



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 12 801 T2 2007.02.01

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 355 644 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 12 801.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/01195

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 709 050.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/058696

(86) PCT-Anmeldetag: 25.01.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 01.08.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 29.10.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.06.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 01.02.2007

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/397 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

264645 P 26.01.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(72) Erfinder:

DAVIS, R., Harry, Berkeley Heights, NJ 07922, US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG AZETIDINONE-SUBSTITUIERTER VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER SISTOSTEROLHÄMIE

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

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

Beschreibung

Querbezug zu Parallelanmeldung

[0001] Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf und beansprucht die US-Voranmeldung-Serien-Nr. 60/264,645, eingereicht am 26. Januar 2001.

Gebiet der Erfindung

[0002] Durch die vorliegende Erfindung werden Verwendungen von mindestens einer Behandlungszusammensetzung, die mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitor und gegebenenfalls eine wirkungsvolle Menge von mindestens einem Gallensäure-Sequestriermittel oder einem weiteren Lipid-Erniedrigungsmittel umfasst, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Sitosterolämie angegeben.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Sitosterolämie ist eine genetische Lipidspeicherstörung, die durch erhöhte Gehaltsmengen von Sitosterol und weiterer pflanzlicher Sterole im Plasma und weiteren Geweben wegen erhöhter nicht-selektiver Darmabsorption von Sterolen und abgesenkter hepatischer Ausscheidung gekennzeichnet ist. Personen mit Sitosterolämie können ein oder mehrere der folgenden Krankheitsbedingungen zeigen: Sehnen- und Tuber-Xanthome, Arthritis, hämolytische Episoden, beschleunigte Atherosklerose und Herzinfarkte, wobei man auch in frühem Alter wegen extensiver Koronaratherosklerose sterben kann, siehe Nguyen et al., "Regulation of cholesterol biosynthesis in sitosterolemia: effects of lovastatin, cholestyramine and dietary sterol restriction", Band 32, Journal of Lipid Research, S. 1941–1948 (1991), und Salen G. et al., Journal of Lipid Research, Band 26, S. 1126–1133 (1985), welche durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind.

[0004] Sitosterolämie kann mit Gallensäure-Sequestriermitteln, wie mit Cholestyramin, Colesevelam-Hydrochlorid und mit Colestipol behandelt werden, siehe Salen G. et al., Pediatrics, Band 86, S. 977–981 (1990). Allerdings weisen diese Verbindungen die Tendenz auf, Konstipation (Verstopfungen) bei den Patienten hervorzurufen, weshalb deren Behandlungsverträglichkeit nur schwer zu gewährleisten ist. Gallensäure-Sequestriermittel (unlösliche Anion-Austauschharze) binden Gallensäuren im Darm, wobei sie die enterohepatische Zirkulation der Gallensäuren unterbinden und einen Anstieg in der fäkalen Ausscheidung von Steroiden verursachen. Die Anwendung von Gallensäure-Sequestriermitteln ist wegen ihres nicht-systemischen Wirkmodus erwünscht. Gallensäure-Sequestriermittel können intrahepatisches Cholesterin erniedrigen und die Synthese von apo-B/E (LDL)-Rezeptoren, die LDL aus Plasma binden, begünstigen, um den Cholesteringehalt in Blut abzusenken.

[0005] Alternative Behandlungen schließen eine Bypass-Chirurgie am Krummdarm und eine selektive Plasmapherese von Lipoproteinen niedriger Dichte ein, die rein körperlich für den Patienten unerwünscht und ziemlich unerträglich sind.

[0006] Eine verbesserte Behandlung für Sitosterolämie wird benötigt, mit welcher die Konzentration von Sterolen in Plasma und Geweben abgesenkt und die damit zusammenhängenden körperlichen Auswirkungen einer Gallenentledigung inhibiert werden. Ebenfalls benötigt werden Behandlungen, mit denen die Plasma- oder Gewebe-Konzentration von Nicht-Cholesterin-Sterolen wie von Phytosterolen und 5 α -Stanolen abgesenkt werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Durch die vorliegende Erfindung wird die Verwendung mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder einer Vorarznei des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder einer Mischung davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Sitosterolämie bei einem Säuger angegeben.

[0008] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung von mindestens einem Sterol-Absorptionsinhibitor oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder einer Vorarznei des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors

oder einer Mischung davon und (1) einer wirkungsvollen Menge mindestens eines Gallensäure-Sequestriermittels oder eines weiteren Lipid-Erniedrigungsmittels zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Sitosterolämie bei einem Säuger angegeben.

[0009] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder einer Vorarznei des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder einer Mischung davon und (2) mindestens eines Sterol-Biosyntheseinhibitors zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Sitosterolämie in einem Säuger angegeben.

[0010] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung mindestens einer Behandlungszusammensetzung, umfassend eine wirkungsvolle Menge mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors oder mindestens eines Stanol-Absorptionsinhibitors oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Vorarznei des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Mischung davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Absenkung der Plasma- oder Gewebe-Konzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterin (wie von einem Phytosterol), von 5 α -Stanol oder einer Mischung davon bei einem Säuger angegeben.

[0011] Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung mindestens einer Behandlungszusammensetzung, umfassend eine wirkungsvolle Menge mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors oder mindestens eines Stanol-Absorptionsinhibitors oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Vorarznei des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder des pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Mischung davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Absenkung der Plasma- oder Gewebe-Konzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterin (wie von einem Phytosterol), von 5 α -Stanol oder einer Mischung davon, bei einem sitosterolämischen Säuger angegeben.

[0012] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung mindestens einer Behalldlungszusammensetzung, umfassend eine wirkungsvolle Menge mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors oder mindestens eines Stanol-Absorptionsinhibitors oder des pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Vorarznei des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder des pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Mischung davon, zur Absenkung der Plasma- oder Gewebe-Konzentration von mindestens einem Nicht-Choles-terinsterol, 5 α -Stanol oder einer Mischung davon zur Behandlung von Gefäßkrankheiten, Arteriosklerose und/oder Atherosklerose bei einem Säuger.

[0013] In einer weiteren Ausführung der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung mindestens einer Behandlungszusammensetzung, umfassend eine wirkungsvolle Menge mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors oder mindestens eines Stanol-Absorptionsinhibitors oder des pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Vorarznei des mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder des pharmazeutisch geeigneten Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder der Mischung davon, zur Absenkung der Plasma- oder Gewebekonzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterin-Sterol, 5 α -Stanol oder einer Mischung davon zur Vorbeugung oder Verringerung von Vorfällen der Herzgefäße bei einem Säuger angegeben.

[0014] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung mindestens einer oben beschriebenen Behandlungszusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Absenkung der Plasma- oder Gewebe-Konzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterin-Sterol, 5 α -Stanol oder einer Mischung davon bei einem Säuger mit keiner Historie einer klinisch evidenten Herzkrankheit vor der an-fänglichen Verabreichung des Medikaments angegeben.

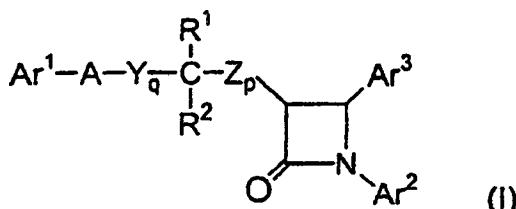
[0015] Mit Ausnahme der Ausführungsbeispiele, oder wenn anders Lautendes angegeben ist, sollen alle Zahlenangaben, die Mengen oder Bestandteile betreffen, Reaktionsbedingungen usw., welche in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet sind, als in allen Beispielen mit der Angabe "ca." modifiziert verstanden sein.

Detaillierte Beschreibung

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft Verwendungen von Zusammensetzungen und Kombinationen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Sitosterolämie und von Bedingungen oder Symptomen, die mit Sitosterolämie zusammenhängen, wie sie oben beschrieben sind. Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verwendungen von Zusammensetzungen und Kombinationen zur Herstellung eines Medikaments zur Absenkung der Plasma- oder Gewebe-Konzentration von Nicht-Cholesterin-Sterolen, wie von Phytosterol(en), und/oder von 5 α -Stanol(en) oder von Mischungen davon in einem Säuger, wobei sich das Medikament zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Gefäßbedingungen oder -krankheiten, wie von Gefäßentzündungen, Arteriosklerose, Atherosklerose, Hypercholesterolemie und Sitosterolämie sowie von Herzgefäßvorfällen, Schlaganfällen und/oder von Fettleibigkeit, eignen.

[0017] Entsprechend geeignete Behandlungs zusammensetzungen umfassen einen oder mehrere Sterol-Absorptionsinhibitoren und/oder Stanol-Absorptionsinhibitoren der unten angegebenen Formeln (I) bis (XI).

[0018] In einer Ausgestaltung sind der eine oder die mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren und/oder Stanol-Absorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (I):



oder durch die Isomeren der Verbindungen der Formel (I) oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (I) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (I) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (I) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (I) dargestellt, worin in Formel (I) gilt:

Ar¹ ist R³-substituiertes Aryl;

Ar² ist R⁴-substituiertes Aryl;

Ar³ ist R⁵-substituiertes Aryl;

Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und aus -C(Diniederalkyl)- ausgewählt;

A ist -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

R¹ ist aus der Gruppe aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ und aus -O(CO)NR⁶R⁷ ausgewählt;

R² ist aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl und aus Aryl ausgewählt;

oder R¹ und R² bilden zusammen: =O;

q ist 1, 2 oder 3;

p ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

R⁵ sind 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-Niederalkyl, -NR⁶SO₂-Aryl, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂-Alkyl, -S(O)₀₋₂-Aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, o-Halogen-, m-Halogen-, o-Niederalkyl-, m-Niederalkyl-, -(Niederalkylen)-COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

R³ und R⁴ sind unabhängig 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R⁵, Wasserstoff, p-Niederalkyl, Aryl, -NO₂, -CF₃ und aus p-Halogen-;

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl; und

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl.

[0019] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) schließen diejenigen ein, in denen Ar¹ R³-substituiertes Phenyl, besonders (4-R³)-substituiertes Phenyl ist. Ar² ist bevorzugt R⁴-substituiertes Phenyl, besonders (4-R⁴)-substituiertes Phenyl. Ar³ ist bevorzugt R⁵-substituiertes Phenyl, besonders (4-R⁵)-substituiertes Phenyl. Monosubstitution jedes Ar¹, Ar² und Ar³ ist bevorzugt.

[0020] Y und Z sind bevorzugt jeweils $-\text{CH}_2-$. R² ist bevorzugt Wasserstoff. R¹ ist bevorzugt $-\text{OR}^6$, worin R⁶ Wasserstoff oder eine leicht zu Hydroxyl metabolisierbare Gruppe (wie die oben definierten Gruppen $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ und $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$) ist. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, in denen R¹ und R² zusammen =O bilden.

[0021] Die Summe von q und p beträgt bevorzugt 1 oder 2 und bevorzugter 1. Bevorzugt sind Verbindungen, in denen p Null und q 1 sind. Noch bevorzugter sind Verbindungen, in denen p Null, q 1, Y $-\text{CH}_2-$ und R¹ $-\text{OR}^6$, besonders wenn R⁶ Wasserstoff ist, sind.

[0022] Eine weitere Gruppe bevorzogter Verbindungen ist diejenige, in welcher Ar¹ R³-substituiertes Phenyl, Ar² R⁴-substituiertes Phenyl und Ar³ R⁵-substituiertes Phenyl sind.

[0023] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, in denen Ar¹ R³-substituiertes Phenyl, Ar² R⁴-substituiertes Phenyl, Ar³ R⁵-substituiertes Phenyl und die Summe von p und q 1 oder 2, besonders 1, sind. Noch bevorzugter sind Verbindungen, in denen Ar¹ R³-substituiertes Phenyl, Ar² R⁴-substituiertes Phenyl, Ar³ R⁵-substituiertes Phenyl, p Null und q 1 sind.

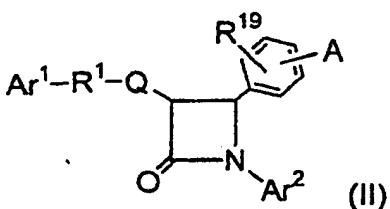
[0024] A ist bevorzugt $-\text{O}-$.

[0025] R³ ist bevorzugt $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{-Alkyl}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{-Aryl}$, NO_2 oder Halogen. Eine noch bevorzugtere Definition für R³ ist Halogen, besonders Fluor oder Chlor.

[0026] R⁴ ist bevorzugt Wasserstoff, Niederalkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, COR^6 oder Halogen, worin R⁶ und R⁷, jeweils unabhängig, bevorzugt Wasserstoff oder Niederalkyl und R⁹ bevorzugt Niederalkyl sind. Eine noch bevorzugtere Definition für R⁴ ist Wasserstoff oder Halogen, besonders Fluor oder Chlor.

[0027] R⁵ ist bevorzugt $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{Niederalkylen})\text{-COOR}^6$ oder $-\text{CH}=\text{CH-COOR}^6$, worin R⁶ und R⁷, jeweils unabhängig bevorzugt Wasserstoff oder Niederalkyl und R⁹ bevorzugt Niederalkyl sind. Eine noch bevorzugtere Definition für R⁵ ist $-\text{OR}^6$, $-(\text{Niederalkylen})\text{-COOR}^6$ oder $-\text{CH}=\text{CH-COOR}^6$, worin R⁶ bevorzugt Wasserstoff oder Niederalkyl ist.

[0028] In einer weiteren Ausgestaltung sind der eine oder die mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren und/oder Stanol-Absorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (II):



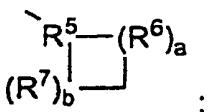
oder durch die Isomeren der Verbindungen der Formel (II) oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (II) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (II) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (II) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (II) dargestellt,

worin in der obigen Formel (II) gilt:

A ist aus der Gruppe aus R²-substituiertem Heterocycloalkyl, R²-substituiertem Heteroaryl, R²-substituiertem benz kondensierten Heterocycloalkyl und aus R²-substituiertem benz kondensierten Heteroaryl ausgewählt; Ar¹ ist Aryl oder R³-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl;

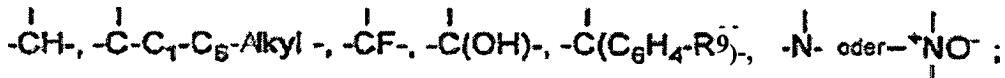
Q ist eine Bindung oder bildet mit dem Ringkohlenstoff der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



R¹ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

$-(\text{CH}_2)_q-$, worin q 2 bis 6 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann,

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r$, worin G -O-, -C(O)-, Phenyl-, $-NR^3-$ oder $-S(O)_{0-2-}$, e 0 bis 5 und r 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 1 bis 6 ist,
 $-(C_{2-6}\text{-Alkylen})$ und aus
 $-CH_2)_f-V-(CH_2)_g$, worin V $-C_{3-6}\text{-Cycloalkylen}$, f 1 bis 5 und g 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1 bis 6 ist;
 R^5 ist.

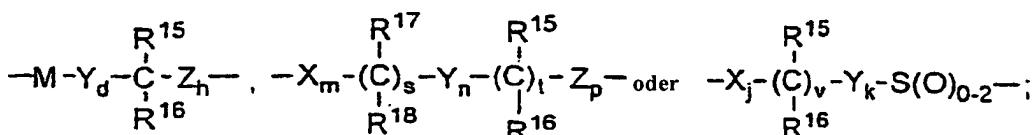


R^6 und R^7 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus $-CH_2-$, $-CH-C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $-C(Di-C_{1-6}\text{-alkyl})$, $-CH=CH-$ und aus $-C(C_{1-6}\text{-Alkyl})=CH-$; oder

R^5 bildet zusammen mit dem benachbarten R^6 oder zusammen mit dem benachbarten R^7 eine $-CH=CH-$ oder eine $-CH=C(C_{1-6}\text{-Alkyl})$ -Gruppe;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R^6 $-CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}\text{-Alkyl})=CH-$ ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R^7 $-CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}\text{-Alkyl})=CH-$ ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R^6 gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R^7 ebenfalls gleich oder verschieden sein können;

und wenn Q eine Bindung ist, kann R^1 auch sein:



M ist -O-, -S-, -S(O)- oder $-S(O)_{0-2-}$;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus $-CH_2-$, $-CH-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ und aus $-C(Di-C_{1-6}\text{-alkyl})$ - ausgewählt; R^{10} und R^{12} sind unabhängig aus der Gruppe aus $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$ und aus $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ ausgewählt;

R^{11} und R^{13} sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ und Aryl ausgewählt; oder R^{10} und R^{11} sind zusammen: =O; oder

R^{12} und R^{13} sind zusammen: =O;

d ist 1, 2 oder 3;

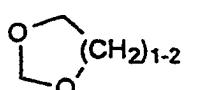
h ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

s ist 0 oder 1, t ist 0 oder 1, m, n und p sind unabhängig 0 bis 4, mit der Maßgabe, dass mindestens ein s und t 1 und die Summe von m, n, p, s und t 1 bis 6 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und t 1 sind, die Summe von m, s und n 1 bis 5 ist, und mit der Maßgabe, dass, wenn t 0 und s 1 sind, die Summe von m, t und n 1 bis 5 ist;

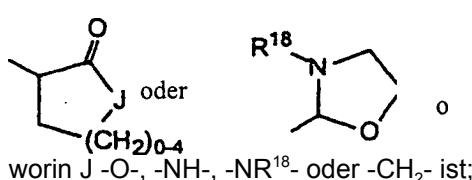
v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig 1 bis 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von j, k und v 1 bis 5 ist;

R^2 sind 1 bis 3 Substituenten an den Ringkohlenstoffatomen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, $C_{1-10}\text{-Alkyl}$, $C_{2-10}\text{-Alkenyl}$, $C_{2-10}\text{-Alkinyl}$, $C_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$, $C_{3-6}\text{-Cycloalkenyl}$, $R^{17}\text{-substituiertem Aryl}$, $R^{17}\text{-substituiertem Benzyl}$, $R^{17}\text{-substituiertem Benzyloxy}$, $R^{17}\text{-substituiertem Aryloxy}$, Halogen, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}-C_{1-6}\text{-Alkylen}$, $NR^{14}R^{15}C(O)-C_{1-6}\text{-Alkylen}$, $-NHC(O)R^{16}$, OH, $C_{1-6}\text{-Alkoxy}$, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, Hydroxy- $C_{1-6}\text{-alkyl}$, $C_{1-6}\text{-Alkoxy-}C_{1-6}\text{-alkyl-}NO_2$, $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ und aus $-C_{1-6}\text{-Alkylen-COOR}^{14}$, und wenn R^2 ein Substituent an einem Heterocycloalkylenring ist, ist R^2 wie oben definiert oder: =O oder:



und wenn R^2 ein Substituent an einem substituierbaren Ringstickstoff ist, ist R^2 Wasserstoff, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, Aryl, $C_{1-6}\text{-Alkoxy}$, Aryloxy, $C_{1-6}\text{-Alkylcarbonyl}$, Arylcarbonyl, Hydroxy- $(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



worin J -O-, -NH-, $-NR^{18}-$ oder $-CH_2-$ ist;

R^3 und R^4 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 1 bis 3 Substituenten, die ihrerseits wiederum unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_9-OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-C_{1-6}$ -Alkylen-COOR¹⁴, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und aus Halogen;

R^8 ist Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Aryl- C_{1-6} -alkyl, $-C(O)R^{14}$ oder $-COOR^{14}$;

R^9 und R^{17} sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-COOH$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-OH$ und aus Halogen;

R^{14} und R^{15} sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem C_{1-6} -Alkyl ausgewählt;

R^{16} ist C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder R^{17} -substituiertes Aryl;

R^{18} ist Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl; und

R^{19} ist Wasserstoff, Hydroxy oder C_{1-6} -Alkoxy.

[0029] Gemäß obiger Formel (II) ist "A" vorzugsweise ein R^2 -substituierter 6-gliedriger Heterocycloalkyrring mit 1 oder 2 Stickstoffatomen. Bevorzugte Heterocycloalkyrringe sind Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen. Der Ring "A" ist vorzugsweise an den Phenylring über einen Ringstickstoff gebunden. Bevorzugte Substituenten R^2 sind Wasserstoff und Niederalkyl. R^{19} ist vorzugsweise Wasserstoff.

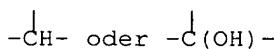
[0030] Ar^2 ist vorzugsweise Phenyl oder R^4 -Phenyl, besonders (4- R^4)-substituiertes Phenyl. Bevorzugte Definitionen von R^4 sind Niederalkoxy, besonders Methoxy, und Halogen, besonders Fluor.

[0031] Ar^1 ist vorzugsweise Phenyl oder R^3 -substituiertes Phenyl, besonders (4- R^3)-substituiertes Phenyl.

[0032] Es gibt mehrere bevorzugte Definitionen für die $-R^1Q$ -Kombination der Variablen:

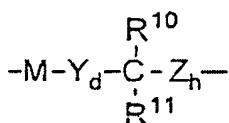
Q ist eine Bindung und R^1 ist Niederalkyl, vorzugsweise Propylen;

Q ist die oben definierte Spirogruppe, worin bevorzugt R^6 und R^7 jeweils Ethylen und R^5

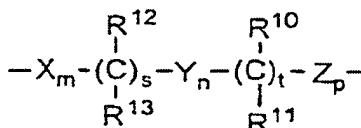


sind;

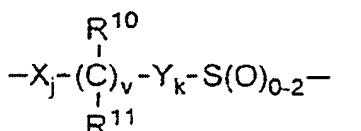
Q ist eine Bindung und R^1 ist



worin die Variablen so gewählt sind, dass R^1 $-O-CH_2-CH(OH)-$ ist; und
 Q eine Bindung und R^1 ist

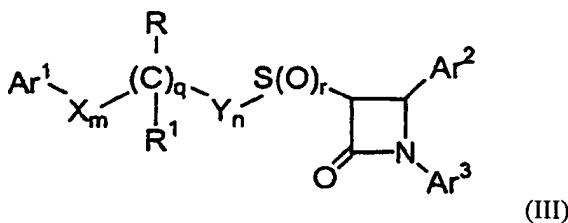


worin die Variablen so gewählt sind, dass R^1 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ ist; und
 Q eine Bindung und R^1 ist



worin die Variablen so gewählt sind, R^1 $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}$ ist.

[0033] In einer weiteren Ausgestaltung sind das eine oder die mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren und/oder Stanol-Absorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (III):



oder durch Isomere der Verbindungen der Formel (III) oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (III) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (III) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (III) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (III) dargestellt,

worin in obiger Formel (III) gilt:

Ar¹ ist Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl;

Ar² ist Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl;

Ar³ ist Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl;

X und Y sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-,-CH(Niederalkyl)- und aus -C(Diniederalkyl)- ausgewählt; R ist -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ ist Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R¹ sind zusammen: =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

m und n sind unabhängig 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von m, n und q 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R⁴ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

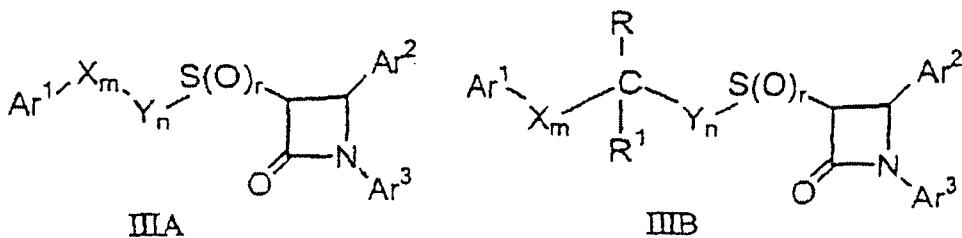
R⁵ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶8CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, Halogen, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl ausgewählt;

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl; und

R¹⁰ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, besteht aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen.

[0034] Im Umfang der Formel (III) gibt es zwei bevorzugte Strukturen. In Formel (IIIA) sind q Null und die restlichen Variablen wie oben definiert, und in Formel (IIIB) sind q 1 und die restlichen Variablen wie oben



R⁴, R⁵ und R¹⁰ sind jeweils bevorzugt 1 bis 3 unabhängig ausgewählte Substituenten, die oben bereits angegeben wurden. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (III), worin Ar¹ Phenyl, R¹⁰-substituiertes Phenyl oder Thienyl, besonders (4-R¹⁰)-substituiertes Phenyl oder Thienyl ist, Ar² ist vorzugsweise R⁴-substituiertes Phenyl, besonders (4-R⁴)-substituiertes Phenyl. Ar³ ist vorzugsweise Phenyl oder R⁵-substituiertes Phenyl, besonders (4-R⁵)-substituiertes Phenyl. Ist Ar¹ R¹⁰-substituiertes Phenyl, ist R¹⁰ bevorzugt Halogen, besonders Fluor. Ist Ar² R⁴-substituiertes Phenyl, ist R⁴ bevorzugt -OR⁶, worin insbesondere R⁶ Wasserstoff oder Niederalkyl ist. Ist Ar³ R⁵-substituiertes Phenyl, ist R⁵ bevorzugt Halogen, besonders Fluor. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (III), worin Ar¹ Phenyl, 4-Fluorphenyl oder Thienyl, Ar² 4-(Alkoxy- oder Hydroxy)phenyl und Ar³ Phenyl oder 4-Fluorphenyl sind.

[0035] X und Y sind jeweils bevorzugt -CH₂- . Die Summe von m, n und q beträgt vorzugsweise 2, 3 oder 4

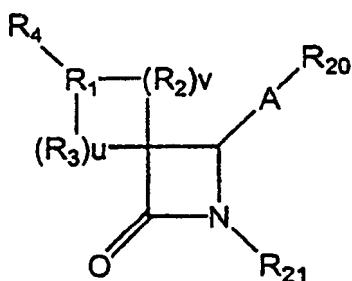
und bevorzugter 2. Ist q 1, beträgt n vorzugsweise 1 bis 5.

[0036] Die bevorzugten Definitionen für X, Y, Ar¹, Ar² und Ar³ sind die gleichen in jeder der Formeln (IIIA) und (IIIB).

[0037] In Verbindungen der Formel (IIIA) beträgt die Summe von m und n vorzugsweise 2, 3 oder 4 und bevorzugter 2. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, worin die Summe von m und n 2 beträgt und r 0 oder 1 ist.

[0038] In Verbindungen der Formel (IIIB) beträgt die Summe von m und n vorzugsweise 1, 2 oder 3 und bevorzugter 1. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin m 0 und n 1 sind. R¹ ist bevorzugt Wasserstoff und R ist bevorzugt -OR⁶, worin R⁶ Wasserstoff oder eine leicht zu Hydroxyl metabolisierbare Gruppe (wie die oben definierten Gruppen -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ und -O(CO)NR⁶R⁷) ist oder R und R¹ zusammen die =O-Gruppe bilden.

[0039] In einer weiteren Ausgestaltung sind der eine oder die mehreren Sterolabsorptionsinhibitoren und/oder Stanol-Absorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (IV):



(IV)

oder durch Isomere der Verbindungen der Formel (IV) oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (IV) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (IV) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (IV) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (IV) dargestellt,

worin in obiger Formel (IV) gilt:

R₁ ist:

-CH-, -C(Niederalkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₅)-,

-N- oder -N⁻O⁻;

R₂ und R₃ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt aus:

-CH₂-, -CH(Niederalkyl)-, -C(Diniederalkyl)-, -CH=CH- und aus -C(Niederalkyl)=CH-;

oder

R₁ bildet zusammen mit dem benachbarten R₂ oder R₃ bildet zusammen mit dem benachbarten R₃ eine -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe;

u und v sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R₂ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R₃ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn v 2 oder 3 ist, die Reste R₂ gleich oder verschieden sind;

R₄ ist ausgewählt aus:

B-(CH₂)_mC(O)-, worin m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist,

B-(CH₂)_q-, worin q 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, worin Z -O-, -C(O)-, Phenylen, -N(R₈)- oder -S(O)₀₋₂-, e 0, 1, 2, 3 oder 4 und r 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

B-C₂₋₆-Alkylen-, B-C₄₋₆-Alkadienylen-, B-(CH₂)_t-Z-C₂₋₆-Alkenylen-, worin Z wie oben definiert und t 0, 1, 2 oder 3 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von t und die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 sind,

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, worin V C₃₋₆-Cycloalkylen, f 1, 2, 3, 4 oder 5 und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

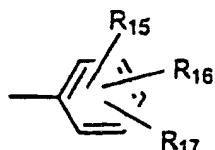
B-(CH₂)_t-V-C₂₋₆-Alkenylen- oder aus

B-C₂₋₆-Alkenylen-V-(CH₂)_t, worin V und t wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von t und die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d, worin Z und V wie oben definiert und a, b und d unabhängig 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist, und aus

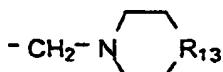
T-(CH₂)_s, worin T Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind; oder R₁ und R₄ bilden zusammen die Gruppe: B-CH=C-, und

B ist Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Heteroaryl oder W-substituiertes Heteroaryl, worin die Heteroarylgruppe aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und aus Furanyl, wobei für die Stickstoff-haltigen Heteroarylgruppen die N-Oxide davon oder eine Quarternierung mit dem Rest:



eingeschlossen ist.

[0040] W stellt 1 bis 3 Substituenten dar, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxy carbonylalkoxy, (Niederalkoxyimino)niederalkyl, Niederalkandiyl, Niederalkylniederalkandiyl, Allyloxy, -CF₃, -OCF₃, Benzyl, R₇-Benzyl, Benzyloxy, R₇-Benzyloxy, Phenoxy, R₇-Phenoxy, Dioxolanyl, -NO₂-N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-Niederalkylen-, N(R₈)(R₉)-Niederalkylenoxy-, -OH, Halogen, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₈, t-Butyldimethylsilyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -Niederalkylen-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(Niederalkylenoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(Niederalkylenoxy)- und aus



zur Substitution an Ringkohlenstoffatomen, und worin die Substituenten an den Heteroarylstickstoffatomen, falls vorhanden, aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-Niederalkylen-, N(R₈)(R₉)-Niederalkylenoxy-, -S(O)₂NH₂ und aus 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl;

R₇ sind 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -COOH, -NO₂, -N(R₈)(R₉), OH und aus Halogen;

R₈ und R₉ sind unabhängig aus H oder Niederalkyl ausgewählt;

R₁₀ ist aus Niederalkyl, Phenyl, R₇-Phenyl, Benzyl oder aus R₇-Benzyl ausgewählt;

R₁₁ ist aus OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, R₇-Phenyl oder aus R₇-Benzyl ausgewählt;

R₁₂ ist aus H, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,



-N(R₈)(R₉), Niederalkyl, Phenyl oder aus R₇-Phenyl ausgewählt;

R₁₃ ist aus -O-, -CH₂-, -NH-, -N(Niederalkyl)- oder aus -NC(O)R₁₉ ausgewählt;

R₁₅, R₁₆ und R₁₇ sind unabhängig aus der Gruppe aus H und aus den für W definierten Gruppen ausgewählt, oder R₁₅ ist Wasserstoff und R₁₆ und R₁₇ bilden zusammen mit den benachbarten Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen Dioxolanyring;

R₁₉ ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl; und

R₂₀ und R₂₁ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphthyl, W-substituiertem Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, benzokondensiertem Heteroaryl, W-substituiertem benzokondensierten Heteroaryl und aus Cyclopropyl, worin die Heteroarylgruppe wie oben definiert ist.

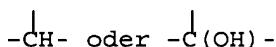
[0041] Eine Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (IV) ist diejenige, worin R₂₁ Phenyl, W-substituiertes Phenyl, Indanyl, Benzofuranyl, Benzodioxolyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Chinolyl oder Cyclopropyl ist, worin W Niederalkyl, Niederalkoxy, OH, Halogen, -N(R₈)(R₉), -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(Niederalkyl), -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, Phenoxy, Benzyloxy, -OCF₃, -CH=CHC(O)R₁₂ oder t-Butyldimethylsilyloxy ist, worin R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ und R₁₉ wie für Formel (IV) definiert sind.

Stellt W 2 oder 3 Substituenten dar, können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

[0042] Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (IV) ist diejenige, worin R₂₀ Phenyl oder W-substituiertes Phenyl ist, worin die bevorzugten Bedeutungen von W wie oben für die bevorzugten Definitionen von R₂₁ definiert sind.

[0043] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IV), worin R₂₀ Phenyl oder W-substituiertes Phenyl und R₂₁ Phenyl, W-substituiertes Phenyl, Indanyl, Benzofuranyl, Benzodioxolyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Chinolyl oder Cyclopropyl sind, worin W Niederalkyl, Niederalkoxy, OH, Halogen, -N(R₈)(R₉), -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂(Niederalkyl), -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, Phenoxy, Benzyloxy, -CH=CHC(O)R₁₂, -OCF₃ oder t-Butyldimethylsilyloxy ist, worin, wenn W 2 oder 3 Substituenten sind, die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ und R₁₉ wie in Formel (IV) definiert sind.

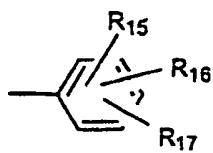
[0044] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IV), worin R₁



ist.

[0045] Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (IV) ist diejenige, worin R₂ und R₃ jeweils -CH₂- sind und die Summe von u und v 2, 3 oder 4 beträgt, worin u = v = 2 noch bevorzugter ist.

[0046] R₄ ist vorzugsweise B-(CH₂)_q- oder B(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r, worin B, Z, q, e und r wie oben definiert sind. B ist vorzugsweise



worin R₁₆ und R₁₇ jeweils Wasserstoff. R₁₅ bevorzugt H, OH, Niederalkoxy, besonders Methoxy oder Halogen, besonders Chlor sind.

[0047] Vorzugsweise sind Z -O-, e Null und r Null.

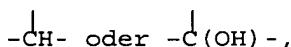
[0048] Vorzugsweise ist q 0 bis 2.

[0049] R₂₀ ist bevorzugt Phenyl oder W-substituiertes Phenyl.

[0050] Bevorzugte Substituenten W für R₂₀ sind Niederalkoxy, besonders Methoxy und Ethoxy, OH und -C(O)R₁₂, worin R₁₂ vorzugsweise Niederalkoxy ist.

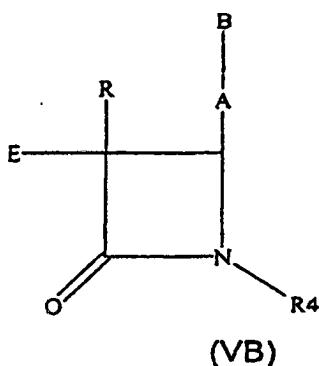
[0051] Bevorzugte Definitionen für R₂₁ sind Phenyl, Niederalkoxy-substituiertes Phenyl und F-Phenyl.

[0052] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IV), worin R₁



R₂ und R₃ jeweils -CH₂-, u = v = 2, R₄ B-(CH₂)_q-, worin B Phenyl oder mit Niederalkoxy oder Chlor substituiertes Phenyl und q 0 bis 2 sind, R₂₀ Phenyl, OH-Phenyl, Niederalkoxy-substituiertes Phenyl oder Niederalkoxycarbonyl-substituiertes Phenyl und R₂₁ Phenyl, Niederalkoxy-substituiertes Phenyl oder F-Phenyl sind.

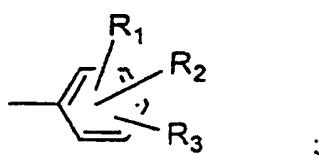
[0053] In einer weiteren Ausgestaltung sind der eine oder die mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren und/oder Stanol-Absorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (VB):



oder durch Isomere davon oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (VB) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (VB) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (VB) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (VB) dargestellt, worin in obiger Formel (VB) gilt:

A ist $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ oder $-(\text{CH}_2)_p-$, worin p 0, 1 oder 2 ist;

B ist:

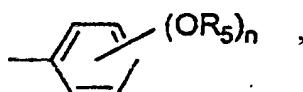


E ist C_{10-20} -Alkyl oder $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{9-19}$ -Alkyl, worin der Alkylrest geradkettig oder verzweigt und gesättigt ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthält;

R ist Wasserstoff, C_{1-15} -Alkyl, das geradkettig oder verzweigt und gesättigt ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, oder $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$, worin r 0, 1, 2 oder 3 ist;

R_1 , R_2 und R_3 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, Halogen, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, $-\text{NHC(O)OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH-}$ und aus $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

R_4 ist:



worin n 0, 1, 2 oder 3 und

R_5 Niederalkyl sind; und

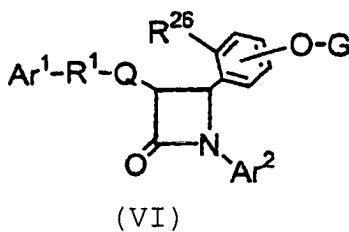
R_6 ist OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl oder substituiertes Phenyl, worin die Substituenten 1 bis 3 Gruppen sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, Halogen, Niederalkylamino und aus Diniederalkylamino.

[0054] Bevorzugte Verbindungen der Formel (VB) sind diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl oder Phenylpropyl ist. Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (VB) ist diejenige, worin R_4 p-Methoxyphenyl oder 2,4,6-Trimethoxyphenyl ist. Noch eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (VB) ist diejenige, worin A Ethylen oder eine Bindung ist. Noch eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (VB) ist diejenige, worin E Decyl, Oleoyl oder 7-Z-Hexadecenyl ist. Bevorzugt sind R_1 , R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff.

[0055] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (VB) sind diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl oder Phenylpropyl, R_4 p-Methoxyphenyl oder 2,4,6-Trimethoxyphenyl, A Ethylen oder eine Bindung, E Decyl, Oleoyl oder 7-Z-Hexadecenyl und R_1 , R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff sind.

[0056] Eine besonders bevorzugte Verbindung der Formel (VB) ist diejenige, worin E Decyl, R Wasserstoff, B-A Phenyl und R_4 p-Methoxyphenyl sind.

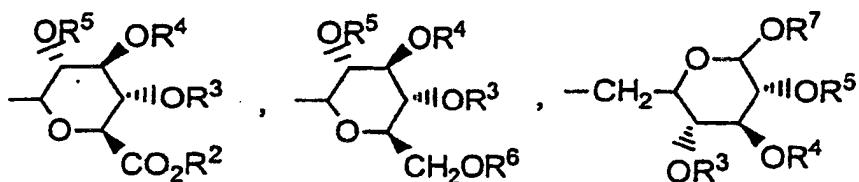
[0057] In einer weiteren Ausgestaltung sind die eine oder die mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren und/oder Stanol-Absorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (VI):



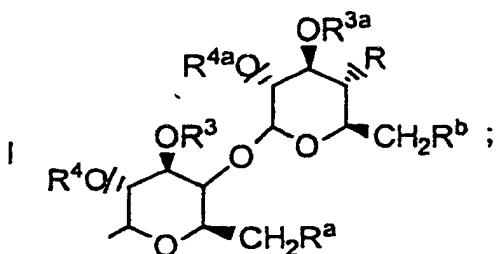
oder durch Isomere davon oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (VI) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (VI) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (VI) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (VI) dargestellt, worin in Formel (VI) gilt:

R²⁶ ist H oder OG¹;

G und G¹ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt aus: H,



und aus



mit der Maßgabe, dass, wenn

R²⁶ H oder OH ist, G nicht H ist;

R, R⁹ und R¹⁰ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, -OH, Halogen, -NH₂, -Azido, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und aus -W-R³⁰ ausgewählt,

worin W unabhängig aus der Gruppe aus -NH-C(O), -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- und aus -O-C(S)-N(R³¹)- ausgewählt ist;

R² und R⁶ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)-C₁₋₆-Alkyl und aus -C(O)Aryl ausgewählt;

R³⁰ ist aus der Gruppe aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₂₋₄-Alkenyl, R³²-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl und aus R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³¹ ist aus der Gruppe H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt;

T ist aus der Gruppe aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und aus Pyridyl ausgewählt;

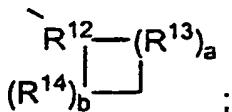
R³² ist unabhängig aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, C₁₋₄-Alkylsulfanyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH-C₁₋₄-Alkyl, -C(O)-N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -C(O)-C₁₋₄-Alkyl, -C(O)-C₁₋₄-Alkoxy und aus Pyrrolidinylcarbonyl ausgewählt sind; oder

R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff, an den es gebunden ist, und R³² bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder eine Morpholinylgruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder Morpholinylgruppe;

Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl;

Q ist eine Bindung oder bildet mit dem Ringkohlenstoffatom der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



und

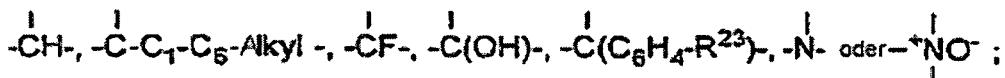
R^1 ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

$-(\text{CH}_2)_q-$, worin q 2 bis 6 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann,
 $-(\text{CH}_2)_e-\text{E}-(\text{CH}_2)_r-$, worin E -O-, -C(O)-, Phenylen, -NR²² oder -S(O)₀₋₂-; e 0 bis 5 und r 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 1 bis 6 ist,

-C₂₋₆-Alkylen und aus

$-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, worin V C₃₋₆-Cycloalkylen, f 1 bis 5 und g 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1 bis 6 ist;

R^{12} ist:

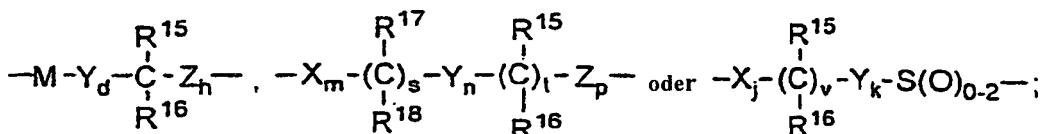


R^{13} und R^{14} sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl-, -C(Di-C₁₋₆-alkyl)-, -CH=CH- und aus -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ausgewählt, oder

R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{13} oder R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{14} eine Gruppe: -CH=CH- oder -CH=C(C₁₋₆-Alkyl)-;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R^{13} -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R^{14} -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R^{13} gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R^{14} gleich oder verschieden sein können;

und wenn Q eine Bindung ist, kann R^1 auch sein:



M ist -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl- und aus -C(Di-C₁₋₆-Alkyl) ausgewählt; R¹⁰ und R¹¹ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe aus C₁₋₆-Alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -C₁₋₆-Alkylen-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen ausgewählt sind;

R¹⁵ und R¹⁷ sind unabhängig aus der Gruppe aus -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ und aus -O(CO)NR¹⁹R²⁰ ausgewählt;

R¹⁶ und R¹⁸ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl und aus Aryl ausgewählt; oder R¹⁵ und R¹⁶ sind zusammen: =O, oder R¹⁷ und R¹⁸ sind zusammen: =O;

d ist 1, 2 oder 3;

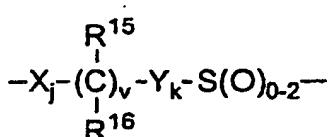
h ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig 0 bis 4, mit der Maßgabe, dass mindestens eines von s und t 1 und die Summe von m, n, p, s und t 1 bis 6 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und t 1 sind, die Summe von m, s und n 1 bis 5 ist, und mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und s 1 sind, die Summe von m, t und n 1 bis 5 ist;

v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig 1 bis 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von j, k und v 1 bis 5 ist;

und wenn Q eine Bindung und R^1 :



sind,

kann Ar¹ auch Pyridyl, Isoxazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl sein:

R^{19} und R^{20} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem C₁₋₆-Alkyl ausgewählt;

R^{21} ist C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder R^{24} -substituiertes Aryl;

R²² ist H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹.

R^{23} und R^{24} sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, -COOH, -NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und aus Halogen ausgewählt sind; und

R^{25} ist H, -OH oder C_1-C_6 -Alkoxy.

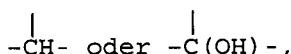
[0058] Ar^2 ist vorzugsweise Phenyl oder R^{11} -Phenyl, besonders (4- R^{11})-substituiertes Phenyl. Bevorzugte Definitionen von R^{11} sind Niederalkoxy, besonders Methoxy, und Halogen, besonders Fluor.

[0059] Ar¹ ist vorzugsweise Phenyl oder R¹⁰-substituiertes Phenyl, besonders (4-R¹⁰)-substituiertes Phenyl. Eine bevorzugte Definition von R¹⁰ ist Halogen, besonders Fluor.

[0060] Es gibt verschiedene bevorzugte Definitionen für die $-R^1-Q$ -Kombinationen der Variablen:

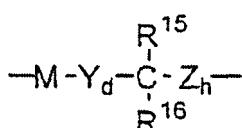
Q ist eine Bindung und R¹ ist Niederalkylen, vorzugsweise Propylen;

Q ist die oben definierte Spirogruppe, worin bevorzugt R^{13} und R^{14} jeweils Ethylen und R^{12} Wasserstoff sind.



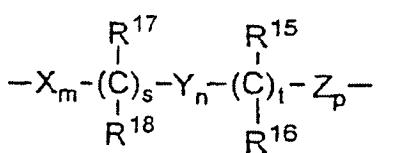
und $R^1 - (CH_2)_q -$ sind, worin q 0 bis 6 ist;

Q ist eine Bindung und R¹:



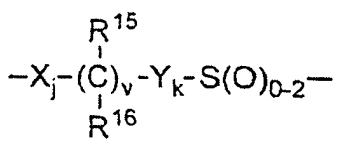
worin die Variablen so gewählt sind, dass R^1 -O-CH₂-CH(OH)- ist:

Q ist eine Bindung und **R¹** ist:



worin die Variablen so gewählt sind, dass $R^1\text{-CH(OH)-(CH}_2\text{)}_2$ ist; und

Q ist eine Bindung und **R¹** ist:



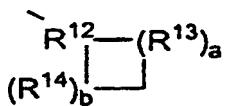
worin die Variablen so gewählt sind, dass $R^1\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-S(O)}_{0-2}^-$ ist.

[0061] Eine bevorzugte Verbindung der Formel (VI) ist dafür eine, worin G und G^1 wie oben definiert sind und die restlichen Variablen die folgenden Definitionen haben:

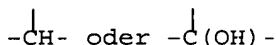
Ar¹ ist Phenyl oder R¹⁰-substituiertes Phenyl, worin R¹⁰ Halogen ist;

Ar^2 ist Phenyl oder $\text{R}^{11}\text{-Phenyl}$, worin R^{11} 1 bis 3 Substituenten sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus C_{1-6} -Alkoxy und aus Halogen;

Q ist eine Bindung und R¹ ist Niederalkylen; Q mit dem 3-Position-Ringkohlenstoff des Azetidinons bildet die Gruppe:

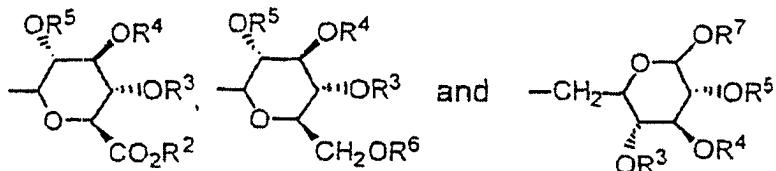


worin bevorzugt R¹³ und R¹⁴ jeweils Ethylen und a und b jeweils 1 und R¹²



sind; oder Q ist eine Bindung und R¹ ist $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$; Q ist eine Bindung und R¹ ist $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$; oder Q ist eine Bindung und R¹ ist $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2-}$.

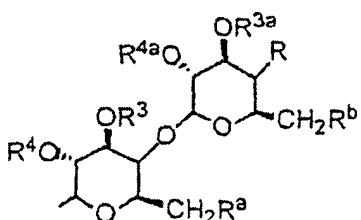
[0062] Bevorzugte Variable für die Gruppen G und G¹ der Formeln:



sind die folgenden:

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ sind jeweils aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, Benzyl und aus Acetyl.

[0063] Bevorzugte Variable für die Gruppe G oder G¹ der Formel:



sind die folgenden:

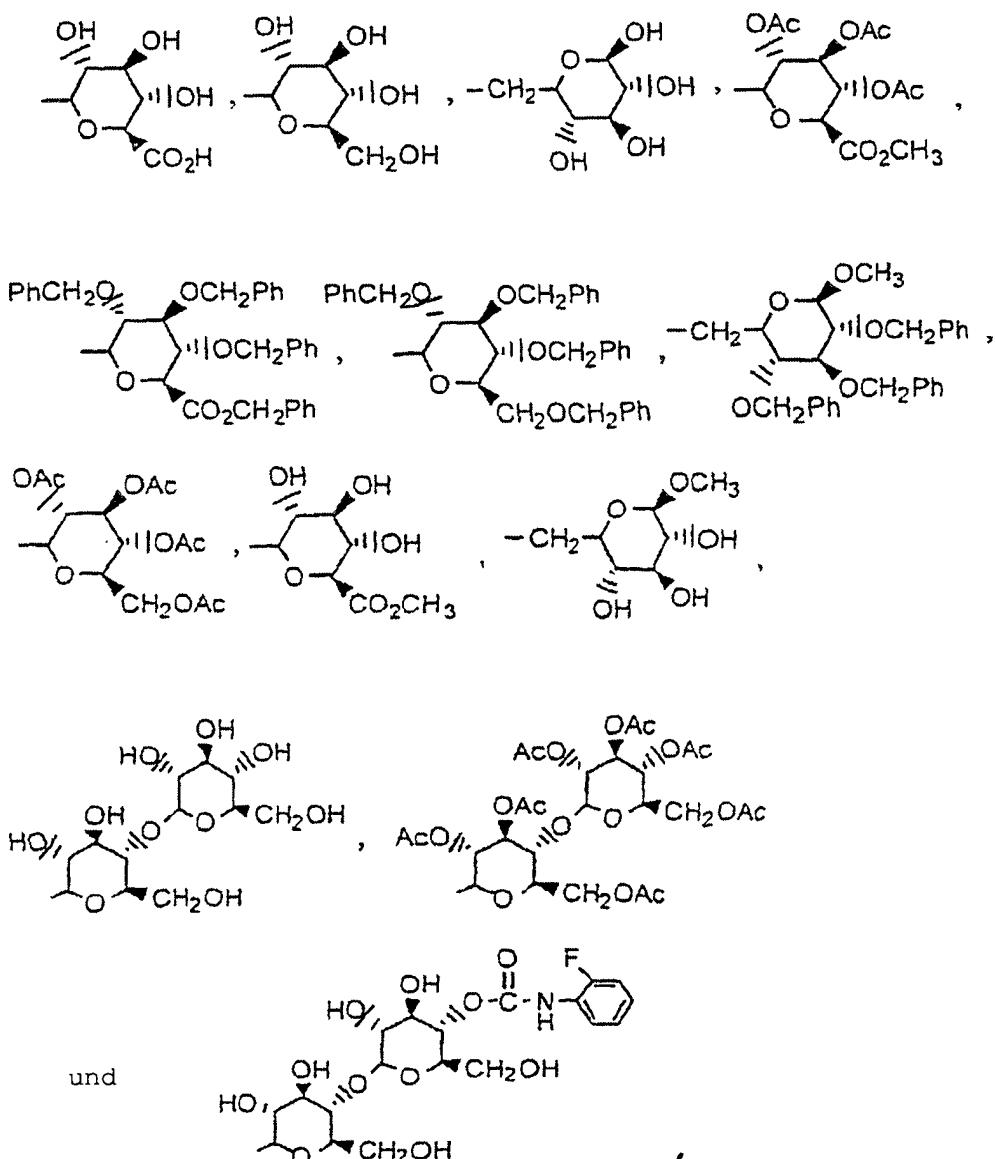
R³, R^{3a}, R⁴ und R^{4a} sind aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, Benzyl und aus Acetyl; R, R^a und R^b sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azido, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und aus -W-R³⁰, worin W -O-C(O)- oder -O-C(O)-NR³¹-, worin R³¹ H ist, und R³⁰ C₁₋₆-Alkyl, -C(O)-C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, T, T-C₁₋₆-Alkyl oder T oder T-C₁₋₆-Alkyl sind, worin T eine oder zwei Halogen- oder C₁₋₆-Alkylgruppen sind.

[0064] Bevorzugte Substituenten R³⁰ sind aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Thienylmethyl, 2-Methoxycarbonylethyl, Thiazol-2-yl-methyl, 2-Furyl, 2-Methoxycarbonylbutyl und aus Phenyl.

[0065] Bevorzugte Kombinationen von R, R^a und R^b sind die folgenden:

- 1) R, R^a und R^b sind unabhängig -OH oder -O-C(O)-NH-R³⁰, worin besonders R^a -OH und R und R^b -O-C(O)-NH-R³⁰ und R³⁰ aus den oben angegebenen bevorzugten Substituenten ausgewählt sind, oder wo-rin R und R^a jeweils -OH und R^b -O-C(O)-NH-R³⁰ sind, worin R³⁰ 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl und 2,6-Dichlorphenyl ist;
- 2) R^a ist -OH, Halogen, Azido oder C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, R^b ist H, Halogen, Azido oder C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und R ist -O-C(O)-NH-R³⁰, besonders Verbindungen, worin R^a -OH, R^b H und R³⁰ 2-Fluorphenyl sind;
- 3) R, R^a und R^b sind unabhängig -OH oder -O-C(O)-R³⁰ und R³⁰ ist C₁₋₆-Alkyl, T oder mit 1 oder 2 Halogen- oder C₁₋₆-Alkylgruppen substituiertes T, besonders Verbindungen, worin R -OH und R^a und R^b -O-C(O)-R³⁰ sind, worin R³⁰ 2-Furyl ist; und
- 4) R, R^a und R^b sind unabhängig -OH oder Halogen. 3 zusätzliche Klassen bevorzugter Verbindungen sind diejenigen, worin das C¹-anomere Oxy β , das C²-anomere Oxy β und die Gruppe R α sind.

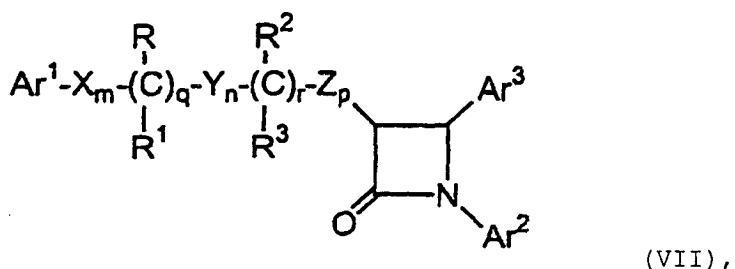
[0066] G und G¹ sind bevorzugt ausgewählt aus:



worin Ac Acetyl und Ph Phenyl sind.

[0067] Bevorzugt ist R²⁶ H oder OH und bevorzugter H. Der -O-G-Substituent liegt vorzugsweise in der 4-Position des Phenylrings vor, an den er gebunden ist.

[0068] In einer weiteren Ausgestaltung sind der eine oder die mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren und/oder Stanolabsorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (VII):



oder durch Isomere davon oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (VII) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (VII) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (VII) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (VII) dargestellt, worin in obiger Formel (VII) gilt:

Ar¹ und Ar² sind unabhängig aus der Gruppe aus Aryl und R⁴-substituiertem Aryl ausgewählt;

Ar^3 ist Aryl oder R^5 -substituiertes Aryl;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}$ -Niederalkyl- und aus $-\text{C}(\text{Diniederalkyl})$ - ausgewählt;

R und R^2 sind unabhängig aus der Gruppe aus $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ und aus $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ ausgewählt;

R^1 und R^3 sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl und aus Aryl ausgewählt;

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4, mit der Maßgabe, dass mindestens eines von q und r 1 und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, und mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und r 1 sind, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R^4 sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{Niederalkylen})\text{COOR}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ und aus Halogen;

R^5 sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{Niederalkylen})\text{COOR}^6$ und aus $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^6 , R^7 und R^8 sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl ausgewählt; und

R^9 ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl.

[0069] R^4 sind vorzugsweise 1 bis 3 unabhängig ausgewählte Substituenten und R^5 vorzugsweise ebenfalls 1 bis 3 unabhängig ausgewählte Substituenten.

[0070] Bevorzugte Verbindungen der Formel (VII) sind diejenigen, worin R^1 Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl und bevorzugter ($4-\text{R}^4$)-substituiertes Phenyl ist. Ar^2 ist vorzugsweise Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl und bevorzugter ($4-\text{R}^4$)-substituiertes Phenyl. Ar^3 ist vorzugsweise R^5 -substituiertes Phenyl und bevorzugter ($4-\text{R}^5$)-substituiertes Phenyl. Ist Ar^1 ($4-\text{R}^4$)-substituiertes Phenyl, ist R^4 vorzugsweise Halogen. Sind Ar^2 bzw. Ar^3 R^4 - bzw. R^5 -substituiertes Phenyl, sind R^4 vorzugsweise Halogen oder $-\text{OR}^6$ und R^5 vorzugsweise $-\text{OR}^6$, worin R^6 Niederalkyl oder Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin jedes Ar^1 und Ar^2 4-Fluorphenyl und Ar^3 4-Hydroxyphenyl oder 4-Methoxyphenyl sind.

[0071] X, Y und Z sind jeweils vorzugsweise $-\text{CH}_2-$. R^1 und R^2 sind jeweils vorzugsweise Wasserstoff. R und R^2 sind vorzugsweise $-\text{OR}^6$, worin R^6 Wasserstoff ist, oder eine leicht zu Hydroxyl metabolisierbare Gruppe (wie die oben definierten Gruppen $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ und $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$).

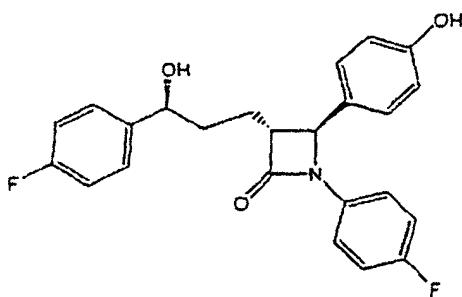
[0072] Die Summe von m, n, p, q und r ist vorzugsweise 2, 3 oder 4 und bevorzugter 3. Bevorzugter sind Verbindungen, worin m, n und r jeweils Null, q 1 und p 2 sind.

[0073] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (VII), worin p, q und n jeweils Null, r 1 und m 2 oder 3 sind. Bevorzugter sind Verbindungen, worin m, n und r jeweils Null, q 1, p 2, Z $-\text{CH}_2-$ und R $-\text{OR}^6$ sind, besonders wenn R^6 Wasserstoff ist.

[0074] Noch bevorzugter sind Verbindungen der Formel (VII), worin p, q und n jeweils Null, r 1, m 2, X $-\text{CH}_2-$ und R^2 $-\text{OR}^6$ sind, besonders wenn R^6 Wasserstoff ist.

[0075] Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (VII) ist diejenige, worin Ar^1 Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl, Ar^2 Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl und Ar^3 R^5 -substituiertes Phenyl sind. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, worin Ar^1 Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl, Ar^2 Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl, Ar^3 R^5 und die Summe von m, n, p, q und r 2, 3 oder 4 und ganz besonders sind. Bevorzugter sind Verbindungen, worin Ar^1 Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl, Ar^2 Phenyl oder R^4 -substituiertes Phenyl, Ar^3 R^5 -substituiertes Phenyl und m, n und r jeweils Null, q 1 und p 2 oder p, q und n jeweils Null, r 1 und m 2 oder 2 sind.

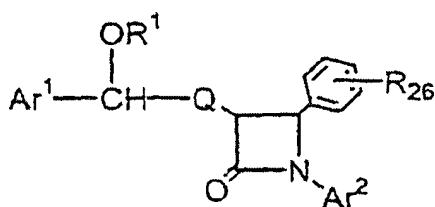
[0076] In einer bevorzugten Ausgestaltung sind der Sterol-Absorptionsinhibitor und/oder Stanolabsorptionsinhibitor der Formel (VII), die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die folgende Formel (VIII) (Ezetimib):



(VIII)

oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (VIII) oder durch Vorarzneien der Verbindung der Formel (VIII) oder der Salze oder Solvate der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt.

[0077] In einer weiteren Ausgestaltung sind der eine oder die mehreren Sterolabsorptionsinhibitoren und/oder Stanolabsorptionsinhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, durch die Formel (IX):



(IX)

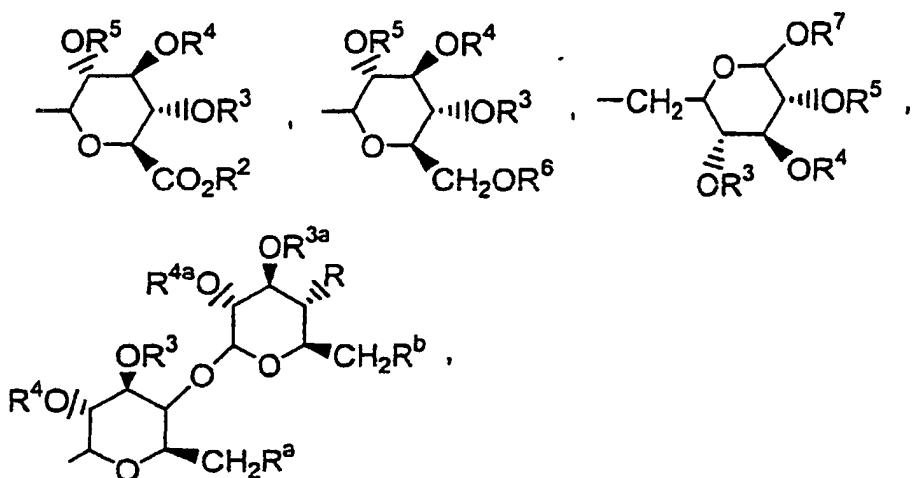
oder durch Isomere der Verbindungen der Formel (IX) oder durch pharmazeutisch geeignete Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (IX) oder der Isomeren der Verbindungen der Formel (IX) oder durch Vorarzneien der Verbindungen der Formel (IX) oder der Isomeren, Salze oder Solvate der Verbindungen der Formel (IX) dargestellt,

worin in obiger Formel (IX) gilt:

R²⁶ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

- a) OH,
- b) OCH₃,
- c) Fluor und aus
- d) Chlor;

R¹ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:



-SO₃H, natürlichen und aus unnatürlichen Aminosäuren;

R, R^a und R^b sind unabhängig aus der Gruppe aus H, -OH, Halogen, -NH₂, -Azido, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und

aus -W-R³⁰ ausgewählt,

worin W unabhängig aus der Gruppe aus -NH-C(O), -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- und aus -O-C(S)-N(R³¹)- ausgewählt ist;

R² und R⁶ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)-C₁₋₆-Alkyl und aus -C(O)Aryl ausgewählt;

R³⁰ ist aus der Gruppe aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₂₋₄-Alkenyl, R³²-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl und aus R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³¹ ist aus der Gruppe H und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt;

T ist aus der Gruppe aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und aus Pyridyl ausgewählt;

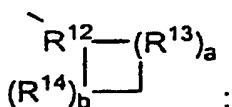
R³² ist unabhängig aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, C₁₋₄-Alkylsulfanyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH-C₁₋₄-Alkyl, -C(O)-N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -C(O)-C₁₋₄-alkyl, -C(O)-C₁₋₄-Alkoxy und aus Pyrrolidinylcarbonyl ausgewählt sind; oder

R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff, an den es gebunden ist, und R³² bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder eine Morphinylgruppe oder eine C₁₋₄-Alcoxycarbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder Morphinylgruppe;

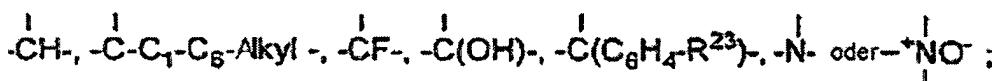
Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl;

Q ist -(CH₂)_q-, worin q 2 bis 6 ist, oder es bildet mit dem Ringkohlenstoff der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



R¹² ist:



R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl-, -C(Di-C₁₋₆-alkyl)-, -CH=CH- und aus -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ausgewählt, oder

R¹² bildet zusammen mit dem benachbarten R¹³ oder R¹² bildet zusammen mit dem benachbarten R¹⁴ eine Gruppe: -CH=CH- oder -CH=C-C₁₋₆-Alkyl-;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R¹³ -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R¹⁴ -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R¹³ gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R¹⁴ gleich oder verschieden sein können;

R¹⁰ und R¹¹ sind unabhängig aus der Gruppe aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die aus der Gruppe aus C₁₋₆-Alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -C₁₋₆-Alkylen-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen ausgewählt sind;

Ar¹ kann auch Pyridyl, Isoxazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl sein;

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl und aus Aryl-substituiertem C₁₋₆-Alkyl ausgewählt;

R²¹ ist C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, -COOH, -NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und aus Halogen ausgewählt sind; und

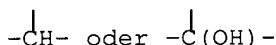
R²⁵ ist H, -OH oder C₁₋₆-Alkoxy.

[0078] Ar² ist vorzugsweise Phenyl oder R¹¹-Phenyl, besonders (4-R¹¹)-substituiertes Phenyl. Bevorzugte Definitionen von R¹¹ sind Niederalkoxy, besonders Methoxy und Halogen, besonders Fluor.

[0079] Ar¹ ist vorzugsweise Phenyl oder R¹⁰-substituiertes Phenyl, besonders (4-R¹⁰)-substituiertes Phenyl.

Eine bevorzugte Definition für R¹⁰ ist Halogen, besonders Fluor.

[0080] Bevorzugt ist Q Niederalkyl oder die oben definierte Spirogruppe, worin bevorzugt R¹³ und R¹⁴ jeweils Ethylen und R¹²



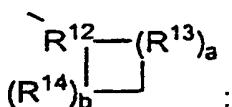
sind.

[0081] Eine bevorzugte Verbindung der Formel (XI) ist dafür eine, worin R¹ wie oben definiert ist und die restlichen Variablen die folgenden Definitionen haben:

Ar¹ ist Phenyl oder R¹⁰-substituiertes Phenyl, worin R¹⁰ Halogen ist;

Ar² ist Phenyl oder R¹¹-Phenyl, worin R¹¹ 1 bis 3 Substituenten sind, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkoxy und Halogen;

Q ist eine Niederalkylengruppe (d.h. C-1 bis C-2, wobei Q = C-2 bevorzugt ist, oder Q bildet mit dem 3-Position-Ringkohlenstoff des Azetidins die Gruppe:

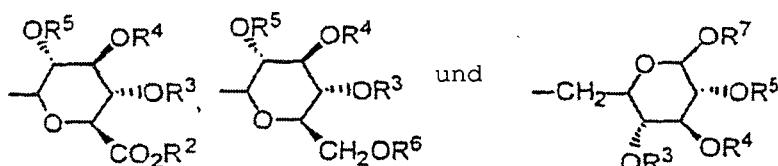


worin bevorzugt R¹³ und R¹⁴ jeweils Ethylen und a und b jeweils 1 und R¹²



sind.

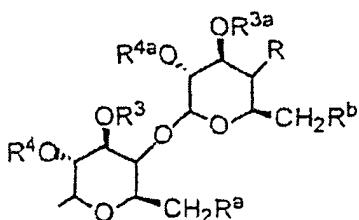
[0082] Bevorzugte Variable für die Gruppen R¹ der Formel:



sind die folgenden:

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ sind jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, Benzyl und aus Acetyl.

[0083] Bevorzugte Variable für die Gruppe R¹ der Formel:



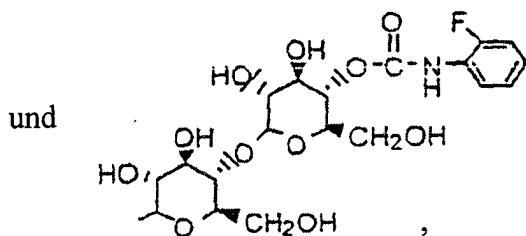
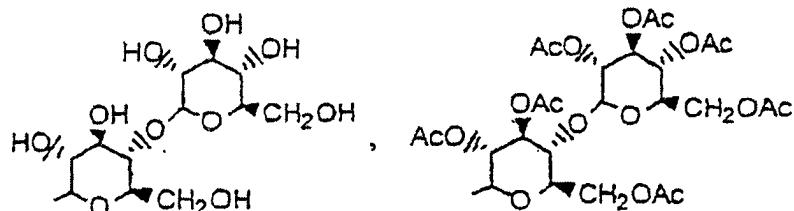
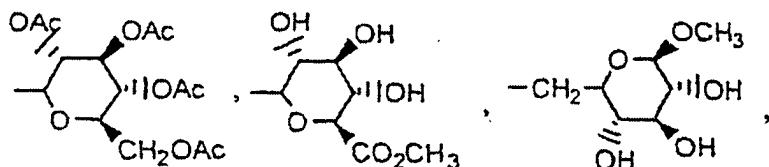
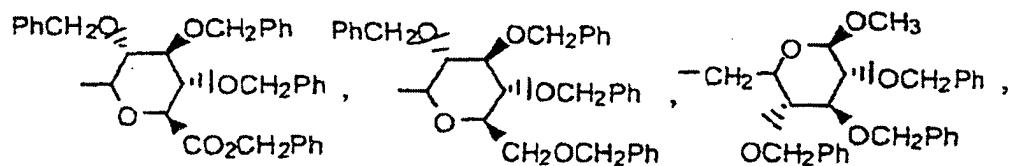
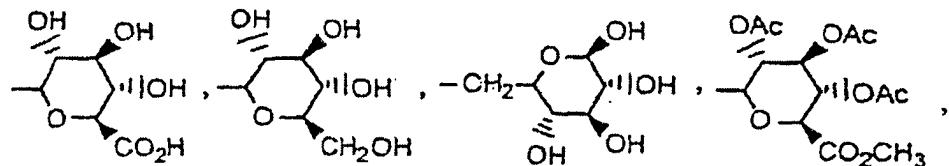
sind die folgenden:

R, R^{3a}, R⁴ und R^{4a} sind aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, Benzyl und aus Acetyl; R, R^a und R^b sind jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azido, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und aus -W-R³⁰, worin W -O-C(O)- oder -O-C(O)-NR³¹-, worin R³¹ H ist, und R³⁰ C₁₋₆-Alkyl, -C(O)-C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, T, T-C₁₋₆-Alkyl oder T oder T-C₁₋₆-Alkyl sind, worin T mit 1 oder 2 Halogen- oder C₁₋₆-Alkylgruppen substituiert ist.

[0084] Bevorzugte Substituenten R³⁰ sind 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Tienylmethyl, 2-Methoxycarbonylethyl, Thiazol-2-ylmethyl, 2-Furyl, 2-Methoxycarbonylbutyl und Phenyl. Bevorzugte Kombinationen von R, R^a und R^b sind die folgenden: 1) R, R^a und R^b sind unabhängig -OH oder -O-C(O)-NH-R³⁰, besonders worin R^a -OH und R und R^b -O-C(O)-NH-R³⁰ und R³⁰ aus den oben angegebenen bevorzugten Substutienten ausgewählt sind, oder worin R und R^a -OH und R^b -O-C(O)-NH-R³⁰ sind, worin R³⁰ 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl ist; 2) R^a ist -OH, Halogen, Azido oder C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alk-

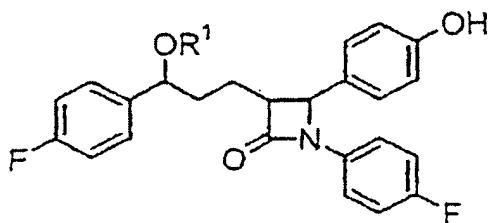
oxy, R^b ist H, Halogen, Azido oder C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und R ist -O-C(O)-NH-R³⁰, besonders Verbindungen, worin R^a -OH, R^b H und R³⁰ 2-Fluorphenyl sind; 3) R, R^a und R^b sind unabhängig -OH oder -O-C(O)-R³⁰, und R³⁰ ist C₁₋₆-Alkyl, T oder T, substituiert mit 1 oder 2 Halogen- oder C₁₋₆-Alkylgruppen, besonders Verbindungen, worin R -OH und R^a und R^b -O-C(O)-R³⁰ sind, worin R³⁰ 2-Furyl ist; und 4) R, R^a und R^b sind unabhängig -OH oder Halogen. 3 zusätzliche Klassen bevorzugter Verbindungen sind diejenigen, worin das C¹-anomere Oxy β, das C²-anomere Oxy β und die Gruppe R α sind.

[0085] R¹ ist bevorzugt ausgewählt aus:



worin Ac Acetyl und Ph Phenyl sind.

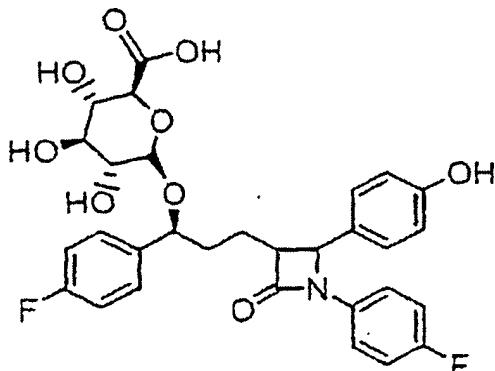
[0086] Somit ist eine bevorzugte Verbindung, die in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, durch die Formel (X):



(X)

oder deren pharmazeutisch geeigneten Salz oder Solvate oder durch Vorarzneien der Verbindung der Formel (X) oder deren Salze oder Solvate dargestellt, worin R¹ wie oben definiert ist.

[0087] Eine noch bevorzugtere Verbindung ist durch die Formel (XI):



(XI)

oder deren pharmazeutisch geeigneten Salze oder Solvate oder durch Vorarzneien der Formel der Formel (XI) oder deren Salze oder Solvate dargestellt.

[0088] Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Verbindungen und weiterer nicht-einschränkender Beispiele geeigneter Verbindungen zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind in USsen 5,767,115, 5,846,966, 5,756,470, 5,698,548, 5,624,920, 5,656,624, 5,688,787, 5,688,990, 5,631,365 und 6,207,822 sowie in WO 97/16 455 und in der US-Voranmeldung 60/279 288, eingereicht am 28. März 2001, offenbart, von denen eine jede durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist.

[0089] Im Allgemeinen können die Verbindungen der Formeln I bis IX mit bekannten Verfahren hergestellt werden, z.B. beschreibt WO 93/02 048 die Herstellung von Verbindungen, worin R¹-Q- Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen ist, die durch ein Heteroatom, Phenylen oder Cycloalkylen unterbrochen sind; WO 94/17 038 beschreibt die Herstellung von Verbindungen, worin Q eine spirocyclische Gruppe ist; WO 95/08 532 beschreibt die Herstellung von Verbindungen, worin -R¹-Q- eine Hydroxy-substituierte Alkylengruppe ist; PCT/US 95/03 196 beschreibt Verbindungen, worin -R¹-Q- Hydroxy-substituiertes Alkylen ist, das an den Ar¹-Rest über eine -O- oder -S(O)₀₋₂-Gruppe gebunden ist; und US-Serien-Nr. 08/463,619, eingereicht am 05. Juni 1995, beschreibt die Herstellung von Verbindungen, worin -R¹-Q- eine Hydroxy-substituierte Alkylengruppe ist, die an den Azetidonring über eine -S(O)₀₋₂-Gruppe gebunden ist, von denen eine jede durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist.

[0090] Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff "Alkyl" oder "Niederalkyl" geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, und "Alkoxy" betrifft desgleichen Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter Niederalkylgruppen schließen Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen ein.

[0091] "Alkenyl" bedeutet geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffketten mit einer oder mehreren Doppelbindungen in der Kette, konjugiert oder nicht konjugiert. Desgleichen bedeutet "Alkinyl" geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffketten mit einer oder mehreren Dreifachbindungen in der Kette. Sind die Alkyl-, Alkenyl- oder Akinylkette an 2 weitere Variable gemäß ihrer Zweiwertigkeit gebunden, werden die Begriffe Alkylen, Alkenylen und Alkinylen verwendet.

[0092] "Cycloalkyl" bedeutet einen gesättigten Kohlenstoffring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, während "Cycloalkylen" einen entsprechenden zweiwertigen Ring betrifft, worin die Bindungspunkte an die weiteren Gruppen alle Stellungsisomeren einschließen.

[0093] "Halogen" bedeutet Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodreste.

[0094] "Aryl" bedeutet Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl.

[0095] "Phenylen" bedeutet eine zweiwertige Phenylgruppe, die eine o-, m- und p-Substitution einschließt.

[0096] Die Aussage, dass z.B. R¹⁹, R²⁰ und R²⁵ unabhängig aus einer Gruppe aus Substituenten ausgewählt sein sollen, bedeutet, dass R¹⁹, R²⁰ und R²⁵ zwar unabhängig ausgewählt sind, aber auch, dass, wenn eine Variable R¹⁹ R²⁰ oder R²⁵ mehr als 1 Mal in einem Molekül auftritt, diese auftretenden Substituenten unabhängig ausgewählt sind (ist z.B. R¹⁰ -OR¹⁹, worin R¹⁹ Wasserstoff ist, kann R¹¹ -OR¹⁹ sein, worin R¹⁹ Niederalkyl ist). Die Fachleute erkennen, dass die Größe und Natur des oder der Substituent(en) die Anzahl der Substituenten beeinflussen, die vorliegen können.

[0097] Die Verbindungen der Erfindung weisen mindestens 1 asymmetrisches Kohlenstoffatom auf, und deshalb sind alle Isomeren, einschließlich der Enantiomeren, Stereoisomeren, Rotameren, Tautomeren und der Razimate der Verbindungen der Formel (I) bis (XI) (wo sie vorliegen) als Bestandteil der vorliegenden Erfindung anzusehen. Die Erfindung schließt d- und l-Isomere sowohl in reiner Form als auch in Mischungen, einschließlich der razemischen Mischungen, ein. Isomere können mit herkömmlichen Verfahren, entweder durch Reaktion optisch reiner oder angereicherter Ausgangsmaterialien oder durch Auftrennen der Isomeren einer Verbindung der Formeln (I) bis (XI) hergestellt werden. Die Isomeren können geometrische Isomere einschließen, z.B. wenn eine Doppelbindung vorliegt.

[0098] Die Fachleute erkennen und wissen, dass für einige der Verbindungen der Formeln (I) bis (XI) das eine Isomere eine größere pharmakologische Aktivität als die anderen Isomeren zeigt und ergibt.

[0099] Verbindungen der Erfindung mit einer Aminogruppe können pharmazeutisch geeignete Salze mit organischen und anorganischen Säuren bilden. Beispiele geeigneter Säuren zur Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Zitronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Apfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäure sowie weitere Mineral- und Carbonsäuren, die für die Fachleute gut bekannt sind. Das Salz wird durch Zusammenbringen der freien Basenform mit einer genügenden Menge der gewünschten Säure zur Erzeugung eines Salzes hergestellt. Die freie Basenform kann durch Behandlung des Salzes mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung wie mit verdünntem wässrigen Natriumbicarbonat zurückgewonnen werden. Die freie Basenform unterscheidet sich von ihrer jeweiligen Salzform etwas bei den physikalischen Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, das Salz ist aber ansonsten bezüglich der Zwecke der Erfindung gleichwertig mit seinen jeweiligen freien Basenformen.

[0100] Bestimmte Verbindungen der Erfindung reagieren sauer (z.B. diejenigen Verbindungen, die eine Carboxylgruppe besitzen). Diese Verbindungen bilden pharmazeutisch geeignete Salze mit anorganischen und organischen Basen. Beispiele solcher Salze sind die Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze. Ebenso eingeschlossen sind Salze, die mit pharmazeutisch geeigneten Aminen wie mit Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, N-Methylglucamin und dgl. gebildet werden.

[0101] Wie hierin verwendet, bedeutet "Proarznei" ("Vorarznei") Verbindungen, die Arznei-Vorstufenverbindungen sind, die, nach Verabreichung an einen Patient, die Arznei in vivo über einen chemischen oder physiologischen Prozess freisetzen (z.B. eine Proarznei wird beim physikalischen pH-Wert oder durch Enzym-Wirkung in die gewünschte Arzneiform überführt).

[0102] Wie hierin verwendet, bedeutet "Solvat" einen molekularen oder ionischen Komplex von Molekülen oder Ionen des Lösungsmittels mit denen des gelösten Stoffes (z.B. mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bis (XI), mit Isomeren der Verbindungen der Formel (I) bis (XI) und mit Proarzneien der Verbindungen der Formel (I) bis (XI)). Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter Lösungsmittel schließen polare, aprotische Lösungsmittel wie Wasser und Alkohole (z.B. Methanol) ein.

[0103] In einer alternativen Ausführungsform kann die Behandlungszusammensetzung ferner ein oder mehrere Gallensäure-Sequestriermittel in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit einem oder mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren umfassen.

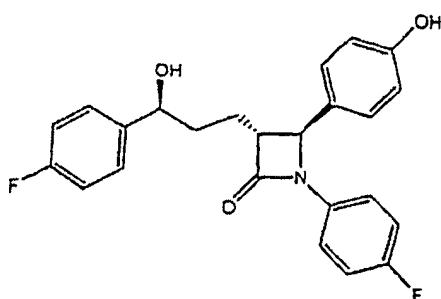
[0104] Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter Gallensäure-Sequestermittel schließen Cholestyramin (ein Styrol-Divinylbenzol-Copolymer mit quartären Ammonium-Kationgruppen mit der Befähigung zur Bindung von Gallensäuren, wie QUESTRAN® oder QUESTRAN LIGHT®, verfügbar von Bristol-Myers Squibb), Colestipol (ein Copolymer von Diethylentriamin mit 1-Chlor-2,3-epoxypropan, wie COLESTID®-Tabletten, verfügbar von Pharmacia), Colesevelam-Hydrochlorid (wie WelChol®-Tabletten (Poly(allylaminhydrochlorid), vernetzt mit Epichlorhydrin und alkyliert mit 1-Bromdecan und (6-Bromhexyl)trimethylammoniumbromid), verfügbar von Sankyo), wasserlösliche Derivate wie 3,3-loen, N-(Cycloalkyl)alkylamine und Polyglusam, unlösliche quaternierte Polystyrole, Saponine und Mischungen davon ein. Weitere geeignete Gallensäure-Sequestermittel sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/11 345 und 98/57 652 sowie in US 3,692,895 und 5,703,188 offenbart, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind. Geeignete anorganische Cholesterin-Sequestermittel schließen Wismutsalicylat plus Montmorillonit-Ton, Aluminiumhydroxid- und Calciumcarbonat-Antacide ein.

[0105] Das bzw. die Gallensäure-Sequestermittel werden in therapeutisch wirkungsvoller Menge zur Behandlung einer spezifizierten Bedingung, z.B. in einer Tagesdosis von vorzugsweise ca. 1 bis ca. 50 g/Tag und bevorzugter von ca. 2 bis ca. 16 g/Tag, in einer Einzeldosis oder in 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen verabreicht. Die genaue Dosis wird allerdings vom behandelnden Kliniker festgelegt und hängt von solchen Faktoren wie dem Wirkvermögen der verabreichten Verbindung, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Patienten ab.

[0106] In noch einer weiteren alternativen Ausführungsform kann die Behandlungszusammensetzung ferner ein oder mehrere Lipid-Erniedrigungsmittel wie z.B. Sterol-Biosyntheseinhibitoren in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit einem oder mehreren Sterol-Absorptionsinhibitoren umfassen.

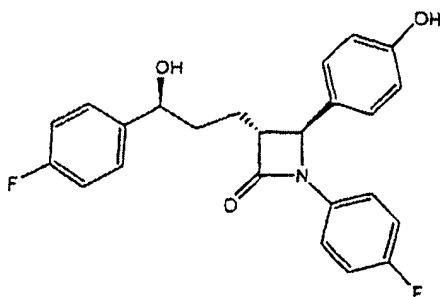
[0107] Nicht-einschränkende Lipid-Erniedrigungsmittel zur Verwendung in den Behandlungszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung schließen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Itavastatin ein. Bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren schließen Lovastatin, Atorvastatin und Simvastatin ein. Die am meisten bevorzugten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind Atorvastatin und Simvastatin.

[0108] In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung umfasst die Behandlungszusammensetzung die Verbindung der Formel (VIII) in Kombination mit einem Gallensäure-Sequestermittel. In dieser Ausgestaltung ist das Gallensäure-Sequestermittel vorzugsweise aus Cholestyramin, Colesevelam-Hydrochlorid und aus Colestipon ausgewählt. Bevorzugt umfasst die Behandlungszusammensetzung ein oder mehrere Gallensäure-Sequestermittel wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam-Hydrochlorid und Colestipon in Kombination mit der Verbindung der Formel (VIII):



(VIII) .

[0109] In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung umfasst die Behandlungszusammensetzung die Verbindung der Formel (VIII) in Kombination mit einem weiteren Lipid-Erniedrigungsmittel. In dieser Ausgestaltung umfasst das Lipid-Erniedrigungsmittel vorzugsweise einen oder mehrere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Vorzugsweise umfasst die Behandlungszusammensetzung einen oder mehrere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie z.B. Lovastatin, Atorvastatin und Simvastatin in Kombination mit der Verbindung der Formel (VIII):



(VIII).

[0110] Eine noch mehr bevorzugte Behandlungszusammensetzung umfasst die Verbindung der Formel (VIII) in Kombination mit Atorvastatin und/oder Simvastatin.

[0111] In einer Ausgestaltung der Erfindung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen ferner ein oder mehrere pharamakologische oder therapeutische Mittel oder Arzneien, die Cholesterin-Biosynthese-Inhibitoren und/oder die unten diskutierten Lipid-Erniedrigungsmittel umfassen.

[0112] Ebenfalls geeignet für die Erfindung sind Zusammensetzungen oder therapeutische Kombinationen, die ferner mindestens einen (einen oder mehrere) Aktivatoren für Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) umfassen. Die Aktivatoren wirken als Agonisten für die Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptoren. 3 Untertypen von PPAR sind identifiziert worden und werden als Peroxisomproliferator-aktivierter Rezeptor α (PPAR α), Peroxisomproliferator-aktivierter Rezeptor γ (PPAR γ) und als Peroxisomproliferator-aktivierter Rezeptor δ (PPAR δ) bezeichnet. Anzumerken ist, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf den gleichen Rezeptor bezieht.

[0113] PPAR α reguliert den Metabolismus von Lipiden. PPAR α wird durch Fibrate und eine Anzahl mittel- und langkettiger Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren beteiligt. Die PPAR γ -Rezeptor-Untertypen sind an der Aktivierung des Programms einer Adipozyt-Differenzierung und nicht an der Stimulierung einer Peroxisomproliferation in der Leber beteiligt. PPAR δ ist als geeignet zur Steigerung der high density lipoprotein (HDL)-Niveaus beim Menschen identifiziert worden, siehe z.B. WO 97/28 149.

[0114] PPAR α -Aktivatorverbindungen eignen sich, u.a., zur Erniedrigung von Triglyceriden, zur gemäßigen Erniedrigung von LDL-Niveaus und zur Steigerung von HDL-Niveaus. Geeignete Beispiele von PPAR α -Aktivatoren schließen Fibrinsäurederivate oder Fibrate ein.

[0115] Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter Fibrinsäurederivate ("Fibrate") schließen Clofibrat (wie Ethyl-2-(p-chlorphenoxy)-2-methylpropionat, z.B. ATROMID-S®-Kapseln, im Handel verfügbar von Wyeth-Ayerst), Gemfibrozil (wie 5-(2,5-Dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentansäure, z.B. LOPID®-Tabletten, im Handel verfügbar von Parke Davis), Ciprofibrat (C. A. S.-Registrier-Nr. 52214-84-3, siehe US 3,948,973, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist), Bezafibrat (C. A. S.-Registrier-Nr. 41859-67-0, siehe US 3,781,328, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist), Clinofibrat (C. A. S.-Registrier-Nr. 30299-08-2, siehe US 3,716,583, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist), Binifibrat (C. A. S. Registrier-Nr. 69047-39-8, siehe BE 884 722, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist), Lifibrol (C. A. S.-Registrier-Nr. 96609-16-4); Fenofibrat (wie TRICOR®-mikronisiertes Fenofibrat (2-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenoxy]-2-methylpropansäure, 1-Methylethylester), im Handel verfügbar von Abbott Laboratories, oder LIPANTHYL®-mikronisiertes Fenofibrat, im Handel verfügbar von Laboratoire Fournier, Frankreich) sowie Mischungen davon ein. Diese Verbindungen können in einer Vielzahl von Formen, einschließlich, ohne darauf eingeschränkt zu sein, der Säureform, Salzform, von Razematen, Enantiomeren, Zwitterionen und von Tautomeren, angewandt werden.

[0116] Weitere Beispiele von PPAR α -Aktivatoren, die sich zur Durchführung der vorliegenden Erfindung in der Praxis eignen, schließen geeignete Fluorphenylverbindungen, offenbart in US 6,028,109, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, bestimmte substituierte Phenylpropionsäureverbindungen, offenbart in WO 00/75 103, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, und PPAR α -Aktivatorverbindungen, offenbart in WO 98/43 081, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, ein.

[0117] Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter PPAR γ -Aktivatoren schließen Derivate von Glitazonen oder Thiazolidindionen, wie Troglitazon (wie REZULIN®-Troglitazon (5-[[4-[3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion), im Handel verfügbar von Par-

ke-Davis), Rosiglitazon (wie AVANDIA®-Rosiglitazon-Maleat (5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, (Z)-2-Butendioat), im Handel verfügbar von SmithKline Beecham) und Pioglitazon (wie ACTOS™-Pioglitazon-Hydrochlorid (5-[[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion-Monohydrochlorid), im Handel verfügbar von Takeda Pharmaceuticals) ein. Weitere geeignete Thiazolidindione schließen Ciglitazon, Englitazon, Darglitazon und BRL 49653, offenbart in WO 98/05 331, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, PPARy-Aktivatorverbindungen, offenbart in WO 00/76 488, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, sowie PPARy-Aktivatorverbindungen, offenbart in US 5,994,554, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, ein.

[0118] Weitere geeignete PPARy-Aktivatorverbindungen schließen bestimmte Acetylphenole, offenbart in US 5,859,051, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, bestimmte Chinolinphenylverbindungen, offenbart in WO 99/20 275, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Arylverbindungen, offenbart in WO 99/38 845, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, bestimmte 1,4-disubstituierte Phenylverbindungen, offenbart in WO 00/63 161, bestimmte Arylvebindungen, offenbart in WO 01/00 579, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Benzoeverbindungen, offenbart in WO 01/12 612 und 01/12 187, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind, sowie substituierte 4-Hydroxyphenylalkansäureverbindungen, offenbart in WO 97/31 907, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, ein.

[0119] PPARδ-Verbindungen eignen sich, u.a., zur Erniedrigung von Triglycerid-Niveaus und zur Anhebung von HDL-Niveaus. Nicht-einschränkende Beispiele von PPARδ-Aktivatoren schließen geeignete Thiazol- und Oxazol-Derivate, wie C. A. S.-Registrier-Nr. 317318-32-4, offenbart in WO 01/00 603, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, bestimmte Fluor-, Chlor- oder Thiophenoxyphenylessigsäuren, offenbart in WO 97/28 149, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, geeignete nicht-β-oxidierbare Fettsäureanaloga, offenbart in US 5,093,365, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, sowie PPARδ-Verbindungen, offenbart in WO 99/04 815, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, ein.

[0120] Darüber hinaus sind Verbindungen mit mehrfacher Funktionalität zur Aktivierung verschiedener Kombinationen von PPARα, PPARy und PPARδ ebenfalls geeignet zur Durchführung der Erfindung in der Praxis. Nicht-einschränkende Beispiele schließen bestimmte substituierte Arylverbindungen ein, offenbart in US 6,248,781, WO 00/23 416, WO 00/23 415, WO 00/23 425, WO 00/23 445, WO 00/23 451 und WO 00/63 153, die alle durch Bezugnahme hierin aufgenommen und als geeignete PPARα- und/oder PPARy-Aktivatorverbindungen beschrieben sind. Weitere nicht-einschränkende Beispiele geeigneter PPARα- und/oder PPARy-Aktivatorverbindungen schließen Aktivatorverbindungen, offenbart in WO 97/25 042, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Aktivatorverbindungen, offenbart in WO 00/63 190, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Aktivatorverbindungen, offenbart in WO 01/21 181, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Biaryloxa(thia)zolverbindungen, offenbart in WO 01/16 120, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Verbindungen, offenbart in WO 00/63 196 und WO 00/63 209, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind, substituierte 5-Aryl-2,4-thiazolidindionverbindungen, offenbart in US 6,008,237, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Arylthiazolidindion- und Aryloxazolidindionverbindungen, offenbart in WO 00/78 312 und 00/78 313, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind, GW2331 oder (2-(4-[Difluorophenyl]-1-heptylureido)ethyl]phenoxy)-2-methylbutyrylverbindungen, offenbart in WO 98/05 331, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Arylverbindungen, offenbart in US 6,166,049, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Oxazolverbindungen, offenbart in WO 01/17 994, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, sowie Dithiolanverbindungen, offenbart in WO 01/25 225 und WO 01/25 226, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind, ein.

[0121] Weitere geeignete PPAR-Aktivatorverbindungen schließen substituierte Benzylthiazolidin-2,4-dionverbindungen, offenbart in WO 01/14 349, WO 01/14 350 und WO 01/04 351, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind, Mercaptocarboxylverbindungen, offenbart in WO 00/50 392, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Ascofuranonverbindungen, offenbart in WO 00/53 563, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Carboxylverbindungen, offenbart in WO 99/46 232, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Verbindungen, offenbart in WO 99/12 534, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, Benzolverbindungen, offenbart in WO 99/15 520, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, o-Anisamidverbindungen, offenbart in WO 01/21 578, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, sowie PPAR-Aktivatorverbindungen, offenbart in WO 01/40 192, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, ein.

[0122] Der oder die Peroxisomproliferator-aktivierte(n) Rezeptor(en)-aktivator(en) werden in therapeutisch wirkungsvoller Menge zur Behandlung der spezifizierten Bedingung, z.B. in einer Tagesdosis von vorzugsweise ca. 50 bis ca. 3.000 mg pro Tag und bevorzugter von ca. 50 bis ca. 2.000 mg/Tag, in einer Einzeldosis oder in 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen verabreicht. Die genaue Dosis wird allerdings vom behandelnden

Kliniker bestimmt und hängt von solchen Faktoren wie dem Wirkvermögen der verabreichten Verbindung, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Patienten ab.

[0123] In einer alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner einen oder mehrere Krummdarm-Gallensäure-Transport-(ileal bile acid transport = "IBAT")Inhibitoren (oder apical sodium co-dependent bile acid transport ("ASBT")-Inhibitoren) in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen. Die IBAT-Inhibitoren können den Gallensäure-Transport zur Herabsetzung von LDL-Cholesterin-Niveaus inhibieren. Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter IBAT-Inhibitoren schließen Benzothiepine wie therapeutische Verbindungen, umfassend eine 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-1,1-dioxid-Struktur, wie offenbart in der PCT-Anmeldung WO 00/38 727, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, ein.

[0124] Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung des oder der IBAT-Inhibitor(en) ca. 0,01 bis ca. 1.000 mg/Tag und bevorzugter etwa 0,1 bis etwa 50 mg/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fachen Dosismengen ausmachen.

[0125] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner Nicotinsäure (Niacin) und/oder Derivate davon in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit dem (den) oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen.

[0126] Wie hierin verwendet, bedeutet "Nicotinsäurederivat" eine Verbindungen, umfassend eine Pyridin-3-carboxylat-Struktur oder eine Pyrazin-2-carboxylat-Struktur, einschließlich der Säureformen, Salze, Ester, Zwitterionen und Tautomeren, wo diese verfügbar sein sollten. Beispiele der Nicotinsäurederivate schließen Niceritrol, Nicofuranose und Acipimox (5-Methylpyrazin-2-carbonsäure-4-oxid) ein. Nicotinsäure und seine Derivate inhibieren die hepatische Produktion von VLDL und dessen Metabolit LDL und erhöhen HDL- und apo-A-1-Niveaus. Ein Beispiel eines geeigneten Nicotinsäureprodukts ist NIASPAN® (mit Niacin gestreckte Freisetztblätter), die von Kos verfügbar sind.

[0127] Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung von Nicotinsäure oder deren Derivat ca. 500 bis ca. 10.000 mg/Tag, vorzugsweise ca. 1.000 bis ca. 8.000 mg/Tag und bevorzugter ca. 3.000 bis ca. 6.000 mg/Tag in Einzel- oder aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0128] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner einen oder mehrere AcylCoA: Cholesterin-O-Acyltransferase("ACAT")-Inhibitoren, die LDL- und VLDL-Niveaus herabsetzen, in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen. ACAT ist ein Enzym, das für die Veresterung von überschüssigem intrazellulären Cholesterin verantwortlich ist und die Synthese von VLDL, das ein Produkt der Cholesterinveresterung ist, und die Überproduktion von apo-B-100-haltigen Lipoproteinen herabzusetzen vermag.

[0129] Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter ACAT-Inhibitoren schließen Avasimib (([[2,4,6-Tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]sulfaminsäure, 2,6-Bis(1-methylethyl)phenoxyester, früher bekannt als CI-1011), HL-004, Lecimibid (DuP-128) und CL-277082 (N-(2,4-Difluorphenyl)-N-[(4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl)methyl]-N-heptylharnstoff), siehe P. Chang et al., "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", Drugs 2000, Jul; 60(1); 55–93, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, ein.

[0130] Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung des oder der ACAT-Inhibitor(en) ca. 0,1 bis 1.000 mg/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0131] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner einen oder mehrere Cholesterylester-Transferprotein("CETP")-Inhibitoren in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen. CETP ist für den Austausch oder Transfer von Cholesterylester verantwortlich, wodurch HDL und Triglyceride in VLDL mitgetragen werden.

[0132] Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter CETP-Inhibitoren sind in der PCT-Anmeldung WO 00/38 721 und in US 6,147,090 offenbart, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen sind. Pankreatische Cholesterylester-Hydrolase(pCEH)-Inhibitoren wie WAY-121898 können zusammen mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptoren-aktivator und Sterol-Absorptionsinhibitor(en) gemeinsam verabreicht werden.

[0133] Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung des oder der CETP- Inhibitor(en) ca. 0,01 bis ca. 1.000 und vorzugsweise ca. 0,5 bis ca. 20 mg/kg Körpergewicht/Tag in Einzel- oder aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0134] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner Probucl oder Derivate davon (wie AGI-1067 und weitere Derivate, offenbart in US 6,121,319 und 6,147,250), die LDL-Niveaus herabzusetzen vermögen, in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen.

[0135] Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung von Probucl oder Derivaten davon ca. 10 bis ca. 2.000 und vorzugsweise ca. 500 bis ca. 1.500 mg/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0136] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder Behandlungen der Erfindung ferner low-density lipoprotein(LDL)-Rezeptoraktivatoren umfassen, die mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) gemeinsam verabreicht werden. Nicht-einschränkende Beispiele geeigneter LDL-Rezeptoraktivatoren schließen HOE-402, ein Imidazolidinylpyrimidinderivat, ein, das direkt die LDL-Rezeptoraktivität stimuliert, siehe M. Huettinger et al., "Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", Arterioscler. Thromb. 1993, 13: 1005-12.

[0137] Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung des oder der LDL-Rezeptoraktivator(en) ca. 1 bis 1.000 mg/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0138] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner Fischöl umfassen, das Omega-3-Fettsäuren (3-PUFA) enthält, die VLDL- und Triglycerid-Niveaus herabzusetzen vermögen, welche mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) gemeinsam verabreicht werden. Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung von Fischöl oder Omega-3-Fettsäuren ca. 1 bis ca. 300 g pro Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0139] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner natürliche wasserlösliche Fasern, wie Psyllium, Guar, Hafer und Pektin umfassen, die Cholesterinniveaus herabzusetzen vermögen, welche mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) gemeinsam verabreicht werden. Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung der natürlichen wasserlöslichen Fasern ca. 0,1 bis ca. 10 g/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0140] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner pflanzliche Sterole, pflanzliche Stanole und/oder Fettsäureester pflanzlicher Stanole wie Sitostanoester, verwendet in BENECOL®-Margarine, die Cholesterinniveaus herabzusetzen vermögen, in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen. Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung der pflanzlichen Sterole, pflanzlichen Stanole und/oder Fettsäureester der pflanzlichen Stanole ca. 0,5 bis ca. 20 g/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0141] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner Antioxidanzien, wie Probucl, Tocopherol, Ascorbinsäure, β-Karotin und Selen, oder Vitamine wie Vitamin-B₆ oder Vitamin-B₁₂ in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen. Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung der Antioxidanzien oder Vitamine ca. 0,5 bis ca. 10 g/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0142] In einer weiteren alternativen Ausgestaltung können die Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen der Erfindung ferner Monozyt- und Makrophag-Inhibitoren wie mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids = PUFA), Thyroid-Hormone, einschließlich Thyroxin-Analoga wie CGS-26214 (eine Thyroxinverbindung mit fluoriertem Ring), eine Gen-Therapie und die Anwendung rekombinanter Proteine wie von rekombinantem apo E in gemeinsamer Verabreichung mit oder in Kombination mit dem oder den oben diskutierten Sterol-Absorptionsinhibitor(en) umfassen. Im Allgemeinen kann die gesamte Tagesdosierung ca. 0,1 bis ca. 1.000 mg/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach abgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0143] Ebenfalls geeignet für die Erfindung sind Zusammensetzungen oder therapeutische Kombinationen, die ferner Hormon-Ersatzmittel und -Zusammensetzungen umfassen. Geeignete Hormon-Mittel und -Zusammensetzungen zur Hormonersatz-Therapie der vorliegenden Erfindung schließen Androgene, Östrogene, Progestine, deren pharmazeutisch geeignete Salze und Derivate ein. Kombinationen dieser Mittel und Zusammensetzungen eignen sich ebenfalls.

[0144] Die Dosierung der Androgen- und Östrogen-Kombinationen schwankt, in gewünschter Weise, von ca. 1 bis ca. 4 mg Androgen und von ca. 1 bis ca. 3 mg Östrogen. Beispiele schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Androgen- und Östrogen-Kombinationen wie die Kombination veresterter Östrogene (Natriumöstronsulfat und Natriumequilinsulfat) und Methyltestosteron (17-Hydroxy-17-methyl-, (17B)-Androst-4-en-3-on), verfügbar von Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, CA, unter dem Handelsname Estratest, ein.

[0145] Die Östrogene und Östrogen-Kombinationen können bei der Dosierung von ca. 0,01 bis 8 mg und in gewünschter Weise von ca. 0,3 bis ca. 3,0 mg schwanken. Beispiele geeigneter Östrogene und Östrogen-Kombinationen schließen ein:

- (a) die Mischung aus neun (9) synthetischen Östrogen-Substanzen, einschließlich Natriumöstronsulfat, Natriumequilinsulfat, Natrium-17 α -dihydroequilinsulfat, Natrium-17 α -östradiolsulfat, Natrium-17 β -dihydroequilinsulfat, Natrium-17 α -dihydroequileninsulfat, Natrium-17 β -dihydroequileninsulfat, Natriumequileninsulfat und Natrium-17 β -östradiolsulfat, verfügbar von Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH, unter dem Handelsname Cenestin;
- (b) Ethinylöstradiol (19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17-diol, verfügbar von Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ, unter dem Namensnamen Estinyl;
- (c) veresterte Östrogen-Kombinationen wie Natriumöstronsulfat und Natriumequilinsulfat, verfügbar von Solvay unter dem Handelsname Estratab und von Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, unter dem Handelsname Menest;
- (d) Östropipat (Piperazinöstra-1,3,5(10)-trien-17-on, 3-(Sulfoxy)östronsulfat), verfügbar von Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, unter dem Handelsname Ogen und von Women First Health Care, Inc., San Diego, CA, unter dem Handelsname Ortho-Est; sowie
- (e) konjugierte Östrogene (17 α -Dihydroequilin, 17 α -Östradiol und 17 β -Dihydroequilin), verfügbar von Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, unter dem Handelsname Premarin.

[0146] Die Progestine und Östrogene können in einer Vielfalt von Dosierungen, im Allgemeinen von ca. 0,5 bis ca. 2,0 mg Progestin und von ca. 0,001 bis ca. 2 mg Östrogen und in gewünschter Weise von Ca. 0,1 bis ca. 1 mg Progestin und von ca. 0,01 bis ca. 0,5 mg Östrogen, verabreicht werden. Beispiele der Progestin- und Östrogen-Kombinationen, die bei der Dosierung und dem Regimen schwanken können, schließen ein:

- (a) die Kombination von Östradiol (Östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-Hemihydrat) und von Norethindron (17 β -Acetoxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-on), verfügbar von Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, unter dem Handelsname Activella;
- (b) die Kombination von Levonorgöstrel (d(-)-13 β -Ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-on) und von Ethinylöstradial, verfügbar von Wyeth-Ayerst unter dem Handelsname Alesse, von Watson Laboratories, Inc., Corona, CA, unter dem Handelsnamen Levora und Trivora, von Monarch Pharmaceuticals unter dem Handelsname Nordette und von Wyeth-Ayerst unter dem Handelsname Triphasil;
- (c) die Kombination von Ethinodiolacetat (19-Nor-17 α -pregn-4-en-20-in-3 β ,17-dioldiacetat) und von Ethinylöstradiol, verfügbar von G. D. Searle & Co., Chicago, IL, unter dem Handelsname Demulen und von Watson unter dem Handelsname Zovia;
- (d) die Kombination von Desogöstrel (13-Ethyl-1-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-17-ol) und von Ethinylöstradiol, verfügbar von Organon unter den Handelsnamen Desogen und Mircette und von Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, unter dem Handelsname Ortho-Cept;
- (e) die Kombination von Norethindron und Ethinylöstradiol, verfügbar von Parke-Davis, Morris Plains, NJ, unter den Handelsnamen Estrostep und Fernort, von Watson unter den Handelsnamen Microgestin, Necon und Tri-Norinyl, von Ortho-McNeil unter den Handelsnamen Modicon und Ortho-Novum und von Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ, unter dem Handelsname Ovcon;
- (f) die Kombination von Norgöstrel ((\pm)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -preg-4-en-20-in-3-on) und von Ethinylöstradiol, verfügbar von Wyeth-Ayerst unter den Handelsnamen Ovral und Lo/Ovral und von Watson unter den Handelsnamen Ogestrel und Low-Ogestrel;
- (g) die Kombination von Norethindron, Ethinylöstradiol und Mestranol (3-Methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-17-ol), verfügbar von Watson unter den Namensnamen Brevicon und Norinyl;
- (h) die Kombination von 17 β -Östradiol (Östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol) und von mikronisiertem Norgestimat (17 α -17-(Acetoxy)-13-ethyl-18,19-dinopregn-4-en-20-in-3-on-3-oxim), verfügbar von Ortho-McNeil unter dem Handelsname Ortho-Prefest;

- (i) die Kombination von Norgestimat (18,19-Dinor-17-pregn-4-en-20-in-3-on, 17-(Acetoxy)-13-ethyl-, Oxim, (17 α)(+)-) und von Ethinylöstradiol, verfügbar von Ortho-McNeil unter den Handelsnamen Ortho Cyclen und Ortho Tri-Cyclen; und
- (j) die Kombination konjugierter Östrogene (von Natriumöstronsulfat und Natriumequilinsulfat) und von Medroxyprogesteronacetat (20-Dion, 17-(Acetoxy)-6-methyl-, (6 α)-Pregn-4-en-3), verfügbar von Wyeth-Ayerst unter den Handelsnamen Premphase und Prempro.

[0147] Im Allgemeinen kann die Dosierung der Progestine von ca. 0,05 bis ca. 10 mg oder bis zu ca. 200 mg schwanken, falls mikronisiertes Progesteron verabreicht wird. Beispiele der Progestine schließen Norethindron, verfügbar von ESI Lederle, Inc., Philadelphia, PA unter dem Handelsname Aygestin, von Ortho-McNeil unter dem Handelsname Micronor und von Watson unter dem Handelsname Nor-QD, Norgöstrel, verfügbar von Wyeth-Ayerst unter dem Handelsname Ovrette, mikronisiertes Progesteron (Pregn-4-en-3,20-dion), verfügbar von Solvay unter dem Handelsname Prometrium, und Medroxyprogesteronacetat, verfügbar von Pharmacia & Upjohn unter dem Handelsname Provera, ein.

[0148] Die Zusammensetzungen und therapeutischen Kombinationen, die in der Erfindung verwendet werden, können ferner eine oder mehrere Medikationen zur Steuerung von Fettleibigkeit umfassen. Geeignete Mediakationen zur Steuerung der Fettleibigkeit schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Arzneimittel, die die Energieaufnahme verringern oder den Appetit zügeln, Arzneimittel, die den Energieverbrauch steigern, sowie Nahrungs-Verteilungsmittel ein. Geeignete Medikationen zur Steuerung der Fettleibigkeit schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, noradrenergische Mittel (wie Diethylpropion, Mazindol, Phenylpropanolamin, Phentermin, Phendimetrazin, Phendamin-Tartrat, Methamphetamine, Phendimetrazin und Tartrat) serotonergische Mittel (wie Sibutramin, Fenfluramin, Dexfenfluramin, Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxatin), thermogenische Mittel (wie Ephedrin, Koffein, Theophyllin und selektive β 3-adrenergische Agonisten), α -Blockierungsmittel, Kainit oder AMPA-Rezeptoragonisten, Leptin-Lipolyse stimulierte Rezeptoren, Phosphodiesterase-Enzyminhibitoren, Verbindungen mit Nucleotidsequenzen des Mahogany-Gens, Fibroblast-Wachstumsfaktor-10-Polypeptide, Monoamin-Oxidaseinhibitoren (wie Befloxaton, Moclobemid, Brofaromin, Phenoxathin, Espron, Befol, Toloxaton, Pirlindol, Amiflamin, Serclorem, Bazinaprin, Lazabemid, Milacemid und Caroxazon), Verbindungen zur Steigerung des Lipid-Metabolismus (wie Evodiaminverbindungen) und Lipase-Inhibitoren (wie Orlistat) ein. Im Allgemeinen kann die Gesamtdosierung der oben beschriebenen Medikationen zur Steuerung der Fettleibigkeit 1 bis 3.000, in gewünschter Weise ca. 1 bis 1.000 und noch erwünschter ca. 1 bis 200 mg/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen ausmachen.

[0149] Die Zusammensetzungen und therapeutischen Kombinationen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können ferner ein oder mehrere Blut-Modifiziermittel umfassen, die sich chemisch von den oben diskutierten substituierten Azetidinon- und substituierten β -Lactamverbindungen unterscheiden. Geeignete Blut-Modifiziermittel schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Anti-Koaguliermittel (Argatroban, Bivalirudin, Dalteparin-natrium, Desirudin, Dicumarol, Lyapolatnatrium, Nafamostat-Mesylat, Phenprocoumon, Tinzaparin-natrium, Warfarin-natrium), Antithrombosemittel (Anagrelid-Hydrochlorid, Vibalirudin, Cilostazol, Dalteparin-natrium, Danaparoidnatrium, Dazoxiben-Hydrochlorid, Efegatansulfat, Enoxaparin-natrium, Fluretofen, Ifetroban, Ifetrobannatrium, Lamifiban, Lotrafiban-Hydrochlorid, Napsagatran, Orbofibacetat, Roxifibanacetat, Sibrafiban, Tinzaparin-natrium, Trifénagrel, Abciximab, Zolimomab artox), Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (Roxifibanacetat, Fradafiban, Orbofiban, Lotrafiban-Hydrochlorid, Tirofiban, Xemilofiban, Monoklonalantikörper 7E3, Sibrafiban), Plättchen-Inhibitoren (Cilostazol, Clopidogrelbisulfat, Epoprostenol, Epoprostenolnatrium, Ticlopidin-Hydrochlorid, Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, Sulindae, Idomethacin, Mefenamat, Droxicam, Diclofenac, Sulfapyrazon, Piroxicam, Dipyridamol), Plättchen-Aggregationsinhibitoren (Acadesin, Beraprost, Beraprostnatrium, Ciprostencalcium, Itazigrel, Lifarizin, Lotrafiban-Hydrochlorid, Orbofibacetat, Oxagrelat, Fradafiban, Orbofiban, Tirofiban, Xemilofiban), hämorrhologische Mittel (Pentoxifyllin), Lipoproteion-assoziierte Koagulationsinhibitoren, Faktor VIIa-Inhibitoren (4H-3,1-Benzoxazin-4-one, 4H-3,1-Benzoxazin-4-thione, Chinazolin-4-one, Chinazolin-4-thione, Benzothiazin-4-one, Imidazolylborsäure-stämmige Peptid-Analoga, TFPI-stämmige Peptide, Naphthalin-2-sulfonsäure{1-[3-(aminoiminomethyl)benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}amid-Trifluoracetat, Dibenzofuran-2-sulfonsäure{1-(3-(aminomethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl}amid, Toluol-4-sulfonsäure{1-[3-(aminoiminomethyl)benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}amid-Trifluoracetat, 3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonsäure{1-[3-(aminoiminomethyl)benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}amid-Trifluoracetat), Faktor Xa-Inhibitoren (disubstituierte Pyrazoline, disubstituierte Triazoline, substituierte n-[(Aminoiminomethyl)phenyl]propylamide, substituierte n-[(Aminomethyl)phenyl]propylamide, Gewebefaktor-Leitweg-Inhibitoren (tissue factor pathway inhibitor = TFPI), niedermolekulare Heparine, Heparinoide, Benzimidazoline, Benzoxazolinone, Benzopiperazinone, Indanone, dibasische (Amidinoaryl)propanäsäurederivate, Amidinophenylpyrrolidine, Amidinophenylpyrrolidine, Amidinophenylisoxazolidine, Amidiindole, Amidinoazole, Bisarylsulfonylaminobenzamidderivate, peptidische Faktor Xa-Inhibitoren) ein.

[0150] Die Zusammensetzungen und therapeutischen Kombinationen, die in der Erfindung verwendet werden, können einen oder mehrere kardiovaskuläre Mittel umfassen, die sich chemisch von den oben diskutierten substituierten Azetidinon- und substituierten β -Lactamverbindungen (wie den obigen Verbindungen (I) bis (XI)) unterscheiden. Geeignete kardiovaskuläre Mittel schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Calcium-Kanalblocker (Clentiazemmaleat, Amlodipinbesylat, Isradipin, Nimodipin, Felodipin, Nilvadipin, Nifedipin, Teludipin-Hydrochlorid, Diltiazem-Hydrochlorid, Belfosdil, Verapamil-Hydrochlorid, Fostedil), adrenergische Blocker (Fenspirid-Hydrochlorid, Labetalol-Hydrochlorid, Proroxan, Alfuzosin-Hydrochlorid, Acebutolol, Acebutolol-Hydrochlorid, Alprenolol-Hydrochlorid, Atenolol, Bunolol-Hydrochlorid, Carteolol-Hydrochlorid, Celiprolol-Hydrochlorid, Cetamolol-Hydrochlorid, Cicloprolol-Hydrochlorid, Dexopropranolol-Hydrochlorid, Diacetolol-Hydrochlorid, Dilevalol-Hydrochlorid, Esmolol-Hydrochlorid, Exaprolol-Hydrochlorid, Festololsulfat, Labetalol-Hydrochlorid, Levobetaxolol-Hydrochlorid, Levobunolol-Hydrochlorid, Metalol-Hydrochlorid, Metoprolol, Metoprololtartrat, Nadolol, Pamatololsulfat, Penbutololsulfat, Practolol, Propranolol-Hydrochlorid, Sotaol-Hydrochlorid, Timolol, Timololmaleat, Tiprenolol-Hydrochlorid, Tolamolol, Bisoprolol, Bisoprololfumarat, Nebivolol), adrenergische Stimulanzien, Angiotensin-überführende Enzym-(angiotensin converting enzyme = ACE)-Inhibitoren (Benzazepril-Hydrochlorid, Benazeprilat, Captopril, Delapril-Hydrochlorid, Fosinoprilnatrium, Libenzapril, Moexipril-Hydrochlorid, Pentopril, Perindopril, Chinapril-Hydrochlorid, Chinaprilat, Ramipril, Spirapril-Hydrochlorid, Spiraprilat, Teprid, Enalaprilmaleat, Lisinopril, Zofenoprilcalcium, Perindopril, Erbumin), Blutdrucksenker (Althiazid, Benzthiazid, Captopril, Carvedilol, Chlorthiazidnatrium, Clonidin-Hydrochlorid, Cyclothiazid, Delapril-Hydrochlorid, Dilevalol-Hydrochlorid, Doxazosinmesylat, Fosinoprilnatrium, Guanfacin-Hydrochlorid, Methyldopa, Metoprololsuccinat, Moexipril-Hydrochlorid, Monatepilmaleat, Pelanserin-Hydrochlorid, Phenoxybenzamin-Hydrochlorid, Prazosin-Hydrochlorid, Primadol, Chinapril-Hydrochlorid, Chinaprilat, Ramipril, Terazosin-Hydrochlorid, Candesartan, Candesartan-Cilexetil, Telmisartan, Amlodipinbesylat, Amlodipinmaleat, Bevantolol-Hydrochlorid), Angiotensin II-Rezeptorantagonisten (Candesartan, Irbesartan, Losartankalium, Candesartan-Cilexetil, Telmisartan), Anti-Anginamittel (Amlodipinbesylat, Amlodipinmaleat, Betaxolol-Hydrochlorid, Bevantolol-Hydrochlorid, Butoprozin-Hydrochlorid, Carvedilol, Cinepazetmaleat, Metoprololsuccinat, Molsidomin, Monatepilmaleat, Primadol, Ranolazin-Hydrochlorid, Tosifen, Verapamil-Hydrochlorid), Koronarvasodilatoren (Fostedil, Azaclorzin-Hydrochlorid, Chromonar-Hydrochlorid, Clonitrat, Diltiazem-Hydrochlorid, Dipyridamol, Droprenilamin, Erythrityltetranitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Lidoflazin, Mioflazin-Hydrochlorid, Mixidin, Molsidomin, Nicorandil, Nifedipin, Nisoldipin, Nitroglycerin, Oxprenolol-Hydrochlorid, Pentrinitrol, Perhexilinmaleat, Prenylamin, Propatylnitrat, Terodilin-Hydrochlorid, Tolamolol, Verapamil) sowie Diuretika (das Kombinationsprodukt von Hydrochlorthiazid und Sironolacton und das Kombinationsprodukt von Hydrochlorthiazid und Triamteren) ein.

[0151] Die Zusammensetzungen und therapeutischen Kombinationen, die in der Erfindung verwendet werden, können ferner eine oder mehr antidiabetische Medikationen zur Herabsetzung der Blutglucose-Niveaus beim Menschen umfassen. Geeignete antidiabetische Medikationen schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Arzneimittel, die die Energieaufnahme herabsetzen oder den Appetit zügeln, Arzneimittel, die den Energieverbrauch steigern, und Nahrungs-Verteilungsmittel ein. Geeignete antidiabetische Medikationen schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Sulfonylharnstoff (wie Acetohexamid, Chlorpropamid, Gliamilid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Glyburid, Glibenclamid, Tolazamid und Tolbutamid), Meglitinid (wie Repaglinid und Nateglinid), Biguanid (wie Metformin und Buformin), α -Glucosidase-Inhibitor (wie Acarbose, Miglyitol, Camiglibose und Voglibose), bestimmte Peptide (wie Amlintid, Pramlintid, Exendin und GLP-1-Agonistpeptide) sowie oral verabreichbares Insulin oder Insulinzusammensetzungen zu deren Abgabe im Darm ein. Im Allgemeinen kann die Gesamtdosierung der oben beschriebenen diabetischen Medikationen 0,1 bis 1.000 mg/Tag in Einzel- oder 2- bis 4-fach unterteilten Dosismengen ausmachen.

[0152] Mischungen der oben beschriebenen pharmakologischen oder therapeutischen Mittel können in den Zusammensetzungen und therapeutischen Kombinationen der Erfindung verwendet werden.

[0153] Die Behandlungszusammensetzungen der Erfindung umfassen im Allgemeinen zusätzlich pharmazeutisch geeignete Trägerverdünnungsmittel, Exzipienten oder Träger (kollektiv hierin als Trägermaterialien bezeichnet). Wegen ihrer Sterol-Absorptionsinhibitor-Aktivität sind diese pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Sitosterolämie und entsprechenden Störungen von Nutzen.

[0154] In den in der Erfindung angewandten Behandlungszusammensetzungen werden die Wirkbestandteile in typischer Weise in Abmischung mit geeigneten Trägermaterialien verabreicht, die in geeigneter Weise im Hinblick auf die Verabreichungsform, d.h. als orale Tabletten, Kapseln (die entweder mit Feststoff, Halb-Feststoff oder Flüssigkeit gefüllt sind), Pulver zur Erstellung, orale Gele, Elixiere, dispergierbare Körner, Sirup, Suspensionen und dgl., ausgewählt werden und mit den herkömmlichen pharmazeutischen Anwendungen in der Praxis übereinstimmen. Beispielsweise kann für eine orale Verabreichung in der Form von Tabletten oder Kap-

seln die Wirkzneikomponente mit einem oralen, nicht-toxischen pharmazeutisch geeigneten inerten Träger, wie mit Lactose, Stärke, Sucrose, Cellulose, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Calciumsulfat, Talkum, Mannit, Ethylalkohol (für flüssige Formen) und dgl., kombiniert sein. Außerdem können, falls gewünscht oder erforderlich, geeignete Binde-, Gleit-, Zerfallförderungs- und Färbemittel in der Mischung ebenfalls enthalten sein. Die Pulver und Tabletten können ca. 5 bis ca. 95% erfindungsgemäße Zusammensetzung umfassen.

[0155] Geeignete Bindemittel schließen Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, Mais-Süßungsmittel, natürlichen und synthetischen Gummi, wie Acacia, Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglykol und wachse ein. Unter den Gleitmitteln können zur Verwendung in diesen Dosierungsformen Borsäure, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dgl. genannt werden. Die Zerfallförderungsmittel schließen Stärke, Methylcellulose, Guar-Gummi und dgl. ein. Süßungs- und Geschmacksmittel sowie Konservierungsstoffe können ebenfalls bei entsprechender Eignung enthalten sein. Einige der oben genannten Bestandteile, nämlich die Zerfallförderungs-, Verdünnungs-, Gleit-, Bindemittel und dgl., werden weiter unten noch detaillierter diskutiert.

[0156] Außerdem können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in einer Form zur nachhaltigen Freisetzung formuliert werden, um die Mengegesteuerte Freisetzung einer oder mehrerer der Komponenten oder Wirkbestandteile zur Optimierung der therapeutischen Effekte, d.h. der Sterol-Absorptionsinhibitoraktivität und dgl., zu ergeben. Geeignete Dosierungsformen zur nachhaltigen Freisetzung schließen Schichttabletten, die Schichten mit variierenden Zerfallsraten oder Polymermatrices zur gesteuerten Freisetzung enthalten, die mit den Wirkkomponenten imprägniert sind, sowie geformte Tabletten oder Kapseln ein, die solche imprägnierten oder verkapselten porösen polymeren Matrices enthalten.

[0157] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen für parenterale Injektionen oder eine Zugabe von Süßungsmitteln und Beruhigern für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt werden. Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen zur intranasalen Verabreichung einschließen.

[0158] Aerosolzubereitungen, die sich zur Inhalation eignen, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger wie mit einem inerten komprimierten Gas, z.B. mit Stickstoff, vorliegen.

[0159] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrig schmelzendes Wachs wie eine Mischung aus Fettsäureglyceriden wie Kakaobutter zuerst geschmolzen, und der Wirkbestandteil wird darin durch Rühren oder eine ähnliche Vermischung homogen dispergiert. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in herkömmliche bemessene Formen gegossen, abgekühlt und dadurch verfestigt.

[0160] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die, kurz vor der Anwendung, in Zubereitungen in flüssiger Form zur entweder oralen oder parenteralen Verabreichung überführt werden. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0161] Die Verbindungen der Erfindung können auch transdermal verabreicht sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form einer Creme, von Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen einnehmen und in einem transdermalen Pflaster vom Matrix- oder Reservoir-Typ enthalten sein, wie dies im Stand der Technik für diesen Zweck üblich ist.

[0162] Bevorzugt wird die Verbindung oral, intravenös oder subkutan verabreicht.

[0163] Vorzugsweise liegt die pharmazeutische Zubereitung in einer Einheitsdosierungsform vor. In einer derartigen Form ist die Zubereitung in geeignet bemessene Einheitsdosismengen unterteilt, die entsprechende Mengen der Wirkkomponenten, z.B. eine wirkungsvolle Menge zum Erzielen des gewünschten Zwecks, enthalten. Die pharmazeutischen Behandlungszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können einem Säuger, der einer einschlägigen Behandlung bedarf, in pharmazeutisch oder therapeutisch wirkungsvoller Menge verabreicht werden, um Sitosterolämie zu behandeln und/oder das Niveau von Sterol(en) in Plasma und Geweben herabzusetzen.

[0164] Der Begriff "therapeutisch wirkungsvolle Menge" bedeutet diejenige Menge eines therapeutischen Mittels der Zusammensetzung, wie des oder der Gallensäure-Sequestriermittel, Sterol-Absorptionsinhibitor(en) und der weiteren beschriebenen pharmakologischen oder therapeutischen Mittel, welche eine biologische oder medizinische Reaktion eines Gewebes, Systems, Lebewesens oder Säugers herbeiführt, nach welcher der Verabreicher (wie ein Forscher, Doktor oder Veterinär) suchen, wobei eine Linderung der Symptome der Sito-

sterolämie-Bedingung oder -Krankheit, die behandelt werden, und eine Vorbeugung, Verlangsamung oder ein Anhalten des Fortschreitens der Sitosterolämie-Bedingung, eine Verringerung der Konzentration von Sterol(en) und/oder 5 α -Stanol(en) in Plasma und/oder Geweben und/oder eine Vorbeugung oder Verringerung des Risiko des Auftretens eines biologischen oder medizinischen Vorfalls (wie eines koronaren Vorfalls) eingeschlossen sind.

[0165] Wie hierin verwendet, bedeuten "Kombinationstherapie" oder "therapeutische Kombination" die Verabreichung von zwei oder mehr therapeutischen Mitteln, wie des oder der Sterol-Absorptionsinhibitor(en) und Gallensäure-Sequestriermittel oder weiterer therapeutischer vaskulärer Mittel, zur Vorbeugung oder Behandlung von Sitosterolämie und/oder zur Herabsetzung des Spiegels von Sterol(en) in Plasma und Geweben. Wie hierin verwendet, umfasst "vaskulär" kardiovaskulär, cerebrovaskulär und Kombinationen davon. Eine solche Verabreichung schließt eine gemeinsame Verabreichung dieser therapeutischen Mittel in im Wesentlichen gleichzeitiger Weise, wie in einer Einzeltablette oder -kapsel mit einem festgelegten Verhältnis der Wirkbestandteile oder in mehrfachen, separaten Kapseln für jedes therapeutische Mittel, ein. Auch schließt diese Verabreichung die Anwendung jedes Typs des therapeutischen Mittels in einer Abfolge ein. In jedem Fall ergibt die Behandlung mit der Kombinationstherapie vorteilhafte Effekte bei der Behandlung der Sitosterolämiebedingung und/oder bei der Verringerung des Spiegels von Sterol(en) in Plasma und Geweben. Ein möglicher Vorteil der hierin offenbarten Kombinationstherapie kann auf einer Verringerung bei der erforderlichen Menge einer individuellen therapeutischen Verbindung oder bei der Gesamtmenge der therapeutischen Verbindungen beruhen, die zur Behandlung der Sitosterolämiebedingung und/oder der Verringerung des Spiegels von Sterol(en) in Plasma und Geweben wirkungsvoll sind. Die therapeutischen Mittel können ausgewählt werden, um einen breiteren Bereich von sich ergänzenden Effekten oder sich ergänzenden Wirkarten zu ergeben.

[0166] Die tägliche Dosis des oder der Sterol-Absorptionsinhibitor(en) liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht pro Tag und bevorzugter von 0,1 bis 15 mg/kg. Für ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg liegt das Dosierungsniveau daher im Bereich von 1 bis 1.000 mg Sterol-Absorptionsinhibitor(en) pro Tag, verabreicht in einer Einzeldosis oder in 2- bis 4-fach aufgeteilten Dosismengen. Die genaue Dosis wird allerdings vom behandelnden Kliniker festgelegt und hängt vom Wirkvermögen der verabreichten Verbindung, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Patienten ab.

[0167] Für die pharmazeutischen Behandlungszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, mit denen der oder die Sterol-Absorptionsinhibitor(en) einhergehend oder in Kombination mit einem Gallensäure-Sequestriermittel verabreicht werden, liegt die typische Tagesdosis des Sequestriermittels vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 80 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verabreicht in einzelnen oder aufgeteilten Dosierungen, gewöhnlich 1 oder 2 Mal am Tag. Beispielsweise werden vorzugsweise 10 bis 40 mg pro Dosis 1 oder 2 Mal am Tag verabreicht, was eine gesamte Tagesdosis von 10 bis 80 mg/Tag ergibt. Die genaue Dosis des oder der Sterol-Absorptionsinhibitor(en) und Gallensäure-Sequestriermittel, welche zu verabreichen ist, wird vom behandelnden Kliniker bestimmt und festgelegt und hängt vom Wirkvermögen der verabreichten Verbindung, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Patienten ab.

[0168] Werden der oder die Sterol-Absorptionsinhibitor(en) und die Gallensäure-Sequestriermittel in separaten Dosierungen verabreicht, braucht der Zahlenwert der pro Tag verabreichten Dosismengen jeder Komponente nicht unbedingt der gleiche zu sein, z.B. kann die eine Komponente eine größere Wirkdauer zeigen und ergeben, weshalb sie weniger oft verabreicht werden muss.

[0169] Für die pharmazeutischen Behandlungszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, mit denen der oder die Sterol-Absorptionsinhibitor(en) einhergehend oder in Kombination mit einem Lipid-Erniedrigungsmittel verabreicht werden, liegt die typische Tagesdosis des Lipid-Erniedrigungsmittels vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 80 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verabreicht in einzelnen oder aufgeteilten Dosierungen, gewöhnlich 1 oder 2 Mal am Tag. Beispielsweise werden für HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bevorzugt 10 bis 40 mg pro Dosis 1 bis 2 Mal am Tag verabreicht, was eine Gesamttagessdosis von 10 bis 80 mg/Tag ergibt. Für weitere Lipid-Erniedrigungsmittel werden bevorzugt ca. 1 bis ca. 1.000 mg/Dosis 1 bis 2 Mal am Tag verabreicht, was eine gesamte Tagesdosis von 1 bis 2.000 mg/Tag ergibt. Die genaue Dosis des oder der Sterol-Absorptionsinhibitor(en) und Lipid-Erniedrigungsmittel, welche zu verabreichen ist, wird vom behandelnden Kliniker ermittelt und festgelegt und hängt vom Wirkvermögen der verabreichten Verbindung, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Patienten ab.

[0170] Werden der oder die Sterol-Absorptionsinhibitor(en) und Lipid-Erniedrigungsmittel in separaten Dosierungen verabreicht, braucht der Zahlenwert der pro Tag verabreichten Dosismengen jeder Komponente nicht unbedingt der gleiche zu sein, z.B. kann die eine Komponente eine größere Wirkdauer zeigen und ergeben,

weshalb sie dann weniger oft verabreicht werden muss.

[0171] Die Formulierungen und pharmazeutischen Zubereitungen können mit herkömmlichen pharmazeutisch geeigneten und üblichen Verfahrenstechniken hergestellt und zubereitet werden. Die folgenden Formulierungen zeigen Beispiele von einigen der Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung. In jeder Formulierung bezeichnet der Begriff "Wirkverbindung" eine substituierte Azetidinonverbindung, β -Lactamverbindung oder eine Verbindung jeder hierin oben beschriebenen Formeln (I) bis (XI).

Beispiel A

Tabletten

Nr.	Bestandteil	mg/Tablette	mg/Tablette
1	Wirkverbindung	100	500
2	Lactose USP	122	113
3	Maisstärke, Nahrungs-Reinheit, als 10%ige Paste in gereinigtem Wasser	30	40
4	Maisstärke, Nahrungsmittel- Reinheit	45	40
5	Magnesiumstearat	3	7
Insgesamt		300	700

Herstellverfahren

[0172] Mischen der Bestandteile Nrn. 1 und 2 in einem geeigneten Mischer 10 bis 15 min lang. Granulieren der Mischung mit Bestandteil Nr. 3. Mahlen der feuchten Körner durch ein grobes Sieb (z.B. 1/4", 0,63 cm), falls nötig. Trocknen der feuchten Körner. Sieben der getrockneten Körner, falls nötig, und Mischen mit Bestandteil Nr. 4 10 bis 15 min lang. Zugabe von Bestandteil Nr. 5 und Mischen 1 bis 3 min lang. Komprimieren der Mischung auf entsprechende Größe und Gewicht auf einer geeigneten Tablettiermaschine.

Beispiel B

Kapseln

Nr.	Bestandteil	mg/Tablette	mg/Tablette
1	Wirkverbindung	100	500
2	Lactose USP	106	123
3	Maisstärke, Nahrungsmittel-Reinheit	40	70
4	Magnesiumstearat NF	4	7
Ingesamt		250	700

Herstellverfahren

[0173] Mischen der Bestandteile Nrn. 1, 2 und 3 in einem geeigneten Mischer 10 bis 15 min lang. Zugabe von Bestandteil Nr. 4 und Mischen 1 bis 3 min lang. Einfüllen der Mischung in geeignete 2-stückige Hartgelatinekapseln auf einer geeigneten Verkapselungsmaschine.

Beispiel C

Tabletten

Nr.	Bestandteil	mg/Tablette
1	Wirkverbindung I	10
2	Lactose-Monohydrat NF	55
3	Mikrokristalline Cellulose NF	20
4	Povidon (K29-32) USP	4
5	Croscarmellose-Natrium NF	8
6	Natriumlaurylsulfat	2
7	Magnesiumstearat NF	1
Ingesamt		100

Herstellverfahren

[0174] Mischen von Bestandteil Nr. 4 mit gereinigtem Wasser in einem geeigneten Mischer zur Bildung einer Lösung des Bindemittels. Sprühen der Bindemittellösung und dann von Wasser über die Bestandteile 1, 2, 6 und eines Teils des Bestandteils 5 in einem Fließbett-Prozessor zur Granulierung der Bestandteile. Fortsetzen der Fließbettbehandlung zur Trocknung der feuchten Körner. Sieben der getrockneten Körner und Vermischen mit dem Bestandteil Nr. 3 und mit dem Rest des Bestandteils 5. Zugabe des Bestandteils Nr. 7 und Vermischen. Komprimieren der Mischung auf entsprechende Größe und Gewicht auf einer geeigneten Tablettiermaschine.

[0175] In der vorliegenden Erfindung kann die oben beschriebene Tablette gemeinsam mit einer Tablette, Kapsel usw. verabreicht werden, die eine Dosierung eines weiteren therapeutischen Mittels, wie sie oben beschrieben sind, z.B. eines oben beschriebenen Gallensäure-Sequestermittels, umfassen.

[0176] Repräsentative Formulierungen, die weitere Lipid-Erniedrigungsmittel umfassen, sind im Stand der Technik gut bekannt. Es sollte klar sein, dass bei Verabreichung beider Wirkbestandteile als Einzelzusammensetzung die oben für substituierte Azetidinonverbindungen offenbarten Dosierungsformen ohne Weiteres auf der Grundlage des Fachwissens des einschlägigen Durchschnittsfachmanns modifiziert werden können.

[0177] Die Behandlungszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung vermögen die intestinale Absorption von Sitosterol in einem Tier-Modell zu inhibieren, wie dies im unten angegebenen Beispiel gezeigt wird. So mit stellen die Behandlungszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung hypositosterolämische Mittel durch deren Befähigung zur Inhibition der intestinalen Absorption von Sitosterol dar und eignen sich zur Behandlung und/oder Vorbeugung vaskulärer Krankheiten, von Arteriosklerose, Atherosklerose und von Sitosterolemie in Säugern, insbesondere bei Menschen.

[0178] In weiteren Ausführungsformen wird durch die vorliegende Erfindung der Erfindung die Verwendung mindestens einer Behandlungszusammensetzung, umfassend mindestens einen Sterol- und/oder Stanol-Absorptionsinhibitor, zur Verringerung der Plasma- oder Gewebekonzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterinsterol, wie von einem Phytosterol, 5 α -Stanol und von Mischungen davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer vaskulären Krankheit, von Arteriosklerose und/oder Atherosklerose angegeben.

[0179] In einer weiteren Ausführungsform wird durch die vorliegende Erfindung mindestens ein Sterol-Absorptionsinhibitor oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz oder Solvat davon oder eine Proarznei davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Sitosterolemie in einem Säuger angegeben.

[0180] Die Normalkonzentrationen oder Normalspiegel von Sitosterol im Plasma der Menschen betragen im Allgemeinen weniger als ca. 0,2 Milligramm/Deziliter (mg/dL). Menschen mit homozygoter Sitosterolemie können Sitosterol-Spiegel von größer als 0,2 mg/dL und in typischer Weise ca. 7 bis 60 mg/dL oder noch mehr haben. Menschen mit heterozygoter Sitosterolemie können Sitosterol-Spiegel von größer als 0,2 mg/dL und in typischer Weise ca. 0,3 bis 1 mg/dL oder mehr haben.

[0181] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die Zusammensetzungen und therapeutischen Kombinationen der vorliegenden Erfindung die Plasma- und/oder Gewebekonzentration von mindestens einem Sterol (einschließlich, ohne darauf eingeschränkt zu sein, von Phytosterolen (wie von Sitosterol, Campesterol, Stigmasterol und von Advenosterol)) und/oder von mindestens einem Stanol (einschließlich, ohne darauf eingeschränkt zu sein, von 5 α -Stanolen (wie von Cholestanol, 5 α -Campestanol, 5 α -Sitostanol)) und von Mischungen davon, gegebenenfalls in Komnbination mit Cholesterin, herabsetzen. Die Plasma- und/oder Gewebekonzentration lässt sich durch Verabreichung an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, einer wirkungsvollen Menge mindestens einer Behandlungszusammensetzung oder therapeutischen Kombination herabsetzen, die mindestens einen oben beschriebenen Sterol-Absorptionsinhibitor oder mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitor umfassen. Die Verringerung der Plasma- und/oder Gewebekonzentration der Sterole kann ca. 1 bis ca. 70 und vorzugsweise ca. 10 bis ca. 50% derjenigen Konzentration ausmachen, die vor der Verabreichung der mindestens einen Behandlungszusammensetzung oder therapeutischen Kombination gemessen wurde, die den mindestens einen oben beschriebenen Sterol- und/oder Stanol-Absorptionsinhibitor umfassen. Verfahren zur Messung von Serum-Gesamtblut-Cholesterin und Gesamt-LDL-Cholesterin sind dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt und schließen beispielsweise die in PCT WO 99/38 498 auf Seite 11 offenbarten ein, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist. Verfahren zur Bestimmung der Gehaltsmengen weiterer Sterole in Serum sind offenbart in H. Gylling et al., "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40: 593–600 (1999), die hierin durch Bezugnahme aufgenommen ist.

[0182] In einer alternativen Ausgestaltung können die Plasma- und/oder Gewebekonzentration von Sterolen durch Verabreichung an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, einer wirkungsvollen Menge von mindestens einer Behandlungszusammensetzung verringert werden, die mindestens einen Sterol- und/oder Stanol-Absorptionsinhibitor und mindestens eine wirkungsvolle Menge von mindestens einem Gallensäure-Sequestriermittel umfasst.

[0183] In einer weiteren Ausgestaltung können die Plasma- und/oder Gewebekonzentration von Sterolen durch Verabreichung an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, einer wirkungsvollen Menge mindestens einer Behandlungszusammensetzung verringert werden, die mindestens einen Sterol- und/oder Stanol-Absorptionsinhibitor und eine wirkungsvolle Menge von mindestens einem weiteren Lipid-Erniedrigungsmittel umfasst.

[0184] Die Herabsetzung der Plasma- oder Gewebekonzentration von Nicht-Cholesterinsterolen, wie von Phytosterol(en) und/oder 5 α -Stanol(en), in einem Säuger kann zur Behandlung und/oder Vorbeugung vaskulärer Bedingungen oder Krankheiten, wie von Gefäßentzündungen, Arteriosklerose, Atherosklerose, Hypercholesterolemie und von Sitosterolämie, sowie von kardiovaskulären Vorfällen, Schlaganfall und Fettleibigkeit von Nutzen sein.

[0185] Gefäßerkrankung ist ein Begriff, der ganz breit alle Störungen von Blutgefäßen, einschließlich kleiner und großer Arterien und Venen sowie des Blutflusses, umfasst. Die am meisten vorherrschende Form einer vaskulären Krankheit ist Arteriosklerose, ein Zustand, der mit der Verdickung und Verhärtung der Arterienwand zusammenhängt. Arteriosklerose der großen Gefäße wird als Atherosklerose bezeichnet. Atherosklerose ist der vorherrschende zugrunde liegende Faktor bei vaskulären Störungen wie einer Koronararterie-Krankheit, Aorta-Aneurysmen, arterieller Krankheit der unteren Extremitäten und einer cerebrovaskulären Krankheit.

[0186] Die Anwendungen der vorliegenden Erfindung können dem Risiko eines Auftretens eines tödlichen oder nicht-tödlichen kardiovaskulären Vorfalls bei Patienten mit keiner Historie einer klinisch evidenten koronaren Herzkrankheit vor der anfänglichen Verabreichung der Verbindungen und Behandlungen der vorliegenden Erfindung sowie bei Patienten mit einer Historie einer klinisch evidenten koronaren Herzkrankheit vorbeugen oder dieses verhindern. Der Begriff "kardiovaskulärer Vorfall" schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, tödliche und nicht-tödliche akute größere koronare Vorfälle, koronare Revaskularisationsvorgänge, peripherale vaskuläre Krankheit, stabile Angina und cerebrovaskuläre Insuffizienz wie Schlaganfall ein.

[0187] Der Begriff "akuter größerer koronarer Vorfall" schließt einen tödlichen Herzmuskelinfarkt, bezeugten und unbezeugten Herztod und plötzlichen Tod nach 1 bis 24 h nach einem Kollaps, nicht-tödlichen Herzmuskelinfarkt, einschließlich definitiven akuten Q-Welle-Herzmuskelinfarkt, Nicht-Q-Welle-Herzmuskelinfarkt und stillen subklinischen (entfernten) Herzmuskelinfarkt, sowie instabile Angina pectoris ein. Wie hierin verwendet, schließt "Herzmuskelinfarkt" sowohl Q-Welle- als auch Nicht-Q-Welle-Herzmuskelinfarkt und stillen subklinischen (entfernten) Herzmuskelinfarkt ein.

[0188] In einer weiteren Ausführungsform wird durch die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer Behandlungszusammensetzung, die mindestens einen Sterol- und/oder Stanol-Absorptionsinhibitor zur Verringerung der Plasma- oder Gewebekonzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterin-Sterol, wie von Phytosterolen, mindestens einem Stanol, wie von 5 α -Stanolen, und von Mischungen davon umfasst, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Verringerung des Risiko eines kardiovaskulären Vorfalls angegeben.

[0189] In einer weiteren Ausführungsform wird durch die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer Behandlungszusammensetzung, die mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitor zur Verringerung der Plasma- oder Gewebekonzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterin-Sterol, wie von Phytosterolen, mindestens einem Stanol, wie von 5 α -Stanolen und von Mischungen davon umfasst, bei einem Säuger mit keiner Historie einer klinisch evidenten koronaren Herzkrankheit vor der anfänglichen Verabreichung zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Verringerung des Risiko eines kardiovaskulären Vorfalls angegeben.

[0190] Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele noch weiter erläutert, die allerdings nicht als Einschränkung der Erfindung auf deren Details zu bewerten sind. Wenn nichts Anderes angegeben ist, sind alle Teile- und Prozentangaben in den folgenden Beispielen sowie über die Beschreibung hinweg auf das Gewicht bezogen.

Beispiel 1

In vivo-Bewertung bei Mäusen

[0191] Die in vivo-Aktivität der Verbindung (VIII) bei Mäusen wurde mit dem folgenden Verfahren bestimmt: Männliche ApoE-Knockout-Mäuse wurden im Alter von 6 Wochen von Jackson Laboratory zusammen mit beim Alter übereinstimmenden C57BL/6J erhalten. Die Mäuse wurden 5 pro Käfig, unter normalem Lichtzyklus und bei normaler Nahrung gehalten. 26 Mäuse jeder Sorte wurden gewogen und, 1 pro Käfig, in aufgehängten Drahtkäfigen bei normalem Lichtzyklus und normaler Nahrung gehalten. Nach 3 Tagen wurden die Mäuse erneut gewogen. Bezogen auf das Körpergewicht, wurden die Mäuse auf 5 Gruppen für jeden Behandlungstyp aufgeteilt:

Vergleich (Maisöl) und Zusammensetzungen, enthaltend Verbindung (VIII) mit 0,3, 1, 3 und 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag;

Zubereitung der Zusammensetzungen, enthaltend Verbindung (VIII), bezogen auf ein durchschnittliches Körpergewicht der Maus von 22 g:

Dosierung der Verbindung (VIII) (mg/mL/Tag): Verbindung (VIII) (mL) + Maisöl (mL)

10 mg/kg/Tag in 0,1 mL Maisöl

2,2 mg/mL \times 10 mL = 22 mg in 10 mL Maisöl;

3 mg/kg:

3 mL von 10 mg/kg + 7 mL Maisöl;

1 mg/kg:

3 mL von 3 mg/kg + 6 mL Maisöl;

0,3 mg/kg:

2 mL von 1 mg/kg + 4,67 mL Maisöl.

[0192] Die Mäuse wurden mit einer Fütternadel 30 min gefüttert, bevor sie ^{14}C -Cholesterin (NEN, NEC 018) und ^3H -Sitosterol (NEN, CUS 030T) erhielten. Die radioaktive Dosis wurde hergestellt aus:

114 μL ^3H -Sitosterol-Vorrat (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ in Ethanol);

1,425 mL ^{14}C -Cholesterin-Vorrat (40 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ in Ethanol);

5,7 mg Cholesterin, Sigma C 8667;

5,7 mg β -Sitosterol, Sigma S1270;

das Ethanol wurde unter N_2 entfernt;

5,7 mL Maisöl wurden zugegeben und die Mischung auf 60°C erwärmt und 1 h lang geschüttelt.

[0193] Jede 0,1 mL Dosis enthielt 2 μCi ^3H -Sitosterol, 0,1 mg kaltes (nicht radioaktives) Sitosterol, 1 μCi ^{14}C -Cholesterin und 0,1 mg kaltes (nicht radioaktives) Cholesterin. Der radioaktive Gehalt wurde verifiziert: 5 \times 10 μL , gezählt in Beckman LSC (Liquid Simulation counter). Tritiertes Sitosterol wurde als "unabsorbierbarer" Marker im Vergleich zur Absorption von [^{14}C]-Cholesterin in einem Mäusefäkal-Isotopenverhältnis-Cholesterin-Absorptionsmodell verwendet.

[0194] An den 4., 5. und 6. Tagen wurden die Fäces gesammelt und bei -20°C in Röhrchen kurz vor der Dosierung mit Vergleich oder mit Verbindung (VIII) spät am Tag aufbewahrt. Die Beendigung des Versuchs am 7. Tag beinhaltete die Opferung durch Ausblutung, die Entfernung und Wägung der Leber. 3 \times ca. 250 mg-Proben

der Leber wurden in Röhrchen gegeben. Die Leberproben wurden mit 1 mL 1 N NaOH bei 60°C über Nacht abgebaut, mit 0,1 mL 12 N HCl neutralisiert und bezüglich ^{14}C und ^3H gezählt. Die Blutproben wurden bei Raumtemperatur 1 h lang zur Gerinnung gebracht und dann bei 1.000 G 15 min lang zentrifugiert. Das Serum wurde bezüglich Gesamt-Cholesterin (siehe Wako CII; siehe Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC; Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol; Clin. Chem. 1974; 20: 470–475, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist) und bezüglich der Radioaktivität ($2 \times 50 \mu\text{L}$) analysiert. Die Fäkalproben wurden bezüglich der Radioaktivität durch Verbrennung in einem Packard-Oxidierer und dann mit dem Beckman-LSC analysiert.

[0195] In diesem Versuch wurde gefunden, dass Wild-Typ-Mäuse (C57BL/6J) und Mäuse mit fehlendem Apo-protein E (Apo E KO) 0,15 bis 0,38% der ursprünglich in ihre Leber verabreichten [^3H]-Sitosterol-Dosis absorbierten. Bei Verabreichung der Verbindung (VIII) wurde gefunden, dass die Absorption und hepatische Anhäufung von Sitosterol dosisabhängig inhibiert wurde, wie in der folgenden Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1

Effekt der Verbindung (VIII) auf die Sitosterol-Absorption in Mäusen				
Maus-Stamm	Behandlung	% verabreichte Dosis, absorbiertes [³ H]-Sitosterol in der Lieber (der gesamten Tierleber)	Durchschnitt ± sem	p =
C57BL/6J	Kontrolle	0,1479 ± 0,0337		
	Verbindung (VIII) 0,3 mg/kg	0,1093 ± 0,0143		
	Verbindung (VIII) 1 mg/kg	0,0588 ± 0,0115	(,046)	
	Verbindung (VIII) 3 mg/kg	0,0489 ± 0,0067	(,024)	
	Verbindung (VIII) 10 mg/kg	0,0552 ± 0,0151	(,040)	
ApoE KO	Kontrolle	0,3773 ± 0,0525		
	Verbindung (VIII) 0,3 mg/kg	0,1863 ± 0,0246	0,013	
	Verbindung (VIII) 1 mg/kg	0,1019 ± 0,0225	0,0019	
	Verbindung (VIII) 3 mg/kg	0,0772 ± 0,0050	0,0023	
	Verbindung (VIII) 10 mg/kg	0,0780 ± 0,0179	0,0017	
N = 4 bis 6 Mäuse pro Behandlung sem = standard error of mean (Standardfehler des Durchschnittswertes) p = probability (Wahrscheinlichkeit)				

Beispiel 2

In Vivo-Bewertung bei Menschen

[0196] In einem randomisierten Multizenter-, Doppel-blind, Placebogesteuerten 8-wöchigen Versuch wurden 37 männliche Patienten, bei denen vorab homozygote Sitosterolemie diagnostiziert wurde, randomisiert, um die Verbindung (VIII) (n = 30) oder Placebo (n = 7) zu erhalten:
 Behandlung A – Verbindung (VIII), verabreicht oral als 1 Dosis (10 mg) pro Tag,
 Behandlung B – Placebo (Abgleichbild von Verbindung (VIII) mit 10 mg), verabreicht oral als 1 Dosis pro Tag, jeden Morgen über 8 aufeinanderfolgende Wochen.

[0197] Während des Versuchs wurden die Personen angewiesen (als Minimum) eine National Cholesterol Education Program(NCEP)-Stufe 1-Diät einzuhalten.

[0198] Die Patienten wurden angewiesen, Tagebuch über die Nahrungsaufnahme zu führen, und sie wurden vor der Randomisierung auf der Basislinie und während der Therapie überwacht. Die Ergebnisse der zentralen Diät-Analyse für jede Person wurden als RISCC-Wert (Ratio of Ingested Saturated Fat and Cholesterol to Calories) und als Diätkomponenten angegeben. Die RISCC-Werte zeigen das Potenzial für eine Diät zur Beeinflussung von Plasma-Lipidspiegeln an. Ein Wert im Bereich von 14 bis 20 korreliert mit einer NCEP-Stufe 1-Diät.

Lipid/Lipoprotein-Bestimmungen

[0199] Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Ergebnisse wurden als direktes LDL-C (die Plasmakonzentration wurde nach einer Standard-Ultrazentrifugation/Ausfällung bestimmt; Lipid- und Lipoproteinanalyse, siehe Manual of Laboratory Operations: Lipid Research Clinics Program Report; Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare publication; 1974; NIH 75-628, Band 1, welcher durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist, oder β -Quantifizierung) und als berechnetes LDL-C (Plasmakonzentration auf Basis der Friedewald-Gleichung: $LDL-C = \text{Gesamt-Cholesterin} - (\text{Triglyceride} / 5) - \text{HDL-C}$) angegeben.

[0200] Gesamt-Cholesterin und Triglyceride wurden enzymatisch mit einem Hitachi 747-Analysiergerät bestimmt, siehe Steiner PM, Friedel J, Bremner WF, Stein EA: Standardization of micromethods for plasma cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol with the Lipid Clinics' methodology [Abstract]; J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1981; 19: 850, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist.

[0201] HDL-C wurde enzymatisch nach Heparin- und Magnesiumausfällung bestimmt, siehe Steele WB, Kohler DF, Azar MM, Blaszkowski TP, Kuba K, Dempsey ME: Enzymatic determinations of cholesterol in high density lipoprotein fractions prepared by precipitation technique; Clin. Chem. 1976; 22: 98–101, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist.

[0202] Plasma-Pflanzensterole (Sitosterol und Campesterol) und LDL-C wurden bei der Basislinie (Tag 1) und am Endpunkt (Durchschnitt der Wochen 6- und 8-Werte) analysiert, siehe: Salen, Gerald; Shore, Virgie; Tint, GS; Forte, T; Shefer, S; Horak, I; Horak, E; Dayal, B; Nugyen, L; Batta, AK; Lingren, FT; Kwiterovich, Jr, PO, "Increased sitosterol absorption, decreased removal and expanded body pools compensate for reduced cholesterol synthesis in sitosterolemia with xanthomatosis", J. Lipid Res., Band 30, S. 1319–30 (1989) und Lutjehann, D; Bjorkhem, I; Beil, OF und von Bergmann, K, "Sterol absorption and sterol balance in phytosterolemia evaluated by deuterium-labeled sterols; effect of sitostanol treatment" J. Lipid Res., Band 36: (8), S. 1763–73 (1995), von denen eine jede durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist.

Ergebnisse:

[0203] Die mittlere (S. E.) Prozent (%) -Verwendung von der Basislinie am Endpunkt in Pflanzen-Sterolen und LDL-C (Mittelwert, 95% CI) sind in der folgenden Tabelle 1 angegeben:

Tabelle 1

Behandlung	Sitosterol	Campesterol	LDL-C
A	-21,0 % (2,8 %)	-24,3 % (2,9 %)	-13,6 % (-21,7 %, -5,5 %)
B (Vergleich)	4,0 % (5,3 %)	3,2 % (5,5 %)	16,7 % (31,6 %, 64,9 %)

[0204] Die Mitverabreichung von 10 mg Verbindung (VIII) wurde gut vertragen und ergab eine signifikante ($p < 0,001$) Verringerung bei Sitosterol und Campesterol gegenüber dem Placebo.

Herstellung der Verbindung (VIII)

[0205] Stufe 1): Zu einer Lösung von (S)-4-Phenyl-2-oxazolidinon (41 g, 0,25 mol) in CH_2Cl_2 (200 mL) wurden 4-Dimethylaminopyridin (2,5 g, 0,02 mol) und Triethylamin (84,7 mL, 0,61 mol) gegeben und die Reaktionsmischung bei 0°C gekühlt. Methyl-4-(chlorformyl)butyrat (50 g, 0,3 mol) wurden als Lösung in CH_2Cl_2 (375 mL) 1

h lang zugetropft und die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmt. Nach 17 h wurden Wasser und H₂SO₄ (2 N, 100 mL) zugegeben, die Schichten getrennt und die organische Schicht nacheinander mit NaOH (10%ig), NaCl (gesättigt) und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeengt, um ein halbkristallines Produkt zu erhalten.

[0206] Stufe 2): Zu einer Lösung von TiCl₄ (18,2 mL, 0,165 mol) in CH₂Cl₂ (600 mL) wurde bei 0°C Titanisopropoxid (16,5 mL, 0,055 mol) gegeben. Nach 15 min wurde das Produkt aus Stufe 1 (49,0 g, 0,17 mol) als Lösung in CH₂Cl₂ (100 mL) zugegeben. Nach 5 min wurden Diisopropylethylamin (DIPEA) (65,2 mL, 0,37 mol) zugegeben und die Mischung bei 0°C 1 h lang gerührt, die Reaktionsmischung wurde auf -20°C abgekühlt, worauf 4-Benzylxybenzyliden(4-fluor)anilin (114,3 g, 0,37 mol) als Feststoff zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde kräftig 4 h lang bei -20°C gerührt, dann wurden Essigsäure als Lösung in CH₂Cl₂ 15 min lang zugetropft, die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmt und H₂SO₄ (2 N) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 weitere h lang gerührt, die Schichten wurden getrennt, mit Wasser gewaschen, getrennt und die organische Schicht getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol/Wasser kristallisiert, um die reine Zwischenproduktverbindung zu erhalten.

[0207] Stufe 3): Zu einer Lösung des Produkts aus Stufe 2 (8,9 g, 14,9 mmol) in Toluol (100 mL) bei 50°C wurde N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) (7,50 mL, 30,3 mmol) gegeben. Nach 0,5 h wurden festes TBAF (0,39 g, 1,5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 50°C 3 weitere h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei 22°C gerührt, CH₃OH (10 mL) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit HCl (1 N), NaHCO₃ (1 N) und mit NaCl (gesättigt) gewaschen, und die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet.

[0208] Stufe 4): Zu einer Lösung des Produkts aus Stufe 3 (0,94 g, 2,2 mmol) in CH₃OH (3 mL) wurden Wasser (1 mL) und LiOH × H₂O (102 mg, 2,4 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 22°C 1 h lang gerührt, worauf weiteres LiOH × H₂O (54 mg, 1,3 mmol) zugegeben wurde. Nach insgesamt 2 h wurden HCl (1 N) und EtOAc zugegeben, die Schichten wurden getrennt, die organische Schicht wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zu einer Lösung des entstandenen Produkts (0,91 g, 2,2 mmol) in CH₂Cl₂ bei 22°C wurden CICOCOCl (0,29 mL, 3,3 mmol) gegeben und die Mischung 16 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

[0209] Stufe 5): Zu einer kräftig gerührten Suspension von 4-Fluorphenylzinkchlorid (4,4 mmol), hergestellt aus 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (1 M in THF, 4,4 mL, 4,4 mmol) und aus ZnCl₂ (0,6 g, 4,4 mmol) bei 4°C, wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,25 g, 0,21 mmol) und dann das Produkt aus Stufe 4 (0,94 g, 2,2 mmol) als Lösung in THF (2 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h lang bei 0°C und dann 0,5 h lang bei 22°C gerührt. HCl (1 N, 5 mL) wurden zugegeben und die Mischung mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde zu einem Öl eingeengt und durch Kieselgel-Chromatografie gereinigt, um 1-(4-Fluorphenyl)-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-3(R)-(3-oxo-3-phenylpropyl)-2-azetidinon zu erhalten:
HRMS, berechnet für C₂₄H₁₉F₂NO₃ = 408,1429, gefunden: 408,1411

[0210] Stufe 6): Zum Produkt aus Stufe 5 (0,95 g, 1,91 mmol) in THF (3 mL) wurden (R)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (120 mg, 0,43 mmol) gegeben und die Mischung bei -20°C gekühlt. Nach 5 min wurde Borhydrid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in THF, 0,85 mL, 1,7 mmol) über 0,5 h zugetropft. Nach insgesamt 1,5 h wurden CH₃OH und dann HCl (1 N) zugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc extrahiert, um 1-(4-Fluorphenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorphenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-2-azetidinon (Verbindung 6A-1) als Öl zu erhalten.

¹H in CDCl₃: d H3 = 4,68, J = 2,3 Hz; Cl (M⁺H) = 500

[0211] Bei Verwendung von (S)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol entsteht das entsprechende 3(R)-Hydroxypropylazetidinon (Verbindung 6B-1):

¹H in CDCl₃: d H3 = 4,69, J = 2,3 Hz; Cl (M⁺H) = 500

[0212] Zu einer Lösung der Verbindung 6A-1 (0,4 g, 0,8 mmol) in Ethanol (2 mL) wurden 10% Pd/C (0,03 g) gegeben und die Reaktionsmischung unter einem Druck (60 psi) von H₂-Gas 16 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, worauf das Lösungsmittel entfernt wurde, um die Verbindung 6A zu erhalten: F = 164–166°C; Cl (M⁺H) = 410

[α]²⁵_D = -28,1° (c = 3, CH₃OH); Elementaranalyse: berechnet für C₂₄H₂₁F₂NO₃: C = 70,41; H = 5,17; N = 3,42; gefunden: C = 70,25; H = 5,19; N = 3,54

[0213] Durch die gleiche Behandlung der Verbindung 6B-1 wurde die Verbindung 6B erhalten:

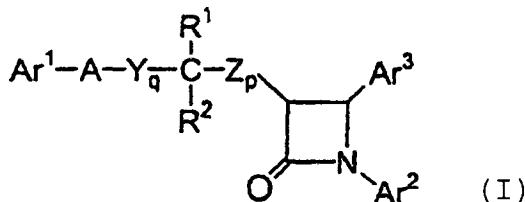
F. = 129,5–132,5°C; Cl (M⁺H) = 410; Elementaranalyse: berechnet für C₂₄H₂₁F₂NO₃: C = 70,41; H = 5,17; N = 3,42; gefunden: C = 70,30; H = 5,14; N = 3,52

[0214] Stufe 6' (Alternative): Zu einer Lösung des Produkts aus Stufe 5 (0,14 g, 0,3 mmol) in Ethanol (2 mL) wurden 10% Pd/C (0,03 g) gegeben und die Reaktionsmischung unter einem Druck (60 psi) von H₂-Gas 16 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, worauf das Lösungsmittel eingeengt wurde, um eine 1:1-Mischung der Verbindungen 6A und 6B zu ergeben.

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens eines Sterol-Absorptionsinhibitors, ausgewählt aus der Gruppe der unten angegebenen Formeln (I) bis (IX):

a) Formel (I):



oder von Isomeren oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (I) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (I) gilt:

Ar¹ ist R³-substituiertes Aryl;

Ar² ist R⁴-substituiertes Aryl;

Ar³ ist R⁵-substituiertes Aryl;

Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und aus -C(Diniederalkyl)- ausgewählt;

A ist -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

R¹ ist aus der Gruppe aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ und aus -O(CO)NR⁶R⁷ ausgewählt;

R² ist aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl und aus Aryl ausgewählt;

oder R¹ und R² bilden zusammen: =O;

q ist 1, 2 oder 3;

p ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

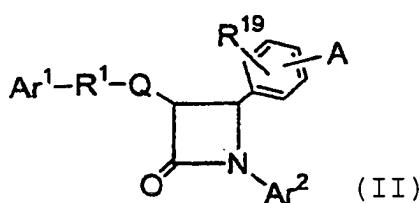
R⁵ sind 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-Niederalkyl, -NR⁶SO₂-Aryl, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂-Alkyl, -S(O)₀₋₂-Aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, o-Halogen-, m-Halogen-, o-Niederalkyl-, m-Niederalkyl-, -(Niederalkylen)-COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

R³ und R⁴ sind unabhängig 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R⁵, Wasserstoff, p-Niederalkyl, Aryl, -NO₂, -CF₃ und aus p-Halogen-;

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl; und

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl;

(b) Formel (II):



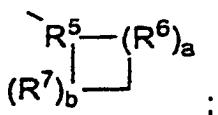
oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (II) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (II) gilt:

A ist aus der Gruppe aus R²-substituiertem Heterocycloalkyl, R²-substituiertem Heteroaryl R²-substituiertem benzokondensierten Heterocycloalkyl und aus R²-substituiertem benzokondensierten Heteroaryl ausgewählt;

Ar¹ ist Aryl oder R³-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl;

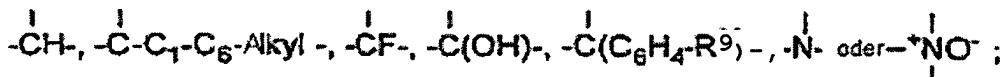
Q ist eine Bindung oder bildet mit dem Ringkohlenstoff der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



R^1 ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

- $(CH_2)_q-$, worin q 2 bis 6 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann,
- $(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, worin G -O-, -C(O)-, Phenyl-, -NR⁸- oder -S(O)₀₋₂-; e 0 bis 5 und r 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 1 bis 6 ist,
- $(C_{2-6}\text{-Alkylen})-$ und aus
- $CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, worin V -C₃₋₆-Cycloalkylen-, f 1 bis 5 und g 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1 bis 6 ist;

R^5 ist:

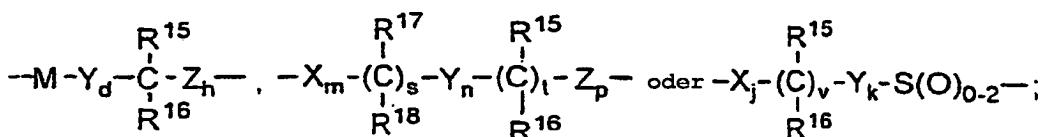


R^6 und R^7 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl-, -C(Di-C₁₋₆-Alkyl), -CH=CH- und aus -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH-; oder

R^5 bildet zusammen mit dem benachbarten R^6 oder R^5 zusammen mit dem benachbarten R^7 eine -CH=CH- oder eine -CH=C(C₁₋₆-Alkyl)-Gruppe;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R^6 -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R^7 -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R^6 gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R^7 ebenfalls gleich oder verschieden sein können;

und wenn Q eine Bindung ist, kann R^1 auch sein:



M ist -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl- und aus -C(Di-C₁₋₆-Alkyl)- ausgewählt; R¹⁰ und R¹² sind unabhängig aus der Gruppe aus -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴ -O(CO)OR¹⁶ und aus -O(CO)NR¹⁴R¹⁵ ausgewählt;

R¹¹ und R¹³ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl und Aryl ausgewählt; oder R¹⁰ und R¹¹ sind zusammen: =O; oder

R¹² und R¹³ sind zusammen: =O;

d ist 1, 2 oder 3;

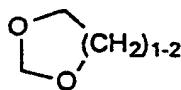
h ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

s ist 0 oder 1, t ist 0 oder 1, m, n und p sind unabhängig 0 bis 4, mit der Maßgabe, dass mindestens ein s und t 1 und die Summe von m, n, p, s und t 1 bis 6 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und t 1 sind, die Summe von m, s und n 1 bis 5 ist, und mit der Maßgabe, dass, wenn t 0 und s 1 sind, die Summe von m, t und n 1 bis 5 ist;

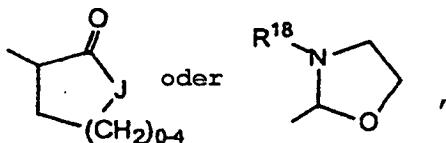
v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig 1 bis 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von j, k und v 1 bis 5 ist;

R² sind 1 bis 3 Substituenten an den Ringkohlenstoffatomen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, R¹⁷-substituiertem Aryl, R¹⁷-substituiertem Benzyl, R¹⁷-substituiertem Benzyloxy, R¹⁷-substituiertem Aryloxy, Halogen, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵-C₁₋₆-Alkylen-, NR¹⁴R¹⁵C(O)-C₁₋₆-Alkylen-, -NHC(O)R¹⁶, OH, C₁₋₆-Alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ und aus -C₁₋₆-Alkylen-COOR¹⁴ und wenn R² ein Substituent an einem Heterocycloalkylenring ist, ist R² wie oben definiert oder: =O oder:



und wenn R² ein Substituent an einem Ringstickstoff ist, ist R² Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, Aryloxy, C₁₋₆-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



worin J -O-, -NH-, -NR¹⁸- oder -CH₂- ist;

R³ und R⁴ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 1 bis 3 Substituenten, die ihrerseits wiederum unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₉₋₁₅OR¹⁴, -O(CO)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴(CO)R¹⁵, -NR¹⁴(CO)OR¹⁶, -NR¹⁴(CO)NR¹⁵R¹⁹, -NR¹⁴SO₂R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁵, -COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₀₋₂R¹⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR¹⁴, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁴R¹⁵, -C₁₋₆-Alkylen-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen;

R⁸ ist Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)R¹⁴ oder -COOR¹⁴;

R⁹ und R¹⁷ sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, -COOH, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -OH und aus Halogen;

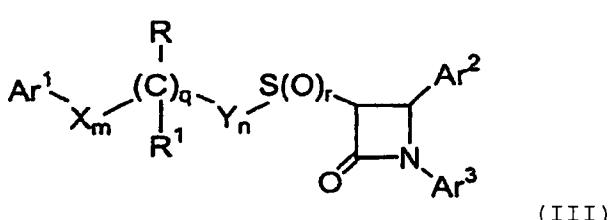
R¹⁴ und R¹⁵ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem C₁₋₆-Alkyl ausgewählt;

R¹⁶ ist C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder R¹⁷-substituiertes Aryl;

R¹⁸ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl; und

R¹⁹ ist Wasserstoff, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy;

(c) Formel III:



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (III) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (III) gilt:

Ar¹ ist Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl;

Ar² ist Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl;

Ar³ ist Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl;

X und Y sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und aus -C(Diniederalkyl)- ausgewählt;

R ist -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ ist Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R¹ sind zusammen: =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

m und n sind unabhängig 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von m, n und q 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R⁴ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR₆, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

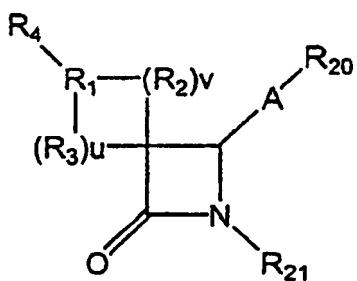
R⁵ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, Halogen, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl ausgewählt;

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl; und

R¹⁰ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen;

d) Formel (IV):



(IV)

oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (IV) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (IV) gilt:

R₁ ist:

-CH-, -C(Niederalkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₅)-.

-N- oder -N O- :

R₂ und R₃ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt aus: -CH₂-, -CH(Niederalkyl)-, -C(Diniederalkyl)-, -CH=CH- und aus -C(Niederalkyl)=CH-; oder

R₁ bildet zusammen mit dem benachbarten R₂ oder R₁ bildet zusammen mit dem benachbarten R₃ eine -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe;

u und v sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R₂ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R₃ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn v 2 oder 3 ist, die Reste R₂ gleich oder verschieden sind;

R₄ ist ausgewählt aus:

B-(CH₂)_mC(O)-, worin m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist,

B-(CH₂)_q-, worin q 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, worin Z -O-, -C(O)-, Phenylen, -N(R₈)- oder -S(O)₀₋₂₋, e 0, 1, 2, 3 oder 4 und r 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

B-C₂₋₆-Alkylen-, B-C₄₋₆-Alkadienylen-, B-(CH₂)_t-Z-C₂₋₆-Alkenylen-, worin Z wie oben definiert und t 0, 1, 2 oder 3 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von t und die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 sind,

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, worin V C₃₋₆-Cycloalkylen, f 1, 2, 3, 4 oder 5 und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

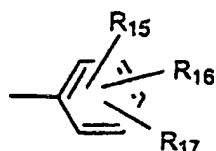
B-(CH₂)_t-V-C₂₋₆-Alkenylen- oder aus

B-C₂₋₆-Alkenylen-V-(CH₂)_t-, worin V und t wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von t und die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-, worin Z und V wie oben definiert und a, b und d unabhängig 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist, und aus

T-(CH₂)_s-, worin T Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind; oder

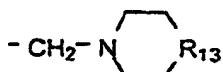
R₁ und R₄ bilden zusammen die Gruppe: B-CH=C-, und B ist aus Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Heteroaryl oder aus W-substituiertem Heteroaryl ausgewählt, worin die Heteroarylgruppe aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und aus Furanyl, wobei für die Stickstoff-haltigen Heteroarylgruppen die N-Oxide davon oder eine Quarterierung mit dem Rest:



eingeschlossen ist,

worin W 1 bis 3 Substituenten sind, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxy carbonylalkoxy, (Niederalkoxyimino)niederalkyl, Niederalkandioyl, Niederalkylniederalkandioyl, Allyloxy, -CF₃, -OCF₃, Benzyl, R₇-Benzyl, Benzyloxy, R₇-Benzyloxy, Phenoxy, R₇-Phenoxy, Dioxolanyl, -NO₂-N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-Niederalkylen-, N(R₈)(R₉)-Niederalkylenoxy-, -OH, Halogen, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂,

-S(O)₀₋₂R₈, t-Butyldimethylsilyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -Niederalkylen-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(Niederalkylenyloxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(Niederalkylenyloxy)- und aus



zur Substitution an Ringkohlenstoffatomen, und worin die Substituenten an den Heteroarylstickstoffatomen, falls vorhanden, aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-Niederalkylen-, N(R₈)(R₉)-Niederalkylenoxy-, -S(O)₂NH₂ und aus 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl;

R₇ sind 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -COOH, -NO₂, -N(R₈)(R₉), OH und aus Halogen;

R₈ und R₉ sind unabhängig aus H oder Niederalkyl ausgewählt;

R₁₀ ist aus Niederalkyl, Phenyl, R₇-Phenyl, Benzyl oder aus R₇-Benzyl ausgewählt;

R₁₁ ist aus OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, R₇-Phenyl oder aus R₇-Benzyl ausgewählt;

R₁₂ ist aus H, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,



-N(R₈)(R₉), Niederalkyl, Phenyl oder aus R₇-Phenyl ausgewählt;

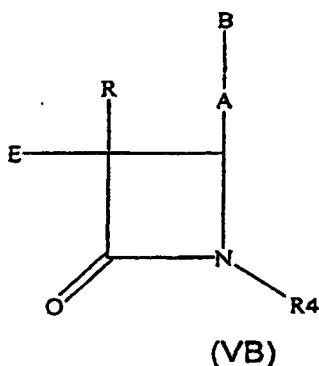
R₁₃ ist aus -O-, -CH₂-, -NH-, -N(Niederalkyl)- oder aus -NC(O)R₁₉ ausgewählt;

R₁₅, R₁₆ und R₁₇ sind unabhängig aus der Gruppe aus H und aus den für W definierten Gruppen ausgewählt, oder R₁₅ ist Wasserstoff und R₁₆ und R₁₇ bilden zusammen mit den benachbarten Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen Dioxolanyring;

R₁₉ ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl; und

R₂₀ und R₂₁ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphthyl, W-substituiertem Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, benzokondensiertem Heteroaryl, W-substituiertem benzokondensierten Heteroaryl und aus Cyclopropyl, worin die Heteroarylgruppe wie oben definiert ist;

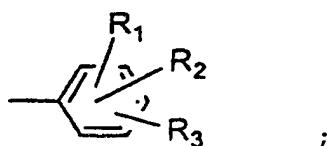
(e) Formel (VB):



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (VB) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (VB) gilt:

A ist -CH=CH-, -C≡C- oder -(CH₂)_p-, worin p 0, 1 oder 2 ist;

B ist:

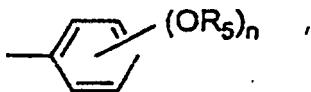


E ist C₁₀₋₂₀-Alkyl oder -C(O)-C₉₋₁₉-Alkyl, worin der Alkylrest geradkettig oder verzweigt und gesättigt ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthält;

R ist Wasserstoff, C₁₋₁₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt und gesättigt ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, oder B-(CH₂)_r, worin r 0, 1, 2 oder 3 ist;

R₁, R₂ und R₃ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy, -NO₂, -NH₂, -OH, Halogen, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, -NHC(O)OR₅, R₆O₂SNH- und aus -S(O)₂NH₂;

R_4 ist:

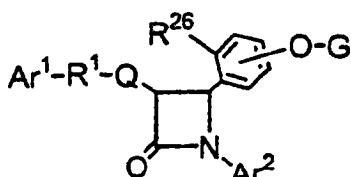


worin n 0, 1, 2 oder 3 ist;

R_5 ist Niederalkyl; und

R_6 ist OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl oder substituiertes Phenyl, worin die Substituenten 1 bis 3 Gruppen sind, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, Halogen, Niederalkylamino und aus Diniederalkylamino;

(f) Formel (VI)



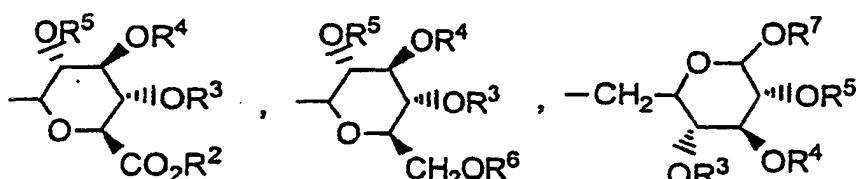
(VI)

oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (VI) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (VI) gilt:

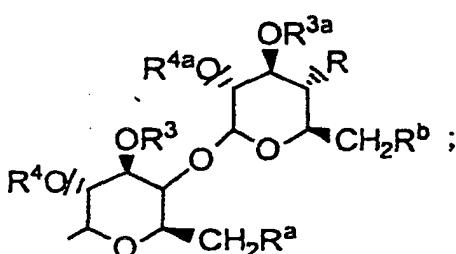
R^{26} ist H oder OG^1 ;

G und G^1 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt aus:

H,



und aus



mit der Maßgabe, dass, wenn

R^{26} H oder OH ist, G nicht H ist;

R , R^a und R^b sind unabhängig aus der Gruppe aus H, -OH, Halogen, $-NH_2$, -Azido, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkoxy und aus $-W-R^{30}$ ausgewählt,

worin W unabhängig aus der Gruppe aus $-NH-C(O)$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ und aus $-O-C(S)-N(R^{31})-$ ausgewählt ist;

R^2 und R^6 sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl und aus Aryl- C_{1-6} -alkyl ausgewählt;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl- C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-C_{1-6}$ -Alkyl und aus $-C(O)Aryl$ ausgewählt;

R^{30} ist aus der Gruppe aus R^{32} -substituiertem T, R^{32} -substituiertem $T-C_{1-6}$ -Alkyl, R^{32} -substituiertem C_{2-4} -Alkenyl, R^{32} -substituiertem C_{1-6} -Alkyl, R^{32} -substituiertem C_{3-7} -Cycloalkyl und aus R^{32} -substituiertem C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl ausgewählt;

R^{31} ist aus der Gruppe H und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt;

T ist aus der Gruppe aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und aus Pyridyl ausgewählt;

R^{32} ist unabhängig aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus Halogen, C_{1-4} -Alkyl, $-OH$, Phenoxy, $-CF_3$, $-NO_2$, C_{1-4} -Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, C_{1-4} -Alkylsulfanyl, C_{1-4} -Alkylsulfinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH-C_{1-4}$ -Alkyl, $-C(O)-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, $-C(O)-C_{1-4}$ -Alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$ -Alkoxy und

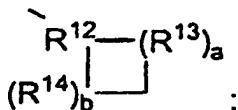
aus Pyrrolidinylcarbonyl ausgewählt sind; oder

R^{32} ist eine kovalente Bindung und R^{31} , der Stickstoff, an den es gebunden ist, und R^{32} bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder eine Morpholinylgruppe oder eine C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder Morpholinylgruppe;

Ar^1 ist Aryl oder R^{10} -substituiertes Aryl;

Ar^2 ist Aryl oder R^{11} -substituiertes Aryl;

Q ist eine Bindung oder bildet mit dem Ringkohlenstoffatom der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



und

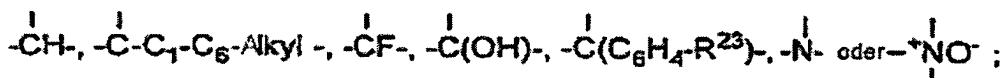
R^1 ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

$-(CH_2)_q-$, worin q 2 bis 6 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann,
 $-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, worin E $-O-$, $-C(O)-$, Phenylen, $-NR^{22}$ oder $-S(O)_{0-2}-$, e 0 bis 5 und r 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 1 bis 6 ist,

$-C_{2-6}$ -Alkylen und aus

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, worin V C_{3-6} -Cycloalkylen, f 1 bis 5 und g 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1 bis 6 ist;

R^{12} ist:

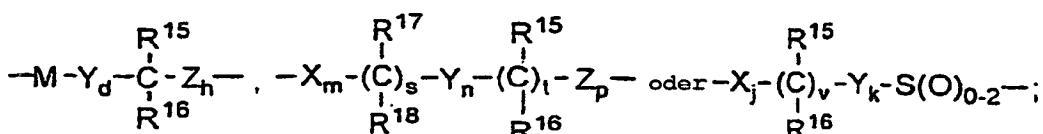


R^{13} und R^{14} sind unabhängig aus der Gruppe aus $-CH_2-$, $-CH-C_{1-6}$ -Alkyl-, $-C(Di-C_{1-6}$ -alkyl)-, $-CH=CH-$ und aus $-C(C_{1-6}$ -Alkyl)=CH- ausgewählt, oder

R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{13} oder R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{14} eine Gruppe: $-CH=CH-$ oder $-CH=C(C_{1-6}$ -Alkyl)-;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R^{13} $-CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}$ -Alkyl)=CH- ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R^{14} $-CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}$ -Alkyl)=CH- ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R^{13} gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R^{14} gleich oder verschieden sein können;

und wenn Q eine Bindung ist, kann R^1 auch sein:



M ist $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus $-CH_2-$, $-CH-C_{1-6}$ -Alkyl- und aus $-C(Di-C_{1-6}$ -Alkyl) ausgewählt;

R^{10} und R^{11} sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe aus C_{1-6} -Alkyl, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-C_{1-6}$ -Alkylen-COOR¹⁹, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und aus Halogen ausgewählt sind;

R^{15} und R^{17} sind unabhängig aus der Gruppe aus $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$ und aus $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ ausgewählt;

R^{16} und R^{18} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C_{1-6} -Alkyl und aus Aryl ausgewählt; oder R^{15} und R^{16} sind zusammen: $=O$, oder R^{17} und R^{18} sind zusammen: $=O$;

d ist 1, 2 oder 3;

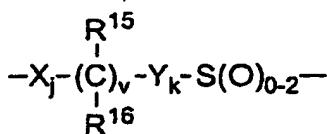
h ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig 0 bis 4, mit der Maßgabe, dass mindestens eines von s und t 1 und die Summe von m, n, p, s und t 1 bis 6 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und t 1 sind, die Summe von m, s und n 1 bis 5 ist, und mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und s 1 sind, die Summe von m, t und n 1 bis 5 ist;

v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig 1 bis 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von j, k und v 1 bis 5 ist;

und wenn Q eine Bindung und R^1 :



sind,

kann Ar¹ auch Pyridyl, Isoxazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl sein;

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem C₁₋₆-Alkyl ausgewählt;

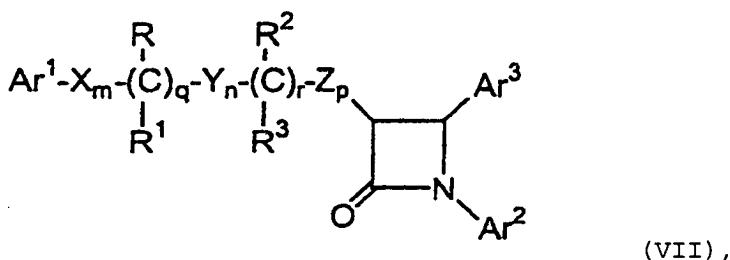
R²¹ ist C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, -COOH, -NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und aus Halogen ausgewählt sind; und

R²⁵ ist H, OH oder C₁₋₆-Alkoxy;

(g) Formel (VII):



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (VII) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (VII) gilt:

Ar¹ und Ar² sind unabhängig aus der Gruppe aus Aryl und R⁴-substituiertem Aryl ausgewählt;

Ar³ ist Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-Niederalkyl- und aus -C(Diniederalkyl)- ausgewählt;

R und R² sind unabhängig aus der Gruppe aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ und aus -O(CO)NR⁶R⁷ ausgewählt;

R¹ und R³ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl und aus Aryl ausgewählt;

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4, mit der Maßgabe, dass mindestens eines von q und r 1 und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, und mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und r 1 sind, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

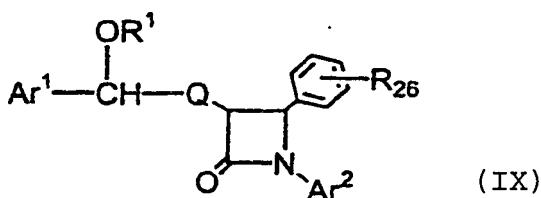
R⁴ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶-CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen;

R⁵ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl ausgewählt; und

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl; und

(h) Formel (IX):



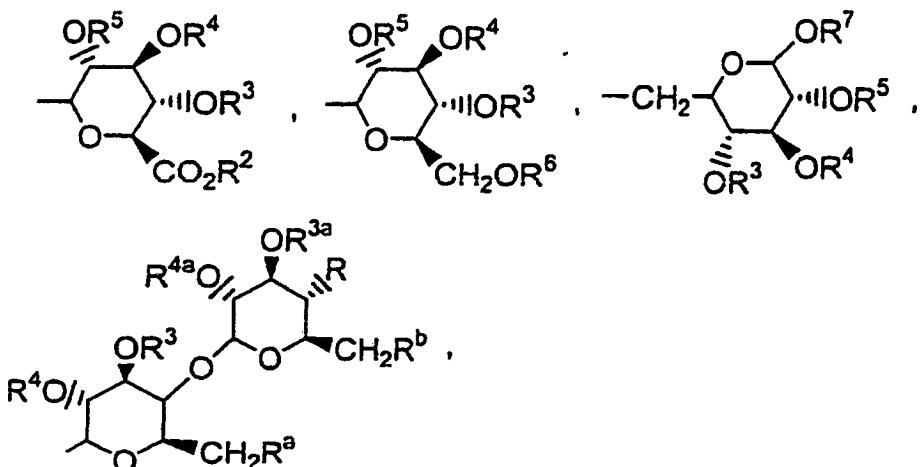
oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der

Formel (IX) oder der Isomeren davon, worin in der obigen Formel (IX) gilt:

R²⁶ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

- a) OH,
- b) OCH₃,
- c) Fluor und aus
- d) Chlor;

R¹ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:



-SO₃H, natürlichen und aus unnatürlichen Aminosäuren;

R, R^a und R^b sind unabhängig aus der Gruppe aus H, -OH, Halogen, -NH₂, -Azido, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und aus -W-R³⁰ ausgewählt,

worin W unabhängig aus der Gruppe aus -NH-C(O), -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- und aus -O-C(S)-N(R³¹)- ausgewählt ist;

R² und R⁶ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)-C₁₋₆-Alkyl und aus -C(O)Aryl ausgewählt;

R³⁰ ist aus der Gruppe aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₂₋₄-Alkenyl, R³²-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl und aus R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³¹ ist aus der Gruppe H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt;

T ist aus der Gruppe aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und aus Pyridyl ausgewählt;

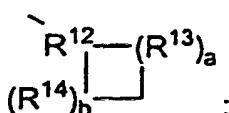
R³² ist unabhängig aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, C₁₋₄-Alkylsulfanyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH-C₁₋₄-Alkyl, -C(O)-N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -C(O)-C₁₋₄-alkyl, -C(O)-C₁₋₄-Alkoxy und aus Pyrrolidinylcarbonyl ausgewählt sind; oder

R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff, an den es gebunden ist, und R³² bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder eine Morphinylgruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder Morphinylgruppe;

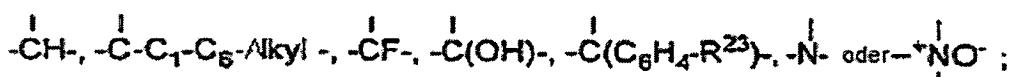
Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl;

Q ist -(CH₂)_q-, worin q 2 bis 6 ist, oder es bildet mit dem Ringkohlenstoff der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



R¹² ist:



R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl-, -C(Di-C₁₋₆-alkyl)-, -CH=CH- und aus -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ausgewählt, oder

R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{13} oder R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{14} eine Gruppe: $-CH=CH-$ oder $-CH=C-C_{1-6}-Alkyl-$; a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn $R^{13} -CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}-Alkyl)=CH-$ ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn $R^{14} -CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}-Alkyl)=CH-$ ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R^{13} gleich oder verschiedenen sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R^{14} gleich oder verschieden sein können;

R^{10} und R^{11} sind unabhängig aus der Gruppe aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die aus der Gruppe aus $C_{1-6}-Alkyl$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-C_{1-6}-Alkyl-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und aus Halogen ausgewählt sind;

Ar^1 kann auch Pyridyl, Isoxazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl sein;

R^{19} und R^{20} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, $C_{1-6}-Alkyl$ und aus Aryl-substituiertem $C_{1-6}-Alkyl$ ausgewählt;

R^{21} ist $C_{1-6}-Alkyl$, Aryl oder R^{24} -substituiertes Aryl;

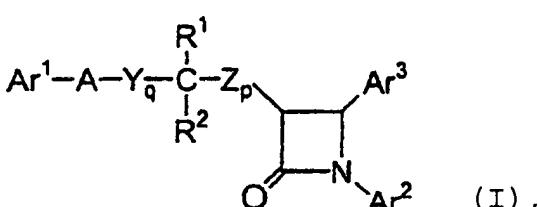
R^{22} ist H, $C_{1-6}-Alkyl$, Aryl- $C_{1-6}-alkyl$, $-C(O)R^{19}$ oder $-COOR^{19}$;

R^{23} und R^{24} sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig aus der Gruppe aus H, $C_{1-6}-Alkyl$, $C_{1-6}-Alkoxy$, $-COOH$, $-NO_2$, $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ und aus Halogen ausgewählt sind; und

R^{25} ist H, $-OH$ oder $C_{1-6}-Alkoxy$;

oder die Verwendung einer Proarznei des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der Formeln (I) bis (IX), oder eines pharmazeutisch zulässigen Salzes oder Solvats des mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der Formeln (I) bis (IX), oder einer Mischung davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung von Sitosterolämie in einem Säuger.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (I) aufweist:



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (I) oder der Isomeren davon oder von Proarzneien der Verbindungen der Formel (I) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin gilt:

Ar^1 ist R^3 -substituiertes Aryl;

Ar^2 ist R^4 -substituiertes Aryl;

Ar^3 ist R^5 -substituiertes Aryl;

Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus $-CH_2-$, $-CH(Niederalkyl)-$ und aus $-C(Diniederalkyl)-$ ausgewählt;

A ist $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$;

R^1 ist aus der Gruppe aus $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ und aus $-O(CO)NR^6R^7$ ausgewählt;

R^2 ist aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl und aus Aryl ausgewählt;

oder R^1 und R^2 bilden zusammen: $=O$;

q ist 1, 2 oder 3;

p ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

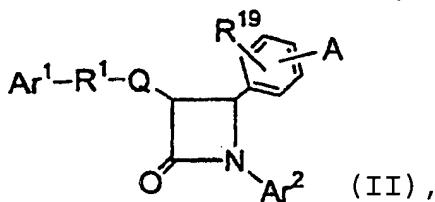
R^5 sind 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2-Niederalkyl$, $-NR^6SO_2-Aryl$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}-Alkyl$, $-S(O)_{0-2}-Aryl$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-Halogen-, m-Halogen-, o-Niederalkyl-, m-Niederalkyl-, -(Niederalkylen)-COOR⁶ und aus $-CH=CH-COOR^6$;

R^3 und R^4 sind unabhängig 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R^5 , Wasserstoff, p-Niederalkyl, Aryl, $-NO_2$, $-CF_3$ und aus p-Halogen-;

R^6 , R^7 und R^8 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl; und

R^9 ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (II) aufweist:



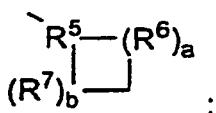
oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (II) oder der Isomeren davon oder von Proarzneien der Verbindungen der Formel (II) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin in der obigen Formel (II) gilt:

A ist aus der Gruppe aus R²-substituiertem Heterocycloalkyl, R²-substituiertem Heteroaryl, R²-substituiertem benzokondensierten Heterocycloalkyl und aus R²-substituiertem benzokondensierten Heteroaryl ausgewählt;

Ar¹ ist Aryl oder R³-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl;

Q ist eine Bindung oder bildet mit dem Ringkohlenstoff der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



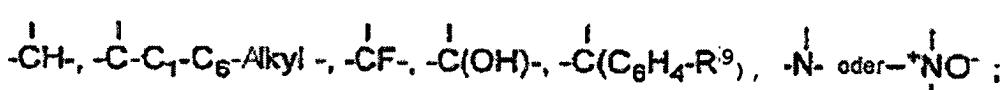
R¹ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

-(CH₂)_q-, worin q 2 bis 6 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann, -(CH₂)_e-G-(CH₂)_r-, worin G -O-, -C(O)-, Phenylen, -NR⁸- oder -S(O)₀₋₂-, e 0 bis 5 und r 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 1 bis 6 ist,

-(C₂₋₆-Alkylen)- und aus

-CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, worin V -C₃₋₆-Cycloalkylen-, f 1 bis 5 und g 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1 bis 6 ist;

R⁵ ist:

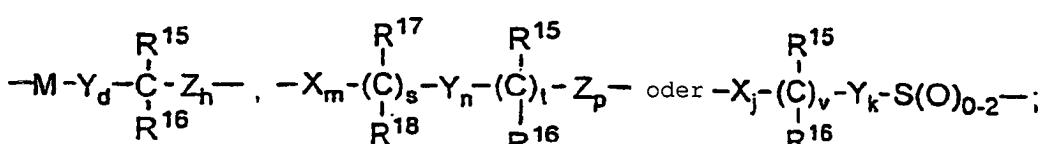


R⁶ und R⁷ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl-, -C(Di-C₁₋₆-Alkyl), -CH=CH- und aus -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH-; oder

R⁵ bildet zusammen mit dem benachbarten R⁶ oder R⁵ zusammen mit dem benachbarten R⁷ eine -CH=CH- oder eine -CH=C(C₁₋₆-Alkyl)-Gruppe;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass wenn R⁶ -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R⁷ -CH=CH- oder -C(C₁₋₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R⁶ gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R⁷ ebenfalls gleich oder verschieden sein können;

und wenn Q eine Bindung ist, kann R¹ auch sein:



M ist -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl- und aus -C(Di-C₁₋₆-Alkyl)- ausgewählt; R¹⁰ und R¹² sind unabhängig aus der Gruppe aus -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ und aus -O(CO)NR¹⁴R¹⁵ ausgewählt;

R¹¹ und R¹³ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl und Aryl ausgewählt; oder R¹⁰ und R¹¹ sind zusammen: =O; oder R¹² und R¹³ sind zusammen: =O;

d ist 1, 2 oder 3;

h ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

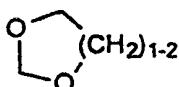
s ist 0 oder 1, t ist 0 oder 1, m, n und p sind unabhängig 0 bis 4, mit der Maßgabe, dass mindestens ein s und

t 1 und die Summe von m, n, p, s und t 1 bis 6 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und t 1 sind, die Summe von m, s und n 1 bis 5 ist, und mit der Maßgabe, dass, wenn t 0 und s 1 sind, die Summe von m, t und n 1 bis 5 ist;

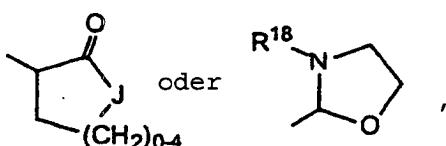
v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig 1 bis 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von j, k und v 1 bis 5 ist;

R² sind 1 bis 3 Substituenten an den Ringkohlenstoffatomen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, R¹⁷-substituiertem Aryl, R¹⁷-substituiertem Benzyl, R¹⁷-substituiertem Benzyloxy, R¹⁷-substituiertem Aryloxy, Halogen, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵-C₁₋₆-Alkylen-, NR¹⁴R¹⁵C(O)-C₁₋₆-Alkylen, -NHC(O)R¹⁶, OH, C₁₋₆-Alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ und aus -C₁₋₆-Alkylen-COOR¹⁴, und wenn R² ein Substituent an einem Heterocycloalkyrring ist, ist R² wie oben definiert oder: =O oder:



und wenn R² ein Substituent an einem Ringstickstoff ist, ist R² Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, Aryloxy, C₁₋₆-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



worin J -O-, -NH-, -NR¹⁸- oder -CH₂- ist;

R³ und R⁴ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 1 bis 3 Substituenten, die ihrerseits wiederum unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₉₋₅OR¹⁴, -O(CO)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴(CO)R¹⁵, -NR¹⁴(CO)OR¹⁶, -NR¹⁴(CO)NR¹⁵R¹⁹, -NR¹⁴SO₂R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁵, -COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₀₋₂R¹⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁴, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁴R¹⁵, -C₁₋₆-Alkylen-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen;

R⁸ ist Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)R¹⁴ oder -COOR¹⁴,

R⁹ und R¹⁷ sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, -COOH, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -OH und aus Halogen;

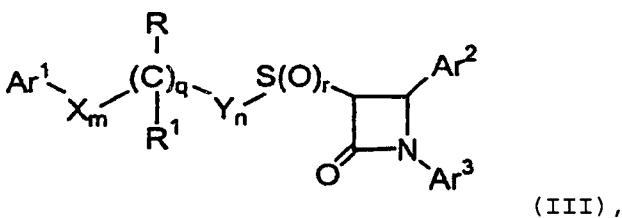
R¹⁴ und R¹⁵ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem C₁₋₆-Alkyl ausgewählt;

R¹⁶ ist C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder R¹⁷-substituiertes Aryl;

R¹⁸ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl; und

R¹⁹ ist Wasserstoff, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (III) aufweist:



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (III) oder der Isomeren davon oder von Proarzneien der Verbindungen der Formel (III) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin gilt:

Ar¹ ist Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl;

Ar² ist Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl;

Ar³ ist Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl;

X und Y sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und aus -C(Diniederalkyl)- ausgewählt;

R ist -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ ist Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R¹ sind zusammen: =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

m und n sind unabhängig 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von m, n und q 1, 2, 3, 4 oder

5 ist;

R⁴ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

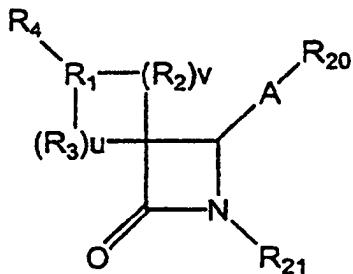
R⁵ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶SO₂CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, Halogen, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl ausgewählt;

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl; und

R¹⁰ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, besteht aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (IV) aufweist:



(IV),

oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (IV) oder der Isomeren davon oder von Proarzneien der Verbindungen der Formel (IV) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin gilt:

R₁ ist:

-CH-, -C(Niederalkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₅)-,

-N- oder -N⁺O⁻;

R₂ und R₃ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt aus:

-CH₂-, -CH(Niederalkyl)-, -C(Diniederalkyl)-, -CH=CH- und aus -C(Niederalkyl)=CH-; oder

R₁ bildet zusammen mit dem benachbarten R₂ oder R₁ bildet zusammen mit dem benachbarten R₃ eine -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe;

u und v sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R₂ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R₃ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn v 2 oder 3 ist, die Reste R₂ gleich oder verschiedenen sind;

R₄ ist ausgewählt aus:

B-(CH₂)_mC(O)-, worin m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist,

B-(CH₂)_q-, worin q 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

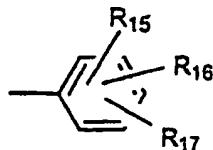
B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, worin Z -O-, -C(O)-, Phenylen, -N(R₈)- oder -S(O)₀₋₂-, e 0, 1, 2, 3 oder 4 und r 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist, B-C₂₋₆-Alkylen-, B-C₄₋₆-Alkadienylen-, B-(CH₂)_t-Z-C₂₋₆-Alkenylen-,

worin Z wie oben definiert und t 0, 1, 2 oder 3 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von t und die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 sind,

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, worin V C₃₋₆-Cycloalkylen, f 1, 2, 3, 4 oder 5 und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

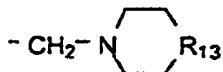
B-(CH₂)_t-V-C₂₋₆-Alkenylen- oder aus

B-C₂₋₆-Alkenylen-V-(CH₂)_t, worin V und t wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von t und die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 sind,
 B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d, worin Z und V wie oben definiert und a, b und d unabhängig 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist, und aus
 T-(CH₂)_s, worin T Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind; oder
 R₁ und R₄ bilden zusammen die Gruppe: B-CH=C-, und B ist aus Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Heteroaryl oder aus W-substituiertem Heteroaryl ausgewählt, worin die Heteroarylgruppe aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und aus Furanyl, wobei für die Stickstoff-haltigen Heteroarylgruppen die N-Oxide davon oder eine Quarterierung mit dem Rest:



eingeschlossen ist,

worin W 1 bis 3 Substituenten sind, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxycarbonylalkoxy, (Niederalkoxyimino)niederalkyl, Niederalkandiroyl, Niederalkylniederalkandiroyl, Allyloxy, -CF₃, -OCF₃, Benzyl, R₇-Benzyl, Benzyloxy, R₇-Benzyloxy, Phenoxy, R₇-Phenoxy, Dioxolanyl, -NO₂-N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-Niederalkylen-, N(R₈)(R₉)-Niederalkylenoxy-, -OH, Halogen, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂R₈, t-Butyldimethylsilyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -Niederalkylen-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(Niederalkylenoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(Niederalkylenoxy)- und aus



zur Substitution an Ringkohlenstoffatomen, und worin die Substituenten an den Heteroarylstickstoffatomen, falls vorhanden, aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-Niederalkylen-, N(R₈)(R₉)-Niederalkylenoxy-, -S(O)₂NH₂ und aus 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl;

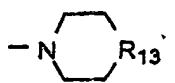
R₇ sind 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -COOH, -NO₂, -N(R₈)(R₉), OH und aus Halogen;

R₈ und R₉ sind unabhängig aus H oder Niederalkyl ausgewählt;

R₁₀ ist aus Niederalkyl, Phenyl, R₇-Phenyl, Benzyl oder aus R₇-Benzyl ausgewählt;

R₁₁ ist aus OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, R₇-Phenyl oder aus R₇-Benzyl ausgewählt;

R₁₂ ist aus H, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,



-N(R₈)(R₉), Niederalkyl, Phenyl oder aus R₇-Phenyl ausgewählt;

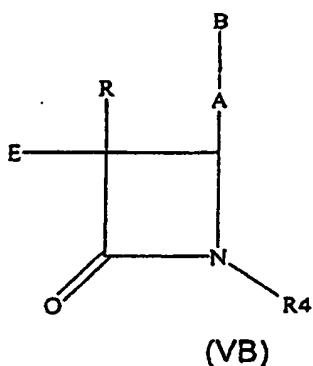
R₁₃ ist aus -O-, -CH₂-, -NH-, -N(Niederalkyl)- oder aus -NC(O)R₁₉ ausgewählt;

R₁₅, R₁₆ und R₁₇ sind unabhängig aus der Gruppe aus H und aus den für W definierten Gruppen ausgewählt, oder R₁₅ ist Wasserstoff und R₁₆ und R₁₇ bilden zusammen mit den benachbarten Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen Dioxolanyring;

R₁₉ ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenyl-Niederalkyl; und

R₂₀ und R₂₁ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphthyl, W-substituiertem Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, benzokondensiertem Heteroaryl, W-substituiertem benzokondensierten Heteroaryl und aus Cyclopropyl, worin die Heteroarylgruppe wie oben definiert ist.

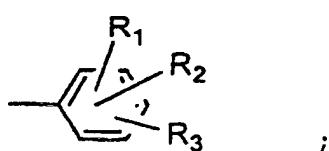
6. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (VB) aufweist:



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (VB) oder der Isomeren davon oder der Proarzneien der Verbindungen der Formel (VB) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin gilt:

A ist $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ oder $-(\text{CH}_2)_p-$, worin p 0, 1 oder 2 ist;

B ist:



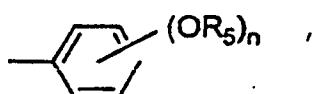
E ist C_{10-20} -Alkyl oder $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{9-19}$ -Alkyl, worin der Alkylrest geradkettig oder verzweigt und gesättigt ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthält;

R ist Wasserstoff, C_{1-15} -Alkyl, das geradkettig oder verzweigt und gesättigt ist oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, oder

$\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$, worin r 0, 1, 2 oder 3 ist;

R_1 , R_2 und R_3 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, Halogen, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$ und aus $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

R_4 ist:

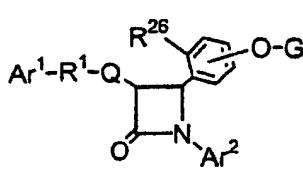


worin n 0, 1, 2 oder 3 ist;

R_5 ist Niederalkyl; und

R_6 ist OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl oder substituiertes Phenyl, worin die Substituenten 1 bis 3 Gruppen sind, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Carboxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, Halogen, Niederalkylamino und aus Diniederalkylamino.

7. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (VI) aufweist:

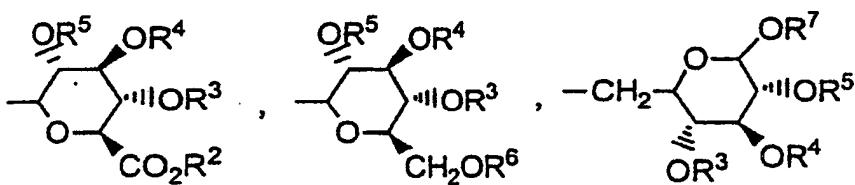


oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (VI) oder der Isomeren davon oder der Proarzneien der Verbindungen der Formel (IV) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin gilt:

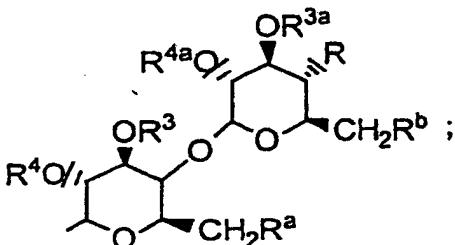
R^{26} ist H oder OG^1 ;

G und G^1 sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt aus:

H,



und aus



mit der Maßgabe, dass, wenn

R²⁶ H oder OH ist, G nicht H ist;

R, R^a und R^b sind unabhängig aus der Gruppe aus H, -OH, Halogen, -NH₂, -Azido, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und aus -W-R³⁰ ausgewählt,

worin W unabhängig aus der Gruppe aus -NH-C(O), -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- und aus -O-C(S)-N(R³¹)- ausgewählt ist;

R² und R⁶ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)-C₁₋₆-Alkyl und aus -C(O)Aryl ausgewählt;

R³⁰ ist aus der Gruppe aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₂₋₄-Alkenyl, R³²-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl und aus R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³¹ ist aus der Gruppe H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt;

T ist aus der Gruppe aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und aus Pyridyl ausgewählt;

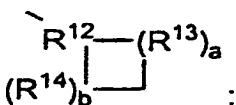
R³² ist unabhängig aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, C₁₋₄-Alkylsulfanyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH-C₁₋₄-Alkyl, -C(O)-N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -C(O)-C₁₋₄-Alkyl, -C(O)-C₁₋₄-Alkoxy und aus Pyrrolidinylcarbonyl ausgewählt sind; oder

R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff, an den es gebunden ist, und R³² bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder eine Morpholinylgruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder Morpholinylgruppe;

Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl;

Q ist eine Bindung oder bildet mit dem Ringkohlenstoffatom der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



und

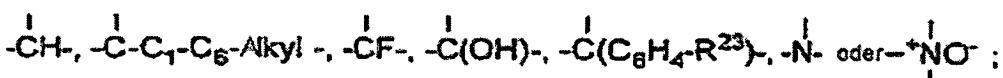
R¹ ist aus der Gruppe ausgewählt aus

-(CH₂)_q-, worin q 2 bis 6 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann, -(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-, worin E -O-, -C(O)-, Phenyl, -NR²² oder -S(O)₀₋₂₋, e 0 bis 5 und r 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von e und r 1 bis 6 ist,

-C₂₋₆-Alkylen und aus

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, worin V C₃₋₆-Cycloalkylen, f 1 bis 5 und g 0 bis 5 sind, mit der Maßgabe, dass die Summe von f und g 1 bis 6 ist;

R¹² ist:

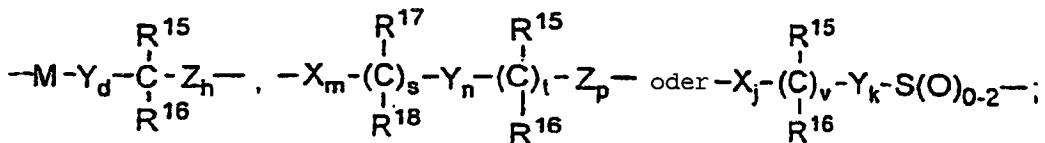


R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-C₁₋₆-Alkyl-, -C(Di-C₁₋₆-alkyl)-, -CH=CH- und aus

$-C(C_{1-6}\text{-Alkyl})=CH-$ ausgewählt, oder

R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{13} oder R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{14} eine Gruppe: $-CH=CH-$ oder $-CH=C(C_{1-6}\text{-Alkyl})-$;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass wenn $R^{13} -CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}\text{-Alkyl})=CH-$ ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn $R^{14} -CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}\text{-Alkyl})=CH-$ ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R^{13} gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R^{14} gleich oder verschieden sein können; und wenn Q eine Bindung ist, kann R^1 auch sein:



M ist $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus $-CH_2-$, $-CH-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ - und aus $-C(Di-C_{1-6}\text{-Alkyl})$ ausgewählt; R^{10} und R^{11} sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe aus $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-C_{1-6}\text{-Alkyl-COOR}^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und aus Halogen ausgewählt sind;

R^{15} und R^{17} sind unabhängig aus der Gruppe aus $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$ und aus $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ ausgewählt;

R^{16} und R^{18} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ und aus Aryl ausgewählt; oder R^{15} und R^{16} sind zusammen: $=O$, oder R^{17} und R^{18} sind zusammen: $=O$;

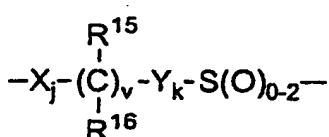
d ist 1, 2 oder 3;

h ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig 0 bis 4, mit der Maßgabe, dass mindestens eines von s und t 1 und die Summe von m, n, p, s und t 1 bis 6 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und t 1 sind, die Summe von m, s und n 1 bis 5 ist, und mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und s 1 sind, die Summe von m, t und n 1 bis 5 ist;

v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig 1 bis 5, mit der Maßgabe, dass die Summe von j, k und v 1 bis 5 ist; und wenn Q eine Bindung und R^1 :



sind,

kann Ar¹ auch Pyridyl, Isoxazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl sein;

R^{19} und R^{20} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, Aryl und aus Aryl-substituiertem $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ausgewählt;

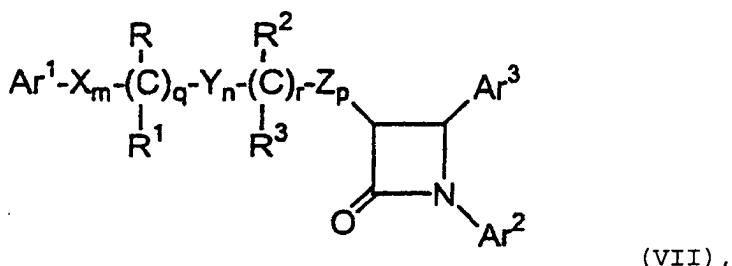
R^{21} ist $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, Aryl oder R^{24} -substituiertes Aryl;

R^{22} ist H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, Aryl- $C_{1-6}\text{-alkyl}$, $-C(O)R^{19}$ oder $-COOR^{19}$;

R^{23} und R^{24} sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $C_{1-6}\text{-Alkoxy}$, $-COOH$, $-NO_2$, $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ und aus Halogen ausgewählt sind; und

R^{25} ist H, OH oder $C_{1-6}\text{-Alkoxy}$.

8. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (VII) aufweist:



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (VII) oder der Isomeren davon oder der Proarzneien der Verbindungen der Formel (VII) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin gilt:

Ar¹ und Ar² sind unabhängig aus der Gruppe aus Aryl und R⁴-substituiertem Aryl ausgewählt;

Ar³ ist Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl;

X, Y und Z sind unabhängig aus der Gruppe aus -CH₂-, -CH-Niederalkyl- und aus -C(Diniederalkyl)- ausgewählt;

R und R² sind unabhängig aus der Gruppe aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ und aus -O(CO)NR⁶R⁷ ausgewählt;

R¹ und R³ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl und aus Aryl ausgewählt;

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4, mit der Maßgabe, dass mindestens eines von q und r 1 und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, und mit der Maßgabe, dass, wenn p 0 und r 1 sind, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

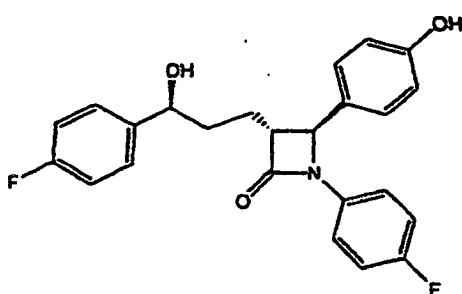
R⁴ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶-CF₃, -CN, -NO₂ und aus Halogen;

R⁵ sind 1 bis 5 Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶ und aus -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig aus der Gruppe aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und aus Aryl-substituiertem Niederalkyl ausgewählt; und

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl.

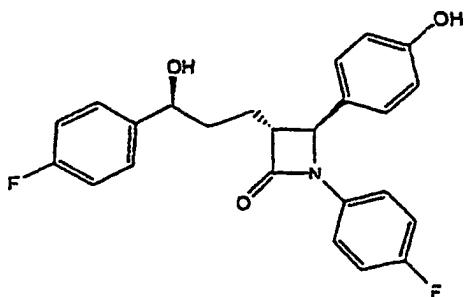
9. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (VIII) aufweist:



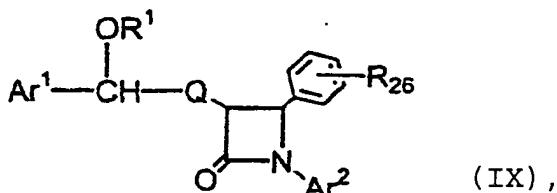
(VIII),

oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindung der Formel (VIII) oder der Proarzneien der Verbindung der Formel (VIII) oder der Salze oder Solvate davon.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor ist:



11. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (IX) aufweist:

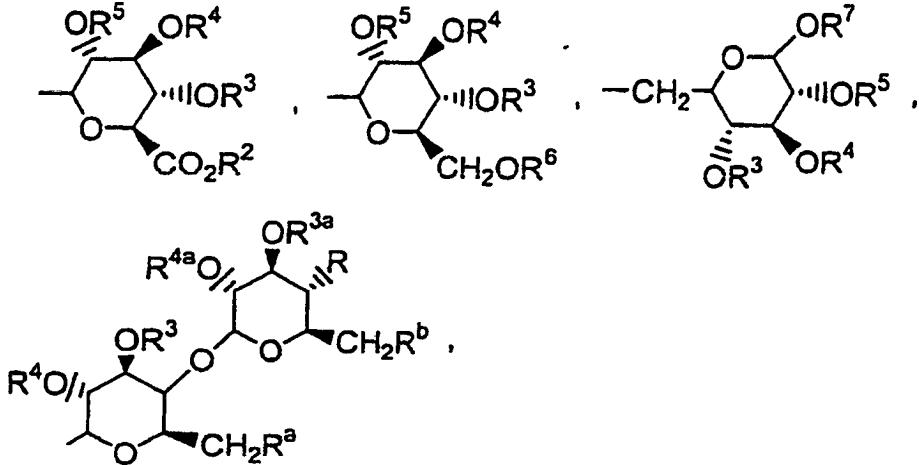


oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (IX) oder Isomeren davon oder der Proarzneien der Verbindungen der Formel (IX) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon, worin gilt:

R²⁶ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:

- a) OH,
- b) OCH₃,
- c) Fluor und aus
- d) Chlor;

R¹ ist aus der Gruppe ausgewählt aus:



-SO₃H, natürlichen und aus unnatürlichen Aminosäuren;

R, R^a und R^b sind unabhängig aus der Gruppe aus H, -OH, Halogen, -NH₂, -Azido, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy und aus -W-R³⁰ ausgewählt,

worin W unabhängig aus der Gruppe aus -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- und aus -O-C(S)-N(R³¹)- ausgewählt ist;

R² und R⁶ sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl und aus Aryl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, -C(O)-C₁₋₆-Alkyl und aus -C(O)Aryl ausgewählt;

R³⁰ ist aus der Gruppe aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₂₋₄-Alkenyl, R³²-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl und aus R³²-substituiertem C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl ausgewählt;

R³¹ ist aus der Gruppe H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt;

T ist aus der Gruppe aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und aus Pyridyl ausgewählt;

R³² ist unabhängig aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die ihrerseits wiederum aus der Gruppe aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, C₁₋₄-Alkylsulfanyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl,

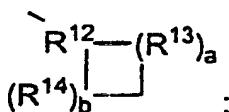
C_{1-4} -Alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH-C_{1-4}$ -Alkyl, $-C(O)-N(C_{1-4}$ -Alkyl) $_2$, $-C(O)-C_{1-4}$ -alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$ -Alkoxy und aus Pyrrolidinylcarbonyl ausgewählt sind; oder

R^{32} ist eine kovalente Bindung und R^{31} , der Stickstoff, an den es gebunden ist, und R^{32} bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder eine Morphinylgruppe oder eine C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyl- oder Morphinylgruppe;

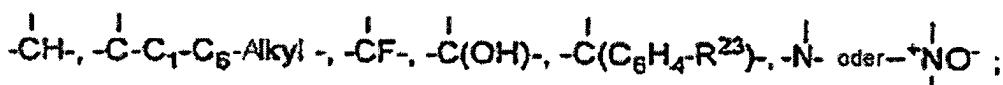
Ar^1 ist Aryl oder R^{10} -substituiertes Aryl;

Ar^2 ist Aryl oder R^{11} -substituiertes Aryl;

Q ist $-(CH_2)_q-$, worin q 2 bis 6 ist, oder es bildet mit dem Ringkohlenstoff der 3-Position des Azetidinons die Spirogruppe:



R^{12} ist:



R^{13} und R^{14} sind unabhängig aus der Gruppe aus $-CH_2-$, $-CH-C_{1-6}$ -Alkyl-, $-C(Di-C_{1-6}$ -alkyl)-, $-CH=CH-$ und aus $-C(C_{1-6}$ -Alkyl)=CH- ausgewählt, oder

R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{13} oder R^{12} bildet zusammen mit dem benachbarten R^{14} eine Gruppe: $-CH=CH-$ oder $-CH=C-C_{1-6}$ -Alkyl-;

a und b sind unabhängig 0, 1, 2 oder 3, mit der Maßgabe, dass beide nicht 0 sind, mit der Maßgabe, dass, wenn R^{13} $-CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}$ -Alkyl)=CH- ist, a 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R^{14} $-CH=CH-$ oder $-C(C_{1-6}$ -Alkyl)=CH- ist, b 1 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn a 2 oder 3 ist, die Reste R^{13} gleich oder verschieden sein können, und mit der Maßgabe, dass, wenn b 2 oder 3 ist, die Reste R^{14} gleich oder verschieden sein können;

R^{10} und R^{11} sind unabhängig aus der Gruppe aus 1 bis 3 Substituenten ausgewählt, die aus der Gruppe aus C_{1-6} -Alkyl, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-C_{1-6}$ -Alkylen-COOR¹⁹, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und aus Halogen ausgewählt sind;

Ar^1 kann auch Pyridyl, Isoxazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl sein;

R^{19} und R^{20} sind unabhängig aus der Gruppe aus H, C_{1-6} -Alkyl und aus Aryl-substituiertem C_{1-6} -Alkyl ausgewählt;

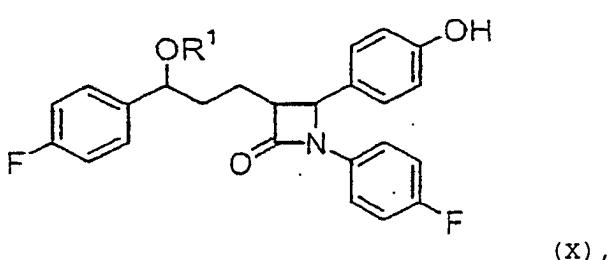
R^{21} ist C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder R^{24} -substituiertes Aryl;

R^{22} ist H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl- C_{1-6} -alkyl, $-C(O)R^{19}$ oder $-COOR^{19}$;

R^{23} und R^{24} sind unabhängig 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig aus der Gruppe aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-COOH$, $-NO_2$, $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ und aus Halogen ausgewählt sind; und

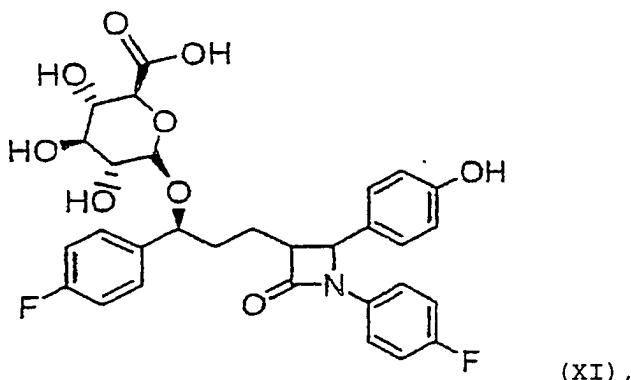
R^{25} ist H, $-OH$ oder C_{1-6} -Alkoxy.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (X) aufweist:



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (X) oder der Isomeren davon oder der Proarzneien der Verbindungen der Formel (X) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon.

13. Verwendung gemäß Anspruch 11, worin der mindestens eine Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (XI) aufweist:



oder von Isomeren davon oder von pharmazeutisch zulässigen Salzen oder Solvaten der Verbindungen der Formel (XI) oder der Isomeren davon oder der Proarzneien der Verbindungen der Formel (XI) oder der Isomeren, Salze oder Solvate davon.

14. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der Sterol-Absorptionsinhibitor dem Säuger in einer Menge von 0,1 bis 30 mg Sterol-Absorptionsinhibitor pro kg Säugerkörpergewicht pro Tag verabreicht wird.

15. Verwendung gemäß Anspruch 1, ferner umfassend die Verabreichung an den Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, einer wirkungsvollen Menge mindestens eines Lipid-Erniedrigungsmittels in Kombination mit dem mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitor.

16. Verwendung gemäß Anspruch 15, worin das Lipid-Erniedrigungsmittel ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist.

17. Verwendung gemäß Anspruch 16, worin der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Gruppe aus Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Itavastatin und aus Mischungen davon ausgewählt ist.

18. Verwendung gemäß Anspruch 17, worin der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Simvastatin oder Atorvastatin ist.

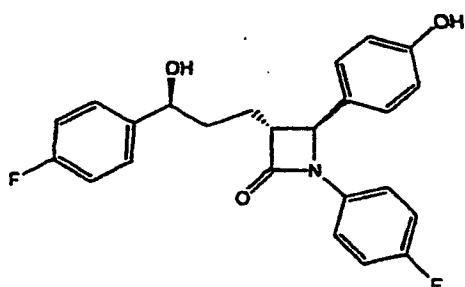
19. Verwendung gemäß Anspruch 15, worin der Sterol-Absorptionsinhibitor dem Säuger in einer Menge von 0,1 bis 30 mg Sterol-Absorptionsinhibitor pro kg Säugerkörpergewicht pro Tag verabreicht wird.

20. Verwendung gemäß Anspruch 15, worin das Lipid-Erniedrigungsmittel dem Säuger in einer Menge von 0,1 bis 80 mg Lipid-Erniedrigungsmittel pro kg Säugerkörpergewicht pro Tag verabreicht wird.

21. Verwendung gemäß Anspruch 15, worin der Sterol-Absorptionsinhibitor und das Lipid-Erniedrigungsmittel in getrennten Behandlungszusammensetzungen vorliegen.

22. Verwendung gemäß Anspruch 15, umfassend:

a) einen Sterol-Absorptionsinhibitor der Formel (VIII):



(VIII)

und

b) mindestens einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor.

23. Verwendung gemäß Anspruch 22, worin der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Gruppe aus Lo-

vastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Itavastatin und aus Mischungen davon ausgewählt ist.

24. Verwendung gemäß Anspruch 22, worin der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Atrovastatin und/oder Simvastatin ist.

25. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Medikament zur Mitverabreichung mit mindestens einem Gallensäure-Sequestriermittel oder einem weiteren Lipid-Erniedrigungsmittel vorgesehen ist.

26. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Medikament zur Mitverabreichung mit mindestens einem Sterol-Biosyntheseinhibitor vorgesehen ist.

27. Verwendung von mindestens einem Sterol-Absorptionsinhibitor aus der Gruppe der Verbindungen der Formeln (I) bis (IX) gemäß Anspruch 1 oder mindestens eines Stanol-Absorptionsinhibitors aus der Gruppe der Verbindungen der Formeln (I) bis (IX) gemäß Anspruch 1 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Solvate des genannten mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des genannten mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder einer Proarznei des genannten mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des genannten mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Solvate des genannten mindestens einen Sterol-Absorptionsinhibitors oder des genannten mindestens einen Stanol-Absorptionsinhibitors oder der Mischungen davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verringerung der Plasma- oder Gewebekonzentration von mindestens einem Nicht-Cholesterinsterol, 5 α -Stanol oder einer Mischung davon in einem Säuger.

28. Verwendung gemäß Anspruch 27, worin das Nicht-Cholesterinsterol mindestens ein Phytosterol ist.

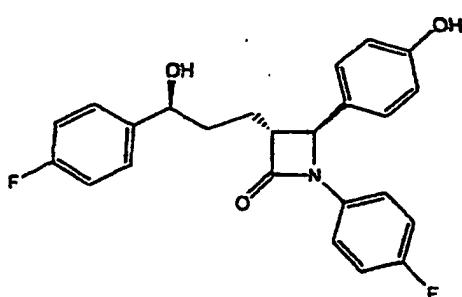
29. Verwendung gemäß Anspruch 28, worin das Phytosterol aus der Gruppe aus Sitosterol, Campesterol, Stigmasterol, Avenosterol und aus Mischungen davon ausgewählt ist.

30. Verwendung gemäß Anspruch 29, worin das Phytosterol aus der Gruppe aus Sitosterol und Campesterol ausgewählt ist.

31. Verwendung gemäß Anspruch 27, worin das 5 α -Stanol aus der Gruppe aus Cholestanol, 5 α -Campestanol, 5 α -Sitostanol und aus Mischungen davon ausgewählt ist.

32. Verwendung gemäß Anspruch 27, wobei der Säuger ein sitosterolämischer Säuger ist.

33. Verwendung gemäß Anspruch 32, worin der Sterol-Absorptionsinhibitor die Formel (VIII) aufweist:



(VIII).

34. Verwendung gemäß Anspruch 33, worin die Behandlungs Zusammensetzung ferner mindestens ein Lipid-Erniedrigungsmittel umfasst, das ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist.

35. Verwendung gemäß Anspruch 34, worin der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Simvastatin oder Atorvastatin ist.

36. Verwendung gemäß Anspruch 32, wobei das Medikament zur Mitverabreichung mit mindestens einem Gallensäure-Sequestriermittel vorgesehen ist.

37. Verwendung gemäß Anspruch 27, wobei das Medikament zur Behandlung von Gefäßkrankheiten vorgesehen ist.

38. Verwendung gemäß Anspruch 27, wobei das Medikament zur Vorbeugung oder Verringerung von Arteriosklerose vorgesehen ist.

39. Verwendung gemäß Anspruch 27, wobei das Medikament zur Vorbeugung oder Verringerung des Risiko eines kardiovaskulären Vorfalls vorgesehen ist.

40. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Medikament zur Verringerung der Plasmakonzentration von mindestens einer Verbindung aus der Gruppe aus Phytosterolen, 5 α -Stanolen und aus Mischungen davon in einem Säuger vorgesehen ist.

41. Verwendung gemäß Anspruch 40, wobei der Säuger ein sitosterolämischer Säuger ist.

42. Verwendung gemäß Anspruch 40, worin das Medikament zur Mitverabreichung mit mindestens einem Lipid-Erniedrigungsmittel vorgesehen ist.

43. Verwendung gemäß Anspruch 40, worin das Medikament zur Mitverabreichung mit mindestens einem Gallensäure-Sequestriermittel vorgesehen ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen