



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 16 275 T2** 2007.06.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 392 287 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 16 275.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/16306**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 774 113.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/096415**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.12.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.06.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/397** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

293651 P	25.05.2001	US
323911 P	21.09.2001	US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DAVIS, R., Harry, Berkeley Heights, NJ 07922, US;
PARKER, McFee, Eric, Scotch Plains, NJ 07076,
US; VAN HEEK, Margaret, Scotch Plains, NJ
07076, US; WONG, Tse, Gwendolyn, Lexington,
MA 02421, US; MERKEL, B., Laura, Princeton, NJ
08540, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON MIT AZETIDINON SUBSTITUIERTEN DERIVATEN BEI DER BEHANDLUNG
DER ALZHEIMER-KRANKHEIT**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verwendungen von Azetidinonen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, Regulierung der Spiegel von Amyloid- β -(A β)-Peptiden und/oder Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn eines Individuums durch Verabreichung einer Zusammensetzung, die mindestens eine der Verbindungen der folgenden Formeln (I)–(X) umfasst.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Alzheimer-Krankheit („AD“) ist eine neurodegenerative Hirnkrankheit, welche die Hauptursache für Demenz bei älteren Menschen ist. Symptome von AD können den fortschreitenden Verlust von Lern- und Gedächtnisfunktionen, Persönlichkeitsveränderungen, neuromuskulären Veränderungen, Anfällen und gelegentlich psychotischem Verhalten einschließen. AD wird pathologisch durch die extrazelluläre Akkumulation von Drusen in verschiedenen Hirnregionen und Gefäßwänden sowie durch die intraneuronale Akkumulation von neurofibrilären Bündeln in verschiedenen Hirnregionen charakterisiert. Die Hauptbestandteile von Drusen sind Amyloid- β -(A β)-Peptide, wie z.B. A β -Peptide mit 40–42 Aminosäuren, die durch proteolytische Verarbeitung des β -Amyloidvorläuferproteins (β -APP) durch zwei Enzyme gebildet werden, die als β -Sekretase und γ -Sekretase bekannt sind.

[0003] Das Apolipoprotein E-Isoform 4 (ApoE-Isoform 4) ist ein hauptsächlich genetischer Risikofaktor für AD. Die PCT-Patentanmeldung Nr. WO 95/06470 offenbart die Verabreichung eines HMG-CoA-Reduktaseinhibitors (Stativ) zur Regulierung von ApoE-Isoform 4-Spiegeln in Menschen zur Vorbeugung und Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

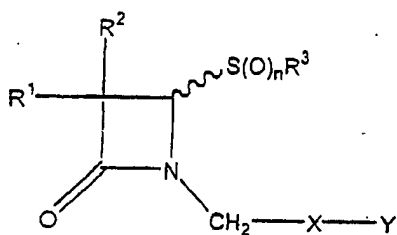
[0004] Eine normale zelluläre Funktion des ApoE ist die Aufnahme und Abgabe von Lipiden. Das ApoE-Isoform korreliert mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose, erhöhter Amyloid-Plaque-Ablagerung und einem erhöhten Risiko für AD. K. Fassbender et al. „Simvastatin Strongly Reduces Levels of Alzheimer's Disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 in vitro and in vivo“, PNAS 98: 5856–5861 (2001).

[0005] Die PCT-Patentanmeldung WO 00/28981 offenbart auf Seite 3, dass Patienten, die das ApoE-Isoform 4 besitzen, ein erhöhtes Risiko für AD sowie angehobene Cholesterinspiegel und ein erhöhtes Risiko für eine Herzerkrankung aufweisen.

[0006] PCT WO 00/28981 offenbart außerdem Verfahren zur Behandlung von AD unter Verwendung von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, aber erwähnt auf Seite 6, dass „unerwartet festgestellt wurde, dass einige HMG (sic) CoA-Reduktaseinhibitoren eine drastische Reduzierung des Grads und der Prävalenz von AD vorweisen, während Patienten, die andere Arten von Arzneien nahmen, die zur Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen verwendet werden, wie z.B. Betablocker, Furosemid und Captopril, keine signifikante Reduzierung der Prävalenz oder des Grads von AD zeigten“.

[0007] US Patent Nummer 6,080,778 (Spalte 1, Zeilen 39–41) hebt hervor, dass bekannte genetische Ursachen von AD nur zu einem kleinen Teil der Gesamtzahl von Fällen beiträgt und dass die meisten Fälle von AD sporadisch (d.h. ohne eine bekannte genetische Ursache) sind und bei älteren Menschen auftreten. Dieses Patent offenbart Verfahren zur Verringerung der Produktion von A β -Peptiden durch Verabreichung einer Zusammensetzung, die die Blutcholesterinspiegel senkt, an eine Person mit erhöhten Cholesterinspiegeln, die gefährdet ist, an Alzheimer-Krankheit zu erkranken, oder bereits Symptome von Alzheimer-Krankheit aufweist. Die offenbarten Verfahren schließen die Verabreichung von Verbindungen, die die Aufnahme von Cholesterin durch die Leber erhöhen (z.B. HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren), Verbindungen, die die endogene Cholesterin-Produktion blockieren, Verbindungen, die die Aufnahme von diätischem Cholesterin verhindern (z.B. Gallensäure-bindende Harze und Fibrate) und jegliche Kombination von diesen, die zur Senkung der Blutcholesterinspiegel wirksam sind, ein (siehe Spalte 1, Zeile 58 bis Spalte 2, Zeile 5). Fassbender et al. offenbart, dass die Verwendung von Simvastatin und Lovastatin allein oder in Kombination mit Methyl- β -cyclodextrin die Spiegel von intrazellulärem und abgesonderten A β in vitro reduzieren kann und dass die Behandlung von Tieren mit Simvastatin Hirn- und Zerebrospinalflüssigkeitsspiegel von A β in vivo reduziert.

[0008] US Patent Nummer 6,071,899 offenbart Verbindungen der Formel (I) mit den darin definierten Substituenten:



die eine generelle Anwendbarkeit für jegliche Erkrankungen aufweisen, die eine endotheliale Dysfunktion einbeziehen, wie z.B. Arteriosklerose, oder die eine generelle Anwendbarkeit für jegliche Erkrankungen aufweisen, die die Lipidperoxidation in Verbindung mit Enzymaktivität einschließlich Entzündungsbedingungen des Hirns, wie z.B. die Alzheimer-Krankheit, einbeziehen (s. Spalte 5, Zeilen 16–29). Verbindungen mit einer ähnlichen Struktur, die die gleiche generelle Anwendbarkeit aufweisen, sind in WO 97/41098 und WO 97/21676 offenbart.

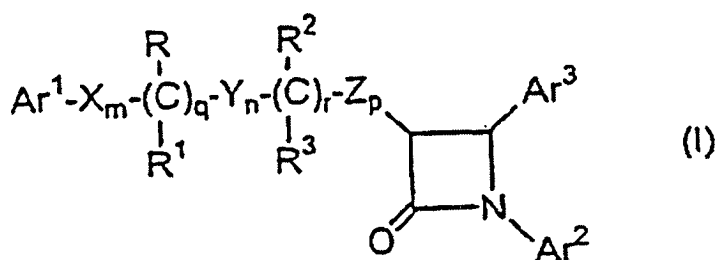
[0009] Die PCT Patentanmeldung WO 99/38498 offenbart Verfahren zur Vorbeugung oder Behandlung von AD durch Verabreichung eines Mittels zur Senkung des Plasmatriglyceridspiegels (z.B. Fibrate) optional in Kombination mit einem Mittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, wie z.B. Statinen, Gallensäuresequestriermitteln oder Mitteln, die die intestinale Cholesterinabsorption blockieren (z.B. β -Sitosterol, SCH 48461 ((3R,4S)-1,4-bis-(4-Methoxyphenyl)-3-(3-phenylpropyl)-2-azetidinon), CP-148,623, Saponine, Neomycin und ACAT-Inhibitoren).

[0010] Die US Patentnummern 5,767,115, 5,624,920, 5,688,990, 5,656,624 bzw. 5,688,787 offenbaren Hydroxy-substituierte Azetidinonverbindungen und substituierte β -Lactamverbindungen, die zur Senkung von Cholesterin und/oder zur Inhibierung der Bildung von cholesterinhaltigen Läsionen in Säugetierarterienwänden nützlich sind, sie offenbaren jedoch keine Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

[0011] Trotz kürzlicher Verbesserung bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit bleibt auf diesem Gebiet ein Bedarf an verbesserten Behandlungsverfahren, die wirksam sind und unerwünschte Nebenwirkungen vermeiden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0012] In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung bereit, die mindestens eine Verbindung gemäß Formel (I) umfasst:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei

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

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

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

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

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig voneinander ausgewählt aus 0, 1, 2, 3 oder 4; vorausgesetzt, dass zumindest eines von q und r 1 ist und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 und r 1 ist, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

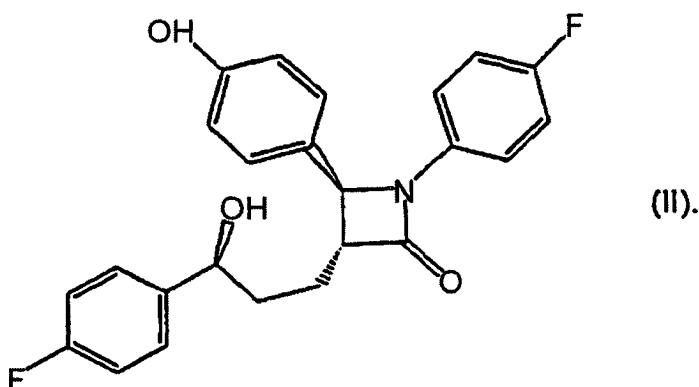
R^4 ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-(OCH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(Niederalkyl)COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und Halogen;

R^5 ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(Niederalkyl)COOR^6$ und $-CH=CH-COOR^6$;

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

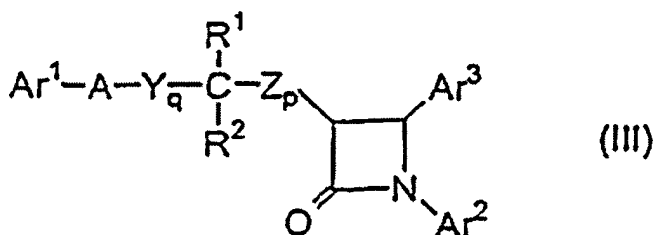
R^9 ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Verhinderung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

[0013] In einer anderen Ausführungsform wird die Verwendung einer Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß der Formel (II):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung der Formel (II) umfasst, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Verhinderung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum bereitgestellt.

[0014] In einer weiteren anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit bereit, das den Schritt der Verabreichung einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung gemäß der Formel (III)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon umfasst, an ein Individuum, das eine solche Behandlung benötigt,

wobei in der obenstehenden Formel (III)

Ar^1 R^3 -substituiertes Aryl ist;

Ar^2 R^4 -substituiertes Aryl ist;

Ar^3 R^5 -substituiertes Aryl ist;

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

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

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

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

R^1 und R^2 zusammen $=O$ sind;

q ist 1, 2 oder 3;

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

R^5 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-OR^6$, $-O(CO)R^6$,

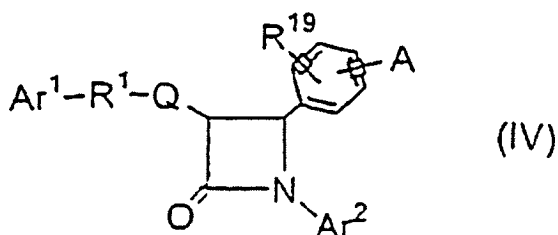
$-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -Niederalkyl, $-NR^6SO_2$ -Aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$ -Alkyl, $S(O)_{0-2}$ -Aryl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-Halogeno, m-Halogeno, o-Niederalkyl, m-Niederalkyl, -(Niederalkylen)- $COOR^6$ und $-CH=CH-COOR^6$;

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

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

R^9 Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl ist, zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in dem Individuum.

[0015] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die Formel (IV) dargestellte Verbindung:

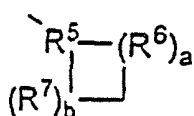


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin in der oben stehenden Formel (IV):
A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus R^2 -substituiertem Heterocycloalkyl, R^2 -substituiertem Heteroaryl, R^2 -substituiertem benzofusioniertem Heterocycloalkyl und R^2 -substituiertem benzofusioniertem Heteroaryl;

Ar^1 Aryl oder R^3 -substituiertes Aryl ist;

Ar^2 Aryl oder R^4 -substituiertes Aryl ist;

Q eine Bindung ist oder mit dem Ring-Kohlenstoffatom an Position 3 von Azetidinon die Spirogruppe



bildet; und

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

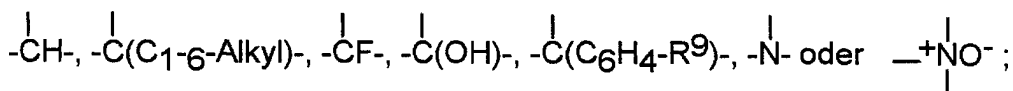
$-(CH_2)_q-$, worin q 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, worin G $-O-$, $-C(O)-$, Phenylen, $-NR^8-$ oder $-S(O)_{0-2}-$ ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

$-(C_2-C_6$ -Alkenylen)-; und

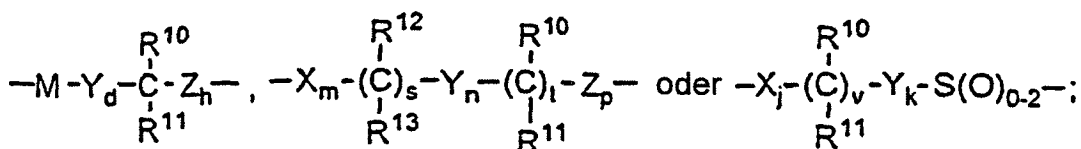
$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, worin V C_3-C_6 -Cycloalkylen ist, f 1–5 und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R^5 ausgewählt ist aus:



R^6 und R^7 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6-Alkyl)-$, $-C(Di-(C_1-C_6-alkyl))-$, $-CH=CH-$ und $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ oder R^5 zusammen mit einem benachbarten R^6 oder R^5 gemeinsam mit einem benachbarten R^7 eine $-CH=CH-$ oder $-CH=C(C_1-C_6-Alkyl)-$ Gruppe bilden;

a und b unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 sind, vorausgesetzt, dass nicht beide null sind; vorausgesetzt, dass wenn R^6 $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, a 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R^7 $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, b 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R^6 -Reste gleich oder verschieden sein können und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R^7 -Reste gleich oder verschieden sein können; und wenn Q eine Bindung ist, kann R^1 auch ausgewählt werden aus:



worin M -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ist;

X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

-CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)- und -C(Di-(C₁-C₆)alkyl);

R¹⁰ und R¹² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ und -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ und R¹³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl und Aryl; oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen =O sind, oder R¹² und R¹³ zusammen =O sind;

d ist 1, 2 oder 3;

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

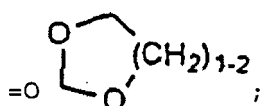
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p unabhängig voneinander 0–4 sind; vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn p 0 und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1;

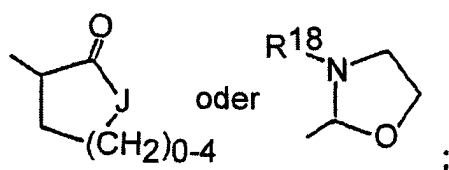
j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt, dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

R² 1–3 Substituenten auf den Ring-Kohlenstoffatomen ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, R¹⁷-substituiertes Aryl, R¹⁷-substituiertes Benzyl, R¹⁷-substituiertes Benzyloxy, R¹⁷-substituiertes Aryloxy, Halogeno, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵-(C₁-C₆-Alkyl)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁-C₆-Alkyl)-, -NHC(O)R¹⁶, OH, C₁-C₆-Alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy(C₁-C₆)alkyl, NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ und -(C₁-C₆-Alkyl)COOR¹⁴; wenn R² ein Substituent auf einem Heterocycloalkylring ist, ist R²

wie definiert oder ist



und wenn R² ein Substituent auf einem substituierbaren Ring-Stickstoff ist, ist er Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl, (C₁-C₆)Alkoxy, Aryloxy, (C₁-C₆)Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



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

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C₁-C₆)Alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -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-C₆)Alkyl)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen;

R⁸ ist Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁴ oder -COOR¹⁴;

R⁹ und R¹⁷ sind unabhängig voneinander 1–3 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, OH und Halogeno;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)Alkyl;

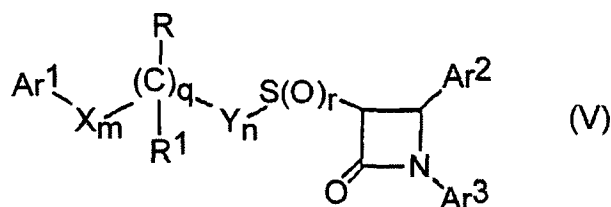
R¹⁶ (C₁-C₆)Alkyl, Aryl oder R¹⁷-substituiertes Aryl;

R¹⁸ ist H oder (C₁-C₆)Alkyl; und

R¹⁹ ist H, -OH oder (C₁-C₆)Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung der Symptome der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit bereit, umfassend den Schritt der Verabreichung einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung, die mindestens eine durch die Formel (V) dargestellte Verbindung:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon umfasst, an ein Individuum, das eine solche Behandlung benötigt, worin in der obigen Formel (V):

Ar¹ Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

R ist OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ ist H, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R¹ zusammen sind =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

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

R⁴ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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 -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂, Halogen, -(Niederalkylen)COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

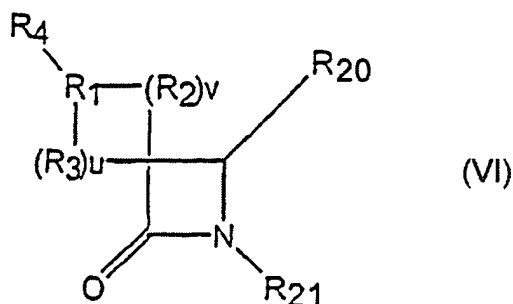
R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -H, Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertem Niederalkyl;

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

R¹⁰ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen,

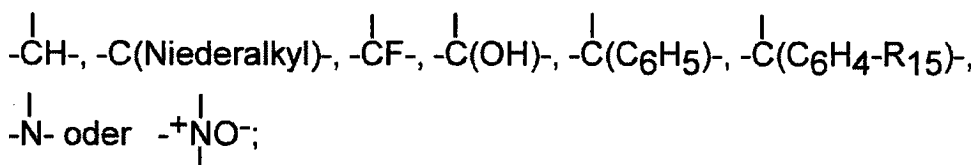
zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in dem Individuum umfasst.

[0017] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die Formel (VI) dargestellte Verbindung:



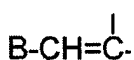
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin:

R₁ ist



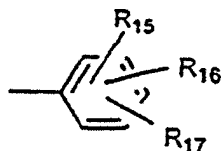
R₂ und R₃ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)-

und -C(Di-Niederalkyl)-, -CH=CH- und -C(Niederalkyl)=CH-; oder R_1 zusammen mit einem benachbarten R_2 , oder R_1 zusammen mit einem benachbarten R_3 ein -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe bilden; u und v sind unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0; vorausgesetzt, dass wenn R_2 -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R_3 -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn v 2 oder 3 ist, die R_2 s gleich oder unterschiedlich sein können; und vorausgesetzt dass wenn u 2 oder 3 ist, die R_3 s gleich oder unterschiedlich sein können; R_4 ist ausgewählt aus $B-(CH_2)_mC(O)-$, worin m 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist; $B-(CH_2)_q-$, worin q 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, wobei Z -O-, -C(O)-, Phenyl-, -N(R_8)- oder S(O)₀₋₂- ist, e ist 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 und r 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist, vorausgesetzt dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; $B-(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-$; $B-(C_4-C_6\text{-Alkadienylen})-$; $B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-$, wobei Z wie oben definiert ist, und wobei t 0, 1, 2 oder 3 ist, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5, oder 6 ist; $B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wobei V C_3-C_6 -Cycloalkylen ist, f 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; $B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-$ oder $B-(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-V-(CH_2)_t-$, wobei V und t wie oben definiert sind, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; $B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wobei Z und V wie oben definiert sind und a, b und d unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, vorausgesetzt, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; oder $T-(CH_2)_s-$, wobei T Cycloalkyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen ist und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; oder R_1 und R_4 zusammen die Gruppe

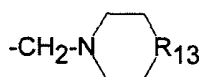


bilden;

B ist ausgewählt aus Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphtyl, Heteroaryl oder W-substituiertem Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und Furanyl, und bei N-enthaltenden Heteroarylen die N-Oxide davon, oder



W sind 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxy-carbonylalkoxy, (Niederalkoxyimino)-niederalkyl, Niederalkandioyl, Niederalkylniederalkandioyl, Allyloxy, -CF₃, -OCF₃, Benzyl, R_7 -Benzyl, Benzyloxy, R_7 -Benzyloxy, Phenoxy, R_7 -Phenoxy, Dioxolanyl, NO₂, -N(R_8)(R_9), N(R_8)(R_9)-Niederalkylen-, N(R_8)(R_9)-Niederalkylenoxy-, OH, Halogeno, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, -S(O)₂NH₂-, S(O)₀₋₂R₈, tert-Butyldimethyl-silyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R_8)(R_9), -CH=CHC(O)R₁₂, -Niederalkylen-C(O)R₁₂, $R_{10}C(O)$ (Niederalkylenyloxy)-, N(R_8)(R_9)C(O)(Niederalkylenoxy)- und



zur Substitution von Ring-Kohlenstoffatomen, und die Substituenten auf den substituierten Heteroaryl Ring Stickstoffatomen, falls vorhanden, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -C(O)OR₁₀-, -C(O)R₁₀, OH, N(R_8)(R_9)-Niederalkylen-, N(R_8)(R_9)-Niederalkylenyloxy-, -S(O)₂NH₂ und 2-(Trimethylsilyl)-Ethoxymethyl;

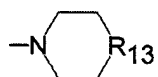
R_7 sind 1–3 Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -COOH, NO₂, -N(R_8)(R_9), OH und Halogeno;

R_8 und R_9 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H oder Niederalkyl;

R_{10} ist ausgewählt aus Niederalkyl, Phenyl, R_7 -Phenyl, Benzyl oder R_7 -Benzyl;

R_{11} ist ausgewählt aus OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, R_7 -Phenyl oder R_7 -Benzyl;

R_{12} ist ausgewählt aus H, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,



$-N(R_8)(R_9)$, Niederalkyl, Phenyl oder R_7 -Phenyl; R_{13} ist ausgewählt aus $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(\text{Niederalkyl})-$ oder $-NC(O)R_{19}$;

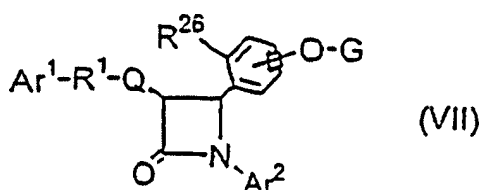
R_{15} , R_{16} und R_{17} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und den für W definierten Gruppen; oder R_{15} ist H und R_{16} und R_{17} , zusammen mit benachbarten Kohlenstoffatomen mit welchen sie verbunden sind, bilden einen Dioxolanylring;

R_{19} ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl; und

R_{20} und R_{21} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphtyl, W-substituiertem Naphtyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphtyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, Benzofusioniertem Heteroaryl, W-substituiertes Benzofusioniertem Heteroaryl und Cyclopropyl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,

für die Herstellung eines Medikaments für die Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

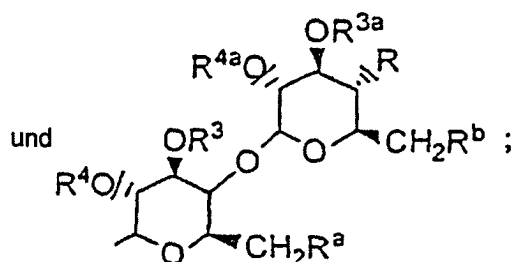
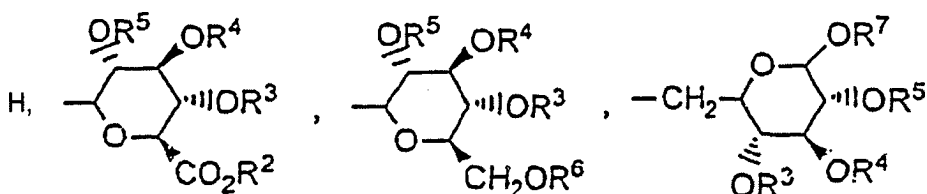
[0018] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die Formel (VII) dargestellte Verbindung:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin, in der obigen Formel (VII),

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

G und G^1 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus



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

R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, $-OH$, Halogen, $-NH_2$, Azid, (C_1-C_6) Alkoxy (C_1-C_6) -Alkoxy oder $-W-R^{30}$;

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

R^2 und R^6 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) Alkyl, Aryl, und Aryl (C_1-C_6) Alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) Alkyl, Aryl (C_1-C_6) Alkyl, $-C(O)(C_1-C_6)$ Alkyl und $-C(O)$ Aryl;

R^{30} ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^{32} -substituiertem T, R^{32} -substituiertem $-T-(C_1-C_6)$ Alkyl, R^{32} -substituiertem $-(C_2-C_4)$ Alkenyl, R^{32} -substituiertem $-(C_1-C_6)$ Alkyl, R^{32} -substituiertem $-(C_3-C_7)$ Cycloalkyl und R^{32} -substituiertem $-(C_3-C_7)$ Cycloalkyl (C_1-C_6) Alkyl;

R^{31} ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C_1-C_4) Alkyl;

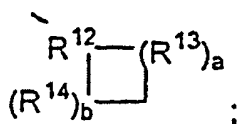
T ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Pyridyl;

R^{32} ist unabhängig ausgewählt aus 1–3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C_1-C_4) Alkyl, -OH, Phenoxy, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C_1-C_4) Alkylsulfanyl, (C_1-C_4) Alkylsulfinyl, (C_1-C_4) Alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)Alkyl$, $-C(O)-N((C_1-C_4)Alkyl)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)Alkyl$, $-C(O)-(C_1-C_4)Alkoxy$ und Pyrrolidinylcarbonyl; 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-Methyl-piperazinyl-, Indolyl- oder Morpholinylgruppe oder eine (C_1-C_4) Alkoxy-carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolyl- 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, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, bildet die Spiro Gruppe



und

R^1 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

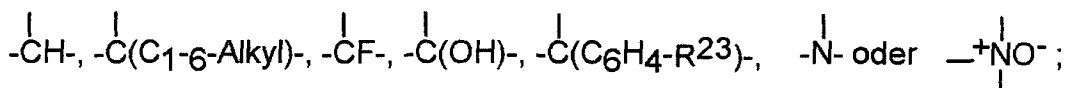
$-(CH_2)_q-$, worin q 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiro Ring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r$, wobei E -O-, $-C(O)-$, Phenylen, $-NR^{22}-$ oder $-S(O)_{0-2}-$ ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

$-(C_2-C_6)$ Alkenylen; und

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wobei V C_3-C_6 Cycloalkylen ist, f 1–5 ist und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R^{12} ist



R^{13} und R^{14} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6-Alkyl)-$, $-C(Di-(C_1-C_6)alkyl)-$, $-CH=CH-$ und $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$; oder R^{12} zusammen mit einem benachbarten R^{13} oder R^{12} zusammen mit einem benachbarten R^{14} bilden eine $-CH=CH-$ oder eine $-CH=C(C_1-C_6-Alkyl)-$ Gruppe;

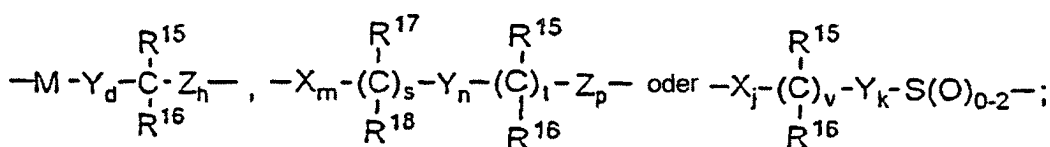
a und b sind unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0;

vorausgesetzt, dass wenn R^{13} $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, a 1 ist,

vorausgesetzt, dass wenn R^{14} $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, b 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R^{13} gleich oder verschieden sein können, und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die 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 voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6)Alkyl-$ und $-C(di-(C_1-C_6)-Alkyl)-$;

R^{10} und R^{11} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

$(C_1-C_6)Alkyl$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6-Alkyl)-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und Halogen;

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

R^{16} und R^{18} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, $(C_1-C_6)-Alkyl$ und Aryl; oder R^{15} und R^{16} zusammen sind $=O$, oder R^{17} und R^{18} zusammen sind $=O$;

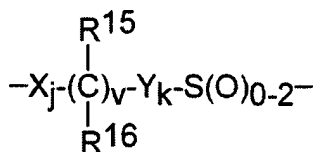
d ist 1, 2 oder 3;

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

s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig voneinander 0–4;

vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist; vorausge-

setzt, dass wenn p 0 ist und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;
v ist 0 oder 1;
j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt, dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;
und wenn Q eine Bindung ist und R¹



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

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)Alkyl;

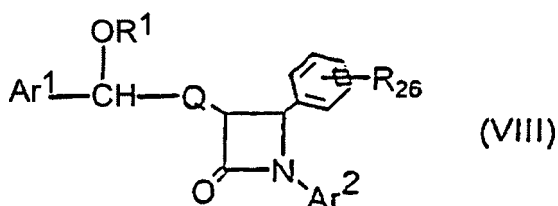
R²¹ ist (C₁-C₆)Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

[0019] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die Formel (VIII) dargestellte Verbindung:

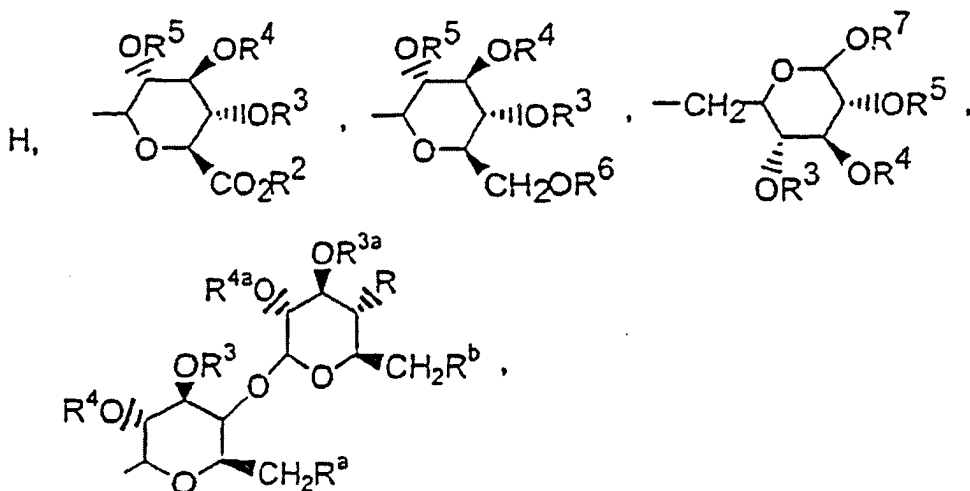


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei

R²⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

- OH;
- OCH₃;
- Fluor und
- Chlor

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



-SO₃H; natürlichen und nicht natürlichen Aminosäuren.

R, R^a und R^b unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azid, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)Alkoxy und -W-R³⁰;

W ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-,

$$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{ und } -\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{31})-;$$

R² und R⁶ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₆)Alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)(C₁-C₆)Alkyl und -C(O)Aryl;

R³⁰ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₂-C₄)Alkenyl, R³²-substituiertem -(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl und R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₆)Alkyl;

R³¹ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C₁-C₄)Alkyl;

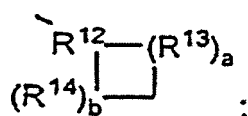
T ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Pyridyl;

R³² ist unabhängig ausgewählt aus 1–3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogeno, (C₁–C₄)-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁–C₄)-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C₁–C₄)-Alkylsulfanyl, (C₁–C₄)-Alkylsulfinyl, (C₁–C₄)-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁–C₄)-Alkyl, -C(O)-N((C₁–C₄)Alkyl)₂, -C(O)-(C₁–C₄)-Alkyl, -C(O)-(C₁–C₄)-Alkoxy und Pyrrolidinylcarbonyl; oder R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff an den es gebunden ist und R³² bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methyl-piperazinyl-, Indolinyln oder Morpholinylngruppe oder eine (C₁–C₄)-Alkoxy-carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolinyln- oder Morpholinylngruppe;

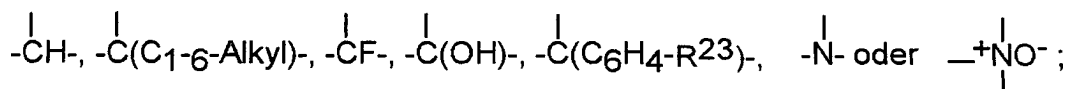
Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl:

Q ist $-(CH_2)_q-$, wobei q 2–6 ist, oder, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, die Spiro Gruppe



bildet;

 R^{12} ist

R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆)-Alkyl)-, -CH=CH- und

-C(C₁-C₆-Alkyl)=CH-, oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹³, oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹⁴ bilden eine -CH=CH- oder eine -CH=C(C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe;

a und b sind unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0;

vorausgesetzt, dass wenn R^{13} -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn R^{14} -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn a 1 oder 2 ist, $(C_1 \oplus C_6 \text{ Äq.}) \oplus C_1$ ist, b 1 ist, vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R^{13} gleich oder verschieden sein können; und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R^{14} gleich oder verschieden sein können:

R¹⁰ und R¹¹ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁–C₆)Alkyl, –OR¹⁹, –O(CO)R¹⁹, –O(CO)OR²¹, –O(CH₂)_{1–5}OR¹⁹, –O(CO)NR¹⁹R²⁰, NR¹⁹R²⁰, –NR¹⁹(CO)R²⁰, –NR¹⁹(CO)OR²¹, –NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, –NR¹⁹SO₂R²¹, –COOR¹⁹, –CONR¹⁹R²⁰, –COR¹⁹, –SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)_{0–2}R²¹, –O(CH₂)_{1–10}–COOR¹⁹, –O(CH₂)_{1–10}CONR¹⁹R²⁰, –(C₁–C₆–Alkyl)–COOR¹⁹, –CH=CH–COOR¹⁹, –CF₃, –CN, –NO₂ und Halogen;

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl;

R²¹ ist (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl(C₁-C₆)-Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹.

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und

R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)-Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

[0020] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die Formeln (I)–(X) dargestellt Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, zur Regulierung der Produktion des Amyloid- β -Peptids in dem Individuum.

[0021] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die Formeln (I)–(X) dargestellte Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung des Spiegels von einem oder mehreren Amyloid- β -Peptiden im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums bereit.

[0022] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die folgenden Formeln (I)–(X) dargestellte Verbindung, für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums bereit.

[0023] Mit Ausnahme der Arbeitsbeispiele oder wenn nicht anderweitig angegeben wird, sind alle in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendeten Zahlen, die Mengenangaben von Inhaltsstoffen, Reaktionsbedingungen usw. ausdrücken, so zu verstehen, dass sie in jedem Fall durch den Begriff „etwa“ modifiziert werden.

Detaillierte Beschreibung

[0024] In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verwendungen einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die unten beschriebenen Formeln (I)–(X) dargestellte Verbindung, für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen von AD in dem Individuum bereit.

[0025] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verwendungen einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die unten beschriebenen Formeln (I)–(X) dargestellte Verbindung, für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Spiegel von einem oder mehreren Amyloid- β -Peptiden im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums bereit.

[0026] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verwendungen einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine durch die unten beschriebenen Formeln (I)–(X) dargestellte Verbindung, für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Spiegel von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums bereit.

[0027] Wie oben diskutiert wurde, ist AD die bekannteste Ursache für Demenz bei älteren Menschen und kann pathologisch durch die Akkumulation von Drusen, die Amyloid- β -Peptide umfassen, im extrazellulären Raum verschiedener Hirnregionen und in Gefäßwänden charakterisiert werden. Das hierin verwendete „Amyloid- β -Peptid“ bezeichnet A β -Peptide, die aus dem größeren β -Amyloid-Vorläuferprotein (β -APP) durch die Endopeptidasewirkung von β - und γ -Sekretasen hergeleitet werden. Nicht beschränkende Beispiele für solche A β -Peptide schließen solche ein, die 40 oder 42 Aminosäuren enthalten.

[0028] In familiären Formen von AD wird das pathologische Auftreten von A β -Peptiden im Hirn durch die Gegenwart von Mutationen in dem β -APP-Gen oder in Genen, die für die Proteine Presenilin 1 und 2 kodieren, vorangetrieben. Das Apolipoprotein-E-Typ 4-Allel (das das Protein ApoE-Isoform 4 kodiert) ist genetisch mit bekannten sporadischen late onset-Arten von AD verbunden.

[0029] Der Begriff „wirksame Menge“ bezeichnet die Menge oder Dosierung einer Verbindung oder einer Kombination von Verbindungen, die durch die unten beschriebenen Formeln (I)–(X) dargestellt werden, die eine biologische oder medizinische Reaktion eines Gewebes, Systems oder Individuums auslöst, das durch den Verabreicher (wie z.B. einen Forscher oder Arzt) ausgesucht wird, wobei die Verbesserung oder Linderung eines oder mehrerer Symptome des Zustands oder der Erkrankung (wie z.B. die Alzheimer-Krankheit, die Regulierung der Produktion von oder die Regulierung oder Reduzierung von Spiegeln von einem oder mehreren Amyloid- β -Peptiden und/oder die Regulierung oder Reduzierung von Spiegeln der ApoE-Isoform E im Blutstrom und/oder Hirn), die behandelt wird und/oder die Verhinderung, Verlangsamung oder das Stoppen des Fortschreitens des Zustands einschließt. Die hierin verwendete Formulierung „Verbessern der Symptome von AD“ bezeichnet das Lindern, Reduzieren oder Unterbinden eines oder mehrerer der Symptome, die ein unter AD leidendes Individuum wahrnimmt, einschließlich eines oder mehrerer der folgenden Symptome: Fortschreiten des Verlusts an Lern- und Gedächtnisfunktion, Persönlichkeitsveränderungen, neuromuskuläre Veränderungen, Anfälle und psychotisches Verhalten.

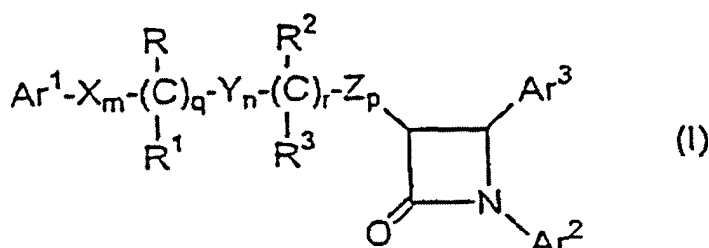
[0030] Beispiele für geeignete Dosierungen werden detailliert im Folgenden diskutiert.

[0031] Beispiele für geeignete Individuen, die gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren behandelt werden können, schließen Säugetiere, wie z.B. Menschen, Hunde und andere Tiere, ein.

[0032] Die hierin verwendete „Kombinationstherapie“ oder „therapeutische Kombination“ bezeichnet die Verabreichung von zwei oder mehreren durch die Formeln (I)–(X) dargestellten Verbindungen oder die Verabreichung von einer oder mehreren durch die Formeln (I)–(X) dargestellten Verbindungen mit Cholesterinbiosyntheseinhibitoren und/oder Lipidsenkern und/oder Alzheimer-Krankheitsbehandlungsmitteln, die sich von den durch die unten beschriebenen Formeln (I)–(X) dargestellten Verbindungen unterscheiden, zur Verhinderung oder Behandlung der Alzheimer-Krankheit, Reduzierung der Spiegel eines oder mehrerer Amyloid- β -Peptide, Regulierung der Produktion von Amyloid- β -Peptiden und/oder Regulierung der Spiegel von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn. Eine solche Verabreichung schließt die Mitverabreichung dieser therapeutischen Mittel in einer im Wesentlichen simultanen Art und Weise, wie z.B. in einer einzelnen Tablette oder Kapsel mit einem festen Verhältnis der Wirkstoffe oder in mehreren getrennten Kapseln für jedes therapeutische Mittel, ein. Außerdem schließt eine solche Verabreichung die Verwendung eines jeden Typs der therapeutischen Mittel in sequenzieller Art und Weise ein. In beiden Fällen liefert die Behandlung unter Verwendung der Kombinationstherapie vorteilhafte Wirkungen bei der Behandlung des Zustands.

[0033] Ein potentieller Vorteil der Kombinationstherapie, der hierin offenbart wird, kann eine Reduzierung der benötigten Menge der einzelnen therapeutischen Verbindungen oder der Gesamtmenge der therapeutischen Verbindungen sein, die bei der Behandlung des Zustands wirksam sind. Bei Verwendung einer Kombination von therapeutischen Mitteln können die Nebeneffekte im Vergleich zu einer Monotherapie verringert werden, was die Compliance (compliance) des Individuums verbessert. Außerdem können die therapeutischen Mittel so ausgewählt werden, dass ein breiterer Bereich an komplementären Effekten oder komplementären Wirkungsweisen bereitgestellt wird.

[0034] In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verwendungen einer Zusammensetzung, umfassend mindestens eine oder mehrere durch die unten dargestellte Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon für die Herstellung eines Medikaments bereit. In der obigen Formel (I) gilt:

Ar^1 und Ar^2 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl und R^4 -substituiertem Aryl;

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

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

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

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

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig voneinander ausgewählt aus 0, 1, 2, 3 oder 4; vorausgesetzt, dass zumindest eines von q und r 1 ist und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 und r 1 ist, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R^4 ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, 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 Halogen;

R^5 ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, 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 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^6 , R^7 und R^8 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl und Aryl-substituiertes Niederalkyl und R^9 ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl.

[0035] Vorzugsweise ist R^4 1 bis 3 unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten und R^5 ist vorzugsweise 1 bis 3 unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten.

[0036] Der hierin verwendete Begriff „Alkyl“ oder „Niederalkyl“ bezeichnet geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und „Alkoxy“ bezeichnet Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Nicht beschränkende Beispiele für Niederalkylgruppen schließen beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen ein.

[0037] „Alkenyl“ bezeichnet geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffketten mit einer oder mehreren Doppelbindungen in der Kette, die konjugiert oder nicht konjugiert sind. Gleichmaßen bezeichnet „Alkinyl“ geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffketten mit einer oder mehreren Dreifachbindungen in der Kette. Wenn eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylkette zwei andere Variablen verbindet und daher bivalent ist, werden die Begriffe Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen verwendet.

[0038] „Cycloalkyl“ bezeichnet einen gesättigten Kohlenstoffring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, während „Cycloalkylen“ einen entsprechenden zweiwertigen Ring bezeichnet, worin die Verknüpfungsstellen zu anderen Gruppen alle Stellungsisomere einschließen.

[0039] „Halogen“ bezeichnet Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodradikale.

[0040] „Aryl“ bezeichnet Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl.

[0041] „Phenylen“ bezeichnet eine zweiwertige Phenylgruppe einschließlich Ortho-, Meta- und Para-Substitution.

[0042] Die Angaben, in denen beispielsweise R , R^1 , R^2 und R^3 als unabhängig aus einer Gruppe von Substituenten ausgewählt gelten, bedeuten, dass R , R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind, aber auch, dass, wo immer eine R -, R^1 -, R^2 - und R^3 -Variable mehr als einmal in einem Molekül auftritt, jedes Auftreten unabhängig voneinander ausgewählt ist (wenn z.B. R -OR⁶ ist, worin R^6 Wasserstoff ist, kann in R^2 -OR⁶ R^6 Niederalkyl sein). Die Fachleute auf dem Gebiet erkennen, dass die Größe und Natur der Substituent(en) die Zahl der Substituenten beeinflussen, die vorhanden sein können.

[0043] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen haben mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, und daher werden alle Isomere einschließlich Enantiomere, Stereoisomere, Rotamere, Tautomere und Racemate dieser Verbindungen der Formel (I)-(X) (wenn sie existieren) als Teil dieser Erfindung betrachtet. Die Erfindung schließt D- und L-Isomere in Beinform und Mischungen einschließlich racemischen Mischungen ein. Isomere können unter Verwendung konventioneller Verfahren entweder durch Umsetzung optisch reiner oder optisch angereicherter Ausgangsmaterialien oder durch Isomerentrennung einer Verbindung der Formeln (I)-(X) hergestellt werden. Die Isomere können geometrische Isomere einschließen, beispielsweise wenn eine Doppelbindung vorhanden ist.

[0044] Die Fachleute auf diesem Gebiet sind sich bewusst, dass für einige der Verbindungen der Formeln (I)-(X) ein Isomer eine größere pharmakologische Aktivität zeigt als die anderen Isomere.

[0045] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen mit einer Aminogruppe können pharmazeutisch annehmbare Salze mit organischen und anorganischen Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren zur Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Zitronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäuren und andere Mineral- und Carbonsäuren, die dem Fachmann bekannt sind. Das Salz wird durch In-Kontakt-Bringen der freien Baseform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure zur Herstellung eines Salzes hergestellt. Die freie Baseform kann durch Behandlung des Salzes mit einer geeigneten verdünnten wässrigen basischen Lösung, wie z.B. verdünntem wässrigem Natriumhydrogencarbonat, regeneriert werden. Die freie Baseform unterscheidet sich von seiner entsprechenden Salzform einigermaßen bezüglich bestimmter physikalischer Eigenschaften, wie z.B. der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, jedoch ist das Salz ansonsten für die Zwecke der Erfindung zu seinen entsprechenden freien Basenformen äquivalent.

[0046] Bestimmte erfindungsgemäß verwendete Verbindungen sind sauer (z.B. solche Verbindungen, die eine Carboxylgruppe aufweisen). Diese Verbindungen bilden pharmazeutisch annehmbare Salze mit anorganischen und organischen Basen. Beispiele für solche Salze sind Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze. Weiterhin eingeschlossen sind Salze, die mit pharmazeutisch annehmbaren Aminen, wie z.B. Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxylaminen, N-Methylglucamin und dergleichen, gebildet werden.

[0047] Das hierin verwendete „Solvat“ bezeichnet einen molekularen oder ionischen Komplex von Molekülen oder Ionen des Lösungsmittels mit denen des gelösten Stoffes (beispielsweise eine oder mehrere Verbindungen der Formeln (I)–(X), Isomere der Verbindungen der Formeln (I)–(X) oder Prodrugs der Verbindungen der Formeln (I)–(X)). Nicht beschränkende Beispiele für nützliche Lösungsmittel schließen polare protische Lösungsmittel, wie z.B. Wasser und/oder Alkohole (beispielsweise Methanol), ein.

[0048] Prodrugs der Verbindungen der Formeln (I)–(X) werden als Teil dieser Erfindung betrachtet. Das hierin verwendete „Prodrug“ bezeichnet Verbindungen, die Vorläufer von Medikamenten sind, welche nach Verabreichung an ein Individuum das Medikament in vivo über einen chemischen oder physiologischen Prozess freisetzen (beispielsweise wird ein Prodrug durch den physiologischen pH-Wert oder durch eine Enzymwirkung in die gewünschte Medikamentenform überführt.).

[0049] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, in denen Ar¹ Phenyl oder R⁴-substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt (4-R⁴)-substituiertes Phenyl ist. Ar² ist vorzugsweise Phenyl, oder R⁴-substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt (4-R⁴)-substituiertes Phenyl. Ar³ ist vorzugsweise R⁵-substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt (4-R⁵)-substituiertes Phenyl. Wenn Ar¹ (4-R⁴)-substituiertes Phenyl ist, ist R⁴ vorzugsweise ein Halogen. Wenn Ar² und Ar³ R⁴- bzw. R⁵-substituiertes Phenyl sind, ist R⁴ vorzugsweise Halogen oder -OR⁶ und R⁵ vorzugsweise -OR⁶, worin R⁶ Niederalkyl oder Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin sowohl Ar¹ als auch Ar² 4-Fluorphenyl und Ar³ 4-Hydroxyphenyl oder 4-Methoxyphenyl ist.

[0050] X, Y und Z sind unabhängig voneinander -CH₂-. R¹ und R³ sind vorzugsweise jeweils Wasserstoff. R und R² sind vorzugsweise -OR⁶, worin R⁶ Wasserstoff oder eine Gruppe ist, die leicht zu einem Hydroxyl metabolisierbar ist (wie z.B. -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ und -O(CO)NR⁶R⁷, welche oben definiert sind).

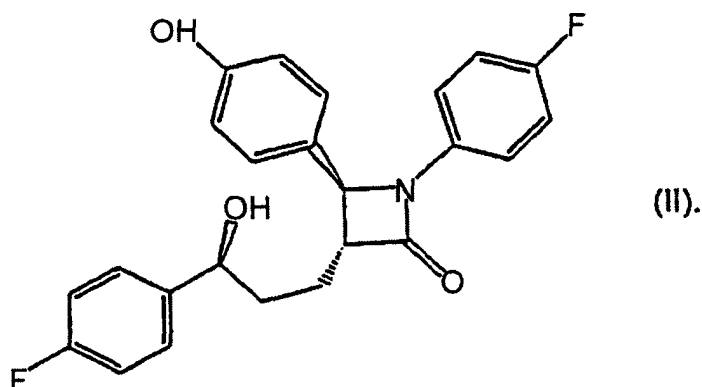
[0051] Die Summe von m, n, p, q und r beträgt vorzugsweise 2, 3 oder 4, besonders bevorzugt 3. Bevorzugt werden Verbindungen, worin m, n und r jeweils 0 sind, q 1 und p 2 ist.

[0052] Außerdem werden Verbindungen der Formel (I) bevorzugt, in denen p, q und n jeweils 0 sind, r 1 ist und m 2 oder 3 ist. Besonders bevorzugt werden Verbindungen, worin m, n und r jeweils 0 sind, q 1 ist, p 2 ist, Z -CH₂- ist und R -OR⁶ ist, insbesondere wenn R⁶ Wasserstoff ist.

[0053] Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin p, q und n jeweils 0 sind, r 1 ist, m 2 ist, X -CH₂- ist und R² -OR⁶ ist, insbesondere wenn R⁶ Wasserstoff ist.

[0054] Eine weitere Gruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der Formel (I) ist die, in der Ar¹ Phenyl oder R⁴-substituiertes Phenyl ist, Ar² Phenyl oder R⁴-substituiertes Phenyl ist und Ar³ R⁵-substituiertes Phenyl ist. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, in denen Ar¹ Phenyl oder R⁴-substituiertes Phenyl ist, Ar² Phenyl oder R⁴-substituiertes Phenyl ist, Ar³ R⁵-substituiertes Phenyl ist und die Summe von m, n, p, q und r 2, 3 oder 4, besonders bevorzugt 3 ist. Insbesondere bevorzugt werden Verbindungen, worin Ar¹ Phenyl oder R⁴-substituiertes Phenyl ist, Ar² Phenyl oder R⁴-substituiertes Phenyl ist, Ar³ R⁵-substituiertes Phenyl ist und worin m, n und r jeweils 0 sind, q 1 ist und p 2 ist, oder worin p, q und n jeweils 0 sind, r 1 ist und m 2 oder 3 ist.

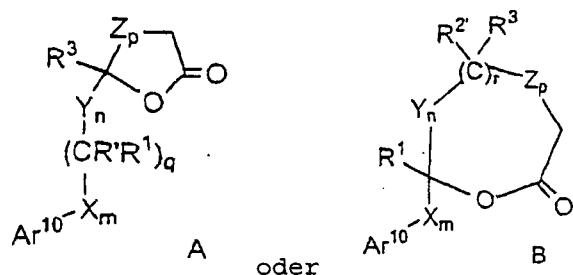
[0055] In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine erfindungsgemäß verwendete Verbindung der Formel (I) durch die folgende (II) (Ezetimibe):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, dargestellt. Die Verbindung der Formel (II) kann in einer wasserfreien oder hydratisierten Form vorliegen.

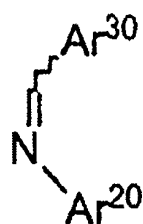
[0056] Verbindungen der Formel (I) können durch eine Vielzahl von Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind, beispielsweise solche, die in den US-Patentnummern 5,631,365, 5,767,115, 5,846,966, 6,207,822, der US Patentanmeldung Nr. 10/105,710, die am 25. März 2002 eingereicht wurde, und der PCT Patentanmeldung WO 93/02048, die jeweils unter Bezugnahme hierin eingeschlossen sind, und in dem unten dargestellten Beispiel offenbart werden. Z.B. können geeignete Verbindungen der Formel (I) durch ein Verfahren hergestellt werden, das die folgenden Schritte umfasst:

(a) Behandeln eines Lactons der Formel A oder B mit einer starken Base:



worin R' und R'' R bzw. R² oder in geeigneter Weise geschützte Hydroxygruppen sind; Ar¹⁰ Ar¹, ein in geeigneter Weise geschütztes Hydroxysubstituiertes Aryl oder ein in geeigneter Weise geschütztes Amino-substituiertes Aryl ist und die verbleibenden Variablen wie oben für die Formel (I) definiert sind, unter der Maßgabe, dass in dem Lacton der Formel B p 1 bis 4 ist, wenn n und r jeweils 0 sind;

(b) Umsetzen des Produkts aus Schritt (a) mit einem Amin der Formel



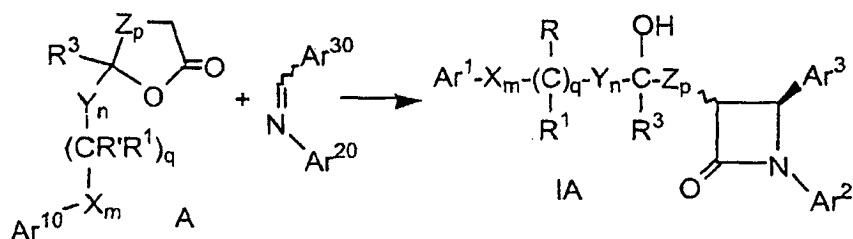
worin Ar²⁰ Ar², ein in geeigneter Weise geschütztes Hydroxysubstituiertes Aryl oder ein in geeigneter Weise Amino-substituiertes Aryl ist und Ar³⁰ Ar³, ein in geeigneter Weise Hydroxy-substituiertes Aryl oder ein in geeigneter Weise Amino-substituiertes Aryl ist;

(c) Quenchen der Reaktion mit einer Säure;

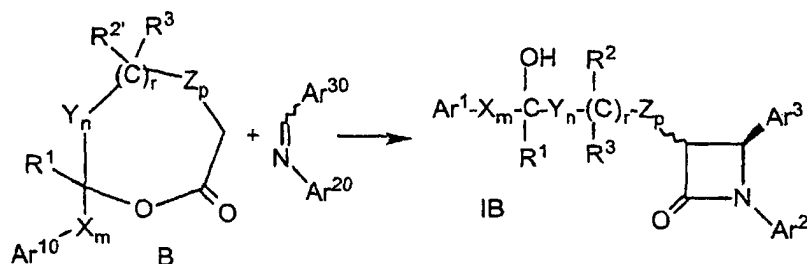
(d) teilweise Entfernen der Schutzgruppen von R', R'', Ar¹⁰, Ar²⁰ und Ar³⁰, wenn sie vorhanden sind; und

(e) wahlweise Funktionalisieren der Hydroxy- oder Amino-Substituenten an R, R², Ar¹, Ar² und Ar³.

[0057] Unter Verwendung der oben dargestellten Lactone werden Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) wie folgt erhalten:

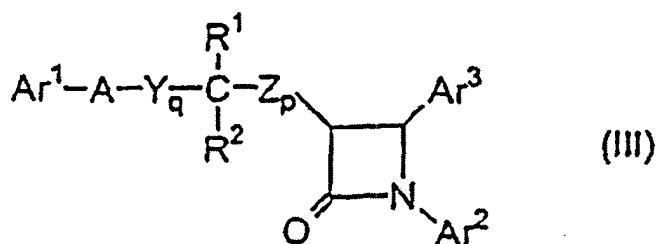


worin die Variablen wie oben definiert sind und



worin die Variablen wie oben definiert sind.

[0058] Alternative erfindungsgemäß verwendete Verbindungen werden durch die unten dargestellte Formel (III)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon dargestellt, wobei in der oben stehenden Formel (III)

Ar¹ R³-substituiertes Aryl ist;

Ar² R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

A ausgewählt ist aus -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

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

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

R¹ und R² zusammen = 0 sind;

q ist 1, 2 oder 3;

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

R⁵ 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, 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)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, o-Halogeno, m-Halogeno, o-Niederalkyl, m-Niederalkyl, -(Niederalkylen)-COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander 1–3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R⁵, Wasserstoff, p-Niederalkyl, Aryl, -NO₂, -CF₃ und p-Halogeno;

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

R⁹ Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl ist.

[0059] Bevorzugte Verbindungen der Formel (III) schließen solche ein, in denen Ar¹ ein R³-substituiertes Phenyl, insbesondere ein (4-R³)-substituiertes Phenyl ist. Ar² ist vorzugsweise ein R⁴-substituiertes Phenyl, insbesondere ein (4-R⁴)-substituiertes Phenyl. Ar³ ist vorzugsweise ein R⁵-substituiertes Phenyl, insbesondere ein (4-R⁵)-substituiertes Phenyl. Die Monosubstitution von Ar¹, Ar² als auch von Ar³ wird bevorzugt.

[0060] Y und Z sind jeweils vorzugsweise $-\text{CH}_2-$. R^2 ist vorzugsweise Wasserstoff. R^1 ist vorzugsweise $-\text{OR}^6$, worin R^6 Wasserstoff ist oder eine Gruppe, die leicht zu Hydroxyl metabolisierbar ist (wie z.B. $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ und $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, welche oben definiert sind). Weiterhin werden Verbindungen bevorzugt, worin R^1 und R^2 zusammen $=\text{O}$ sind.

[0061] Die Summe von q und p beträgt vorzugsweise 1 oder 2, besonders bevorzugt 1. Bevorzugt werden Verbindungen, worin p 0 ist und q 1 ist. Besonders bevorzugt werden Verbindungen, worin p 0 ist, q 1 ist, Y CH_2- ist und R^1 $-\text{OR}^6$ ist, insbesondere wenn R^6 Wasserstoff ist.

[0062] Eine weitere Gruppe von bevorzugten Verbindungen ist die, in der Ar^1 ein R^3 -substituiertes Phenyl ist, Ar^2 ein R^4 -substituiertes Phenyl ist und Ar^3 ein R^5 -substituiertes Phenyl ist.

[0063] Weiterhin werden Verbindungen bevorzugt, worin Ar^1 ein R^3 -substituiertes Phenyl ist, Ar^2 ein R^4 -substituiertes Phenyl ist, Ar^3 ein R^5 -substituiertes Phenyl ist und die Summe von p und q 1 oder 2 ist, insbesondere 1 ist. Besonders bevorzugt werden Verbindungen, worin Ar^1 ein R^3 -substituiertes Phenyl ist, Ar^2 ein R^4 -substituiertes Phenyl ist, Ar^3 ein R^5 -substituiertes Phenyl ist, p 0 ist und q 1 ist.

[0064] A ist vorzugsweise $-\text{O}-$.

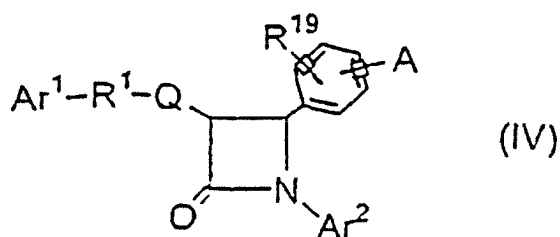
[0065] R^3 ist vorzugsweise $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -Alkyl, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -Aryl oder Halogen. Eine besonders bevorzugte Definition von R^3 ist Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor.

[0066] R^4 ist vorzugsweise 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 R^6 und R^7 vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl sind und R^9 vorzugsweise Niederalkyl ist. Eine besonders bevorzugte Definition für R^4 ist Wasserstoff oder Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor.

[0067] R^5 ist vorzugsweise $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{Niederalkylen})-\text{COOR}^6$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, worin R^6 und R^7 vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl sind und R^9 vorzugsweise Niederalkyl ist. Eine besonders bevorzugte Definition für R^5 ist $-\text{OR}^6$, $-(\text{Niederalkylen})-\text{COOR}^6$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, worin R^6 vorzugsweise Wasserstoff oder Niederalkyl ist.

[0068] Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (III) sind den Fachleuten wohl bekannt. Nicht beschränkende Beispiele für geeignete Verfahren werden in dem US Patent Nummer 5,688,990 offenbart, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

[0069] In einer weiteren Ausführungsform werden die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen durch die unten dargestellte Formel (IV)



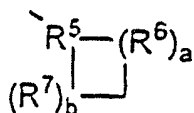
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon dargestellt, worin in der oben stehenden Formel (IV):

A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus R^2 -substituiertem Heterocycloalkyl, R^2 -substituiertem Heteroaryl, R^2 -substituiertem benzofusioniertem Heterocycloalkyl und R^2 -substituiertem benzofusioniertem Heteroaryl;

Ar^1 Aryl oder R^3 -substituiertes Aryl ist;

Ar^2 Aryl oder R^4 -substituiertes Aryl ist;

Q eine Bindung ist oder mit dem Ring-Kohlenstoffatom an Position 3 von Azetidinon die Spirogruppe



bildet; und

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

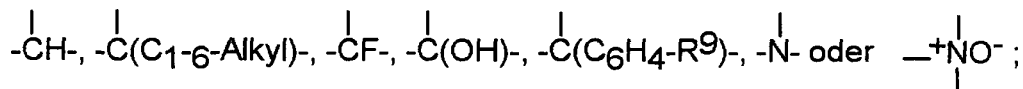
-(CH₂)_q-, worin q 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann;

-(CH₂)_e-G-(CH₂)_r-, worin G -O-, -C(O)-, Phenylen, -NR⁸- oder -S(O)₀₋₂- ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

-(C₂-C₆-Alkenylen)-; und

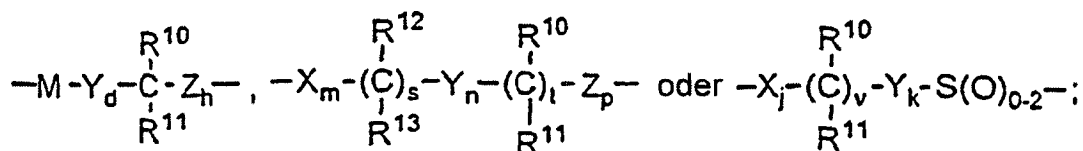
-(CH₂)_v-V-(CH₂)_g-, worin v C₃-C₆-Cycloalkylen ist, f 1–5 und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R⁵ ausgewählt ist aus:



R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(Di-(C₁-C₆-alkyl))-; -CH=CH- und -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- oder R⁵ zusammen mit einem benachbarten R⁶ oder R⁵ gemeinsam mit einem benachbarten R⁷ eine -CH=CH- oder -CH=C(C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe bilden;

a und b unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 sind, vorausgesetzt, dass nicht beide null sind; vorausgesetzt, dass wenn R⁶ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R⁷ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R⁶-Reste gleich oder verschieden sein können und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R⁷-Reste gleich oder verschieden sein können; und wenn Q eine Bindung ist, kann R¹ auch ausgewählt werden aus:



worin M -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ist;

X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

-CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)- und -C(Di-(C₁-C₆-alkyl))-;

R¹⁰ und R¹² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ und -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ und R¹³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl und Aryl; oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen =O sind, oder R¹² und R¹³ zusammen =O sind;

d ist 1, 2 oder 3;

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

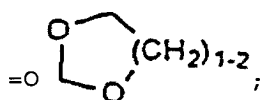
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p unabhängig voneinander 0–4 sind; vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn p 0 und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1;

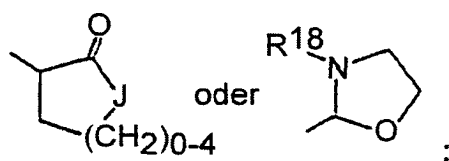
j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt, dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

R² 1–3 Substituenten auf den Ring-Kohlenstoffatomen ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, R¹⁷-substituiertes Aryl, R¹⁷-substituiertes Benzyl, R¹⁷-substituiertes Benzyloxy, R¹⁷-substituiertes Aryloxy, Halogeno, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵-(C₁-C₆-Alkylen)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁-C₆-Alkylen)-, -NHC(O)R¹⁶, OH, C₁-C₆-Alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, Hydroxy(C₁-C₆-alkyl), (C₁-C₆)-Alkoxy(C₁-C₆-alkyl), NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ und -(C₁-C₆-Alkylen)COOR¹⁴; wenn R² ein Substituent auf einem Heterocycloalkylring ist, ist R²

wie definiert oder ist



und wenn R² ein Substituent auf einem substituierbaren Ring-Stickstoff ist, ist er Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Aryloxy, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



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

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C₁-C₆)Alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -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-C₆)Alkyl)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen;

R⁸ ist Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁴ oder -COOR¹⁴;

R⁹ und R¹⁷ sind unabhängig voneinander 1–3 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, OH und Halogeno;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)Alkyl;

R¹⁶ (C₁-C₆)Alkyl, Aryl oder R¹⁷-substituiertes Aryl;

R¹⁸ ist H oder (C₁-C₆)Alkyl; und

R¹⁹ ist H, -OH oder (C₁-C₆)Alkoxy.

[0070] Das in der obigen Formel (IV) verwendete „A“ ist vorzugsweise ein R²-substituierter, sechsgliedriger Heterocycloalkylring, der 1 bis 2 Stickstoffatome enthält. Bevorzugte Heterocycloalkylringe sind Piperidiny, Piperziny und Morpholinylgruppen. Der Ring „A“ ist vorzugsweise über einen Ringstickstoff an den Phenylring gebunden. Bevorzugte R²-Substituenten sind Wasserstoff und Niederalkyl. R¹⁹ ist vorzugsweise Wasserstoff.

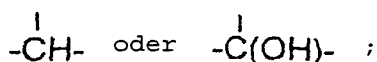
[0071] Ar² ist vorzugsweise Phenyl oder R⁴-Phenyl, insbesondere ein (4-R⁴)-substituiertes Phenyl. Bevorzugte Definitionen für R⁴ sind Niederalkoxy, insbesondere Methoxy, und Halogen, insbesondere Fluor.

[0072] Ar¹ ist vorzugsweise Phenyl oder ein R³-substituiertes Phenyl, insbesondere ein (4-R³)-substituiertes Phenyl.

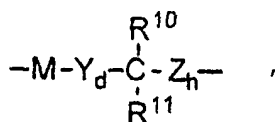
[0073] Es gibt mehrere bevorzugte Definitionen für die -R¹-q-Kombination von Variablen:

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

Q ist eine Spirogruppe, wie oben definiert, worin R⁶ und R⁷ vorzugsweise jeweils Ethylen sind und R⁵ ist

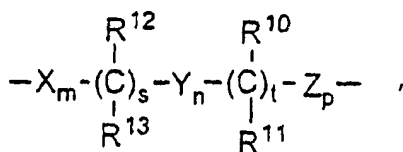


Q ist eine Bindung und R¹ ist



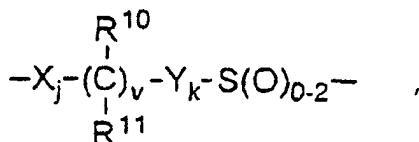
worin die Variablen so gewählt werden, dass R² -O-CH₂-CH(OH)- ist;

Q ist eine Bindung und R¹ ist



worin die Variablen so gewählt werden, dass R¹ -CH(OH)-(CH₂)₂- ist; und

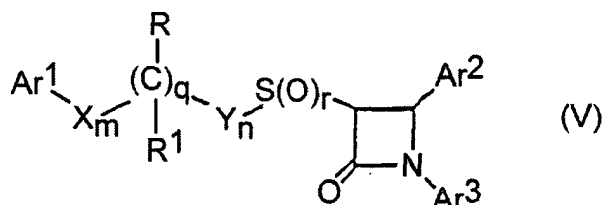
Q ist eine Bindung und R¹ ist



worin die Variablen so gewählt werden, dass R¹ -CH(OH)-CH₂-S(O)₀₋₂- ist.

[0074] Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) sind den Fachleuten wohl bekannt. Nicht beschränkende Beispiele für geeignete Verfahren werden in dem US Patent Nummer 5,656,624 offenbart, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

[0075] In einer weiteren Ausführungsform werden die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen durch die unten dargestellte Formel (V)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon dargestellt, worin in der obigen Formel (V):

Ar¹ Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

R ist OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ ist H, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R¹ zusammen sind =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

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

R⁴ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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 -CH=CH-COOR⁶;

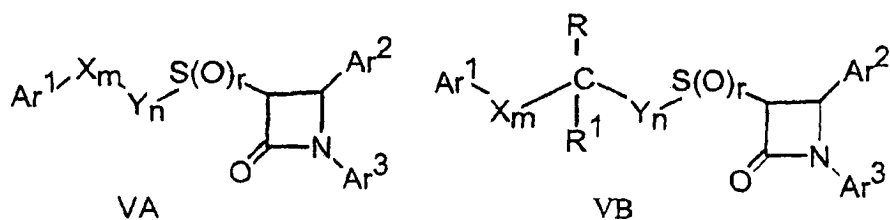
R⁵ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂,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

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

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

R¹⁰ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen.

[0076] Im Umfang der Formel (V) sind zwei bevorzugte Strukturen eingeschlossen. In Formel (VA) ist q 0 und die verbleibenden Variablen sind wie oben definiert, und in Formel (VB) ist q 1 und die verbleibenden Variablen sind wie oben definiert:



R⁴, R⁵ und R¹⁰ sind vorzugsweise jeweils 1 bis 3 unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten, wie oben erwähnt. Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (V); worin Ar¹ Phenyl, R¹⁰-substituiertes Phenyl oder Thienyl, insbesondere ein (4-R¹⁰)-substituiertes Phenyl oder Thienyl ist. Ar² ist vorzugsweise ein R⁴-substituiertes Phenyl, insbesondere ein (4-R⁴)-substituiertes Phenyl. Ar³ ist vorzugsweise Phenyl oder ein R⁵-substituiertes Phenyl, insbesondere ein (4-R⁵)-substituiertes Phenyl. Wenn Ar¹ ein R¹⁰-substituiertes Phenyl ist, ist R¹⁰ vorzugsweise Halogen, insbesondere Fluor. Wenn Ar² ein R⁴-substituiertes Phenyl ist, ist R⁴ vorzugsweise -OR⁶, insbesondere worin R⁶ Wasserstoff oder Niederalkyl ist. Wenn Ar³ ein R⁵-substituiertes Phenyl ist, ist R⁵ vorzugsweise Halogen, insbesondere Fluor. Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (V), worin Ar¹ Phenyl, 4-Fluorphenyl oder Thienyl ist, Ar² 4-(Alkoxy oder Hydroxy)-Phenyl ist und Ar³ Phenyl oder 4-Fluorphenyl ist.

[0077] X und Y sind vorzugsweise jeweils -CH₂-. Diese Summe von m, n und q beträgt vorzugsweise 2, 3 oder

4, besonders bevorzugt 2. Wenn q 1 ist, ist n vorzugsweise 1 bis 5.

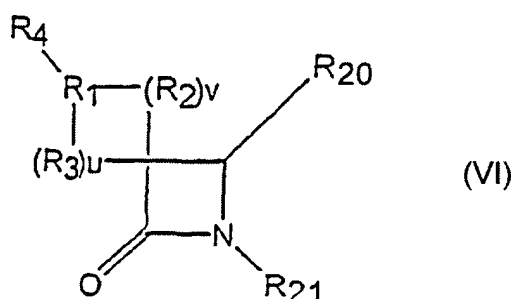
[0078] Die Präferenzen für X, Y, Ar¹, Ar² und Ar³ sind in den Formeln (VA) und (VB) die gleichen.

[0079] In den Verbindungen der Formel (VA) beträgt die Summe von m und n vorzugsweise 2, 3 oder 4, besonders bevorzugt 2. Weiterhin bevorzugt werden Verbindungen, in denen die Summe von m und n 2 ist und r 0 oder 1 ist.

[0080] In den Verbindungen der Formel (VB) beträgt die Summe von m und n vorzugsweise 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1. Insbesondere bevorzugt werden Verbindungen, in denen m 0 ist und n 1 ist. R¹ ist vorzugsweise Wasserstoff und R² ist vorzugsweise -OR⁶, worin R⁶ Wasserstoff ist, oder eine Gruppe, die leicht in ein Hydroxyl metabolisierbar ist (wie z.B. -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ und -O(CO)NR⁶R⁷, welche oben definiert sind), oder R und R¹ bilden zusammen eine =O-Gruppe.

[0081] Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel V sind den Fachleuten wohl bekannt. Nicht beschränkende Beispiele für geeignete Verfahren werden in dem Patent Nr. 5,624,920 offenbart, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

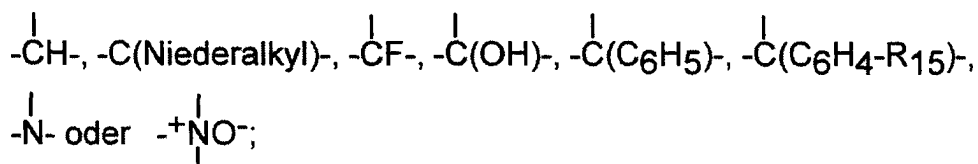
[0082] In einer weiteren Ausführungsform werden die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen durch die unten dargestellte Formel (VI)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon dargestellt, worin in Formel (VI):

worin:

R₁ ist



R₂ und R₃ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und -C(Di-Niederalkyl)-, -CH=CH- und -C(Niederalkyl)=CH-; oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₂, oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₃ ein -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe bilden; u und v sind unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0; vorausgesetzt, dass wenn R₂ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R₃ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn v 2 oder 3 ist, die R₂s gleich oder unterschiedlich sein können; und vorausgesetzt dass wenn u 2 oder 3 ist, die R₂s gleich oder unterschiedlich sein können;

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-, wobei Z -O-, -C(O)-, Phenylen, -N(R₈)- oder S(O)₀₋₂- ist, e ist 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 und r 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist, vorausgesetzt dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

B-(C₂-C₆-Alkenylen)-;

B-(C₄-C₆-Alkadienylen)-;

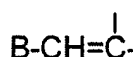
B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆-Alkenylen)-, wobei Z wie oben definiert ist, und wobei t 0, 1, 2 oder 3 ist, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5, oder 6 ist;

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wobei V C₃-C₆-Cycloalkylen ist, f 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆-Alkenylen)- oder

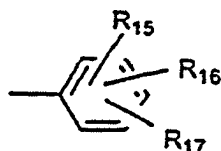
B-(C₂-C₆-Alkenylen)-V-(CH₂)_t-, wobei V und t wie oben definiert sind, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wobei Z und V wie oben definiert sind und a, b und d unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, vorausgesetzt, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; oder $T-(CH_2)_s-$, wobei T Cycloalkyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen ist und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder ist; oder R^1 und R^4 zusammen die Gruppe

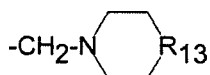


bilden;

B ist ausgewählt aus Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphtyl, Heteroaryl oder W-substituiertem Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und Furanyl, und bei N-enthaltenden Heteroarylen die N-Oxide davon, oder



W sind 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxy-carbonylalkoxy, (Niederalkoxyimino)-niederalkyl, Niederalkandioyl, Niederalkylniederalkandioyl, Allyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, Benzyl, R_7 -Benzyl, Benzyloxy, R_7 -Benzyloxy, Phenoxy, R_7 -Phenoxy, Dioxolanyl, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylen-, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylenoxy-, OH, Halogeno, $-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2-$, $S(O)_{0.2}R_8$, tert-Butyldimethyl-silyloxymethyl, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-CH=CHC(O)R_{12}$, $-Niederalkylen-C(O)R_{12}$, $R_{10}C(O)(Niederalkylenyloxy)-$, $N(R_8)(R_9)C(O)(Niederalkylenyloxy)-$ und



zur Substitution von Ring-Kohlenstoffatomen, und die Substituenten auf den substituierten Heteroaryl Ring Stickstoffatomen, falls vorhanden, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, OH, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylen-, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylenyloxy-, $-S(O)_2NH_2$ und 2-(Trimethylsilyl)-Ethoxymethyl;

R_7 sind 1–3 Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH und Halogeno;

R_8 und R_9 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H oder Niederalkyl,

R_{10} ist ausgewählt aus Niederalkyl, Phenyl, R_7 -Phenyl, Benzyl oder R_7 -Benzyl;

R_{11} ist ausgewählt aus OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, R_7 -Phenyl oder R_7 -Benzyl;

R_{12} ist ausgewählt aus H, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,



$-N(R_8)(R_9)$, Niederalkyl, Phenyl oder R_7 -Phenyl; R_{13} ist ausgewählt aus $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(Niederalkyl)-$ oder $-NC(O)R_{19}$;

R_{15} , R_{16} und R_{17} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und den für w definierten Gruppen; oder R_{15} ist H und R_{16} und R_{17} , zusammen mit benachbarten Kohlenstoffatomen mit welchen sie verbunden sind, bilden einen Dioxolanyling;

R_{19} ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl; und

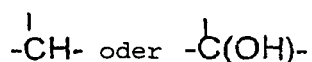
R_{20} und R_{21} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphtyl, W-substituiertem Naphtyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphtyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, Benzofusioniertem Heteroaryl, W-substituiertes Benzofusioniertem Heteroaryl und Cyclopropyl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist.

[0083] Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel (VI) ist die, in der R_{21} aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Indanyl, Benzofuranyl, Benzodioxolyl, Tetrahydronaphtyl, Piridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Chinolyl oder Cyclopropyl ausgewählt wird, worin w Niederalkyl, Niederalkoxy, OH, Halogen, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0.2}-(Niederalkyl)$, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, Phenoxy, Benzyloxy, $-OCF_3$, $-CH=C(O)R_{12}$ oder tert-Butyldimethylsilyloxy ist, worin R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} und R_{19} wie oben für Formel (IV) definiert sind, wenn W 2 oder 3 Substituenten ist, können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

[0084] Eine weitere Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel (VI) ist die, in der R_{20} Phenyl oder ein W-substituiertes Phenyl ist, worin die bevorzugten Bedeutungen von W wie oben für die bevorzugten Definitionen von R_{21} definiert sind.

[0085] Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (VI), worin R_{20} Phenyl oder ein W-substituiertes Phenyl ist und R_{21} Phenyl, ein W-substituiertes Phenyl, Indanyl, Benzofuranyl, Benzodioxolyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Chinolyl oder Cyclopropyl ist; W ist Niederalkyl, Niederalkoxy, OH, Halogen, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}-(\text{Niederalkyl})$, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, Phenoxy, Benzyloxy, $-CH=CHC(O)R_{12}$, $-OCF_3$ oder tert-Butyl-dimethyl-silyloxy, worin die Substituenten gleich oder verschieden sein können, wenn W 2 oder 3 Substituenten ist, und worin R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} und R_{19} wie oben in Formel (VI) definiert sind.

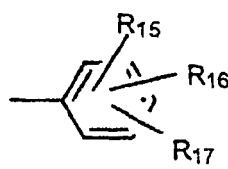
[0086] Weiterhin werden Verbindungen der Formel (VI) bevorzugt, worin R_1



ist.

[0087] Eine weitere Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel (VI) ist die, in der R_2 und R_3 jeweils $-CH_2$ sind, und die Summe von u und v 2, 3 oder 4 ist, wobei $u = v = 2$ besonders bevorzugt wird.

[0088] R_4 ist vorzugsweise $B-(CH_2)_q-$ oder $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, worin B, Z, q, e und r wie oben definiert sind. B ist vorzugsweise



worin R_{16} und R_{17} jeweils Wasserstoff sind, und worin R_{15} vorzugsweise H, OH, Niederalkoxy, insbesondere Methoxy, oder Halogen, insbesondere Chlor, ist.

[0089] Vorzugsweise ist Z $-O-$, e ist 0 und r ist 0.

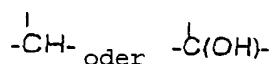
[0090] Vorzugsweise ist q 0 bis 2.

[0091] R_{20} ist vorzugsweise Phenyl oder ein W-substituiertes Phenyl.

[0092] Bevorzugte W-Substituenten für R_{20} sind Niederalkoxy, insbesondere Methoxy und Ethoxy, OH und $-C(O)R_{12}$, worin R_{12} vorzugsweise Niederalkoxy ist.

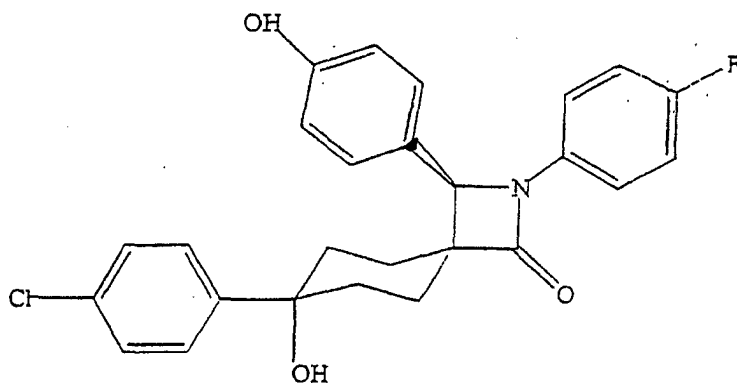
[0093] Vorzugsweise wird R_{21} aus Phenyl, Niederalkoxy substituiertem Phenyl und F-Phenyl ausgewählt.

[0094] Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (VI), worin R_1



ist, R_2 und R_3 jeweils $-CH_2-$ sind, $u = v = 2$ ist, R_4 $B-(CH_2)_q-$ ist, worin B Phenyl oder ein mit Niederalkoxy oder Chlor substituiertes Phenyl ist, q 0 bis 2 ist, R_{20} Phenyl, OH-Phenyl, Niederalkoxy-substituiertes Phenyl oder Niederalkoxycarbonyl-substituiertes Phenyl ist und R_{21} Phenyl, Niederalkoxy-substituiertes Phenyl oder F-Phenyl ist.

[0095] Ein Beispiel für eine weitere nützliche Verbindung der Formel (VI) wird unten in der Formel (VIa) dargestellt:

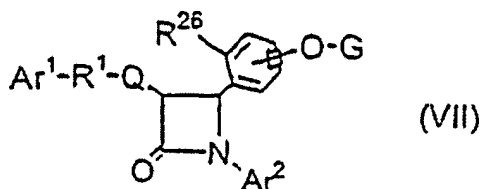


(VIa)

oder ein pharmazeutische annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0096] Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VI) sind den Fachleuten wohl bekannt. Nicht beschränkende Beispiele für geeignete Verfahren werden in dem US Patent Nummer 5,698,548 offenbart, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

[0097] In einer weiteren Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch die Formel (VII)

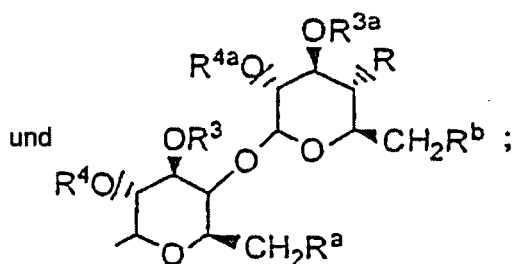
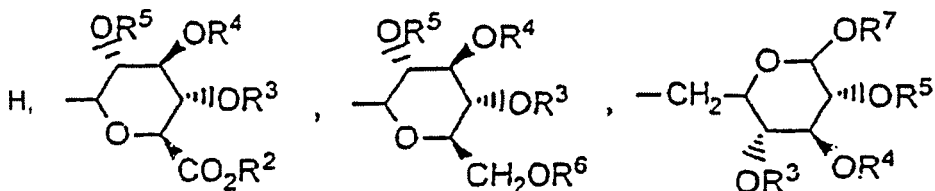


(VII)

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon dargestellt, worin, in der obigen Formel (VII),

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

G und G^1 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus



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

R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azid, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)-Alkoxy oder -W-R³⁰;

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

R^2 und R^6 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl, und Aryl(C₁-C₆)Alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)(C₁-C₆)Alkyl und -C(O)Aryl;

R^{30} ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^{32} -substituiertem T, R^{32} -substituiertem -T-(C₁-C₆)Alkyl,

oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen sind =O, oder R¹⁷ und R¹⁸ zusammen sind =O;

d ist 1, 2 oder 3;

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

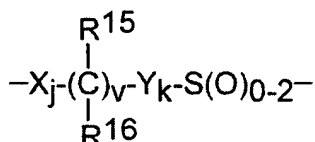
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig voneinander 0–4;

vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist; vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

und wenn Q eine Bindung ist und R¹



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

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆) Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl;

R²¹ ist (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, (C₁-C₆) Alkyl, Aryl(C₁-C₆ Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;

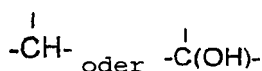
R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)-Alkoxy.

[0098] Ar² ist bevorzugt Phenyl oder R¹¹-Phenyl, insbesondere ein (4-R¹¹)-substituiertes Phenyl. Bevorzugte Definitionen für R¹¹ sind Niederalkoxy, insbesondere Methoxy, und Halogen, insbesondere Fluor.

[0099] Ar¹ ist vorzugsweise Phenyl, oder ein R¹⁰-substituiertes Phenyl, insbesondere ein (4-R¹⁰)-substituiertes Phenyl. Vorzugsweise ist R¹⁰ Halogen und besonders bevorzugt Fluor. Es gibt verschiedene bevorzugte Definitionen für die -R¹-Q-Kombination von Variablen:

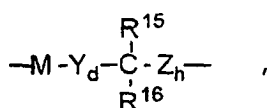
Q ist eine Bindung und R¹ ist Niederalkylen, vorzugsweise Propylen;

Q ist eine Spirogruppe wie oben definiert, worin vorzugsweise R¹³ und R¹⁴ jeweils Ethylen sind und R¹²



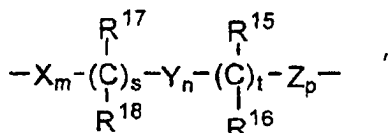
ist, und R¹ -(CH₂)_q ist, worin q 0 bis 6 ist;

Q ist eine Bindung und R¹ ist



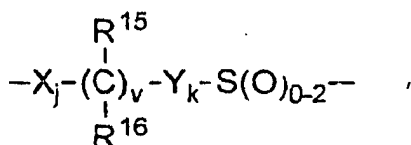
worin die Variablen so ausgewählt werden, dass R¹ -O-CH₂-CH(OH)- ist;

Q ist eine Bindung und R¹ ist



worin die Variablen so ausgewählt werden, dass R¹ -CH(OH)-(CH₂)₂- ist; und

Q ist eine Bindung und R¹ ist



worin die Variablen so ausgewählt werden, dass R¹ -CH(OH)-CH₂-S(O)₀₋₂- ist.

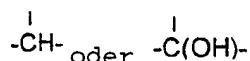
[0100] Eine bevorzugte Verbindung der Formel (VII) ist daher eine solche, worin G und G¹ wie oben definiert sind und in der die verbleibenden Variablen die folgenden Definitionen haben:

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

Ar² ist Phenyl oder R¹¹-Phenyl, worin R¹¹ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus C₁-C₆-Alkoxy und Halogen besteht; Q ist eine Bindung und R¹ ist Niederalkylen; Q bildet mit dem Ringkohlenstoff an der 3-Position des Azetidinons die Gruppe

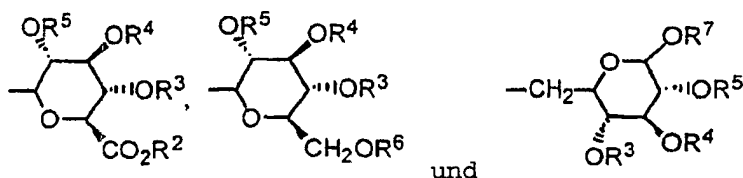


worin R¹³ und R¹⁴ vorzugsweises jeweils Ethylen sind und a und b jeweils 1 sind und worin R¹²



ist; Q ist eine Bindung und R ist -O-CH₂-(CH(OH))-; Q ist eine Bindung und R¹ ist -CH(OH)-(CH₂)₂-; oder Q ist eine Bindung und R¹ ist -CH(OH)-CH₂-S(O)_{0,2}-.

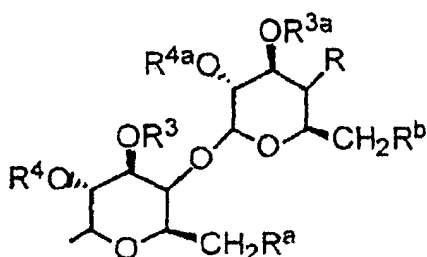
[0101] Bevorzugte Variablen für die G- und G¹-Gruppen der Formeln



sind die folgenden:

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ werden unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, (C₁-C₆-)Alkyl, Benzyl und Acetyl besteht.

[0102] Bevorzugte Variablen für die Gruppe G oder G¹ der Formel



sind die folgenden:

R³, R^{3a}, R⁴ und R^{4a} werden aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, (C₁-C₆-)Alkyl, Benzyl und Acetyl besteht; R, R^a und R^b werden unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azido, (C₁-C₆-)Alkoxy(C₁-C₆-)Alkoxy und -W-R³⁰ besteht, worin W -O-C(O) oder -O-C(O)-NR³¹ ist, R³¹ H ist und R³⁰ (C₁-C₆-)Alkyl, -C(O)-(C₁-C₄-)Alkoxy-(C₁-C₆-)Alkyl, T, T-(C₁-C₆-)Alkyl oder T oder T-(C₁-C₆-)Alkyl, worin T durch ein oder zwei Halogen- oder (C₁-C₆-)Alkylgruppen substituiert ist.

[0103] Bevorzugte R³⁰-Substituenten werden aus der Gruppe ausgewählt, die aus den folgenden besteht: 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluor-phenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Thienylmethyl, 2-Methoxy-carbonyl-phenyl, Thiazol-2-yl-methyl, 2-Furyl, 2-Methoxycarbonylbutyl und Phenyl.

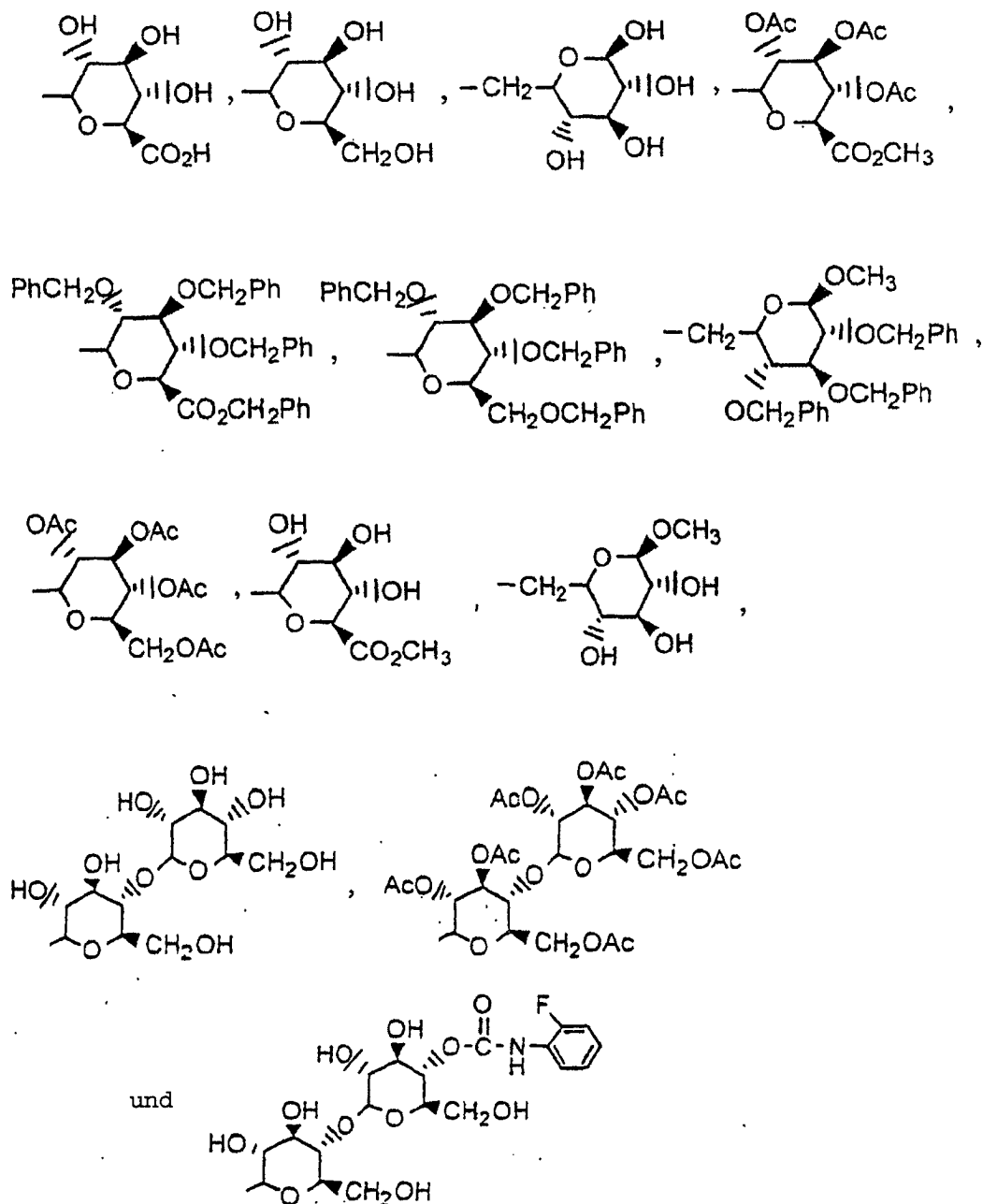
[0104] Bevorzugte Kombinationen von R, R¹ und R^b sind die folgenden:

- 1) R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander -OH oder -O-C(O)-NH-R³⁰ insbesondere worin R^a -OH ist und R und R^b -O-C(O)-NH-R³⁰ sind und R³⁰ aus den oben definierten bevorzugten Substituenten ausgewählt wird, oder worin R und R^a jeweils -OH sind und R^b -O-C(O)-NH-R³⁰ ist, worin R³⁰ 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl ist;
- 2) R^a ist -OH, Halogen, Azido oder (C₁-C₆-)Alkoxy(C₁-C₆-)alkoxy, R^b ist H, Halogen, Azido oder (C₁-C₆-)Alkoxy(C₁-C₆-)alkoxy und R ist -O-C(O)-NH-R³⁰, insbesondere Verbindungen, worin R^a -OH ist, R^b H ist und R³⁰

2-Fluorphenyl ist;

3) R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander -OH oder -O-C(O)-R³⁰ und R³⁰ ist (C₁-C₆)Alkyl, T oder T, das mit einer oder zwei Halogen- oder (C₁-C₆)Alkylgruppen substituiert ist, insbesondere Verbindungen, worin R -OH ist und R¹ und R^b -O-C(O)-R³⁰ sind, worin R³⁰ 2-Furyl ist; und

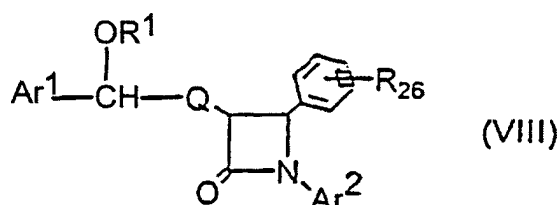
4) R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander -OH oder Halogen. Drei zusätzliche Klassen von bevorzugten Verbindungen sind solche, worin das C^{1'}-anomere Oxy beta ist, worin das C^{2'}-anomere Oxy beta ist und worin die R-Gruppe alpha ist. G und G¹ werden vorzugsweise aus folgenden ausgewählt:



worin Ac Acetyl ist und Ph Phenyl ist.

[0105] Vorzugsweise ist R²⁶ H oder OH, besonders bevorzugt H. Der -O-G-Substituent ist vorzugsweise in der 4-Position des Phenylrings, an dem R gebunden ist.

[0106] In einer weiteren Ausführungsform werden die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen durch die unten dargestellte Formel (VIII)

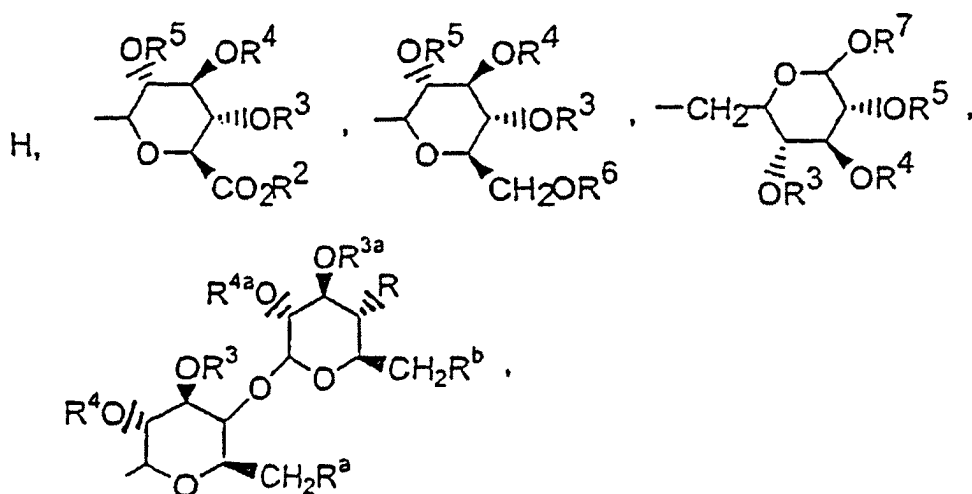


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon dargestellt, worin in der oben stehenden Formel (VIII)

R^{26} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) Fluor und
- d) Chlor

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



$-SO_3H$; natürlichen und nicht natürlichen Aminosäuren.

R , R^a und R^b unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, $-OH$, Halogen, $-NH_2$, Azid, (C_1-C_6) Alkoxy (C_1-C_6) -Alkoxy und $-W-R^{30}$;

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

R^2 und R^6 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) -Alkyl, Aryl und Aryl (C_1-C_6) Alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) Alkyl, Aryl (C_1-C_6) Alkyl, $-C(O)(C_1-C_6)$ Alkyl und $-C(O)$ Aryl;

R^{30} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^{32} -substituiertem T, R^{32} -substituiertem T (C_1-C_6) Alkyl, R^{32} -substituiertem $-(C_2-C_4)$ Alkenyl, R^{32} -substituiertem $-(C_1-C_6)$ Alkyl, R^{32} -substituiertem $-(C_3-C_7)$ Cycloalkyl und R^{32} -substituiertem $-(C_3-C_7)$ Cycloalkyl (C_1-C_6) Alkyl;

R^{31} ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C_1-C_4) Alkyl;

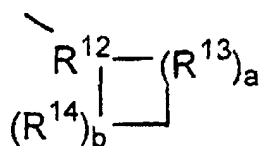
T ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Pyridyl;

R^{32} ist unabhängig ausgewählt aus 1–3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogeno, (C_1-C_4) -Alkyl, $-OH$, Phenoxy, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) -Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C_1-C_4) -Alkylsulfanyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfanyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-N((C_1-C_4)Alkyl)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkoxy und Pyrrolidinylcarbonyl; 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-Methyl-piperazinyl-, Indolyl oder Morpholylgruppe oder eine (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolyl- oder Morpholylgruppe;

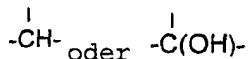
Ar^1 ist Aryl oder R^{10} -substituiertes Aryl;

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

Q ist $-(CH_2)_q-$, wobei q 2–6 ist, oder, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, die Spiro Gruppe

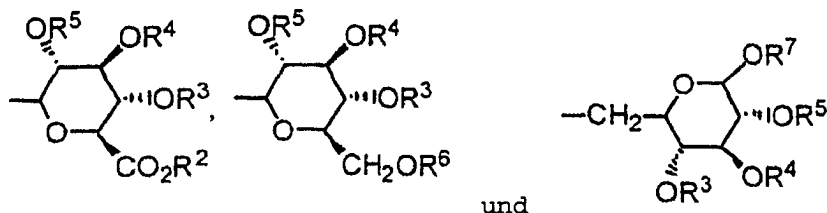


worin R^{13} und R^{14} jeweils Ethylen sind und a und b jeweils 1 sind, und worin R^{12}



ist.

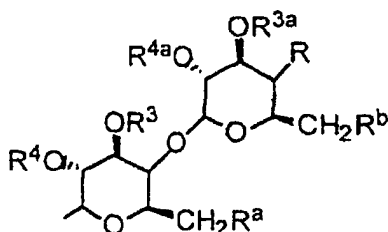
[0111] Bevorzugte Variablen für die R^1 -Gruppen der Formeln



sind die folgenden:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 werden unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H (C_1 - C_6)Alkyl, Benzyl und Acetyl besteht.

[0112] Bevorzugte Variablen für die Gruppe R^1 der Formel



sind die folgenden:

R^3 , R^{3a} , R^4 und R^{4a} werden aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, (C_1 - C_6)Alkyl, Benzyl und Acetyl besteht; R , R^a und R^b werden unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azido, (C_1 - C_6)-Alkoxy(C_1 - C_6)alkoxy und -W- R^{30} besteht, worin W -O-C(O)- oder -O-C(O)-NR³¹ ist, R^{31} H und R^{30} (C_1 - C_6)Alkyl, -C(O)-(C_1 - C_4)Alkoxy-(C_1 - C_6)alkyl, T, T-(C_1 - C_6)alkyl oder T oder T-(C_1 - C_6)alkyl ist, worin T durch ein oder zwei Halogen- oder (C_1 - C_6)-Alkylgruppen substituiert ist.

[0113] Bevorzugte R^{30} -Substituenten sind 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Thienylmethyl, 2-Methoxycarbonyl-ethyl, Thiazol-2-yl-methyl, 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 voneinander -OH oder -O-C(O)-NH- R^{30} , insbesondere worin R^a -OH ist und R und R^b -O-C(O)-NH- R^{30} sind und R^{30} aus den oben definierten bevorzugten Substituenten ausgewählt wird oder worin R und R^a OH sind und R^b -O-C(O)-NH- R^{30} ist, worin R^{30} 3-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl ist; 2) R^a ist -OH, Halogen, Azido oder (C_1 - C_6)-Alkoxy(C_1 - C_6)alkoxy, R^b ist H, Halogen, Azido oder (C_1 - C_6)Alkoxy(C_1 - C_6)Alkoxy und R ist -O-C(O)-NH- R^{30} , insbesondere Verbindungen, worin R^a -OH ist, R^b H ist und R^{30} 2-Fluorphenyl ist; 3) R , R^a und R^b sind unabhängig voneinander -OH oder -O-C(O)-O- R^{30} und R^{30} ist (C_1 - C_6)Alkyl, T oder T, das durch eine oder zwei Halogen- oder (C_1 - C_6)Alkylgruppen substituiert ist, insbesondere Verbindungen, worin R -OH ist und R^a und R^b -O-C(O)- R^{30} sind, worin R^{30} 2-Furyl ist; und 4) R , R^a und R^b sind unabhängig voneinander -OH oder Halogen. Drei zusätzliche Klassen von bevorzugten Verbindungen sind solche, worin das C^{1'}-anomere Oxy beta ist, worin das C^{2'}-anomere Oxy beta ist und worin die R-Gruppe alpha ist. R^1 wird vorzugsweise aus den folgenden ausgewählt:



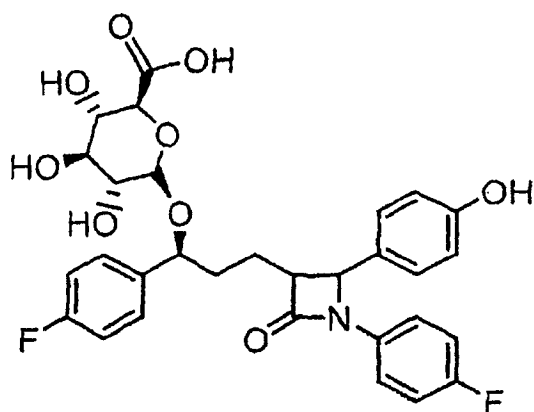
worin Ac Acetyl ist und Ph Phenyl ist.

[0114] Ein Beispiel für eine nützliche Verbindung dieser Erfindung ist das durch die Formel (IX) dargestellte:



worin R¹ wie oben definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0115] Eine besonders bevorzugte Verbindung ist die durch die Formel (X) dargestellte:



(X).

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0116] Die Verbindungen der Formeln (I)–(X) können durch bekannte Verfahren hergestellt werden, einschließlich Verfahren, die oben diskutiert wurden, und WO 93/02048 beschreibt beispielsweise die Herstellung von Verbindungen, worin $-R^1-Q$ -Alkylen, Alkenyl oder Alkylen ist, das durch ein Heteroatom, Phenylen oder Cycloalken unterbrochen wird; WO 94/17038 beschreibt die Herstellung von Verbindungen, worin Q eine spirozyklische Gruppe ist; WO 95/08532 beschreibt die Herstellung von Verbindungen, worin $-R^1-Q$ - eine Hydroxy-substituierte Alkylengruppe ist; PCT/US95/03196 beschreibt Verbindungen, worin $-R^1-Q$ ein Hydroxy-substituiertes Alkylen ist, das an den Ar^1 -Rest über eine $-O-$ oder $S(O)_{0,2}$ -Gruppe gebunden ist; und US Seriennummer 08/463,619, die am 5. Juni 1995 eingereicht wurde, beschreibt die Herstellung von Verbindungen, worin $-R^1-Q$ - eine Hydroxy-substituierte Alkylengruppe ist, die durch eine $-S(O)_{0,2}$ -Gruppe an den Azetidinonring gebunden ist.

[0117] Die tägliche Dosis der Verbindung der Formeln (I) bis (X), die dem Individuum verabreicht wird, kann von etwa 0,1 bis etwa 1000 mg pro Tag, vorzugsweise etwa 0,25 bis etwa 50 mg/Tag und besonders bevorzugt etwa 10 mg pro Tag liegen, und in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen verabreicht werden. Die exakte Dosis wird jedoch durch den behandelnden Kliniker bestimmt und ist abhängig von der Wirksamkeit der verabreichten Verbindung, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Individuums.

[0118] Was die Verabreichung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen der oben beschriebenen Verbindungen betrifft, so beziehen sich die oben angegebenen Gewichte auf das Gewicht des Säureäquivalents oder Baseäquivalents der therapeutischen Verbindung, die aus dem Salz hergeleitet wird.

[0119] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere Mittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, die sich von den oben diskutierten Verbindungen (I)–(X) unterscheiden (z.B. in der chemischen Struktur) in Kombination mit einer oder mehreren der obigen Verbindungen (I)–(X) umfassen.

[0120] Nicht beschränkende Beispiele für geeignete Behandlungsmittel, die in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit nützlich sein können, schließen die Verabreichung von ein oder mehreren der folgenden ein: Cholinesteraseinhibitoren, muscarinische Rezeptor-Antagonisten, M2-muscarinischer Rezeptor-Antagonisten, Acetylcholin-Freisetzungssstimulatoren, Cholin-Aufnahmestimulatoren, Antagonisten des nicotinischen cholinergen Rezeptors, anti-A β -Impfungen, γ -Sekretaseinhibitoren, β -Sekretaseinhibitoren, Amyloidaggregationsinhibitoren, Amyloid-Vorläuferprotein-Antisens-Oligonukleotide, Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, menschliche Stammzellen, Gentherapie, nootrope Mittel, AMPA-Rezeptorliganden, Wachstumsfaktoren oder Wachstumsfaktor Rezeptoragonisten, anti-entzündliche Mittel, freie Radikalfänger/Antioxidantien, Superoxid-Dismutase-Stimulatoren, Calciumkanalblocker, Apoptoseinhibitoren, Caspaseinhibitoren, Monoaminoxidaseinhibitoren, Östrogene, NMDA-Rezeptor-Antagonisten, Jun N-terminale Kinase (JNK)-Inhibitoren, Kupfer/Zink-Chelatoren, 5-HT $1a$ -Rezeptor-Agonisten, NGF-Stimulatoren, neuroprotektive Mittel, H3-Histaminrezeptor-Antagonisten, Calpaininhibitoren, Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren, Prolylendopeptidaseinhibitoren, Calciummodulatoren, Corticotropin-Freisetzungsfaktor-Antagonisten, Corticotropin-Freisetzungsfaktor-Bindungsproteininhibitor, GABA-Modulatoren, GABA-A-Rezeptor-Antagonisten, GABA-B-Rezeptor-Antagonisten, Neuroimmunophilinliganden, Sigma-Rezeptorliganden, Galanin-Rezeptorliganden, Imidazolin/ α -adrenergische Rezeptor-Antagonisten, vasoaktive intestinale Peptidrezeptor-Agonisten, Benzodiazepin inverse Agonisten, Cannabinoidrezeptor-Agonisten, Thyrotropin-Freisetzungshormonrezeptor-Agonisten, Proteinkinase C-Inhibitoren, 5-HT 3 -Antagonisten, Prostaglandinrezeptor-Antagonisten, Topoisomerase II-Inhi-

bitoren, Steroidrezeptor-Agonisten, Corticosteroidrezeptor-Antagonisten, Stickstoffmonoxidmodulatoren, RA-GE-Inhibitoren, Dopaminrezeptor-Antagonisten und Kombinationen davon.

[0121] Geeignete Cholinesteraseinhibitoren schließen Donepezilhydrochlorid (wie z.B. ARICEPT, das bei Pfizer erhältlich ist), Rivastigmintartrat (wie z.B. EXELOB, das bei Novartis erhältlich ist), Tacrin (wie z.B. COGNEX, das bei Parke-Davis erhältlich ist), Galanthamin-Derivate, die bei Janssen erhältlich sind, Metrifonat erhältlich bei Bayer Corp., Ipidacrin erhältlich bei Nikken Chemicals Co. Ltd, TAK-147, T-82 erhältlich bei SS Pharmaceutical Co. Ltd., Methansulfonylfluorid, CHF-2819, Phenserin, Physostigmin erhältlich bei Forest Laboratories, Inc., Huperzin, Cymserin erhältlich bei Anony Inc., Tolserin erhältlich bei National Institutes of Health, ER-127528 erhältlich bei Esai Co. Ltd. und Kombinationen davon ein.

[0122] Verwendbare muscarinische Rezeptor-Antagonisten schließen Cevimelin, PD-151832 erhältlich bei Pfizer Inc., YM-796 erhältlich bei Yamanouchi Pharmaceuticals Inc., P-58 erhältlich bei Phytopharm plc und Kombinationen davon ein.

[0123] Geeignete Acetylcholin-Freisetzungssstimulatoren schließen Minaprin, Motirelin erhältlich bei Grünenthal GmbH, T-588 erhältlich bei Toyama Chemical Co. Ltd., XE-991 und Kombinationen davon ein. Verwendbare Cholin-Aufnahmestimulatoren schließen MKC-231, erhältlich bei Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc. ein.

[0124] Geeignete Agonisten des nikotinischen cholinergen Rezeptors schließen Altinclin erhältlich bei SIBIA Neurosciences Inc., SIB-1553A, ABT-089 (offenbart in dem US-Patent Nr. 5,278,176 und erhältlich bei Abbott Laboratories), Nikotinpflaster, GRS-21, TC-2403 und Kombinationen davon ein.

[0125] Geeignete Anti-A β -Vakzine schließen AN-1792 ein.

[0126] Geeignete Amyloidaggregationsinhibitoren schließen Reumazon erhältlich bei Conpharm AB, NC-531 erhältlich bei Neurochem Inc., PPI-1019 erhältlich bei Praecis Pharmaceuticals Inc. und Kombinationen davon ein.

[0127] Geeignete Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren schließen NS-2330 ein.

[0128] Geeignete nootrope Mittel schließen Oxiracetam erhältlich bei ISF Societa Per Azioni, Pramiracetam erhältlich von Warner Lambert Co., Idebenon erhältlich von Takeda Chemical Inds. Ltd., Anapsos erhältlich von ASAC Pharmaceuticals International, Nebracetam erhältlich von Boehringer Ingelheim Corp., JTP-2942 erhältlich von Japan Tobacco Inc., Fasoracetam erhältlich von Nippon Shinyaku Co. Ltd., Bacoside erhältlich von Central Drug Research Institute, Alzen erhältlich von Bar-Ilan University, KA-672 erhältlich von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Alaptid erhältlich von VUFB, IQ-200, ALE-26015 erhältlich von Allelix Pharm-Eco LP und Kombinationen davon ein.

[0129] Verwendbare AMPA-Rezeptorliganden schließen CX-516, CX-691 erhältlich von Cortex Pharmaceuticals Inc. und Kombinationen davon ein.

[0130] Geeignete Wachstumsfaktoren oder Wachstumsfaktor-Rezeptorantagonisten schließen Leteprinin ein.

[0131] Geeignete entzündungshemmende Mittel schließen COX2-Inhibitoren (wie z.B. VIOXX Rofecoxib erhältlich von Merck & Co., Inc. und CELEBREX Celecoxib erhältlich bei Pfizer), Cytokin-Inhibitoren (wie z.B. Talidomid, das in WO 95/04533 offenbart wird und Dexanabinol), komplementäre Inhibitoren, Leukotrien-Rezeptorantagonisten und Kombinationen davon ein.

[0132] Verwendbare freie Radikalfänger/Antioxidantien schließen EGTB-761 erhältlich von Yuyu Industrial Co., CPI-22, Dexanabinol und Kombinationen davon ein.

[0133] Geeignete Calciumkanalblocker schließen Tamolarizin erhältlich bei Nippon Chemiphar Co., Ltd., Nimodipin erhältlich von bei Bayer AG, PD-176078 erhältlich von Elan Pharmaceuticals Inc. und Kombinationen davon ein.

[0134] Geeignete Apoptoseinhibitoren schließen Acetyl-L-Carnitin, CEP-1347 erhältlich von Cephalon, Inc., TCH-346 erhältlich von Novartis AG und Kombination davon ein.

- [0135]** Ein nützlicher Caspaseinhibitor ist Pralnacasan.
- [0136]** Geeignete Monoamin-Oxidase-Inhibitoren schließen Moclobemid erhältlich von Roche Holding AG, Selegilin, Rasagilin erhältlich von Teva Pharmaceutical Inds. Ltd., SL-25-1188, Ro-41-1049 erhältlich von Roche Holding AG, und Kombinationen davon ein.
- [0137]** Geeignete NMDA-Rezeptorantagonisten schließen Memantin, Ipenoxazon erhältlich von Nippon Chemphar Co. Ltd. und Kombinationen davon ein.
- [0138]** Geeignete Kupfer-Zink-Chelatoren schließen Clioquinol erhältlich von PN Gerolymatos SA ein.
- [0139]** Ein nützlicher 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonist ist AP-159 erhältlich von Asahi Kasei Corp.
- [0140]** Ein geeigneter NDF-Stimulator ist Xaliproden erhältlich bei Sanofi-Synthelabo.
- [0141]** Geeignete neuroprotektive Mittel schließen Citicholin, GS-1590 erhältlich bei Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S, CPI-1189 erhältlich bei Centaur Pharmaceuticals Inc., SR-57667 erhältlich bei Sanofi Synthelabo und Kombinationen davon ein.
- [0142]** Geeignete H₃-Histaminrezeptor-Antagonisten schließen GT-2016 und GT-2331 (beide bei Gliatech, Inc. erhältlich) und Kombinationen davon ein.
- [0143]** Nützliche Prolylendopeptidase-Inhibitoren schließen ONO-1603 erhältlich bei Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Z-321 erhältlich bei Zeria Pharmaceutical Co. Ltd. und Kombinationen davon ein.
- [0144]** Ein nützlicher Calciummodulator schließt Neurocalc erhältlich bei Apollo Biopharmaceuticals Inc. ein.
- [0145]** Ein verwendbarer Corticotropin-Freisetzungsfaktor-Rezeptorantagonist schließt NBI-113 erhältlich bei Neurocrine Bioscience, Inc. ein.
- [0146]** Ein verwendbarer GABA-Modulator schließt NGD 97-1 erhältlich bei Neurogen Corp. ein.
- [0147]** Ein verwendbarer Sigma-Rezeptorligand schließt Igmesin erhältlich bei Pfizer Inc. ein.
- [0148]** Ein verwendbarer Imidazolin/alpha-adrenergischer Rezeptorantagonist schließt Efaroxan erhältlich bei Reckitt & Colman PLC ein.
- [0149]** Ein geeigneter vasoaktiver intestinaler Peptidrezeptorantagonist ist Stearyl-Nle-VIP.
- [0150]** Ein verwendbarer inverser Benzodiazepin-Agonist ist S-8510 erhältlich bei Shionogi & Co. Ltd.
- [0151]** Ein geeigneter Cannabinoid-Rezeptor-Agonist ist Dronabinol erhältlich bei Unimed Pharmaceuticals Inc.
- [0152]** Verwendbare Thyotropin-Freisetzungshormonrezeptor-Agonisten schließen Taltirelin erhältlich bei Tanabe Seiyaku Co. Ltd. und Protirelin erhältlich bei Takeda Chemical Inds. Inc. ein.
- [0153]** Ein geeigneter 5-HT₃-Agonist ist GYKI-46903.
- [0154]** Ein verwendbarer Topoisomerase-II-Inhibitor ist Iododoxorubicin erhältlich bei Pharmacia & Upjohn AB.
- [0155]** Ein geeigneter Steroid-Rezeptor-Agonist ist GL-701 erhältlich bei Leland Stanford Junior University.
- [0156]** Ein verwendbarer Corticosteroidrezeptor-Antagonist ist Anticort.
- [0157]** Ein geeigneter Stickstoffmonoxydmodulator ist GL 701.
- [0158]** Ein geeigneter RAGE-Inhibitor ist ALT-711 erhältlich bei Alteon Inc.

[0159] Ein verwendbarer Dopaminrezeptor-Agonist ist Speramin.

[0160] Im allgemeinen kann eine tägliche Dosierung der Mittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, die sich von den oben diskutierten Verbindungen (I) bis (X) unterscheiden, von etwa 0,01 bis etwa 1000 mg/Tag und vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht/Tag in einer Einzeldosis oder Teildosen reichen.

[0161] In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere pharmakologische oder therapeutische Mittel oder Arzneien, wie z.B. Cholesterinbiosyntheseinhibitoren und/oder andere lipidsenkende Mittel umfassen, wie unten diskutiert wird. Nicht beschränkende Beispiele für geeignete Cholesterinbiosyntheseinhibitoren schließen konkurrenzfähige Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese, Squalen-Synthase-Inhibitoren, Squalen-Epoxidase-Inhibitoren und Mischungen davon ein. Nicht beschränkende Beispiele für geeignete HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren schließen Statine, wie z.B. Lovastatin (z.B. MEVACOR®, das bei Merck & Co. erhältlich ist), Pravastatin (z.B. PRAVACHOL®, das bei Bristol Meyers Squibb erhältlich ist), Fluvastatin, Simvastatin (z.B. ZOCOR®, das bei Merck & Co. erhältlich ist), Atorvastatin, Cerivastatin, CI-981 und Pitavastatin (wie z.B. NK-104 von Negma Kowa, Japan), Rosuvastatin; HMG CoA-Synthetase-Inhibitoren, z.B. L-659,699 ((E,E)-11-[3'R-(hydroxy-methyl)-4'-oxo-2'R-oxetanyl]-3,5,7R-trimethyl-2,4-undecadiensäure); Squalensyntheseinhibitoren, z.B. Squalestatin 1; und Squalen-Epoxidase-Inhibitoren, z.B. NB-598 ((E)-N-Ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-[(3,3'-bithiophen-5-yl)methoxy]benzen-methanaminhydrochlorid) und andere Sterol-Biosynthese-Inhibitoren, wie z.B. DMP-565. Bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren schließen Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin ein. Der am meisten bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist Simvastatin.

[0162] Im Allgemeinen kann die tägliche Gesamtdosierung der Cholesterin-Biosynthese-Inhibitor(en) von etwa 0,1 bis etwa 160 mg/Tag und vorzugsweise etwa 0,2 bis etwa 80 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis drei Teildosen reichen.

[0163] In einer anderen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere Lipidsenker umfassen, die im Folgenden diskutiert werden. Z.B. können ein oder mehrere PPAR-Aktivatoren mit den Verbindung(en) der oben diskutierten Formeln (I)–(X) mitverabreicht oder in Kombination damit verabreicht werden.

[0164] Ferner sind in der vorliegenden Erfindung Zusammensetzungen oder therapeutische Kombinationen verwendbar, die ferner mindestens einen (einen oder mehrere) Aktivatoren für Peroxisomen-Proliferator-aktivierende Rezeptoren (PPAR) umfassen. Die Aktivatoren wirken als Agonisten für die Peroxisomen-Proliferator-aktivierenden Rezeptoren. Drei Subtypen von PPAR wurden identifiziert, und diese werden als Peroxisomen-Proliferatoren-aktivierender Rezeptor alpha (PPAR α), Peroxisomen-Proliferator-aktivierender Rezeptor gamma (PPAR γ) und Peroxisomen-Proliferator-aktivierender Rezeptor delta (PPAR δ) bezeichnet. Es sollte erwähnt werden, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird und jeder dieser Namen den gleichen Rezeptor bezeichnet.

[0165] PPAR α reguliert den Metabolismus von Lipiden. PPAR α wird durch Fibrate und eine Zahl von mittel-langen und langkettigen Fettsäuren aktiviert, und er ist in der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren involviert. Die PPAR γ -Rezeptorsubtypen sind in der Aktivierung des Programms der Adipozyt-Differenzierung, jedoch nicht in der Stimulierung der Peroxisomen-Proliferation in der Leber involviert. PPAR δ wurde als nützlich bei der Erhöhung der High Density Lipoprotein(HDL)-Spiegel in Menschen identifiziert. Siehe z.B. WO 97/28149.

[0166] PPAR α -Aktivator-Verbindungen sind u.a. zur Senkung der Triglyceride, moderaten Senkung der LDL-Spiegel und Erhöhung der HDL-Spiegel verwendbar. Verwendbare Beispiele von PPAR α -Aktivatoren schließen Fibrate ein.

[0167] Nicht beschränkende Beispiele von geeigneten Fibrinsäurederivaten („Fibrate“) schließen Chlorfibrat (wie z.B. Ethyl-2-(p-chlorphenoxy)-2-methyl-propionat, z.B. ATROMID-S®-Kapseln, die bei Wyeth-Ayerst kommerziell erhältlich sind); Gemfibrozil (wie z.B. 5-(2,5-Dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentansäure, wie z.B. LOPID®-Tabletten, die bei Parke Davies kommerziell erhältlich sind); Ciprofibrat (C. A. S. Registrierungsnummer 52214-84-3, siehe US Patent Nr. 3,948,973, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist); Bezafibrat (C. A. S. Registrierungsnummer 41859-67-0, siehe US Patent Nr. 3,781,328, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist); Clonofibrat (C. A. S. Registrierungsnummer 30299-08-2, siehe US Patent

Nr. 3,716,583, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist); Binifibrat (C. A. S. Registrierungsnummer 69047-39-8, siehe BE 884722, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist); Lifibrol (C. A. S. Registrierungsnummer 96609-16-4); Fenofibrat (wie z.B. TRICOR®-mikronisiertes Fenofibrat (2-(4-(4-Chlorbenzoyl)phenoxy)-2-methyl-propansäure-1-methylethylester), das bei Abbott Laboratorien kommerziell erhältlich ist, oder LIPANTHYL®-mikronisiertes Fenofibrat, das bei Laboratoire Fournier, Frankreich, kommerziell erhältlich ist) und Mischungen davon ein. Diese Verbindungen können in einer Vielfalt von Formen einschließlich Säureform, Salzform, Racematen, Enantiomeren, Zwitterionen und Tautomeren, verwendet werden, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0168] Andere Beispiele für PPAR α -Aktivatoren, die in der Praxis der vorliegenden Erfindung nützlich sind, schließen geeignete Fluorphenyl-Verbindungen, die in US Nr. 6,028,109 offenbart sind, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; bestimmte substituierte Phenylpropansäureverbindungen, die in WO 00/75103 offenbart sind, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; und PPAR α -Aktivator-Verbindungen, die in WO 98/43081 offenbart sind, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist, ein.

[0169] Nicht beschränkende Beispiele für geeignete PPAR γ -Aktivatoren schließen Derivate von Glitazonen oder Thiazolidindionen, wie z.B. Trolitazon (wie z.B. 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), das bei Parke-Davis kommerziell erhältlich ist); Rosiglitazon (wie z.B. AVANDIA®-Rosiglitazonmaleat (-5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion,(Z)-2-butendioat) (1:1), das bei SmithKline Beecham kommerziell erhältlich ist) und Pioglitazon (wie z.B. ACTOS™-Pioglitazonhydrochlorid (5-[[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindionmonohydrochlorid), das bei Takeda Pharmaceuticals kommerziell erhältlich ist) ein. Andere nützliche Thiazolidindione schließen Ciglitazon, Englitazon, Darglitazon und BRL 49653, die in WO 98/05331 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; PPAR γ -Aktivator-Verbindungen, die in WO 00/76488 offenbart sind, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; und PPAR α -Aktivator-Verbindungen, die in US Patent Nr. 5,994,554 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist, ein.

[0170] Andere verwendbar PPAR β -Aktivator-Verbindungen schließen bestimmte Acetylphenole, die in US Patent Nr. 5,859,051 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; bestimmte Chinolin-Phenyl-Verbindungen, die in WO 99/20275 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; in WO 99/38845 offenbarte Arylverbindungen, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; in WO 00/63161 offenbarte 1,4-disubstituierte Phenylverbindungen; bestimmte in WO 01/00579 offenbarte Arylverbindungen, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; in WO 01/12612 und WO 01/12187 offenbarte Benzoessäureverbindungen, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind, und in WO 97/31907 offenbarte substituierte 4-Hydroxyphenylalkonsäure-Verbindungen, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist, ein.

[0171] PPAR δ -Verbindungen sind unter anderem zur Senkung der Triglycerid-Spiegel oder Anhebung der HDL-Spiegel verwendbar. Nicht beschränkende Beispiele für PPAR δ -Aktivatoren schließen geeignete Thiazol- und Oxazolderivate, wie z.B. die in WO 01/00603 offenbarte C. A. S. Registrierungsnummer 317318-32-4, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; bestimmte Fluor-, Chlor- oder Thio-Phenoxy-Phenyl-Essigsäuren, die in WO 97/28149 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; geeignete nicht- β -oxidierbare Fettsäureanaloge, die in US Patent Nr. 5,093,365 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; und PPAR δ -Verbindungen, die in WO 99/04815 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist, ein.

[0172] Darüber hinaus sind Verbindungen, die eine mehrfache Funktionalität hinsichtlich der Aktivierung verschiedener Kombinationen von PPAR α , PPAR γ und PPAR δ aufweisen, ebenso in der Praxis der vorliegenden Erfindung verwendbar. Nicht beschränkende Beispiele schließen bestimmte substituierte Arylverbindungen ein, die in US Patent Nr. No. 6,248,781; WO 00/23416; WO 00/23415; WO 00/23425; WO 00/23445; WO 00/23451; und WO 00/63153 offenbart werden, die sämtlich unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind, und welche als nützlich PPAR α - und/oder PPAR γ -Aktivator-Verbindungen beschrieben werden. Weitere nicht beschränkende Beispiele für nützliche PPAR α - und/oder PPAR γ -Aktivatorverbindungen schließen Aktivatorverbindungen, die in WO 97/25042 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Aktivatorverbindungen, die in WO 00/63190 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Aktivatorverbindungen, die in WO 00/63190 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Aktivatorverbindungen, die in WO 01/21181 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Biaryl-Oxa(thiazol)-Verbindungen, die in WO 01/16120 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Verbindungen, die in WO 00/63196 und WO

00/63209 offenbart werden, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind; substituierte 5-Aryl-2,4-thazolidindinon-Verbindungen, die in US Patent Nr. 6,008,237 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Arylthiazolidindinon- und Aryloxazolidindinon-Verbindungen, die in WO 00/78312 und WO 00/78313G offenbart werden, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind; GW2331 oder (2-(4-[Difluorohenyl]-1-ethylureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbuttersäure-Verbindungen, die in WO 98/05331 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Arylverbindungen, die in US Patent Nr. 6,166,049 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Oxa-zol-Verbindungen, die in WO 01/17994 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; und Dithiolan-Verbindungen, die in WO 01/25225 und WO 01/25226 offenbart werden, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind, ein.

[0173] Andere nützliche PPAR-Aktivator-Verbindungen schließen substituierte Benzylthiazolidin-2,4-dion-Verbindungen, die in WO 01/14349, WO 01/14350 und WO 01/04351 offenbart werden, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind; Mercapto-carbonsäure-Verbindungen, die in WO 00/50392 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Ascofuranon-Verbindungen, die in WO 00/53563 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Carbonsäureverbindungen, die in WO 99/46332 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Verbindungen, die in WO 99/12534 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; Benzol-Verbindungen, die in WO 99/15520 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; O-Anisamid-Verbindungen, die in WO 01/21578 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist; und PPAR-Aktivatorverbindungen, die in WO 01/40192 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist, ein.

[0174] Die Peroxisomen-Proliferator-aktivierenden Rezeptoraktivator(en) werden in einer therapeutisch wirksamen Menge zur Behandlung eines bestimmten Zustands verabreicht, beispielsweise in einer täglichen Dosis, die bevorzugt von etwa 50 bis etwa 3000 mg/Tag und besonders bevorzugt von etwa 50 bis etwa 2000 mg/Tag reicht und in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen verabreicht wird. Die exakte Dosis wird jedoch durch den behandelnden Kliniker bestimmt und ist von Faktoren wie z.B. der Wirksamkeit der verabreichten Verbindungen, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Individuums abhängig.

[0175] In einer alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere Gallensäure-Sequestriermittel (unlösliche Anionen-Austauschharze) umfassen, die zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)-(X) mitverabreicht werden.

[0176] Gallensäure-Sequestriermittel binden Gallensäuren im Darm, wodurch der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren unterbrochen wird und eine Erhöhung der fäkalen Ausscheidung von Steroiden verursacht wird. Die Verwendung von Gallensäure-Sequestriermitteln ist auf Grund ihrer nicht-systemischen Wirkungsweise wünschenswert. Gallensäure-Sequestriermittel können intrahepatisches Cholesterin verringern und die Synthese von ApoB/E-(LDL)-Rezeptoren fördern, die LDL aus dem Plasma binden, um die Cholesterinspiegel im Blut weiter zu reduzieren.

[0177] Nicht beschränkende Beispiele von geeigneten Gallensäure-Sequestriermitteln schließen Cholestyramin (ein Styren-divinylbenzolcopolymer, das quarternäre kationische Ammoniumgruppen enthält, die geeignet sind, Gallensäuren zu binden, wie z.B. QUESTRAN® oder QUESTRAN LIGHT®-Cholestyramin, das bei Bristol-Meyers Squibb erhältlich ist), Colestipol (ein Copolymer von Diethylentriamin und 1-Chlor-2,3-epoxypropan, wie z.B. COLESTID®-Tabletten, die bei Pharmacia erhältlich sind), Colesevelam-Hydrochlorid (wie z.B. Wel-Chol®-Tabletten (Poly(allylaminhydrochlorid) vernetzt mit Epichlorhydrin und alkyliert mit 1-Bromdecan und (6-Bromhexyl)-trimethylammoniumbromid), das bei Sankyo erhältlich ist), wasserlösliche Derivate, wie z.B. 3,3-Ionen, N-(Cycloalkyl)alkylaminen und Polyglusam, unlösliche quarternisierte Polystyrole, Saponine und Mischungen davon ein. Weitere verwendbare Gallensäure-Sequestriermittel werden in den PCT-Patentanmeldungs-Nrn. WO 97/11345 und WO 98/57652 und den US Patent-Nrn. 3,692,895 und 5,703,188 offenbart, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind. Geeignete anorganische Cholesterin-Sequestriermittel schließen Bismuthsalicylat mit Montmorillonit-Sand, Säure-bindendes Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat ein.

[0178] Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosis von Gallensäure-Sequestriermittel(n) von etwa 1 bis etwa 50 g/Tag und vorzugsweise von 2 bis etwa 16 g/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0179] In einer alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere Inhibitoren des Transports der illealen Gallensäure („IBAT“) (oder Inhibitoren des apicalen Natrium-abhängigen Gallensäuretransport („ASBT“)) umfassen, die zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden können. Die IBAT-Inhibitoren können den Gallensäuretransport inhibieren, um die LDL-Cholesterinlevel zu senken. Nicht beschränkende Beispiele von geeigneten IBAT-Inhibitoren schließen Benzothiepine ein, wie z.B. therapeutische Verbindungen, die eine 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-1,1-dioxyd-Struktur umfassen, welche in der PCT Patentanmeldung WO 00/38727 offenbart werden, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

[0180] Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosis von IBAT-Inhibitor(en) von etwa 0,01 bis etwa 1000 mg/Tag und vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 50 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0181] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner Nikotinsäure (Niacin) und/oder Derivate davon umfassen, die zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden.

[0182] Das hierin verwendete „Nikotinsäurederivat“ bezeichnet eine Verbindung, die eine Pyridin-3-carboxylat-Struktur oder eine Pyrazin-2-carboxylat-Struktur umfasst, einschließlich Säureformen, Salzen, Estern, Zwitterionen und Tautomeren, wenn diese vorhanden sind. Beispiele für Nikotinsäure-Derivate schließen Niceritrol, Nicofuranose und Acipimo(5-Methyl-pyrazin-2-carbonsäure-4-oxid) ein. Nikotinsäure und ihre Derivate inhibieren die hepatische Produktion von VLDL und seinem Metabolit LDL und erhöhen die HDL- und ApoA-1-Spiegel. Ein Beispiel für ein geeignetes Nikotinsäure-Produkt ist NIASPAN® (Niacin-Tabletten mit verzögerter Freisetzung), die bei Kos erhältlich sind.

[0183] Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosierung von Nikotinsäure oder einem Derivat davon von etwa 500 bis etwa 10.000 mg/Tag, vorzugsweise etwa 1000 bis etwa 8000 mg/Tag und besonders bevorzugt etwa 3000 bis etwa 6000 mg/Tag in einer Einzeldosis oder Teildosen reichen.

[0184] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzung ferner einen oder mehrere Acyl-CoA:Cholesterin-O-Acyltransferase („ACAT“)-Inhibitoren umfassen, die die LDL- und VLDL-Spiegel senken können und zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden. ACAT ist ein Enzym, das für die Veresterung von überschüssigem intrazellulärem Cholesterin verantwortlich ist und kann die Synthese von VLDL, das ein Produkt der Cholesterin-Veresterung ist, und die Überproduktion von ApoB-100-haltigen Lipoproteinen reduzieren.

[0185] Nicht beschränkende Beispiele ACAT-Inhibitoren schließen Avasimibe ([2,4,6-Tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl)sulfamsäure, 2,6-Bis(1-methylethyl)phenylester, das früher als C1-1011 bekannt war), HL-004, Lecimibide (DuP-128) und CL-277082 (N-(2,Diffuorphenyl)-N-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-N-heptyl-harnstoff) ein. Siehe P. Chang et al., "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", Drugs 2000 Jul; 60 (1); 55–93, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

[0186] Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosierung von ACAT-Inhibitor(en) von etwa 0,1 bis etwa 1000 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0187] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere Cholesterylester-Transferprotein(CETP)-Inhibitoren umfassen, die zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden. CETP ist für den Austausch oder Transfer von Cholesterylester, das HDL und Triglyceride zu VLDL verantwortlich.

[0188] Nicht beschränkende Beispiele für geeignete CETP-Inhibitoren werden in der PCT-Patentanmeldung Nr. WO 00/38721 und dem US Patent Nummer 6,147,090 offenbart, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind.

[0189] Pankreas-Cholesterylester-Hydrolase(pCEH)-Inhibitoren, wie z.B. WAY-121898, können ebenso zusammen mit oder in Kombination mit Fibrinsäure-Derivat(en) und Sterol-Absorptionsinhibitor(en), die oben diskutiert wurden, mitverabreicht werden.

[0190] Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosierung von CEPT-Inhibitor(en) von etwa 0,01 bis etwa 1000 mg/Tag und vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht/Tag in einer Einzeldosis oder Teildosen reichen.

[0191] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner Probucol oder Derivate davon (wie z.B. AGE-1067 oder andere Derivate, die in den US Patentnummern 6,121,319 und 6,147,250 offenbart werden), die die LDL- und HDL-Level reduzieren können und die zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden.

[0192] Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosis von Probucol oder Derivaten davon von etwa 10 bis etwa 2000 mg/Tag und vorzugsweise etwa 500 bis etwa 1500 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0193] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere low-density-Lipoprotein(LDL)-Rezeptoraktivatoren umfassen, die zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindungen der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden. Nicht beschränkende Beispiele von geeigneten LDL-Rezeptoraktivatoren schließen HOE-402, ein Imidazolidinyl-Pyrimidin-Derivat, das direkt die LDL-Rezeptoraktivität stimuliert, ein. 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.

[0194] Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosierung von LDL-Rezeptoraktivator(en) von 1 bis 1000 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0195] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzung ferner Fischöl umfassen, das Omega3-Fettsäuren (3-PUFA) enthält, das die VLDL- und Triglycerid-Spiegel reduziert, wobei das Fischöl zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht wird. Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosierung von Fischöl oder Omega3-Fettsäuren von etwa 1 bis etwa 30 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0196] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner natürliche wasserlösliche Fasern, wie z.B. Psyllium, Büschelbohne, Hafer und Pectin umfassen, die die Cholesterinspiegel senken können, wobei die Fasern zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden. Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosierung von natürlichen wasserlöslichen Fasern von etwa 0,1 bis etwa 10 g/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0197] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner Pflanzensterole, Pflanzenstanole und/oder Fettsäureester von Pflanzenstanolen, wie z.B. Sitostanolester, der in BENECOL[®]-Margarine verwendet wird, umfassen, welche die Cholesterin-Spiegel reduzieren können, wobei sie zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden können. Im Allgemeinen kann die gesamte tägliche Dosierung von Pflanzensterolen, Pflanzenstanolen und/oder Fettsäureestern von Pflanzenstanolen von etwa 0,5 bis etwa 20 g/Tag in einer Einzeldosis oder 2 bis 4 Teildosen reichen.

[0198] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere Antioxidantien, wie z.B. Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Carotin und Silenium, oder Vitamine, wie z.B. Vitamin B6 oder Vitamin B12, umfassen, wobei diese zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden. Im Allgemeinen kann eine gesamte tägliche Dosierung von Antioxidantien oder Vitaminen von etwa 0,05 bis etwa 10 g/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0199] In einer weiteren alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen ferner Monozyten- oder Macrophagen-Inhibitoren, wie z.B. mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), Schilddrüsenhormone einschließlich Throxin-Analoga, wie z.B. CGS-26214 (eine Thyroxyn-Verbindung mit einem fluorinierten Ring), Gentherapie sowie die Verwendung von rekombinanten Proteinen, wie z.B. rekombinantem ApoE, wobei diese zusammen mit oder in Kombination mit den oben diskutierten Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) mitverabreicht werden.

[0200] Im Allgemeinen kann eine gesamte tägliche Dosierung dieser Mittel von etwa 0,01 bis etwa 1000 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0201] Außerdem sind in der vorliegenden Erfindung Zusammensetzungen oder therapeutische Kombinationen verwendbar, die ferner Hormonersatzpräparate und -zusammensetzungen umfassen. Nützliche Hormonpräparate und -zusammensetzungen schließen Androgene, Östrogene, Progestine, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Derivate ein. Kombinationen dieser Präparate oder Zusammensetzungen sind ebenfalls verwendbar.

[0202] Die Dosierung von Androgen- und Östrogen-Kombinationen variieren wünschenswerterweise von etwa 1 mg bis etwa 4 mg Androgen und von etwa 1 mg bis etwa 3 mg Östrogen. Beispiele schließen Androgen- und Östrogen-Kombinationen, wie z.B. die Kombination von veresterten Östrogenen (Natriumöstronsulfat und Natriumequilinsulfat) und Methyltestosteron (17-Hydroxy-17-methyl, (17B)-Andros-4-en-3-on), erhältlich bei Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA, unter dem Handelsnamen ESTRATEST, ein, sind jedoch nicht auf diesen beschränkt.

[0203] Östrogene und Östrogen-Kombinationen können in der Dosierung von etwa 0,01 mg bis zu 8 mg, wünschenswerterweise von etwa 0,3 mg bis etwa 3,0 mg, variieren. Beispiele für verwendbare Östrogene und Östrogen-Kombinationen schließen die folgenden ein:

- (a) Eine Mischung aus neun (9) synthetischen östrogenen Substanzen, einschließlich Natriumöstronsulfat, Natriumequilinsulfat, Natrium-17 α -dehydroequilinsulfat, Natrium-17 α -östradiolsulfat, Natrium-17 β -dehydroequilinsulfat, Natrium-17 α -dehydroequilininsulfat, Natrium-17 β -dehydroequilininsulfat, Natriumequilininsulfat und Natrium-17 β -östradiolsulfat, erhältlich bei Duramed Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, OH, unter dem Handelsnamen CENESTIN;
- (b) Ethinylestradiol (19-Nor-17 α -Pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol; erhältlich bei Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ, unter dem Handelsnamen ESTINYL);
- (c) Kombinationen von veresterten Östrogenen, wie z.B. Natriumöstronsulfat und Natriumequilinsulfat, erhältlich bei Solvay unter dem Handelsnamen ESREATAB und bei Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, unter dem Handelsnamen MENEST;
- (d) Estropipate (Piperazin-estra-1,3,5(10)-trien-17-on,3-(sulfooxy)estrone-sulfat), erhältlich bei Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, unter dem Handelsnamen OGEN und bei Women First Healthcare, Inc., San Diego, CA, unter dem Handelsnamen ORTHO-EST; und
- (e) konjugierte Östrogene (17 α -Dihydroequilin, 17 α -Östradiol und 17 β -Dihydroequilin); erhältlich bei Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, unter dem Handelsnamen PREMARIN.

[0204] Progestine und Östrogene können ebenfalls in einer Vielfalt von Dosierungen verabreicht werden, im Allgemeinen von etwa 0,05 bis etwa 2,0 mg Progestin und etwa 0,001 mg bis 2 mg Östrogen, wünschenswerterweise von etwa 0,1 mg bis etwa 1 mg Progestin und etwa 0,01 mg bis etwa 0,5 mg Östrogen. Beispiele für Progestin- und Östrogen-Kombinationen, die in der Dosierung und dem Dosierungsschema variieren können, schließen folgende ein:

- (a) Die Kombination von Östradiol (Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolhemihydrat) und Norethindron (17 β -Acetoxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on); die bei Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, unter dem Handelsnamen ACTIVELLA erhältlich ist;
- (b) die Kombination von Levonorgestrel (D(-)-13 β -Ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-on) und Ethinyl-Estradiol; erhältlich bei Wyeth-Ayerst unter dem Handelsnamen ALESSE, bei Watson Laboratories Inc., Corona, CA unter dem Handelsnamen LEVORA und TRIVORA, bei Monarch Pharmaceuticals, unter dem Handelsnamen NORDETTE, und bei Wyeth-Ayerst unter dem Handelsnamen TRIPHASIL;
- (c) die Kombination Ethynodioldiacetat (19-Nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3 β ,17-dioldiacetat) und Ethinylestradiol; erhältlich bei G. D. Searle & Co., Chicago, IL, unter dem Handelsnamen DEMULEN und bei Watson unter dem Handelsnamen ZOVIA;
- (d) die Kombination von Desogestrel (13-Ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-ol) und Ethinylestradiol; erhältlich bei Organon unter den Handelsnamen DESOGEN und MIRCETTE, und bei Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, unter dem Handelsnamen ORTHO-CEPT;
- (e) die Kombination von Norethindron und Ethinylestradiol, erhältlich bei Parke-Davis, Morris Plains, NJ, unter den Handelsnamen ESTROSTEP und FEMHRT, bei Watson unter den Handelsnamen MICROGESTIN, NECON und TRINORINYL, bei Ortho-McNeil unter den Handelsnamen MODICON und ORTHO-NOVUM und bei Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ, unter dem Handelsnamen OVCON;
- (f) die Kombination von Norgestrel ((\pm)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -preg-4-en-20-yn-3-on) und Ethinylestradiol; erhältlich bei Wyeth-Ayerst unter den Handelsnamen OVRAL und LO/OVRAL, und bei Watson unter dem Handelsnamen OGESTREL und LOW/OGESTREL;

- (g) die Kombination von Norethidron, Ethinylestradiol und Mestranol (3-Methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol); erhältlich bei Watson unter den Handelsnamen BREVICON und NORINYL;
- (h) die Kombination von 17-Estradiol (Estra-1,3,5(10)-trien-3,17(3-diol) und mikronisiertem Norgestimat (17 α -17-(Acetyloxy)-13-ethyl-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-on-3-oxim); erhältlich bei Ortho-McNeil unter dem Handelsnamen ORTHO-PREFEST;
- (i) die Kombination von Norgestimat (18,19-Dinor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one, 17-(Acetyloxy)-13-ethyl-oxim, (17 α)-(+) und Ethinylestradiol; erhältlich bei Ortho-McNeil unter den Handelsnamen ORTHO CYCLEN und ORTHO TRI-CYCLEN; und
- (j) die Kombination von konjugierten Östrogenen (Natriumöstronsulfat und Natriumäquilinsulfat) und Medroxyprogesteronacetat (20-Dion, 17-(Acetyloxy)-6-methyl-, (6 α)-pregn-4-en-3); erhältlich bei Wyeth-Ayerst unter den Handelsnamen PREMPHASE und PREMPRO.

[0205] Im Allgemeinen kann eine Dosierung von Progestinen von etwa 0,05 mg bis etwa 10 mg oder bis zu etwa 200 mg variieren, wenn mikronisiertes Progesteron verabreicht wird. Beispiele für Progestine schließen Norethindron; erhältlich bei ESI Lederle Inc., Philadelphia, PA, unter dem Handelsnamen AYGESTIN, bei Ortho-McNeil unter dem Handelsnamen MICRONOR und bei Watson unter dem Handelsnamen NORQD; Norgestrel; erhältlich bei Wyeth-Ayerst unter dem Handelsnamen OVRETTE; mikronisiertes Progesteron (Pregn-4-en-3, 20-dion); erhältlich bei Solvay unter dem Handelsnamen PROMETRIUM; und Medroxyprogesteronacetat; erhältlich bei Pharmacia & Upjohn unter dem Handelsnamen PROVERA ein.

[0206] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen können ferner ein oder mehrere Medikationen zur Regulierung der Fettleibigkeit umfassen. Verwendbare Medikationen zur Regulierung der Fettleibigkeit schließen Arzneien, die die Energieaufnahme reduzieren oder den Appetit unterdrücken, Arzneien, die den Energieaufwand erhöhen, und nährstoffspaltende Mittel ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt. Geeignete Medikationen zur Regulierung der Fettleibigkeit schließen noradrenerg wirkende Mittel (wie z.B. Diethylpropion, Mazindol, Phenylpropanolamin, Phentermin, Phendimetrazin, Phendiamintatrat, Methamphetamin, Phendimetrazin und Tartrat); serotonerg wirkende Mittel (wie z.B. Sibutramin, Fenfluramin, Dexfenfluramin, Fluoxetin, Fluvoxamin und Parocxtin); thermogen wirkende Mittel (wie z.B. Ephedrin, Caffein, Theophyllin und selektive 3-adrenerge Agonisten); einen Alphablocker; einen Kainat- oder AMPA-Rezeptorantagonisten; einen Leptin-Lipolyse-stimulierenden Rezeptor; einen Phosphodiesterase-Enzym-Inhibitor; eine Verbindung mit Nukleotidsequenzen des Mahogany-Gens; ein Fibroblast-Wachstumsfaktor-10-Polypeptid; einen Monamin-Oxidase-Inhibitor (wie z.B. Befloxaton, Moclobemid, Brofaromin, Phenoxathin, Lazabemid, Milacemid und Caroxazon); eine Verbindung zur Erhöhung des Lipidmetabolismus (wie z.B. Evodiamin-Verbindungen); und einen Lipase-Inhibitor (wie z.B. Orlistat) ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt. Im Allgemeinen kann die Gesamtdosierung der oben beschriebenen Medikationen zur Regulierung der Fettleibigkeit von etwa 1 bis 3000 mg/Tag, wünschenswerterweise von etwa 1 bis 1000 mg/Tag und besonders wünschenswert von etwa 1 bis 200 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0207] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen können ferner ein oder mehrere Blutmodifizierungsmittel umfassen. Verwendbare Blutmodifizierungsmittel schließen Anti-Coagulationsmittel (Argatroban, Bivairudin, Dalteparin-natrium, Desirudin, Dicumarol, Lyapolat-Natrium, Nafamostatmesylat, Phenprocoumon, Tinzaparin-Natrium, Warfarin-Natrium); antithrombotische Mittel (Anagrelidhydrochlorid, Bivalirudin, Cilostazol, Dalteparin-Natrium, Danaparoid-Natrium, Dazoxibenhydrochlorid, Efgatransulfat, Enoxaparin-Natrium, Fluretofen, Ifetroban, Ifetroban-Natrium, Lamifiban, Lotrafibanhydrochlorid, Napsagatran, Orbofibanacetat, Roxifibanacetat, Sibrafiban, Tinzaparin-Natrium, Trifenagrel, Abciximab, Zolimomabaritox); Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (Roxifibanacetate, Fradafiban, Orbofiban, Lotrafibanhydrochlorid, Tirofiban, Xemilofiban, monoklonaler Antikörper 7E3, Sibrafiban); Plättcheninhibitoren (Cilostazol, Clopidogrelbisulfat, Epoprostenol, Epoprostenol-Natrium, Ticlopidinhydrochlorid, Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, Sulindae, Idomethacin, Mefenamat, Droxicam, Diclofenac, sulfinpyrazon, Piroxicam, Dipyridamol); Plättchenaggregationsinhibitoren (Acadesin, Beraprost, Beraprost-Natrium, Ciprostencalcium, Itazigrel, Lifarizine, Lotrafibanhydrochlorid, Orbofibanacetat, Oxagrelat, Fradafiban, Orbofiban, Tirofiban, Xemilofiban); hämorheologische Mittel (Pentoxifyllin); Lipoprotein-assoziierte Coagulationsinhibitoren; Faktor VIIa-Inhibitoren (4H-31-Benzoxazin-4-on, 43,1-benzoxazin-4-thione, Chinazolin-4-one, Chinazolin-4-thione, Benzothiazin-4one, Imidazolyl-borsäure-peptidanaloga-TFPI-Peptide, Naphthalen-2-sulfonsäure{1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidtrifluoracetat, Dibenzofuran-2-sulfonsäure{1-[3-(aminomethyl)benzyl]-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amid, Toluol-4-sulfonsäure{1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidtrifluoracetat, 3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonsäure{1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidtrifluoracetat); Faktor Xa-Inhibitoren (disubstituierte Pyrazoline, disubstituierte Triazoline, substituierte [(Aminoiminomethyl)phenyl]propylamide, substituierte n-[(Aminomethyl)phenyl]propylamide, Gewebefaktor-pathway-Inhibitor (TFPI), Heparine mit niedrigem Molekulargewicht, Heparinoide,

Benzimidazoline, Benzoxazolinone, Benzopiperazinone, Indanone, dibasische (Amidinoaryl)-propansäure-Derivative, Amidinophenyl-pyrrolidine, Amidinophenyl-pyrroline, Amidinophenyl-isoxazolidine, Amidinoin-dole, Amidinoazole, Bisarylsulfonylaminobenzamidderivative, Peptid-Faktor-Xa-Inhibitoren), ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0208] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen können ferner ein oder mehrere Herz-Kreislauf-Mittel umfassen. Verwendbare Herz-Kreislaufmittel schließen Calciumkanalblocker (Clentiazemmaleat, Amlodipinbesylat, Isradipin, Nimodipin, Felodipin, Nilvadipin, Nifedipin, Teludipinehydrochlorid, Diltiazemhydrochlorid, Belfosdil, Verapamilhydrochlorid, Fostedil); adrenerge Blocker (Fenspiridhydrochlorid, Labetalolhydrochlorid, Proroxan, Alfuzosinhydrochlorid, Acebutolol, Acebutololhydrochlorid, Alprenololhydrochlorid, Atenolol, Bunololhydrochlorid, Carteololhydrochlorid, Celiprololhydrochlorid, Cetamololhydrochlorid, Cicloprololhydrochlorid, Dexpropranololhydrochlorid, Diacetololhydrochlorid, Dilevalolhydrochlorid, Esmololhydrochlorid, Exaprololhydrochlorid, Fleistololsulfat, Labetalolhydrochlorid, Levobetaxololhydrochlorid, Levobunololhydrochlorid, Metalolhydrochlorid, Metoprolol, Metoprololtartrat, Nadolol, Pamatololsulfat, Penbutololsulfat, Practolol, Propranololhydrochlorid, Sotalolhydrochlorid, Timolol, Timololmaleat, Tipyrenololhydrochlorid, Tolamolol, Bisoprolol, Bisoprololfumarat, Nebivolol); adrenerge Stimulantien; Angiotensin-Umsetzungsenzym(ACE)-Inhibitoren (Benazeprilhydrochlorid, Benazeprilat, Captopril, Delaprilhydrochlorid, Fosinopril-Natrium, Libenzapril, Moexiprilhydrochlorid, Pentopril, Perindopril, Quinaprilhydrochlorid, Quinaprilat, Ramipril, Spiraprilhydrochlorid, Spiraprilat, Teprotid, Enalaprilmaleat, Lisinopril, Zofenoprilcalcium, Perindoprilbumin); Bluthochdruckmittel (Althiazid, Benzthiazid, Captopril, Carvedilol, Chlorthiazid-Natrium, Clonidinhydrochlorid, Cyclothiazid, Delaprilhydrochlorid, Dilevalolhydrochlorid, Doxazosinmesylat, Fosinopril-Natrium, Guanfacinhydrochlorid, Methyl dopa, Metoprololsuccinat, Moexiprilhydrochlorid, Monatepilmaleat, Pelanserhydrochlorid, Phenoxybenzaminhydrochlorid, Prazosinhydrochlorid, Primidolol, Quinaprilhydrochlorid, Quinaprilat, Ramipril, Terazosinhydrochlorid, Candesartan, Candesartancilexetil, Telmisartan, Amlodipinbesylat, Amlodipinmaleat, Bevantololhydrochlorid); Angiotensin II-Rezeptorantagonisten (Candesartan, Irbesartan, Losartanpotassium, Candesartancilexetil, Telmisartan); Anti-Anginamittel (Amlodipinbesylat, Amlodipinmaleat, Betaxololhydrochlorid, Bevantololhydrochlorid, Butoprozinhydrochlorid, Carvedilol, Cinepazetmaleat, Metoprololsuccinat, Molsidomine, Monatepilmaleat, Primidolol, Ranolazinhydrochlorid, Tosifen, Verapamilhydrochlorid); Coronar-Vasodilatoren (Fostedil, Azaclorzinhydrochlorid, Chromonarhydrochlorid, Clonitrat, Diltiazemhydrochlorid, Dipyridamol, Droprenilamin, Erythrityltetranitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbide mononitrat, Lidoflazin, Mioflazinhydrochlorid, Mixidin, Molsidomin, Nicorandil, Nifedipin, Nisoldipin, Nitroglycerin, Oxprenololhydrochlorid, Pentrinitrol, Perhexilinmaleat, Prenylamin, Propatylnitrat, Terodilinhydrochlorid, Tolamolol, Verapamil); Diuretika (das Kombinationsprodukt von Hydrochlorthiazid und Spironolacton und das Kombinationsprodukt von Hydrochlorthiazid und Triamteren) ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0209] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen oder therapeutischen Kombinationen können ferner ein oder mehrere antidiabetische Medikationen zur Reduzierung der Blut-Glucosespiegel in einem Menschen umfassen. Verwendbare antidiabetische Medikationen schließen Arzneien, die die Energieaufnahme reduzieren oder den Appetit unterdrücken, Arzneien, die den Energieaufwand erhöhen, und Nährstoffabbauende Mittel ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt. Geeignete antidiabetische Medikationen schließen Sulfonylharnstoff (wie z.B. Acetohexamid, Chlorpropamid, Gliamilid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Glyburid, Glibenclamid, Tolazamid und Tolbutamid), Meglitinid (wie z.B. Repaglinid und Nateglinid), Biguanid (wie z.B. Metformin und Buformin), Thiazolidindion (wie z.B. Troglitazon, Rosiglitazon, Pioglitazon, Ciglitazon, Englitazon, und Darglitazon), alpha-Glucosidaseinhibitor (wie z.B. Acarbose, Miglitol, Camiglibose, und Voglibose), bestimmte Peptide (wie z.B. Amlintid, Pramlintid, Exendin, und GLP-1 agonistische Peptide) und oral verabreichbares Insulin oder Insulinzusammensetzungen für die intestinale Abgabe ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt. Im Allgemeinen kann eine Gesamtdosierung der oben beschriebenen antidiabetischen Medikationen von 0,1 bis 1000 mg/Tag in einer Einzeldosis oder zwei bis vier Teildosen reichen.

[0210] Mischungen von jeglichen oben beschriebenen pharmakologischen oder therapeutischen Mitteln können in den Zusammensetzungen, die in den erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, enthalten sein.

[0211] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen können einem Individuum, das eine solche Behandlung benötigt, in einer therapeutisch wirksamen Menge zur Behandlung von AD, Regulierung der Spiegel von Amyloid- β (A β)-Peptiden und/oder Regulierung der Menge von ApoE-Isoform E im Blutstrom und/oder Hirn verabreicht werden. Die Zusammensetzungen können durch jedes geeignete Mittel verabreicht werden, das einen Kontakt von diesen Substanzen mit dem Wirkort im Körper, z.B. in Plasma, Leber, Hirn oder Dünndarm eines Individuums, herstellt.

[0212] Die tägliche Dosierung der oben beschriebenen Zusammensetzungen und therapeutischen Kombina-

tion kann einem Individuum in einer Einzeldosis oder in mehreren Teildosen wie gewünscht verabreicht werden. Teildosen können beispielsweise zwei bis sechs Mal pro Tag verabreicht werden.

[02113] Dosierungen mit verlangsamter Freisetzung können verwendet werden. Wenn die Verbindung(en) der Formeln (I)–(X) und Cholesterin-Biosynthese-Inhibitor(en) oder Lipidsenker in getrennten Dosierungen verabreicht werden, muss die Anzahl der Dosen einer jeden Komponente, die pro Tag verabreicht werden, nicht notwendigerweise die gleiche sein, z.B. kann eine Komponente eine längere Wirkungsdauer aufweisen und muss daher weniger oft verabreicht werden.

[02114] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen und therapeutischen Kombinationen können ferner ein oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger, ein oder mehrere Hilfsstoffe und/oder ein oder mehrere Additive umfassen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können etwa 1 bis etwa 99 Gew.-% an Wirkstoff (ein oder mehrere Verbindungen der Formeln (I)–(X)) und vorzugsweise etwa 5 bis etwa 95% Wirkstoff, umfassen.

[02115] Verwendbare pharmazeutisch annehmbare Träger können entweder fest, flüssig oder gasförmig sein. Nicht beschränkende Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger schließen Feststoffe und/oder Flüssigkeiten, wie z.B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Lactose, Ethanol, Glycerol, Wasser und dergleichen ein. Die Menge an Träger in der Behandlungszusammensetzung oder therapeutischen Kombination kann von etwa 5 bis etwa 99 Gew.-% des Gesamtgewichts der Behandlungszusammensetzung oder therapeutischen Kombination reichen. Nicht beschränkende Beispiele von geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen und Additiven schließen nicht-toxische kompatible Füller, Bindemittel, wie z.B. Stärke, Polyvinylpyrrolidon oder Celluloseether, Zerfallsbeschleuniger, wie z.B. Natrium-Stärkeglycolat, vernetztes Polyvinylpyrrolidon oder Croscarmellose-Natrium, Puffer, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Schmiermittel, Aromastoffe, Verdicker, Färbungsmittel, Befeuchtungsmittel wie z.B. Natriumlaurylsulfat, Emulgatoren und dergleichen ein. Die Menge an Hilfsstoff oder Additiv kann von etwa 0,1 bis etwa 95 Gew.-% des Gesamtgewichts der Behandlungszusammensetzung oder therapeutischen Kombination reichen. Für den Fachmann ist verständlich, dass die Menge an Träger(n), Hilfsstoffen, Additiven (wenn vorhanden) variieren kann. Weitere Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger und Verfahren zur Herstellung für verschiedene Zusammensetzungen können in A. Gennaro (Hrsg.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, gefunden werden.

[02116] Verwendbare feste Zubereitungen schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granalien, Kapseln, Kapseln aus Stärkemassee und Zäpfchen ein. Ein Beispiel für eine Zubereitung einer bevorzugten festen Dosierungszubereitung wird unten dargestellt.

[02117] Verwendbare flüssige Zubereitungen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als ein Beispiel können Wasser- oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen zur parenteralen Injektion oder die Zugabe von Süßstoffen und Trübungsmitteln für oral Lösungen, Suspensionen und Emulsionen erwähnt werden. Flüssige Zubereitungen können außerdem Lösungen zur intranasalen Verabreichung einschließen.

[02118] Aerosole Zubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, wie z.B. einem inerten Druckgas, z.B. Stickstoff, vorliegen können.

[02119] Außerdem sind feste Zubereitungen verwendbar, die kurz vor der Verwendung zu flüssigen Zubereitung für die orale oder parenterale Verabreichung umgesetzt werden sollen. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0220] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können außerdem transdermal abgebar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen und in transdermalen Matrix-Pflastern oder Reservoirpflastern, wie sie für diesen Zweck auf dem Fachgebiet bekannt sind, enthalten sein.

[0221] Vorzugsweise wird die Verbindung oral verabreicht.

[0222] Die folgende Zubereitung stellt beispielhaft eine der Dosierungsformen dieser Erfindung dar. In der Zubereitung bezeichnet der Begriff „aktive Verbindung I“ jede der hierin beschriebenen Verbindungen der Formeln (I)–(X).

Beispiel

Tabletten

Nummer	Inhaltsstoff	mg/Tablette
1	Aktive Verbindung I	10
2	Lactosemonohydrat NF	55
3	Mikrokristalline Zellulose NF	20
4	Povidon USP (K29-32)	4
5	Croscarmellose- Natrium NF	8
6	Natriumlaurylsulfat NF	2
7	Magnesiumstearat NF	1
	Gesamt	100

Herstellungsverfahren

[0223] Mische Element 4 mit gereinigtem Wasser in einem geeigneten Mischer zur Bildung einer Bindemittel-lösung. Sprühe die Bindemittelösung und dann Wasser über die Elemente 1, 2, 6 und einen Teil von Element 5 in eine Flüssigbettanlage zur Granulierung der Inhaltsstoffe. Setze mit der Fluidisierung zur Trocknung der feuchten Granalien fort. Siebe die getrockneten Granalien und mische sie mit Element 3 und den Rest mit Element 5. Gebe Element 7 hinzu und mische. Komprimiere die Mischung auf eine geeignete Größe und ein geeignetes Gewicht mit einer geeigneten Tablettierungsmaschine.

[0224] Zur Mitverabreichung in getrennten Tabletten oder Kapseln sind repräsentative Formulierungen, die eine Verbindung der Formeln (I)–(X), die oben diskutiert wurden, umfassen, auf dem Fachgebiet wohl bekannt und repräsentative Zubereitungen, die einen Cholesterinabsorptionsinhibitor und/oder einen Lipidsenker, die oben diskutiert wurden, auf dem Fachgebiet wohl bekannt. Wenn zwei Wirkstoffe in einer einzigen Zusammensetzung verabreicht werden, ist in Erwägung zu ziehen, dass die oben offenbarten Dosierungsformen für die Verbindungen der Formeln (I)–(X) auf einfache Art und Weise unter Verwendung des Fachwissens modifiziert werden können.

[0225] Da ein Aspekt der vorliegenden Erfindung die Behandlung von AD, die Regulierung der Produktion von oder der Spiegel von Amyloid-(A β)-Peptiden und/oder die Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn durch Behandlung mit einer Kombination von Wirkstoffen betrifft, worin die Wirkstoffe getrennt voneinander verabreicht werden, betrifft die Erfindung auch das Kombinieren getrennter pharmazeutischer Zusammensetzungen in einer Kit-Form. D.h., es wird ein Kit in Erwägung gezogen, worin zwei getrennte Einheiten kombiniert sind: Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der Formeln (I)–(X) umfasst, und eine getrennte pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens einen Cholesterinbiosyntheseinhibitor oder Lipidsenker, wie oben beschrieben, umfasst. Das Kit enthält vorzugsweise Anleitungen für die Verabreichung der getrennten Komponenten. Die Kit-Form ist besonders vorteilhaft, wenn die getrennten Komponenten in unterschiedlichen Dosierungsformen (z.B. oral und parenteral) verabreicht werden müssen oder in unterschiedlichen Dosierungsintervallen verabreicht werden.

[0226] Die erfindungsgemäßen Verwendungen können für ein oder mehrere der folgenden Möglichkeiten verwendet werden: Zur Verhinderung, zur Behandlung von AD oder zur Verbesserung von Symptomen der AD, zur Regulierung der Produktion von oder der Spiegel von Amyloid- β (A β)-Peptiden und/oder Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn eines Individuums.

[0227] In einer alternativen Ausführungsform trägt der Mensch eine oder mehrere Mutationen in den Genen, die das β -Amyloid-Vorläuferprotein, Presenilin-1 oder Presenilin-2, kodieren.

[0228] In einer weiteren alternativen Ausführungsform trägt der Mensch das Apolipoprotein $\epsilon 4$ -Gen.

[0229] In einer weiteren alternativen Ausführungsform weist der Mensch eine Familienvorgeschichte der Alzheimer-Krankheit oder Demenzerkrankung auf.

[0230] In einer weiteren alternativen Ausführungsform weist der Mensch Trisomie 21 (Down-Syndrom) auf.

[0231] In einer weiteren alternativen Ausführungsform weist das Individuum einen normalen oder niedrigen gesamten Serum/Blut-Cholesterin-Spiegel auf. In einer anderen Ausführungsform beträgt der gesamte Serum/Blut-Cholesterin-Level weniger als 200 mg/dl, besonders bevorzugt weniger als 180 und kann von 150 bis 200 mg/dl reichen. In einer weiteren Ausführungsform beträgt der Gesamt-LDL-Cholesterin-Spiegel weniger als 100 mg/dl, besonders bevorzugt weniger als 90 mg/dl und kann von 30 bis 100 mg/dl reichen. Verfahren zur Messung des gesamten Serum/Blut-Cholesterins und des gesamten LDL-Cholesterins sind den Fachleuten wohl bekannt und schließen beispielsweise solche ein, die in PCT WO 99/28498 auf Seite 11 offenbart werden, das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist. Verfahren zur Bestimmung der Spiegel von anderen Sterolen im Serum sind in H. Gylling et al., "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40: 593–600 (1999), das unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

[0232] In einer weiteren alternativen Ausführungsform weist das Individuum einen erhöhten gesamten Serum/Blut-Cholesterin-Spiegel auf. In einer weiteren Ausführungsform beträgt der gesamte Serum-Cholesterin-Spiegel mindestens 200 mg/dl, besonders bevorzugt mindestens 220 mg/dl und kann von 200 bis 1000 mg/dl reichen. In einer weiteren alternativen Ausführungsform weist das Individuum einen erhöhten Gesamt-LDL-Cholesterinspiegel auf. In einer weiteren Ausführungsform ist der Gesamt-LDL-Cholesterinspiegel größer als 100 mg/dl, besonders bevorzugt größer als etwa 110 mg/dl und kann von 100 bis 1000 mg/dl reichen.

[0233] In einer weiteren alternativen Ausführungsform ist der Mensch mindestens etwa 40 Jahre alt. In einer weiteren alternativen Ausführungsform ist der Mensch mindestens etwa 60 Jahre alt. In einer weiteren alternativen Ausführungsform ist der Mensch mindestens etwa 70 Jahre alt. Vorzugsweise ist der Mensch zwischen 60 und 100 Jahre alt.

[0234] In einer weiteren Ausführungsform weist das Individuum keine Symptome der Alzheimer-Krankheit auf. In einer weiteren Ausführungsform ist das Individuum ein Mensch, der mindestens 40 Jahre alt ist und keine Symptome der Alzheimer-Krankheit aufweist. In einer weiteren Ausführungsform ist das Individuum ein Mensch, der mindestens 40 Jahre alt ist und ein oder mehrere Symptome der Alzheimer-Krankheit aufweist.

[0235] Durch die erfindungsgemäße Verwendung können die Spiegel von Amyloid- β (A β)-Peptiden in Hirn oder Blut eines Individuums ausgehend von den Spiegeln vor der Behandlung um 10 bis 100% und vorzugsweise 50 bis 100% reduziert werden.

[0236] In einer alternativen Ausführungsform weist das Individuum einen erhöhten Spiegel von Amyloid-A β -42-Peptid im Blut vor der erfindungsgemäßen Behandlung von > 30 picomol/l (pM), vorzugsweise > 35 pM und besonders bevorzugt > 40 pM auf. In einer weiteren Ausführungsform kann der erhöhte Spiegel von Amyloid-A β -42-Peptid von etwa 30 pM bis 80 pM reichen. Für den Fachmann ist es verständlich, dass, wenn die AD fortschreitet, die messbaren Spiegel von Amyloid- β -Peptid ausgehend von den erhöhten Spiegeln vor Eintritt der Krankheit leicht sinken können.

[0237] In einer alternativen Ausführungsform kann das Individuum einen erhöhten Spiegel von Amyloid-A β -40-Peptid im Blut vor der erfindungsgemäßen Behandlung von > 200 picomol/l (pM), vorzugsweise > 300 pM und besonders bevorzugt > 400 pM, aufweisen. In einer weiteren Ausführungsform kann der erhöhte Spiegel von Amyloid-A β -40-Peptid von 200 pM bis 800 pM reichen.

[0238] In einer weiteren Ausführungsform kann das Individuum einen erhöhten Spiegel von Amyloid-A β -42-Peptid im Hirn vor der erfindungsgemäßen Behandlung von > 50 picomol/g (pmol/g) des nassen Hirngewebegewichts, vorzugsweise > 200 pmol/g und besonders bevorzugt > 500 pmol/g, aufweisen. In einer weiteren Ausführungsform kann der Spiegel von Amyloid- β -Peptid von 50 pmol/g bis 10.000 pmol/g und vorzugsweise etwa 500 pmol/g bis 10.000 pmol/g reichen.

[0239] In einer weiteren Ausführungsform kann das Individuum einen erhöhten Spiegel von Amylo-

id-A β -40-Peptid im Hirn vor der erfindungsgemäßen Behandlung von > 10 picomol/g (pmol/g) des nassen Hirngewebegewichts, vorzugsweise > 50 pmol/g und besonders bevorzugt > 100 pmol/g, aufweisen. In einer weiteren Ausführungsform kann der Spiegel von Amyloid- β -Peptid von 10 pmol/g bis 15.000 pmol/g reichen.

[0240] Die Menge von Amyloid- β (A β)-Peptid im Hirn oder Blut eines Individuums kann durch einen Enzym-linked-2mmunosorbent-Assay (ELISA) oder durch quantitative Immunoblotting-Testverfahren bestimmt werden, die den Fachleuten wohl bekannt sind, wie z.B. bei Zhang et al., J. Biol. Chem. 274: 8966–8972 (1999) und Zhang et al., Biochemistry 40: 5049–5055 (2001) offenbart wird. Diese Tests werden an Proben des Hirns oder Bluts durchgeführt, die in einer dem Fachmann bekannten Art und Weise präpariert wurden, wie z.B. in dem unten beschriebenen Beispiel offenbart wird. Ein weiteres Beispiel eines verwendbaren Verfahrens zur Messung der Spiegel von Amyloid- β -Peptiden ist der Europium-Immunoassay (EIA), wie in PCT WO 99/38498 auf Seite 11 offenbart wird, die unter Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen ist.

[0241] In einer weiteren Ausführungsform kann die Gesamtmenge von ApoE im Blutstrom und/oder Hirn eines Individuums ausgehend von den Spiegeln vor der Behandlung um 5 bis 75% und vorzugsweise 5 bis 50% reduziert werden. Die Gesamtmenge an ApoE kann in einer dem Fachmann bekannten Art und Weise gemessen werden, z.B. unter Verwendung eines ELISA-Testkits, wie z.B. ApoE-Tek ApoE-Testkit, der bei Organon Teknika erhältlich ist. Zur Erläuterung der Erfindung tragen die folgenden Beispiele bei, die jedoch nicht als die Erfindung auf seine Details beschränkend betrachtet werden sollen. Soweit nicht andersweitig angegeben, sind alle Anteile und Prozentanteile in den folgenden Beispielen und der ganzen Beschreibung auf das Gewicht bezogen.

Beispiele

Herstellung der Verbindung der Formel (II)

[0242] Schritt 1: Zu einer Lösung von (S)-4-Phenyl-2-oxalidinon (41 g, 0,5 mol) in CH₂Cl₂ (200 ml) wurden 4-Dimethylaminopyridin (2,5 g, 0,02 mol) und Triethylamin (84,7 ml, 0,61 mol) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt. Methyl-4-(chlorformyl)butyrat (50 g, 0,3 mol) wurde als eine Lösung in CH₂Cl₂ (375 ml) tropfenweise über eine Stunde hinzugefügt, und die Reaktion wurde auf 22°C erwärmt. Nach 17 Stunden wurden Wasser und H₂SO₄ (2 N, 100 ml) hinzugegeben und die Phasen getrennt, und die organische Phase wurde sequenziell mit NaOH (10%), NaCl (gesättigt) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und konzentriert, um ein semikristallines Produkt zu erhalten.

[0243] Schritt 2: Zu einer Lösung von TiCl₄ (18,2 ml, 0,165 mol) in CH₂Cl₂ (600 ml) bei 0°C wurde Titanisopropoxid (16,5 ml, 0,055 mol) hinzugefügt. Nach 15 Minuten wurde das Produkt aus Schritt 1 (49,0 g, 0,17 mol) als eine Lösung in CH₂Cl₂ (100 ml) hinzugefügt. Nach 5 Minuten wurde Diisopropylamin (DIPEA) (65,2 ml, 0,37 mol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für eine Stunde gerührt, die Reaktionsmischung wurde auf –20°C gekühlt und 4-Benzyloxybenzyliden(4-fluor)anilin (114,3 g, 0,37 mol) wurden als Feststoff hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 4 Stunden bei –20°C heftig gerührt, dann wurde Essigsäure als eine Lösung in CH₂Cl₂ tropfenweise über 15 Minuten hinzugefügt, die Reaktionsmischung wurde auf 0°C erwärmt und H₂SO₄ (2 N) wurden hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde eine weitere Stunde gerührt, die Phasen wurden getrennt, mit Wasser gewaschen, getrennt und die organische Phase getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Ethanol/Wasser umkristallisiert, um das reine Zwischenprodukt zu erhalten.

[0244] Schritt 3: Zu einer Lösung des Produkts aus Schritt 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) hinzugefügt. Nach 0,5 h wurde festes TBAF (0,39 g, 1,5 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 50°C für weitere 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 22°C gekühlt, CH₃OH (10 ml) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit HCl (1 N), NaHCO₃ (1 N) und NaCl (gesättigt) gewaschen, und die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet.

[0245] Schritt 4: Zu einer Lösung des Produkts aus Schritt 3 (0,94 g, 2,2 mmol) in CH₃OH (3 ml) wurden Wasser (1 ml) und LiOH·H₂O (102 mg, 2,4 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 22°C für eine Stunde gerührt, und dann wurde zusätzliches LiOH·H₂O (54 mg, 1,3 mmol) hinzugefügt. Nach insgesamt 2 h wurden HCl (1 N) und EtOAc hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde getrocknet und in Vakuum konzentriert. Zu einer Lösung des resultierenden Produkts (0,91 g, 2,2 mmol) in CH₂Cl₂ bei 22°C wurde ClCOCOCl (0,29 ml, 3,3 mmol) hinzugefügt und die Mischung für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

[0246] Schritt 5: Zu einer ausreichend gerührten Suspension von 4-Fluorphenylzinkchlorid (4,4 mmol), das aus 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (1 M in THF, 4,4 ml, 4,4 mmol) und ZnCl_2 (0,6 g, 4,4 mmol) bei 4°C hergestellt wurde, wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,25 g, 0,21 mmol) gefolgt durch das Produkt aus Schritt 4 (0,94 g, 2,2 mmol) als eine Lösung in THF (2 ml) hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 1 h bei 0°C und dann für 0,5 h bei 22°C gerührt. HCl (1 N, 5 ml) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde zu einem Öl konzentriert und durch Silikagel-Chromatographie gereinigt, um 1-(4-Fluorphenyl)-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-3(R)-(3-oxo-3-phenylpropyl)-2-azetidinon zu erhalten: HRMS berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ = 408,1429, gefunden: 408,1411.

[0247] Schritt 6: Zu dem Produkt aus Schritt 5 (0,95 g, 1,91 mmol) in THF (3 ml) wurde (R)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (120 mg, 0,43 mmol) hinzugefügt und die Mischung auf -20°C abgekühlt. Nach 5 Minuten wurde Borhydrid-dimethylsulfid-Komplex (2 M in THF, 0,85 ml, 1,7 mmol) tropfenweise über 0,5 h hinzugefügt. Nach insgesamt 1,5 h wurde CH_3OH gefolgt von HCl (1 N) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 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 CDCl_3 d H3 = 4,68 J = 2,3 Hz. Cl (M^+H) 500.

[0248] Verwendung von (S)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo-[12-c][1,3,2]oxazaborol ergibt das entsprechende 3(R)-Hydroxypropylazetidinon (Verbindung 6B1). ^1H in CDCl_3 d H3 = 4,69. J = 2,3 Hz. Cl (M^+H) 500.

[0249] Zu einer Lösung der Verbindung 6A-1 (0,4 g, 0,8 mmol) in Ethanol (2 ml) wurde 10%-iges PD/C (0,03 g) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde unter einem Wasserstoffdruck (60 psi) für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel konzentriert, um die Verbindung 6A zu erhalten. Mp 164–166°C; Cl (M^+H) 410. $[\alpha]_D^{25} = -28,1^\circ$ (c 3, CH_3OH)
Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$: C 70,41; H 5,17; N 3,42; gefunden C 70,25; H 5,19; N 3,54.

[0250] Auf gleiche Weise wurde die Verbindung 6B-1 behandelt, um die Verbindung 6B zu erhalten. Mp 129,5–132, 50°C; Cl (M^+H) 410. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$: C 70,41; H 5,17; N 3,42; gefunden: C 70,30; H 5,14; N 3,52.

[0251] Schritt 6' (Alternative): Zu einer Lösung des Produkts aus Schritt 5 (0,14 g, 0,3 mmol) in Ethanol (2 ml) wurde 10%iges Pd/C (0,03 g) hinzugefügt, und die Reaktion wurde unter einem Druck von H_2 -Gas (60 psi) für 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel konzentriert, um eine 1:1-Mischung der Verbindungen 6A und 6B zu erhalten.

Hypothetische in vivo-Bewertung

[0252] Die Verbindung der Formel (VIa) wird transgenen Mäusen (etwa 5 Wochen alt) verabreicht, die das β -Amyloid-Vorläuferprotein überexprimieren. Die Mäuse sind CRND8-Mäuse, die bei der University of Toronto erhältlich sind, wie bei Janus et al., Nature (Dec. 2000) und Chishti et al., JBC Online 2001 beschrieben wird. Die Verbindung wird bei einer Dosierung von 30 mg/kg/Tag in einer Diät über eine Dauer von 5 bis 11 Wochen verabreicht. Nach der festgelegten Dauer der Verabreichung der Verbindung werden die Mäuse durch CO_2 -Asphyxiation getötet und die Hirne entfernt und in Phosphat-gepufferte Saline gegeben. Eine Cortex wird von dem Rest einer Hirnhälfte entfernt und in 300 μl eines Sucrose-Homogenisierungspuffers (20 mM Tris-Base, 250 mM Sucrose, 1 mM EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) und 1 mM EGTA) homogenisiert. Die restliche Gehirnhälfte (abzüglich der Cortex) wurde zur Messung des ZNS-Cholesterins und der Triglyceride unter Verwendung der oben diskutierten Verfahren verwendet. Die verbleibende intakte Gehirnhälfte wurde auf Trockeneis schockgefroren und im Kryostat seziiert. Die Schnitte wurden bezüglich $\text{A}\beta$ -haltiger Plaques unter Verwendung des monoklonalen Anti-humanen $\text{A}\beta$ -Antikörpers 6F/3D (Dako) und eines Cy-3-konjugierten sekundären Antikörpers (erhältlich bei Jackson Immunological Research) markiert. Die Anzahl und Größe der Plaques wurde mit mikroskopischen Abbildungen der markierten Schnitte quantifiziert, die mit Fluoreszenzlicht unter Verwendung von Image-Pro Plus (erhältlich bei Media Cybernetics) sichtbar gemacht wurden.

[0253] Das lösliche $\text{A}\beta$ -Peptid wurde durch Mischen von 50 μl des Cortex-Homogenats mit 50 μl des Sucrose-Homogenisierungspuffers und Zentrifugieren der Mischung bei 100.000 g für 1 Stunde bei 4°C extrahiert. Das Pellet wurde dann in 100 μl eines Zell-Lysepuffers (1% Natriumdodecylsulfat, 10 mM Tris, pH 7,4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA) resuspendiert und die resultierende Mischung wird bei 100.000 G für eine Stunde bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wird dann entfernt, auf die Protein-Konzentration getestet und zur Messung des $\text{A}\beta$ -Peptids verwendet, die unten beschrieben wird.

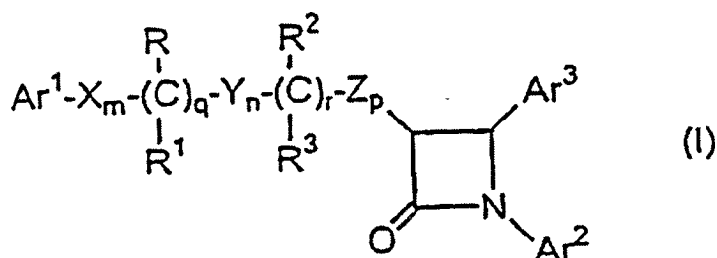
[0254] Das in Plaques abgelagerte A β -peptid wird durch Mischen von 100 μ l des Cortex-Homogenats mit 233 ml kalter (4°C) Ameisensäure (70% Endkonzentration der Ameisensäure) und Behandlung der Mischung mit Ultraschall für eine Minute auf Eis unter Verwendung des Fisher Sonic Dismembrator Modell F60 bei Stufe 5 extrahiert. Die Mischung wird dann bei 100.000 G für eine Stunde bei 4°C zentrifugiert, und 110 μ l des Überstands werden dann mit 210 μ l einer Ameisensäure-Neutralisationslösung (1 m Tris-Base, 0,5 m Na₂HPO₄) verdünnt. Diese Lösung zu der unten beschriebenen Messung des A β -Peptids verwendet.

[0255] Das Plasma-A β -Peptid wird direkt ohne weitere Behandlung aus Plasma-Proben gemessen. Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel werden aus Aliquoten dieser Plasmaproben bestimmt.

[0256] Die AR40- und A β 42-Peptide werden unabhängig voneinander durch einen Enzym-linked-Immunsorbent-Assay bestimmt. Die Antikörper 4G8 und G2-10 werden zur Messung des A β 40 verwendet und die Antikörper 4G8 und G2-11 werden zur Messung des A β 42 verwendet. (Ida et al., J. Biol. Chem. 271: 22908–22914, 1996). Die Detektion der ELISA-Assays wird durch Elektrochemielumineszenz-Detektion unter Verwendung von Igen M8 durchgeführt, das bei Igen International, Gaithersburg, MD erhältlich ist.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung gemäß Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei

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

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

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

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

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig voneinander ausgewählt aus 0, 1, 2, 3 oder 4; vorausgesetzt, dass zumindest eines von q und r 1 ist und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 und r 1 ist, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R⁴ ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -(O(CH₂)₁₋₅)OR⁶, -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 Halogen;

R⁵ ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅)OR⁶, -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 -CH=CH-COOR⁶;

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

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl

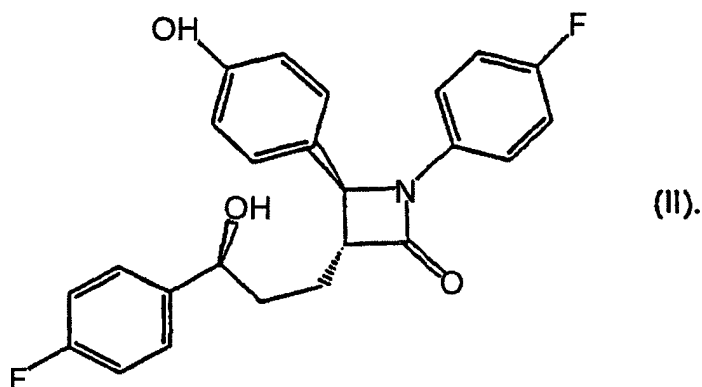
für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Verhinderung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Individuum keine Symptome der Alzheimer-Krankheit zeigt.

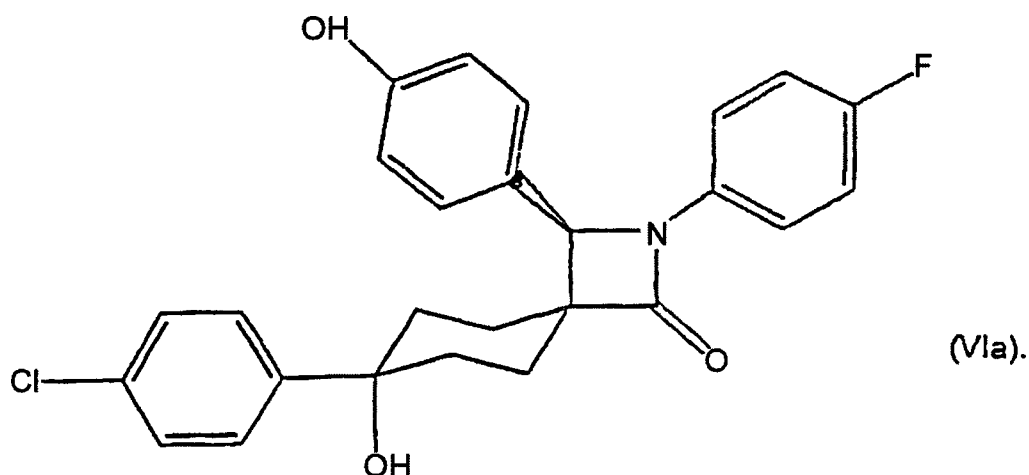
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Individuum Alzheimer-Krankheit hat.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Individuum eine familiäre Geschichte von Alzheimer-Krankheit oder Demenzerkrankung hat.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Individuum ein Mensch ist und Trisomy 21 (Down-Syndrom) hat.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Individuum ein Mensch ist.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, worin der Mensch eine oder mehrere Mutationen in den Genen trägt, die β -Amyloid-Vorläuferprotein, Presenilin-1 oder Presenilin-2 codieren.
8. Verwendung gemäß Anspruch 6, worin der Mensch das Apolipoprotein-E4-Gen trägt.
9. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Individuum einen erhöhten Spiegel von Amyloid β Peptid im Blutstrom und/oder dem Hirn hat.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9, worin das Individuum einen erhöhten Spiegel von Amyloid β 42 Peptid im Blutstrom und/oder dem Hirn hat.
11. Verwendung gemäß Anspruch 9, worin der Spiegel von Amyloid β (A β) Peptiden im Blutstrom zwischen 10 und 100% verringert ist von dem Spiegel von Amyloid- β -(A β)-Peptiden vor Verabreichung der Zusammensetzung.
12. Verwendung gemäß Anspruch 9, worin das Individuum einen Spiegel von Amyloid-A β -42-Peptid größer als 30 pM im Blutstrom hat.
13. Verwendung gemäß Anspruch 12, worin das Individuum einen Spiegel von Amyloid-A β -42-Peptid von größer als 40 pM im Blutstrom hat.
14. Verwendung gemäß Anspruch 12, worin das Individuum einen Spiegel von Amyloid-A β -42-Peptid im Bereich von 30 pM bis etwa 80 pM im Blutstrom hat.
15. Verwendung gemäß Anspruch 9, worin das Individuum einen Spiegel vom Amyloid-A β -40-Peptid von größer als 200 pM im Blutstrom hat.
16. Verwendung gemäß Anspruch 15, worin das Individuum einen Spiegel vom Amyloid-A β -40-Peptid von größer als 400 pM im Blutstrom hat.
17. Verwendung gemäß Anspruch 15, worin das Individuum einen Spiegel vom Amyloid-A β -40-Peptid im Bereich von 200 pM bis 800 pM im Blutstrom hat.
18. Verwendung gemäß Anspruch 9, worin das Individuum einen Spiegel vom Amyloid-A β -42-Peptid von mehr als 50 pmol/g nassem Hirngewebe hat.
19. Verwendung gemäß Anspruch 9, worin das Individuum einen Spiegel vom Amyloid-A β -40-Peptid von größer als 10 pmol/g nassem Hirngewebe hat.
20. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das Individuum einen erhöhten Blut-Cholesterinspiegel hat.
21. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der gesamte Serum-Cholesterinspiegel des Individuums zumindest 200 mg/dl ist.
22. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der Gesamt-LDL-Cholesterinspiegel des Individuums größer als 100 mg/dl ist.
23. Verwendung gemäß Anspruch 6, worin der Mensch älter als etwa 40 Jahre ist.
24. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin der Mensch älter als etwa 60 Jahre ist.
25. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung dargestellt wird durch die nachstehende Formel

(II):



26. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung dargestellt wird durch die nachstehende Formel (VIa):



27. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung dem Individuum in einer Menge zwischen 0,1 und 1.000 mg Verbindung pro Tag verabreicht wird.

28. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest einen Cholesterin-Biosynthese-Inhibitor umfasst.

29. Verwendung gemäß Anspruch 28, worin der zumindest eine Cholesterin-Biosynthese-Inhibitor zumindest einen HMG CoA-Reduktase-Inhibitor umfasst.

30. Verwendung gemäß Anspruch 29, worin der zumindest eine HMG CoA-Reduktase-Inhibitor ausgewählt ist aus Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin oder Mischungen davon.

31. Verwendung gemäß Anspruch 30, worin der zumindest eine HMG CoA-Reduktase-Inhibitor Simvastatin ist.

32. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest ein Fibrat (fibric acid)-Derivat umfasst.

33. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest ein Gallensäure-Sequestriermittel umfasst.

34. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren Nicotinsäure oder ein Derivat davon umfasst.

35. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest einen Acyl-CoA:Cholesterin-O-Acyltransferase-Inhibitor umfasst.

36. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren Probucol oder ein Derivat davon umfasst.

37. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest einen Aktivator von dem Rezeptor für niedrigdichtes Lipoprotein (low-density lipoprotein) umfasst.

38. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest eine Omega 3-Fettsäure umfasst.

39. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest eine natürliche wasserlösliche Faser umfasst.

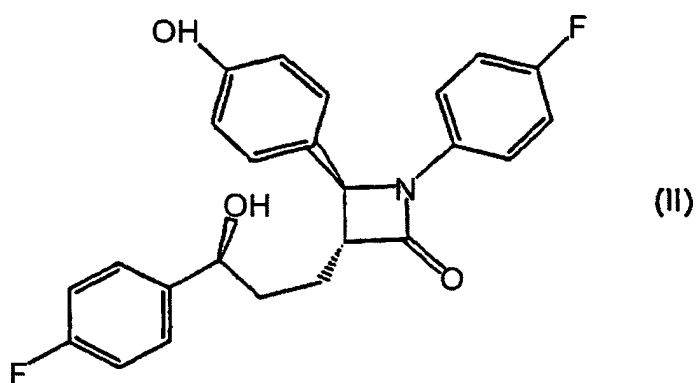
40. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des weiteren zumindest eine Verbindung, ausgewählt aus Pflanzensterolen, Pflanzenstanolen oder Fettsäureestern von Pflanzenstanolen umfasst.

41. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung weiter zumindest ein Antioxidans oder Vitamin umfasst.

42. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest einen Alzheimer-Wirkstoff, der sich von der Verbindung 2 oben unterscheidet, umfasst.

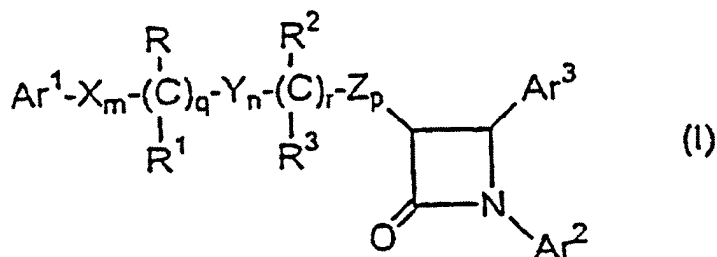
43. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Zusammensetzung des Weiteren zumindest einen Alzheimer-Wirkstoff, der sich von der obigen Verbindung 2 unterscheidet, umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cholinesteraseinhibitoren, muscarinische Rezeptor-Antagonisten, M2-muscarinischer Rezeptor-Antagonisten, Acetylcholin-Freisetzungssstimulatoren, Cholin-Aufnahmestimulatoren, Antagonisten des nicotinischen cholinergen Rezeptors, anti-A β -Impfungen, γ -Sekretaseinhibitoren, β -Sekretaseinhibitoren, Amyloidaggregationsinhibitoren, Amyloid-Vorläuferprotein-Antisens-Oligonukleotide, Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, menschliche Stammzellen, Gentherapie, nootrope Mittel, AMPA-Rezeptorliganden, Wachstumsfaktoren oder Wachstumsfaktor Rezeptoragonisten, anti-entzündliche Mittel, freie Radikalfänger/Antioxidantien, Superoxid-Dismutase-Stimulatoren, Calciumkanalblocker, Apoptoseinhibitoren, Caspaseinhibitoren, Monoaminoxidaseinhibitoren, Östrogene, NMDA-Rezeptor-Antagonisten, Jun N-terminale Kinase (JNK)-Inhibitoren, Kupfer/Zink-Chelatoren, 5-HT_{1a}-Rezeptor-Agonisten, NGF-Stimulatoren, neuroprotektive Mittel, H₃-Histaminrezeptor-Antagonisten, Calpaininhibitoren, Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren, Prolylendopeptidaseinhibitoren, Calciummodulatoren, Corticotropin-Freisetzungsfaktor-Antagonisten, Corticotropin-Freisetzungsfaktor-Bindungsproteininhibitor, GABA-Modulatoren, GABA-A-Rezeptor-Antagonisten, GABA-B-Rezeptor-Antagonisten, Neuroimmunophilinliganden, Sigma-Rezeptorliganden, Galanin-Rezeptorliganden, Imidazolin/ α -adrenergische Rezeptor-Antagonisten, vasoaktive intestinale Peptidrezeptor-Agonisten, Benzodiazepin inverse Agonisten, Cannabinoidrezeptor-Agonisten, Thyrotropin-Freisetzungshormonrezeptor-Agonisten, Proteinkinase C-Inhibitoren, 5-HT₃-Antagonisten, Prostaglandinrezeptor-Antagonisten, Topoisomerase II-Inhibitoren, Steroidrezeptor-Agonisten, Corticosteroidrezeptor-Antagonisten, Stickstoffmonoxidmodulatoren, RAGE-Inhibitoren, Dopaminrezeptor-Antagonisten und Kombinationen davon.

44. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung, dargestellt durch die untenstehende Formel (II):



für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

45. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung, dargestellt durch die Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Aryl und R⁴-substituier-tem Aryl;

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

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

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

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig voneinander ausgewählt aus 0, 1, 2, 3 oder 4; vorausgesetzt, dass zumindest ei-nes von q und r 1 ist und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 und r 1 ist, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R⁴ ist 1-5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -(O(CH₂)₁₋₅)OR⁶, -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 Halogen;

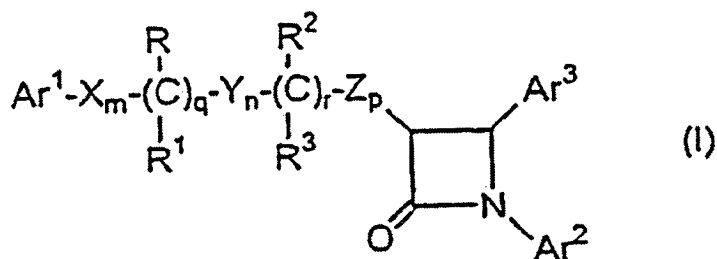
R⁵ ist 1-5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -(O(CH₂)₁₋₅)OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶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

R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Nieder-alkyl, Aryl und Aryl-substituiertes Niederalkyl und

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Herstellung oder des Spiegels von zumindest ei-nem Amyloid-β-Peptid in dem Individuum.

46. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung, dargestellt durch die Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Aryl und R⁴-substituier-tem Aryl;

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

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

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

q ist 0 oder 1;

r ist 0 oder 1;

m, n und p sind unabhängig voneinander ausgewählt aus 0, 1, 2, 3 oder 4; vorausgesetzt, dass zumindest eines von q und r 1 ist und die Summe von m, n, p, q und r 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 und r 1 ist, die Summe von m, q und n 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R⁴ ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, 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 Halogen;

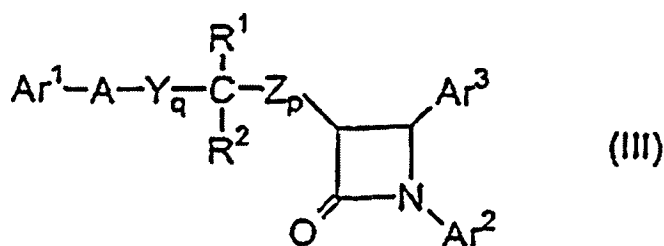
R⁵ ist 1–5 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(Niederalkylen)COOR⁶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

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

R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums.

47. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung, dargestellt durch die Formel (III):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei in der obenstehenden Formel (III)

Ar¹ R³-substituiertes Aryl ist;

Ar² R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

A ausgewählt ist aus -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

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

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

R¹ und R² zusammen =O sind;

q ist 1, 2 oder 3;

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

R⁵ 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, 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, -NR⁶SO₂-Niederalkyl, -NR⁶SO₂-Aryl, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-Alkyl, S(O)₀₋₂-Aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, o-Halogeno, m-Halogeno, o-Niederalkyl, m-Niederalkyl, -(Niederalkylen)-COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

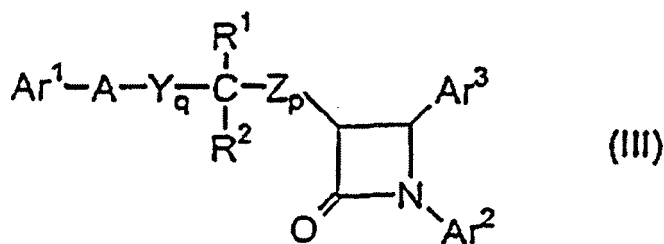
R³ und R⁴ unabhängig voneinander 1–3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R⁵, Wasserstoff, p-Niederalkyl, Aryl, -NO₂, -CF₃ und p-Halogeno;

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

R⁹ Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl ist,

für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung und Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

48. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung, dargestellt durch Formel (III):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei in der obenstehenden Formel (III)

Ar¹ R³-substituiertes Aryl ist;

Ar² R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

A ausgewählt ist aus -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

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

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

R¹ und R² zusammen =O sind;

q ist 1, 2 oder 3;

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

R⁵ 1-3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, 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)₁-₁₀CONR⁶R⁷, o-Halogeno, m-Halogeno, o-Niederalkyl, m-Niederalkyl, -(Niederalkylen)-COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

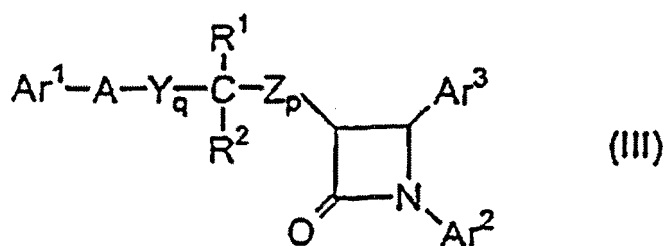
R³ und R⁴ unabhängig voneinander 1-3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R⁵, Wasserstoff, p-Niederalkyl, Aryl, -NO₂, -CF₃ und p-Halogeno;

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

R⁹ Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl ist,

zur Herstellung eines Medikaments zur Regulatierung der Produktion oder des Spiegels von zumindest einem Amyloid-β-Peptid in dem Individuum.

49. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung, dargestellt durch Formel (III):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei in der obenstehenden Formel (III)

Ar¹ R³-substituiertes Aryl ist;

Ar² R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

A ausgewählt ist aus -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-;

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

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

R¹ und R² zusammen =O sind;

q ist 1, 2 oder 3;

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

R⁵ 1-3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, 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)₁-₁₀CONR⁶R⁷, o-Halogeno, m-Halogeno, o-Niederalkyl, m-Niederalkyl, -(Niederalkylen)-COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

kyl)-COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

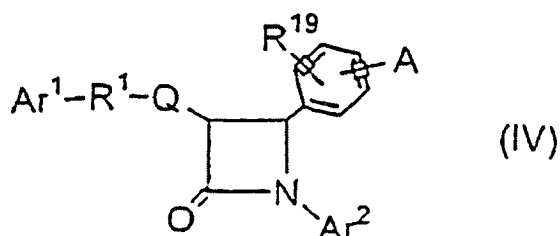
R³ und R⁴ unabhängig voneinander 1–3 Substituenten unabhängig voneinander, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R⁵, Wasserstoff, p-Niederalkyl, Aryl, -NO₂, -CF₃ und p-Halogeno;

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

R⁹ Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl ist,

zur Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums.

50. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung, dargestellt durch Formel (IV):



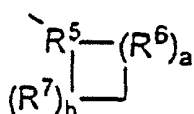
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin in der obenstehenden Formel (IV):

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

Ar¹ Aryl oder R³-substituiertes Aryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Q eine Bindung ist oder mit dem Ring-Kohlenstoffatom an Position 3 von Azetidinon die Spirogruppe



bildet; und

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

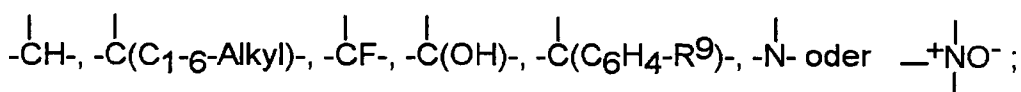
-(CH₂)_q-, worin q 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann;

-(CH₂)_e-G-(CH₂)_r-, worin G -O-, -C(O)-, Phenylen, -NR⁸- oder -S(O)₀₋₂- ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

-(C₂-C₆-Alkenylen)-; und

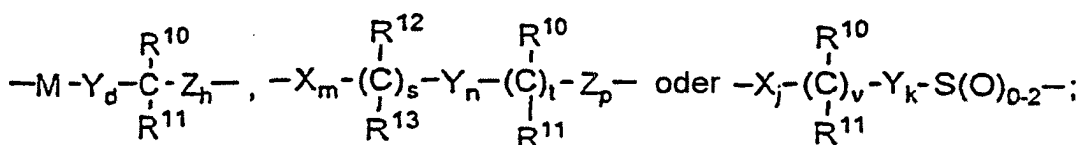
-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, worin v C₃-C₆-Cycloalkylen ist, f 1–5 und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R⁵ ausgewählt ist aus:



R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(Di-(C₁-C₆-alkyl))-; -CH=CH- und -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- oder R⁵ zusammen mit einem benachbarten R⁶ oder R⁵ gemeinsam mit einem benachbarten R⁷ eine -CH=CH- oder -CH=C(C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe bilden;

a und b unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 sind, vorausgesetzt, dass nicht beide null sind; vorausgesetzt, dass wenn R⁶ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R⁷ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R⁶-Reste gleich oder verschieden sein können und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R⁷-Reste gleich oder verschieden sein können; und wenn Q eine Bindung ist, kann R¹ auch ausgewählt werden aus:



worin M -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ist;

X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})-$ und $-\text{C}(\text{Di}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl})-$;

R^{10} und R^{12} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ und $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^{11} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ und Aryl; oder R^{10} und R^{11} zusammen $=\text{O}$ sind, oder R^{12} und R^{13} zusammen $=\text{O}$ sind;

d ist 1, 2 oder 3;

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

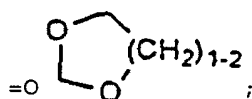
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p unabhängig voneinander 0–4 sind; vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn p 0 und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1;

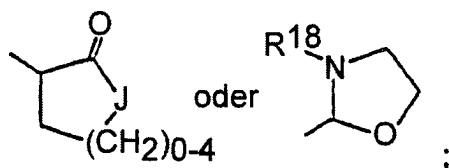
j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt, dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

R^2 1–3 Substituenten auf den Ring-Kohlenstoffatomen ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{-Alkynyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkenyl}$, R^{17} -substituiertes Aryl, R^{17} -substituiertes Benzyl, R^{17} -substituiertes Benzyloxy, R^{17} -substituiertes Aryloxy, Halogeno, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})-$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$, OH , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{COR}^{14}$, Hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, NO_2 , $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ und $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})\text{COOR}^{14}$; wenn R^2 ein Substituent auf einem Heterocycloalkylring ist, ist R^2

wie definiert oder ist



und wenn R^2 ein Substituent auf einem substituierbaren Ring-Stickstoff ist, ist er Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, Aryl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkoxy}$, Aryloxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkylcarbonyl}$, Arylcarbonyl, Hydroxy, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CONR}^{18}\text{R}^{18}$



worin J $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^{18}-$ oder $-\text{CH}_2-$ ist;

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{NR}^{15}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{COOR}^{14}$, $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{16}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl})\text{-COOR}^{14}$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{-COOR}^{14}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ und Halogen;

R^8 ist Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, Aryl $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ oder $-\text{COOR}^{14}$;

R^9 und R^{17} sind unabhängig voneinander 1–3 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkoxy}$, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, OH und Halogeno;

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, Aryl und Aryl-substituiertem $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$;

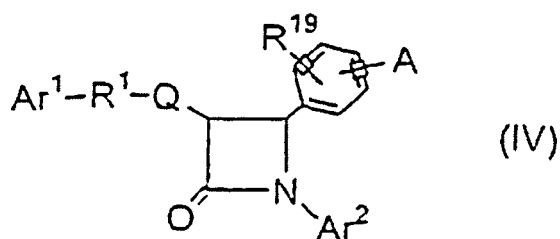
R^{16} $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, Aryl oder R^{17} -substituiertes Aryl;

R^{18} ist H oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$; und

R^{19} ist H, $-\text{OH}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkoxy}$,

für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

51. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (IV):

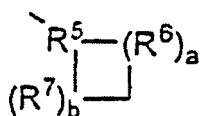


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin in der obenstehenden Formel (IV):
A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus R²-substituiertem Heterocycloalkyl, R²-substituiertem Heteroaryl, R²-substituiertem benzofusioniertem Heterocycloalkyl und R²-substituiertem benzofusioniertem Heteroaryl;

Ar¹ Aryl oder R³-substituiertes Aryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Q eine Bindung ist oder mit dem Ring-Kohlenstoffatom an Position 3 von Azetidinon die Spirogruppe



bildet; und

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

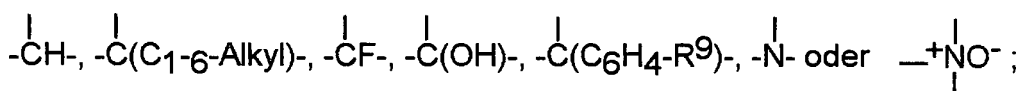
-(CH₂)ₑ-, worin e 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiroring bildet, e auch 0 oder 1 sein kann;

-(CH₂)ₑ-G-(CH₂)ᵣ-, worin G -O-, -C(O)-, Phenylen, -NR⁸- oder -S(O)₀-₂- ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

-(C₂-C₆-Alkenylen)-; und

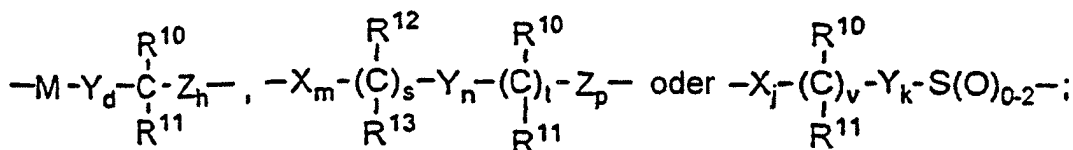
-(CH₂)ᶠ-V-(CH₂)ᵍ-, worin V C₃-C₆-Cycloalkylen ist, f 1–5 und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R⁵ ausgewählt ist aus:



R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(Di-(C₁-C₆)-alkyl); -CH=CH- und -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- oder R⁵ zusammen mit einem benachbarten R⁶ oder R⁵ gemeinsam mit einem benachbarten R⁷ eine -CH=CH- oder -CH=C(C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe bilden;

a und b unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 sind, vorausgesetzt, dass nicht beide null sind; vorausgesetzt, dass wenn R⁶ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R⁷ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R⁶-Reste gleich oder verschieden sein können und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R⁷-Reste gleich oder verschieden sein können; und wenn Q eine Bindung ist, kann R¹ auch ausgewählt werden aus:



worin M -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ist;

X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

-CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)- und -C(Di-(C₁-C₆)-alkyl);

R¹⁰ und R¹² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ und -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ und R¹³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl und Aryl; oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen =O sind, oder R¹² und R¹³ zusammen =O sind;

d ist 1, 2 oder 3;

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

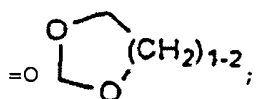
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p unabhängig voneinander 0–4 sind; vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn p 0 und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1;

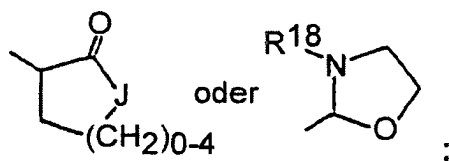
j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt, dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

R² 1–3 Substituenten auf den Ring-Kohlenstoffatomen ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁–C₁₀)-Alkyl, (C₂–C₁₀)-Alkenyl, (C₂–C₁₀)-Alkynyl, (C₃–C₆)-Cycloalkyl, (C₃–C₆)-Cycloalkenyl, R¹⁷-substituiertes Aryl, R¹⁷-substituiertes Benzyl, R¹⁷-substituiertes Benzyloxy, R¹⁷-substituiertes Aryloxy, Halogeno, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵-(C₁–C₆-Alkyl)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁–C₆)-Alkyl-, -NHC(O)R¹⁶, OH, C₁–C₆-Alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, Hydroxy(C₁–C₆)-alkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy(C₁–C₆)-alkyl, NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ und -(C₁–C₆-Alkyl)-COOR¹⁴; wenn R² ein Substituent auf einem Heterocycloalkylring ist, ist R²

wie definiert oder ist



und wenn R² ein Substituent auf einem substituierbaren Ring-Stickstoff ist, ist er Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, Aryl, (C₁–C₆)-Alkoxy, Aryloxy, (C₁–C₆)-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



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

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C₁–C₆)-Alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -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–C₆)-Alkyl)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen;

R⁸ ist Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, Aryl(C₁–C₆)-alkyl, -C(O)R¹⁴ oder -COOR¹⁴;

R⁹ und R¹⁷ sind unabhängig voneinander 1–3 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵ OH und Halogeno;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁–C₆)-Alkyl;

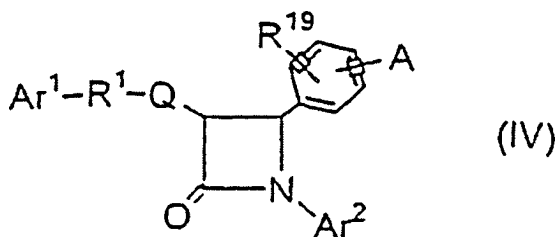
R¹⁶ (C₁–C₆)-Alkyl, Aryl oder R¹⁷-substituiertes Aryl;

R¹⁸ ist H oder (C₁–C₆)-Alkyl; und

R¹⁹ ist H, -OH oder (C₁–C₆)-Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Produktion oder des Spiegels von zumindest einem Amyloid-β-Peptid in dem Individuum.

52. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (IV):



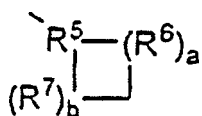
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin in der obenstehenden Formel (IV):

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

Ar¹ Aryl oder R³-substituiertes Aryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Q eine Bindung ist oder mit dem Ring-Kohlenstoffatom an Position 3 von Azetidinon die Spirogruppe



bildet; und

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

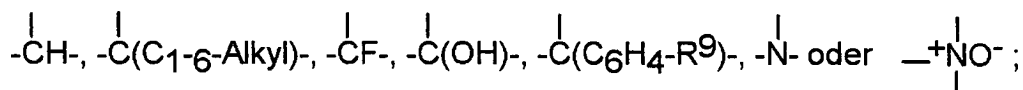
-(CH₂)_q-, worin q 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiroring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann;

-(CH₂)_e-G-(CH₂)_r-, worin G -O-, -C(O)-, Phenylen, -NR⁸- oder -S(O)₀₋₂- ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

-(C₂-C₆-Alkenylen)-; und

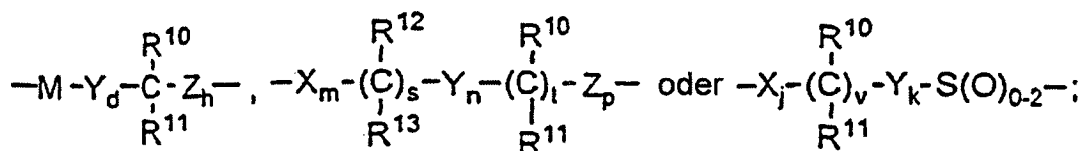
-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, worin V C₃-C₆-Cycloalkylen ist, f 1–5 und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R⁵ ausgewählt ist aus:



R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(Di-(C₁-C₆-alkyl))-; -CH=CH- und -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- oder R⁵ zusammen mit einem benachbarten R⁶ oder R⁵ gemeinsam mit einem benachbarten R⁷ eine -CH=CH- oder -CH=C(C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe bilden;

a und b unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 sind, vorausgesetzt, dass nicht beide null sind; vorausgesetzt, dass wenn R⁶ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R⁷ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R⁶-Reste gleich oder verschieden sein können und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R⁷-Reste gleich oder verschieden sein können; und wenn Q eine Bindung ist, kann R¹ auch ausgewählt werden aus:



worin M -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ist;

X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

-CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)- und -C(Di-(C₁-C₆-alkyl))-;

R¹⁰ und R¹² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ und -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ und R¹³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl und Aryl; oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen =O sind, oder R¹² und R¹³ zusammen =O sind;

d ist 1, 2 oder 3;

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

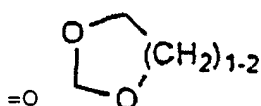
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p unabhängig voneinander 0–4 sind; vorausgesetzt, dass zumindest eine von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn p 0 und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1;

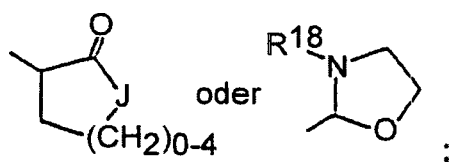
j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt, dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

R² 1–3 Substituenten auf den Ring-Kohlenstoffatomen ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, R¹⁷-substituiertes Aryl, R¹⁷-substituiertes Benzyl, R¹⁷-substituiertes Benzyloxy, R¹⁷-substituiertes Aryloxy, Halogeno, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵-(C₁-C₆-Alkylen)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁-C₆-Alkylen)-, -NHC(O)R¹⁶, OH, C₁-C₆-Alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, Hydroxy(C₁-C₆-alkyl), (C₁-C₆)-Alkoxy(C₁-C₆-alkyl), NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ und -(C₁-C₆-Alkylen)COOR¹⁴; wenn R² ein Substituent auf einem Heterocycloalkylring ist, ist R²

wie definiert oder ist



und wenn R² ein Substituent auf einem substituierbaren Ring-Stickstoff ist, ist er Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Aryloxy, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



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

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C₁-C₆)Alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -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-C₆)Alkyl)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen;

R⁸ ist Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁴ oder -COOR¹⁴;

R⁹ und R¹⁷ sind unabhängig voneinander 1–3 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, OH und Halogeno;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)Alkyl;

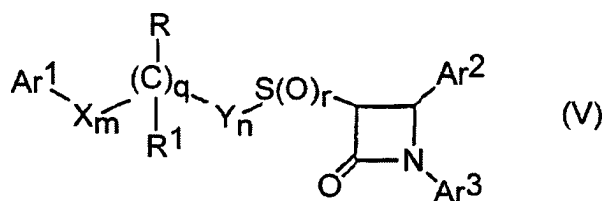
R¹⁶ (C₁-C₆)Alkyl, Aryl oder R¹⁷-substituiertes Aryl;

R¹⁸ ist H oder (C₁-C₆)Alkyl; und

R¹⁹ ist H, -OH oder (C₁-C₆)Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums.

53. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (V):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin in der obigen Formel (V):

Ar¹ Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

R ist OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ ist H, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R¹ zusammen sind =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

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

R⁴ sind 1–5. Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -(Niederalkyl)COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂, Halogen, -(Niederalkyl)COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

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

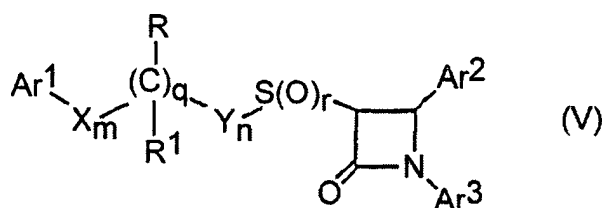
R⁹ ist Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertes Niederalkyl; und

R¹⁰ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen

für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung der Symptome der

Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

54. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (V):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin in der obigen Formel (V):

Ar¹ Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

R ist OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ ist H, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R¹ zusammen sind =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

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

R⁴ ist 1-5 Substituenten unabhängig voneinander, ausgewählt aus der Gruppe, 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 -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ sind 1-5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂, Halogen, -(Niederalkylen)COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

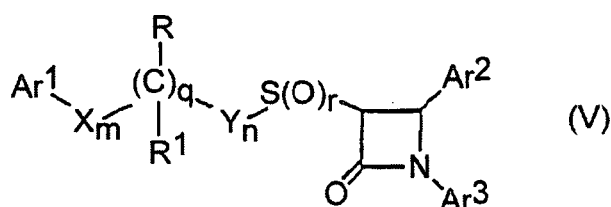
R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -H, Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertem Niederalkyl;

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

R¹⁰ sind 1-5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Produktion oder des Spiegels von zumindest einem Amyloid-β-Peptid in dem Individuum.

55. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (V):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin in der obigen Formel (V):

Ar¹ Aryl, R¹⁰-substituiertes Aryl oder Heteroaryl ist;

Ar² Aryl oder R⁴-substituiertes Aryl ist;

Ar³ Aryl oder R⁵-substituiertes Aryl ist;

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

R ist OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ oder -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ ist H, Niederalkyl oder Aryl; oder R und R⁶ zusammen sind =O;

q ist 0 oder 1;

r ist 0, 1 oder 2;

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

R⁴ ist 1–5 Substituenten unabhängig voneinander, ausgewählt aus der Gruppe, 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 -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂, Halogen, -(Niederalkylen)COOR⁶ und -CH=CH-COOR⁶;

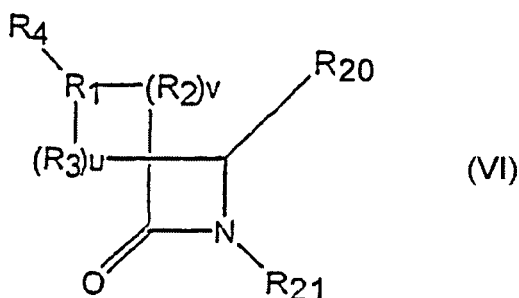
R⁶, R⁷ und R⁸ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -H, Niederalkyl, Aryl oder Aryl-substituiertem Niederalkyl;

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

R¹⁰ sind 1–5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe 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, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen

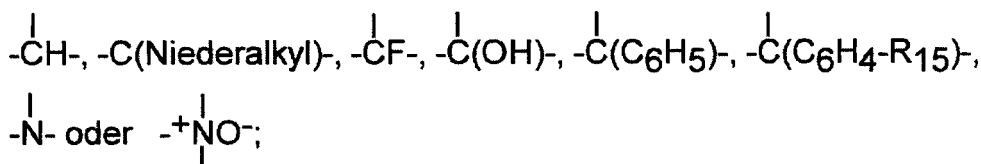
für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums.

56. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VI):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin:

R₁ ist



R₂ und R₃ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und -C(Di-Niederalkyl)-, -CH=CH- und -C(Niederalkyl)=CH-; oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₂, oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₃ ein -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe bilden;

u und v sind unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0; vorausgesetzt, dass wenn R₂ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R₃ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn v 2 oder 3 ist, die R₂s gleich oder unterschiedlich sein können; und vorausgesetzt dass wenn u 2 oder 3 ist, die R₂s gleich oder unterschiedlich sein können;

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-, wobei Z -O-, -C(O)-, Phenyl-, -N(R₈)- oder S(O)₀₋₂- ist, e ist 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 und r 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist, vorausgesetzt dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

B-(C₂-C₆-Alkenylen)-;

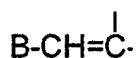
B-(C₄-C₆-Alkadienylen)-;

B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆-Alkenylen)-, wobei Z wie oben definiert ist, und wobei t 0, 1, 2 oder 3 ist, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5, oder 6 ist;

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wobei v C₃-C₆-Cycloalkylen ist, f 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

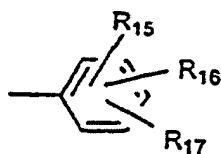
B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆-Alkenylen)- oder

$B(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-V-(CH_2)_t$, wobei V und t wie oben definiert sind, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;
 $B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d$, wobei Z und V wie oben definiert sind und a, b und d unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, vorausgesetzt, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; oder
 $T-(CH_2)_s$, wobei T Cycloalkyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen ist und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist, oder
 R_1 und R_4 zusammen die Gruppe

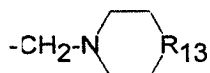


bilden;

B ist ausgewählt aus Indanyl, Indenyl, Naphtyl, Tetrahydronaphtyl, Heteroaryl oder W-substituiertem Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und Furanyl, und bei N-enthaltenden Heteroarylen die N-Oxide davon, oder



W sind 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxy-carbonylalkoxy, (Niederalkoxyimino)-niederalkyl, Niederalkandioyl, Niederalkylniederalkandioyl, Allyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, Benzyl, R_7 -Benzyl, Benzyloxy, R_7 -Benzyloxy, Phenoxy, R_7 -Phenoxy, Dioxolanyl, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylen-, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylenoxy-, OH, Halogeno, $-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2-$, $S(O)_{0.2}R_8$, tert-Butyldimethyl-silyloxymethyl, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-CH=CHC(O)R_{12}$, $-Niederalkylen-C(O)R_{12}$, $R_{10}C(O)(Niederalkylenyloxy)-$, $N(R_8)(R_9)C(O)(Niederalkylenoxy)-$ und



zur Substitution von Ring-Kohlenstoffatomen, und die Substituenten auf den substituierten Heteroaryl Ring Stickstoffatomen, falls vorhanden, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, OH, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylen-, $N(R_8)(R_9)$ -Niederalkylenyloxy-, $-S(O)_2NH_2$ und 2-(Trimethylsilyl)-Ethoxymethyl;

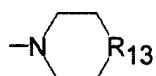
R_7 sind 1–3 Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH und Halogeno;

R_8 und R_9 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H oder Niederalkyl,

R_{10} ist ausgewählt aus Niederalkyl, Phenyl, R_7 -Phenyl, Benzyl oder R_7 -Benzyl;

R_{11} ist ausgewählt aus OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, R_7 -Phenyl oder R_7 -Benzyl;

R_{12} ist ausgewählt aus H, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,



$-N(R_8)(R_9)$, Niederalkyl, Phenyl oder R_7 -Phenyl; R_{13} ist ausgewählt aus $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(Niederalkyl)-$ oder $-NC(O)R_{19}$;

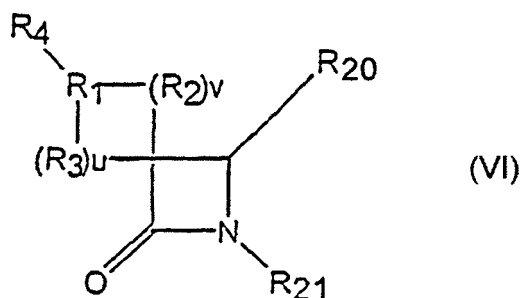
R_{15} , R_{16} und R_{17} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und den für W definierten Gruppen; oder R_{15} ist H und R_{16} und R_{17} , zusammen mit benachbarten Kohlenstoffatomen mit welchen sie verbunden sind, bilden einen Dioxolanyling;

R_{19} ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl; und

R_{20} und R_{21} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphtyl, W-substituiertem Naphtyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphtyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, Benzofusioniertem Heteroaryl, W-substituiertes Benzofusioniertem Heteroaryl und Cyclopropyl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,

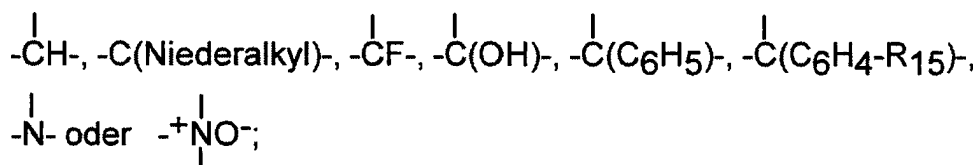
für die Herstellung eines Medikaments für die Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

57. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VI):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin:

R₁ ist



R₂ und R₃ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und -C(Di-Niederalkyl)-, -CH=CH- und -C(Niederalkyl)=CH-; oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₂, oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₃ ein -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe bilden; u und v sind unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0; vorausgesetzt, dass wenn R₂ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R₃ -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn v 2 oder 3 ist, die R₂s gleich oder unterschiedlich sein können; und vorausgesetzt dass wenn u 2 oder 3 ist, die R₂s gleich oder unterschiedlich sein können;

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-, wobei Z -O-, -C(O)-, Phenylen, -N(R₈)- oder -S(O)₀₋₂- ist, e ist 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 und r 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist, vorausgesetzt dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

B-(C₂-C₆-Alkenylen)-;

B-(C₄-C₆-Alkadienylen)-;

B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆-Alkenylen)-, wobei Z wie oben definiert ist, und wobei t 0, 1, 2 oder 3 ist, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5, oder 6 ist;

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wobei V C₃-C₆-Cycloalkylen ist, f 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

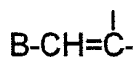
B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆-Alkenylen)- oder

B-(C₂-C₆-Alkenylen)-V-(CH₂)_t-, wobei V und t wie oben definiert sind, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-, wobei Z und V wie oben definiert sind und a, b und d unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, vorausgesetzt, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; oder

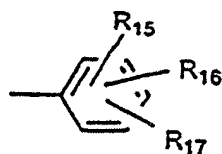
T-(CH₂)_s-, wobei T Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen ist und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist oder

R₁ und R₄ zusammen die Gruppe



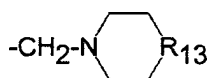
bilden;

B ist ausgewählt aus Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Heteroaryl oder W-substituiertem Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und Furanyl, und bei N-enthaltenden Heteroarylen die N-Oxide davon, oder



W sind 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkoxyalkoxy, (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, Halogeno, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂-, S(O)₀₋₂R₈, tert-Butyldimethyl-silyloxymethyl, -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



zur Substitution von Ring-Kohlenstoffatomen, und die Substituenten auf den substituierten Heteroaryl Ring Stickstoffatomen, falls vorhanden, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -C(O)OR₁₀-, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-Niederalkylen-, N(R₈)(R₉)-Niederalkylenoxy-, -S(O)₂NH₂ und 2-(Trimethylsilyl)-Etoxymethyl;

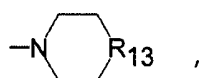
R₇ sind 1–3 Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH und Halogeno;

R₈ und R₉ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H oder Niederalkyl,

R₁₇ ist ausgewählt aus Niederalkyl, Phenyl, R₇-Phenyl, Benzyl oder R₇-Benzyl;

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

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



-N(R₈)(R₉), Niederalkyl, Phenyl oder R₇-Phenyl; R₁₃ ist ausgewählt aus -O-, -CH₂-, -NH-, -N(Niederalkyl)- oder -NC(O)R₁₉;

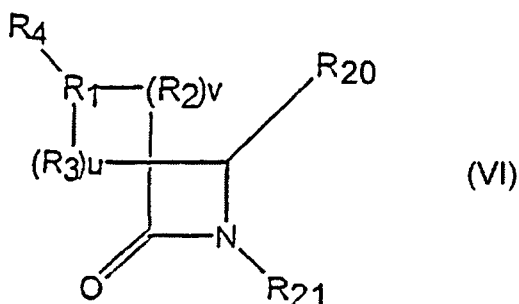
R₁₅, R₁₆ und R₁₇ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und den für W definierten Gruppen; oder R₁₅ ist H und R₁₆ und R₁₇, zusammen mit benachbarten Kohlenstoffatomen mit welchen sie verbunden sind, bilden einen Dioxolanyling;

R₁₉ ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl; und

R₂₀ und R₂₁ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphtyl, W-substituiertem Naphtyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphtyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, Benzofusioniertem Heteroaryl, W-substituiertem Benzofusioniertem Heteroaryl und Cyclopropyl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,

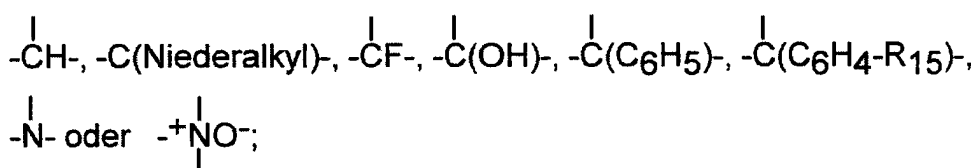
für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Produktion oder des Spiegels von zumindest einem Amyloid-β-Peptid in dem Individuum.

58. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VI):



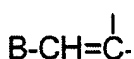
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin:

R₁ ist



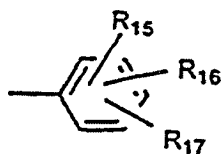
R₂ und R₃ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(Niederalkyl)- und -C(Di-Niederalkyl)-, -CH=CH- und -C(Niederalkyl)=CH-; oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₂, oder R₁ zusammen mit einem benachbarten R₃ ein -CH=CH- oder eine -CH=C(Niederalkyl)-Gruppe bilden; u und v sind unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0; vorausgesetzt, dass

wenn R_2 -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, v 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn R_3 -CH=CH- oder -C(Niederalkyl)=CH- ist, u 1 ist; vorausgesetzt, dass wenn v 2 oder 3 ist, die R_2 s gleich oder unterschiedlich sein können; und vorausgesetzt dass wenn u 2 oder 3 ist, die R_2 s gleich oder unterschiedlich sein können;
 R_4 ist ausgewählt aus $B-(CH_2)_mC(O)-$, worin m 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist;
 $B-(CH_2)_q-$, worin q 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;
 $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, wobei Z -O-, -C(O)-, Phenyl-, -N(R_8)- oder S(O)₀₋₂- ist, e ist 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 und r 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist, vorausgesetzt dass die Summe von e und r 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;
 $B-(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-$;
 $B-(C_4-C_6\text{-Alkadienylen})-$;
 $B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-$, wobei Z wie oben definiert ist, und wobei t 0, 1, 2 oder 3 ist, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5, oder 6 ist;
 $B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wobei V C_3-C_6 -Cycloalkylen ist, f 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und g 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;
 $B-(CH_2)_t-V(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-$ oder
 $B(C_2-C_6\text{-Alkenylen})-V-(CH_2)_t-$, wobei V und t wie oben definiert sind, vorausgesetzt dass die Summe von t und der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Alkenylenkette 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;
 $B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wobei Z und V wie oben definiert sind und a, b und d unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, vorausgesetzt, dass die Summe von a, b und d 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist; oder
 $T-(CH_2)_s-$, wobei T Cycloalkyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen ist und s 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist, oder
 R_1 und R_4 zusammen die Gruppe

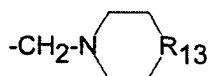


bilden;

B ist ausgewählt aus Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphtyl, Heteroaryl oder W-substituiertem Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl und Furanyl, und bei N-enthaltenden Heteroarylen die N-Oxide davon, oder



W sind 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkoxyalkoxy, (Niederalkoxyimino)-niederalkyl, Niederalkandioyl, Niederalkylniederalkandioyl, Allyloxy, -CF₃, -OCF₃, Benzyl, R_7 -Benzyl, Benzyloxy, R_7 -Benzyloxy, Phenoxy, R_7 -Phenoxy, Dioxolanyl, NO₂, -N(R_8)(R_9), N(R_8)(R_9)-Niederalkylen-, N(R_8)(R_9)-Niederalkylenoxy-, OH, Halogeno, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂-, S(O)₀₋₂R₈, tert-Butyldimethyl-silyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R_8)(R_9), -CH=CHC(O)R₁₂, -Niederalkylen-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(Niederalkylenyloxy)-, N(R_8)(R_9)C(O)(Niederalkylenoxy)- und



zur Substitution von Ring-Kohlenstoffatomen, und die Substituenten auf den substituierten Heteroaryl Ring Stickstoffatomen, falls vorhanden, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R_8)(R_9)-Niederalkylen-, N(R_8)(R_9)-Niederalkylenyloxy-, -S(O)₂NH₂ und 2-(Trimethylsilyl)-Etoxymethyl;

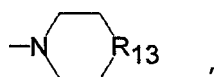
R_7 sind 1–3 Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, -COOH, NO₂, -N(R_8)(R_9), OH und Halogeno;

R_8 und R_9 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H oder Niederalkyl;

R_{10} ist ausgewählt aus Niederalkyl, Phenyl, R_7 -Phenyl, Benzyl oder R_7 -Benzyl;

R_{11} ist ausgewählt aus OH, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, R_7 -Phenyl oder R_7 -Benzyl;

R_{12} ist ausgewählt aus H, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy,



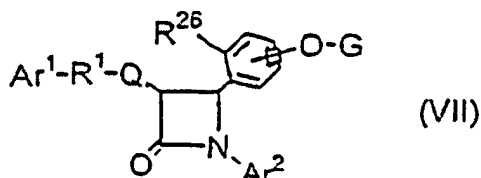
-N(R_8)(R_9), Niederalkyl, Phenyl oder R_7 -Phenyl; R_{13} ist ausgewählt aus -O-, -CH₂-, -NH-, -N(Niederalkyl)- oder -NC(O)R₁₉;

R_{15} , R_{16} und R_{17} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und den für W definierten Gruppen; oder R_{15} ist H und R_{16} und R_{17} , zusammen mit benachbarten Kohlenstoffatomen mit welchen sie verbunden sind, bilden einen Dioxolanyling;

R_{19} ist H, Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl; und

R_{20} und R_{21} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, W-substituiertem Phenyl, Naphtyl, W-substituiertem Naphtyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphtyl, Benzodioxolyl, Heteroaryl, W-substituiertem Heteroaryl, Benzofusioniertem Heteroaryl, W-substituiertem Benzofusioniertem Heteroaryl und Cyclopropyl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums.

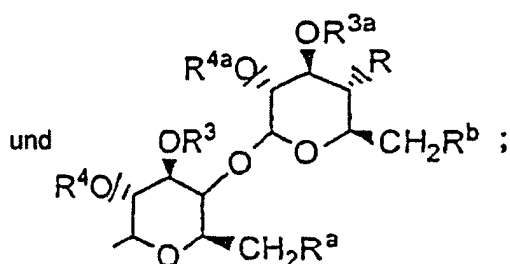
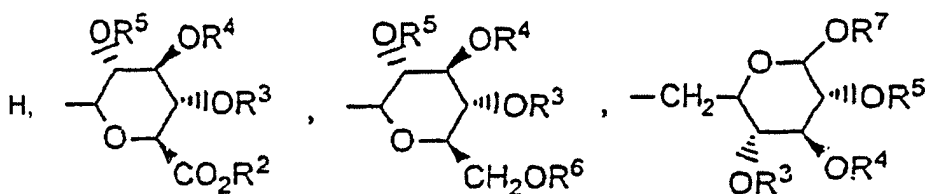
59. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VII):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin, in der obigen Formel (VII):

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

G und G^1 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus



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

R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, $-NH_2$, Azid, (C_1-C_6) Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder $-W-R^{30}$;

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

R^2 und R^6 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) Alkyl, Aryl, und Aryl (C_1-C_6) Alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) Alkyl, Aryl (C_1-C_6) Alkyl, $-C(O)(C_1-C_6)$ Alkyl und $-C(O)$ Aryl;

R^{30} ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^{32} -substituiertem T, R^{32} -substituiertem $-T-(C_1-C_6)$ Alkyl, R^{32} -substituiertem $-(C_2-C_4)$ Alkenyl, R^{32} -substituiertem $-(C_1-C_6)$ Alkyl, R^{32} -substituiertem $-(C_3-C_7)$ Cycloalkyl und R^{32} -substituiertem $-(C_3-C_7)$ Cycloalkyl (C_1-C_6) Alkyl;

R^{31} ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C_1-C_4) Alkyl;

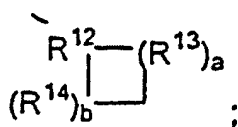
T ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Pyridyl;

R^{32} ist unabhängig ausgewählt aus 1-3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C_1-C_4) Alkyl, -OH, Phenoxy, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C_1-C_4) Alkylsulfanyl, (C_1-C_4) Alkylsulfanyl, (C_1-C_4) Alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ Alkyl, $-C(O)-N((C_1-C_4)Alkyl)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ Alkyl, $-C(O)-(C_1-C_4)$ Alkoxy und Pyrrolidinylcarbonyl; 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-Methyl-piperazinyl-, Indolyl- oder Morpholylgruppe oder eine (C_1-C_4) Alkoxy-carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolyl- oder Morpholylgruppe

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

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

Q ist eine Bindung oder, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, bildet die Spiro Gruppe



und

R^1 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

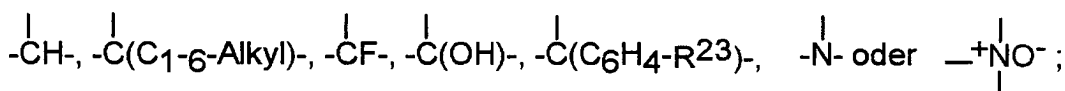
$-(CH_2)_q-$, worin q 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiro Ring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r$, wobei E -O-, -C(O)-, Phenylen, -NR²²- oder -S(O)₀₋₂- ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

$-(C_2-C_6)$ Alkenylen; und

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wobei V C₃-C₆ Cycloalkylen ist, f 1–5 ist und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R^{12} ist



R^{13} und R^{14} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6-Alkyl)-$, $-C(Di-(C_1-C_6-Alkyl))-$, $-CH=CH-$ und

$-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$; oder R^{12} zusammen mit einem benachbarten R^{13} oder R^{12} zusammen mit einem benachbarten R^{14} bilden eine $-CH=CH-$ oder eine $-CH=C(C_1-C_6-Alkyl)-$ Gruppe;

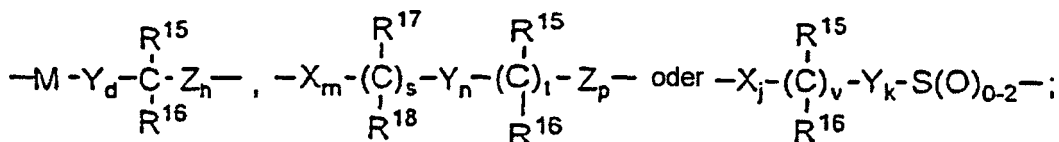
a und b sind unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0;

vorausgesetzt, dass wenn R^{13} $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, a 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn R^{14} $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, b 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R^{13} gleich oder verschieden sein können, und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die 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 voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6-Alkyl)-$ und $-C(di-(C_1-C_6-Alkyl))-$;

R^{10} und R^{11} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(C_1-C_6) Alkyl, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6-Alkyl)-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und Halogen;

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

R^{16} und R^{18} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) -Alkyl und Aryl; oder R^{15} und R^{16} zusammen sind =O, oder R^{17} und R^{18} zusammen sind =O;

d ist 1, 2 oder 3;

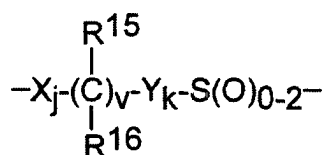
h ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig voneinander 0–4; vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist; vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1;

j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt, dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

und wenn Q eine Bindung ist und R^1



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

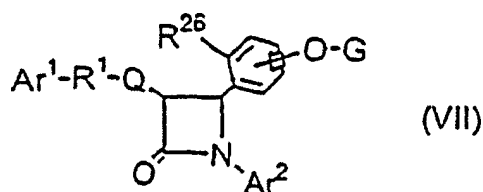
R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl;

R²¹ ist (C₁-C₆)Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1-3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)-Alkoxy, für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

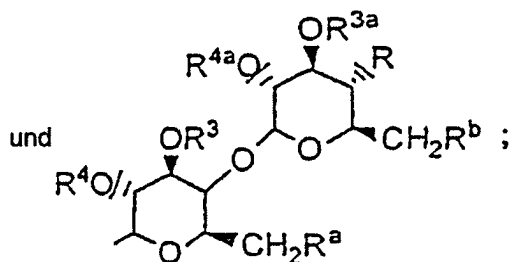
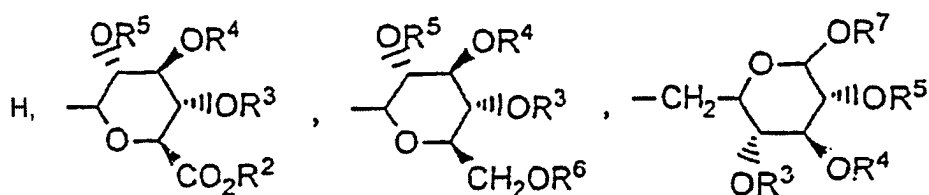
60. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VII):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin, in der obigen Formel (VII),

R²⁶ H oder OG¹ ist;

G und G¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus



vorausgesetzt, dass, wenn R²⁶ H oder OH ist, G nicht H ist;

R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azid, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)-Alkoxy oder -W-R³⁰;

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

R² und R⁶ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl, und Aryl(C₁-C₆)Alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)(C₁-C₆)Alkyl und -C(O)Aryl;

R³⁰ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem -T-(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₂-C₄)Alkenyl, R³²-substituiertem -(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem (C₃-C₇)Cycloalkyl und R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₆)Alkyl;

R³¹ ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C₁-C₄)Alkyl;

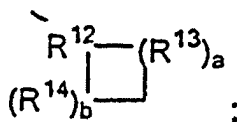
T ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Pyridyl;

R^{32} ist unabhängig ausgewählt aus 1–3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C_1-C_4) Alkyl, $-OH$, Phenoxy, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C_1-C_4) Alkylsulfanyl, (C_1-C_4) Alkylsulfinyl, (C_1-C_4) Alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)Alkyl$, $-C(O)-N((C_1-C_4)Alkyl)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)Alkyl$, $-C(O)-(C_1-C_4)Alkoxy$ und Pyrrolidinylcarbonyl; 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-Methyl-piperazinyl-, Indolyl- oder Morpholylgruppe oder eine (C_1-C_4) Alkoxy-carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolyl- oder Morpholylgruppe

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

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

Q ist eine Bindung oder, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, bildet die Spiro Gruppe



und

R^1 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

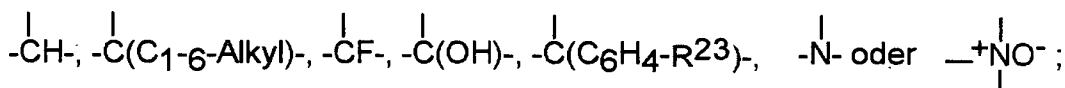
$-(CH_2)_q-$, worin q 2–6 ist, vorausgesetzt, dass wenn Q einen Spiro Ring bildet, q auch 0 oder 1 sein kann;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r$, wobei E $-O-$, $-C(O)-$, Phänylen, $-NR^{22}-$ oder $-S(O)_{0-2}-$ ist, e 0–5 ist und r 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von e und r 1–6 ist;

$-(C_2-C_6)$ Alkenylen; und

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wobei V C_3-C_6 Cycloalkylen ist, f 1–5 ist und g 0–5 ist, vorausgesetzt, dass die Summe von f und g 1–6 ist;

R^{12} ist



R^{13} und R^{14} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6-Alkyl)-$, $-C(Di-(C_1-C_6)alkyl)-$, $-CH=CH-$ und

$-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$; oder R^{12} zusammen mit einem benachbarten R^{13} oder

R^{12} zusammen mit einem benachbarten R^{14} bilden eine $-CH=CH-$ oder eine $-CH=C(C_1-C_6-Alkyl)-$ Gruppe;

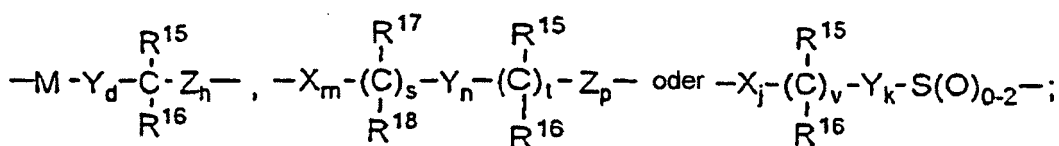
a und b sind unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0;

vorausgesetzt, dass wenn R^{13} $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, a 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn R^{14} $-CH=CH-$ oder $-C(C_1-C_6-Alkyl)=CH-$ ist, b 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R^{13} gleich oder verschieden sein können, und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die 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 voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6)Alkyl-$ und $-C(di-(C_1-C_6)Alkyl)-$;

R^{10} und R^{11} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

$(C_1-C_6)Alkyl$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6-Alkyl)-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ und Halogen;

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

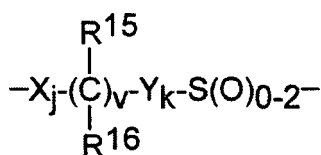
R^{16} und R^{18} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C_1-C_6) -Alkyl und Aryl; oder R^{15} und R^{16} zusammen sind $=O$, oder R^{17} und R^{18} zusammen sind $=O$;

d ist 1, 2 oder 3;

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

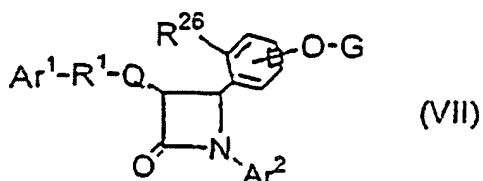
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig voneinander 0–4;

vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m, n, p, s und t 1–6 ist; vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und t 1 ist, die Summe von m, s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m, t und n 1–5 ist;
v ist 0 oder 1;
j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;
und wenn Q eine Bindung ist und R¹

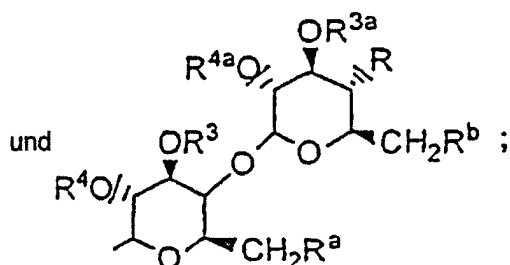
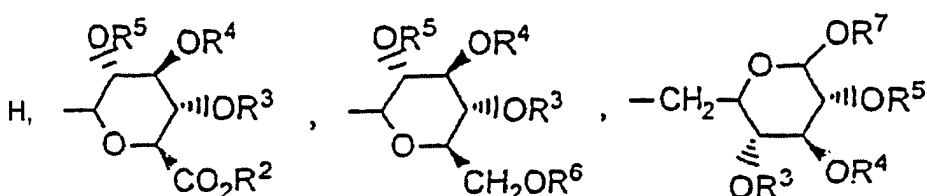


ist, kann Ar¹ auch Pyridyl, Isoxazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl sein;
R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem(C₁-C₆)-Alkyl;
R²¹ ist (C₁-C₆)Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;
R²² ist H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;
R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)-Alkoxy,
für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Produktion oder des Spiegels von zumindest einem Amyloid-β-Peptid in dem Individuum.

61. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VII):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin, in der obigen Formel (VII),
R²⁶ H oder OG¹ ist;
G und G¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus



vorausgesetzt, dass, wenn R²⁶ H oder OH ist, G nicht H ist;
R, R^a und R^b sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azid, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)-Alkoxy oder -W-R³⁰;
W ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- und -O-C(S)-N(R³¹)-;
R² und R⁶ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl, und Aryl(C₁-C₆)Alkyl;
R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H,

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

R¹⁶ und R¹⁸ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl und Aryl; oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen sind =O, oder R¹⁷ und R¹⁸ zusammen sind =O;

d ist 1, 2 oder 3;

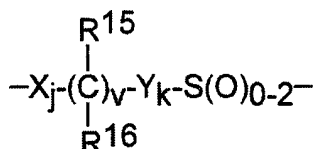
s ist 0 oder 1; t ist 0 oder 1; m, n und p sind unabhängig voneinander 0–4;

vorausgesetzt, dass zumindest einer von s und t 1 ist, und die Summe von m , n , p , s und t 1–6 ist; vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und t 1 ist, die Summe von m , s und n 1–5 ist; und vorausgesetzt, dass wenn p 0 ist und s 1 ist, die Summe von m , t und n 1–5 ist;

v ist 0 oder 1:

j und k sind unabhängig voneinander 1–5, vorausgesetzt dass die Summe von j, k und v 1–5 ist;

und wenn Q eine Bindung ist und R^1



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

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl;

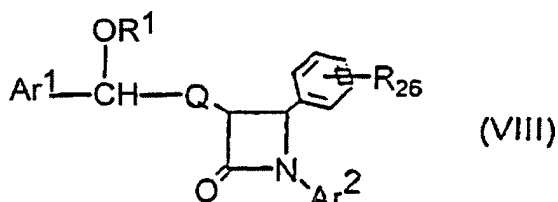
R²¹ ist (C₁-C₆)Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹.

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁–C₆)–Alkyl, (C₁–C₆)–Alkoxy, –COOH, NO₂, –NR¹⁹R²⁰, –OH und Halogen, und R²⁵ ist H, –OH oder (C₁–C₆)–Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums.

62. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VIII):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei

R^{26} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

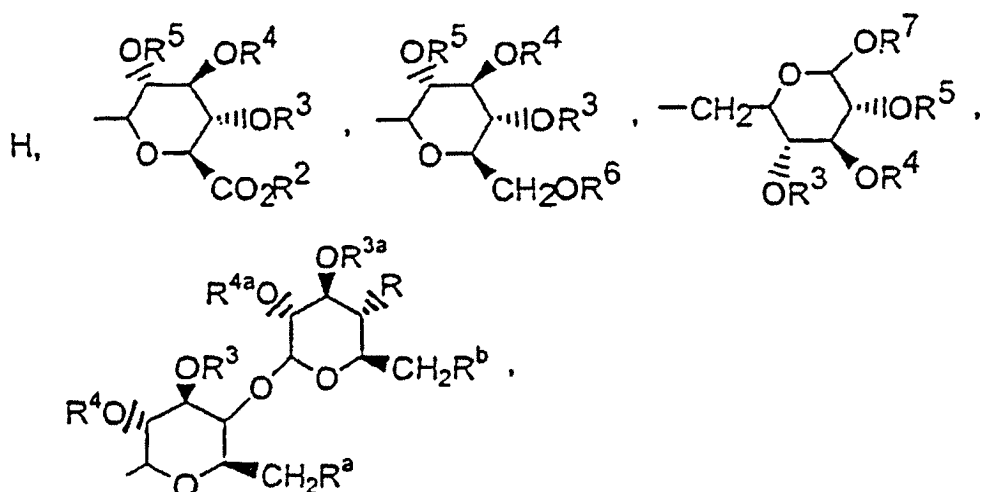
e) OH;

f) OCH_3 ;

g) Fluor und

h) Chlor

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



-SO₃H; natürlichen und nicht natürlichen Aminosäuren.

R, R^a und R^b unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azid, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)-Alkoxy und -W-R³⁰;

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

R² und R⁶ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₆)Alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)(C₁-C₆)Alkyl und -C(O)Aryl;

R³⁰ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₂-C₄)Alkenyl, R³²-substituiertem -(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl und R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₆)Alkyl; R³¹ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C₁-C₄)Alkyl;

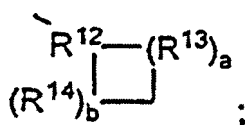
T ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Pyridyl;

R³² ist unabhängig ausgewählt aus 1-3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogeno, (C₁-C₄)-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkylsulfanyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfanyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)Alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)-Alkoxy und Pyrrolidinylcarbonyl; oder R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff an den es gebunden ist und R³² bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methyl-piperazinyl-, Indolyl oder Morpholylgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolyl- oder Morpholylgruppe;

Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

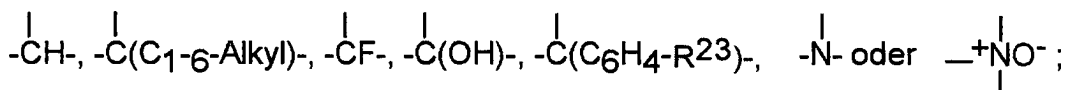
Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl;

Q ist -(CH₂)_q-, wobei q 2-6 ist, oder, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, die Spiro Gruppe



bildet;

R¹² ist



R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆)-Alkyl), -CH=CH- und

-C(C₁-C₆-Alkyl)=CH-; oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹³, oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹⁴ bilden eine -CH=CH- oder eine -CH=C(C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe;

a und b sind unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0;

vorausgesetzt, dass wenn R¹³ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, a 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn R¹⁴ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH- ist, b 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R¹³ gleich oder verschieden sein können; und vorausgesetzt, dass

wenn $b \geq 2$ oder 3 ist, die R^{14} gleich oder verschieden sein können;

R¹⁰ und R¹¹ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁–C₆)Alkyl, –OR¹⁹, –O(CO)R¹⁹, –O(CO)OR²¹, –O(CH₂)_{1–5}OR¹⁹, –O(CO)NR¹⁹R²⁰, NR¹⁹R²⁰, –NR¹⁹(CO)R²⁰, –NR¹⁹(CO)OR²¹, –NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, –NR¹⁹SO₂R²¹, –COOR¹⁹, –CONR¹⁹R²⁰, –COR¹⁹, –SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)_{0–2}R²¹, –O(CH₂)_{1–10}–COOR¹⁹, –O(CH₂)_{1–10}CONR¹⁹R²⁰, –(C₁–C₆–Alkylen)–COOR¹⁹, –CH=CH–COOR¹⁹, –CF₃, –CN, –NO₂ und Halogen;

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl;

R²¹ ist (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

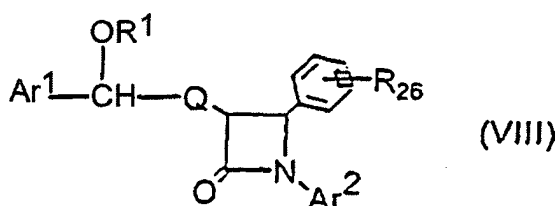
R²² ist H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl(C₁-C₆)-Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹.

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und

R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)-Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung, Behandlung oder Verbesserung von Symptomen der Alzheimer-Krankheit in einem Individuum.

63. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VIII):

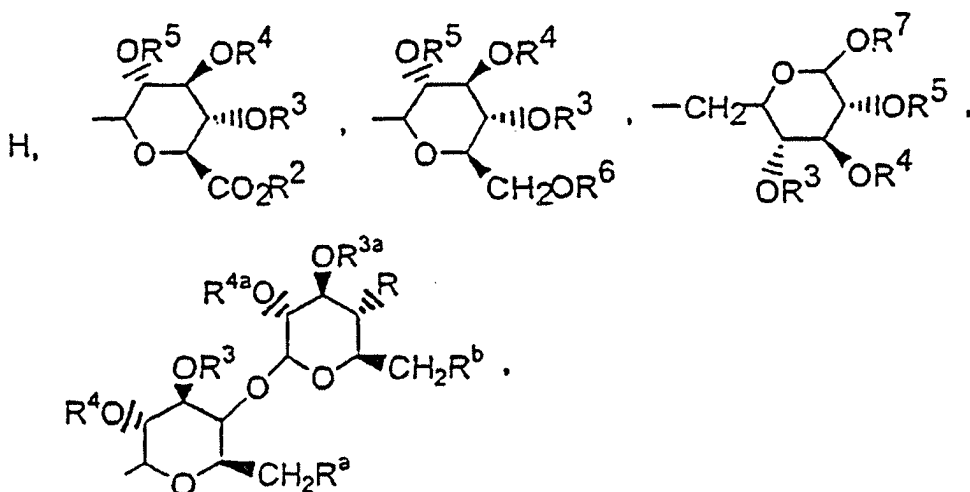


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei

R^{26} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

- i) OH;
- j) OCH₃;
- k) Fluor und
- l) Chlor

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



-SO₂H: natürlichen und nicht natürlichen Aminosäuren.

R, R^a und R^b unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azid, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)-Alkoxy und -W-R³⁰;

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

R² und R⁶ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₆)Alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)(C₁-C₆)Alkyl und -C(O)Aryl;

R³⁰ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₂-C₄)Alkenyl, R³²-substituiertem -(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem

-(C₃-C₇)Cycloalkyl und R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₆)Alkyl;

R³¹ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C₁-C₄)Alkyl;

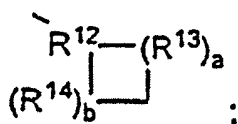
T ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Pyridyl;

R³² ist unabhängig ausgewählt aus 1–3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogeno, (C₁-C₄)-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkylsulfanyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfanyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)Alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)-Alkoxy und Pyrrolidinylcarbonyl; oder R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff an den es gebunden ist und R³² bilden eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methyl-piperazinyl-, Indolyl oder Morpholylgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, N-Methylpiperazinyl-, Indolyl- oder Morpholylgruppe;

Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

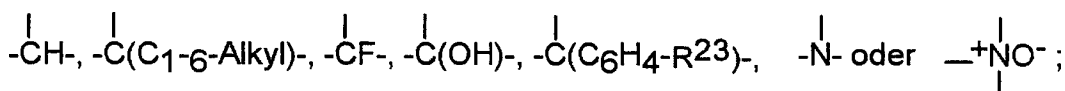
Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl;

Q ist -(CH₂)_q-, wobei q 2–6 ist, oder, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, die Spiro Gruppe



bildet;

R¹² ist



R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆)-Alkyl), -CH=CH- und

-C(C₁-C₆-Alkyl)=CH-; oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹³, oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹⁴ bilden eine -CH=CH- oder eine -CH=C(C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe;

a und b sind unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0;

vorausgesetzt, dass wenn R¹³ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH ist, a 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn R¹⁴ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH ist, b 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R¹³ gleich oder verschieden sein können; und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R¹⁴ gleich oder verschieden sein können;

R¹⁰ und R¹¹ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₆)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-C₆-Alkyl)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen;

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl;

R²¹ ist (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

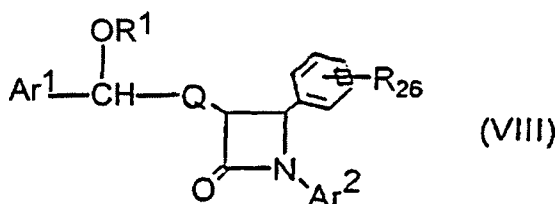
R²² ist H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl(C₁-C₆)-Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und

R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)-Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Produktion oder des Spiegels von zumindest einem Amyloid-β Peptid in dem Individuum.

64. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend zumindest eine Verbindung dargestellt durch die Formel (VIII):

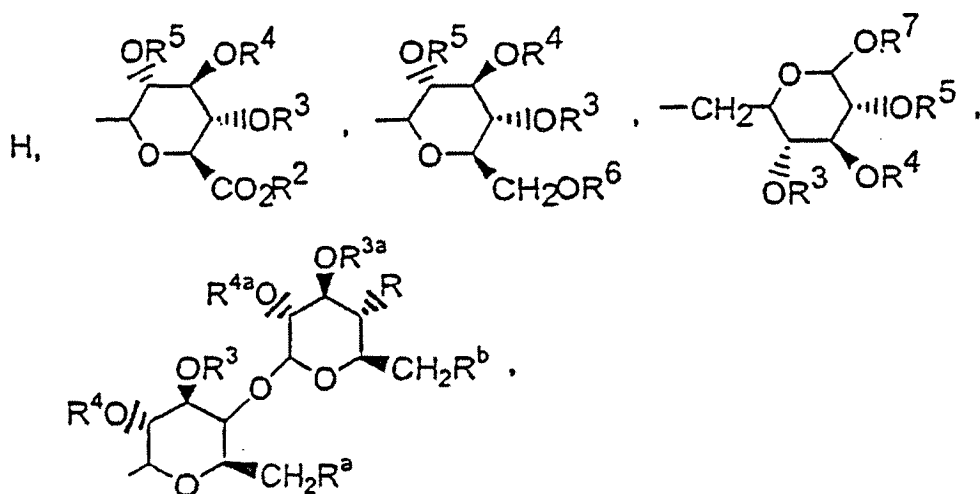


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei

R²⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

- m) OH;
- n) OCH₃;
- o) Fluor und
- p) Chlor

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



-SO₃H; natürlichen und nicht natürlichen Aminosäuren.

R, R^a und R^b unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, -OH, Halogen, -NH₂, Azid, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)-Alkoxy und -W-R³⁰;

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

R² und R⁶ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₆)Alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} und R^{4a} sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)Alkyl, Aryl(C₁-C₆)Alkyl, -C(O)(C₁-C₆)Alkyl und -C(O)Aryl;

R³⁰ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R³²-substituiertem T, R³²-substituiertem T-(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₂-C₄)Alkenyl, R³²-substituiertem -(C₁-C₆)Alkyl, R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl und R³²-substituiertem -(C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₆)Alkyl;

R³¹ ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und (C₁-C₄)Alkyl;

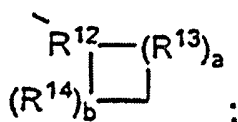
T ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazoly, Isoxazoly, Thiazoly, Isothiazoly, Benzothiazoly, Thiadiazoly, Pyrazoly, Imidazoly und Pyridyl;

R³² ist unabhängig ausgewählt aus 1-3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogeno, (C₁-C₄)-Alkyl, -OH, Phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)-Alkoxy, Methylendioxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkylsulfanyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)Alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)-Alkoxy und Pyrrolidinyldicarbonyl; oder R³² ist eine kovalente Bindung und R³¹, der Stickstoff an den es gebunden ist und R³² bilden eine Pyrrolidinyld-, Piperidinyld-, N-Methylpiperazinyld-, Indolinyld- oder Morpholinyldgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-substituierte Pyrrolidinyld-, Piperidinyld-, N-Methylpiperazinyld-, Indolinyld- oder Morpholinyldgruppe;

Ar¹ ist Aryl oder R¹⁰-substituiertes Aryl;

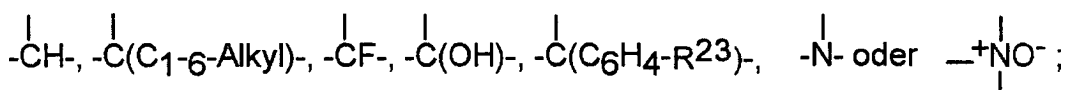
Ar² ist Aryl oder R¹¹-substituiertes Aryl;

Q ist -(CH₂)_q-, wobei q 2-6 ist, oder, mit dem Ring-Kohlenstoff an Position 3 des Azetidinons, die Spiro Gruppe



bildet;

R¹² ist



R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH(C₁-C₆-Alkyl)-,

-C(di-(C₁-C₆)-Alykl), -CH=CH- und

-C(C₁-C₆-Alkyl)=CH-; oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹³, oder R¹² zusammen mit einem benachbarten R¹⁴ bilden eine -CH=CH- oder eine -CH=C (C₁-C₆-Alkyl)-Gruppe;

a und b sind unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, vorausgesetzt es sind nicht beide 0;

vorausgesetzt, dass wenn R¹³ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH ist, a 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn R¹⁴ -CH=CH- oder -C(C₁-C₆-Alkyl)=CH ist, b 1 ist;

vorausgesetzt, dass wenn a 2 oder 3 ist, die R¹³ gleich oder verschieden sein können; und vorausgesetzt, dass wenn b 2 oder 3 ist, die R¹⁴ gleich oder verschieden sein können;

R¹⁰ und R¹¹ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1–3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₆)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-C₆-Alkylen)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ und Halogen;

R¹⁹ und R²⁰ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl-substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl;

R²¹ ist (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl oder R²⁴-substituiertes Aryl;

R²² ist H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl(C₁-C₆)-Alkyl, -C(O)R¹⁹ oder -COOR¹⁹;

R²³ und R²⁴ sind unabhängig 1–3 Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH und Halogen; und

R²⁵ ist H, -OH oder (C₁-C₆)-Alkoxy,

für die Herstellung eines Medikaments zur Regulierung der Menge von ApoE-Isoform 4 im Blutstrom und/oder Hirn des Individuums.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen