt thereof.
19. A first pharmaceutical composition for use with a second pharmaceutical composition for achieving a therapeutic effect in a mammal, which effect is greater than the individual therapeutic effects achieved by administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical
15 compositions comprises an amount of a Formula I or IA compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof having the Formula I



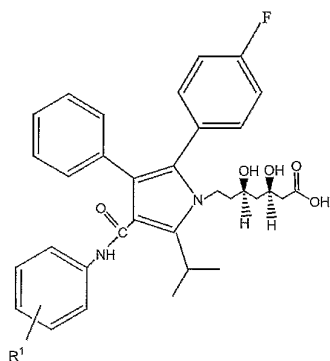
Formula I

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-40-

or, the open chain Formula IA



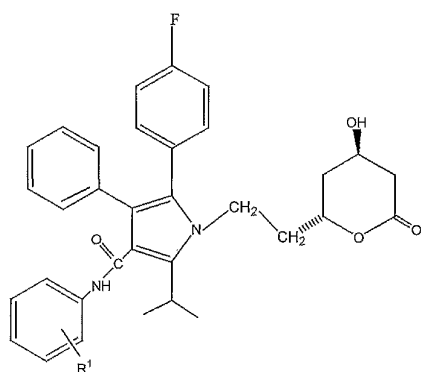
Formula IA

- 5 wherein R¹ is hydrogen or hydroxy and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent, said first pharmaceutical composition comprising of [2R, 4S]4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.
- 10 20. A first pharmaceutical composition for use with a second pharmaceutical composition for achieving a therapeutic effect in a mammal, which effect is greater than the individual therapeutic effects achieved by administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-
- 15 carboxylic acid ethyl ester and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent, said first pharmaceutical composition comprising an amount of a compound having the Formula I

WO 02/13797

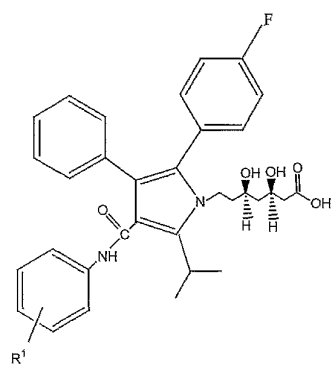
PCT/IB01/01309

-41-



Formula I

or, the open chain Formula IA



Formula IA

WO 02/13797

PCT/IB01/01309

-42-

wherein R¹ is hydrogen or hydroxy or the pharmaceutically acceptable salts thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/013797 A3(51) International Patent Classification: **A61K 31/47**,
A61P 9/00, 3/00, A61K 31/40 // (A61K 31/47, 31/40)CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, IIR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(21) International Application Number: PCT/IB01/01309

(22) International Filing Date: 23 July 2001 (23.07.2001)

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD,
TG).

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/225,238 15 August 2000 (15.08.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER
PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).**Published:***with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments*

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **SHEAR, Charles,
Lester** [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).(88) Date of publication of the international search report:
13 March 2003(74) Agents: **LUMB, J., Trevor** et al.; Pfizer Inc., 235 East
42nd Street, New York, NY 10017 (US).*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*(81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

WO 02/013797 A3

(54) Title: THERAPEUTIC COMBINATION OF A CETP INHIBITOR AND ATORVASTATIN

(57) Abstract: Pharmaceutical combinations of a CETP inhibitor and atorvastatin or hydroxy metabolites thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, methods of using such combination and kits containing such combinations for the treatment of atherosclerosis, angina, elevated cholesterol and low HDL levels and for the management of cardiac risk.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 01/01309
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/47 A61P9/00 A61P3/00 A61K31/40 //(A61K31/47, 31:40) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 17164 A (WESTER RONALD THURE ; PFIZER PROD INC (US); DENINNO MICHAEL PAUL (U) 30 March 2000 (2000-03-30) page 9, line 25,26; claims 27,40,41,43,44,46,47 page 29, line 21 -page 30, line 2; claims 6,20; examples 7F,120	1,2,5,6, 9-16,19, 20
E	WO 01 96311 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; CHEN BANG CHI (US); ROBL JEFFREY A (US);) 20 December 2001 (2001-12-20) page 33, line 12-20 page 39, line 29-35; claims 10,11,15,16 page 35, line 20 -/-	1,2,5,6, 9-16,19, 20
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 November 2002		Date of mailing of the international search report 27/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gonzalez Ramon, N

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 01/01309
G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y, P	BEST J.D. ET AL: "Novel agents for managing dyslipidaemia" EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS, vol. 10, no. 11, 2001, pages 1901-1911, XP008010536 abstract page 1907, column 2	1-20
Y	WO 00 38722 A (GLENN KEVIN C ;SEARLE & CO (US); SIKORSKI JAMES A (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) page 5, line 25 -page 6, line 2 page 7, line 10-15; claims 1,7,8; table 3	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/IB 01/01309
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☒ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 5-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 01/01309

137,12 02,0803

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0017164	A	30-03-2000	AU 752566 B2	19-09-2002
			AU 5440199 A	10-04-2000
			BG 105428 A	31-01-2002
			BR 9913810 A	19-06-2001
			CA 2344350 A1	30-03-2000
			CN 1318058 T	17-10-2001
			CZ 20010955 A3	12-12-2001
			EE 200100166 A	17-06-2002
			EP 1114031 A1	11-07-2001
			HR 20010201 A1	30-04-2002
			HU 0103506 A2	28-01-2002
			WO 0017164 A1	30-03-2000
			JP 2002526475 T	20-08-2002
			NO 20011350 A	09-05-2001
			PL 347099 A1	25-03-2002
			SK 3542001 A3	04-06-2002
			TR 200100768 T2	23-07-2001
			US 6197786 B1	06-03-2001
WO 0196311	A	20-12-2001	AU 6686001 A	24-12-2001
			US 2002061901 A1	23-05-2002
			WO 0196311 A2	20-12-2001
			US 2002028826 A1	07-03-2002
WO 0038722	A	06-07-2000	AT 226448 T	15-11-2002
			AU 2157400 A	31-07-2000
			AU 2157500 A	31-07-2000
			AU 2157600 A	31-07-2000
			AU 2157700 A	31-07-2000
			AU 2157800 A	31-07-2000
			AU 2157900 A	31-07-2000
			AU 2348000 A	31-07-2000
			AU 2348100 A	31-07-2000
			AU 3103800 A	31-07-2000
			BR 9916484 A	22-01-2002
			BR 9916485 A	15-01-2002
			BR 9916486 A	05-02-2002
			BR 9916564 A	29-01-2002
			BR 9916565 A	29-01-2002
			BR 9916567 A	11-12-2001
			CN 1338944 T	06-03-2002
			CN 1338945 T	06-03-2002
			CN 1342089 T	27-03-2002
			CN 1342090 T	27-03-2002
			CN 1342091 T	27-03-2002
			CN 1338946 T	06-03-2002
			CZ 20012340 A3	14-11-2001
			CZ 20012341 A3	12-12-2001
			CZ 20012342 A3	12-12-2001
			CZ 20012343 A3	12-12-2001
			CZ 20012344 A3	16-01-2002
			CZ 20012345 A3	12-12-2001
			EP 1140184 A1	10-10-2001
			EP 1140185 A1	10-10-2001
			EP 1140186 A1	10-10-2001
			EP 1140187 A1	10-10-2001
			EP 1140188 A1	10-10-2001
			EP 1140189 A1	10-10-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			
International Application No. PCT/IB 01/01309			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038722 A		EP 1140190 A1	10-10-2001
		EP 1140191 A1	10-10-2001
		HU 0104593 A2	28-03-2002
		HU 0104655 A2	29-04-2002
		HU 0104745 A2	29-04-2002
		HU 0104793 A2	29-06-2002
		JP 2002533408 T	08-10-2002
		JP 2002533409 T	08-10-2002
		JP 2002533410 T	08-10-2002
		JP 2002533411 T	08-10-2002
		JP 2002533412 T	08-10-2002
		JP 2002533413 T	08-10-2002
		JP 2002533414 T	08-10-2002
		JP 2002533415 T	08-10-2002
		NO 20013157 A	22-08-2001
		NO 20013158 A	22-08-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 215/42	A 6 1 P 43/00	1 2 1
// C 0 7 D 405/06	C 0 7 D 215/42	
C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 405/06	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 シェアー, チャールズ レスター

アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

Fターム(参考) 4C031 LA01

4C063 AA01 BB03 CC78 DD04 EE01

4C086 AA01 AA02 BC05 BC28 GA02 GA07 GA16 MA02 MA05 MA17

MA23 MA35 MA37 MA43 MA55 MA56 MA66 NA05 ZA36 ZA45

ZC33 ZC75