(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 15 180 T2** 2004.04.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 864 582 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 15 180.1**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 103 702.1**
(96) Europäischer Anmeldetag: **03.03.1998**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.09.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **04.06.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.04.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07H 17/00**
C07D 281/00, C07D 417/04, C07F 9/6536, C07F 9/6558, A61K 31/70, A61K 31/55, A61K 31/675

(30) Unionspriorität:
97104348 14.03.1997 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:
Enhsen, Dr., Alfons, 64572 Büttelborn, DE; Falk, Dr., Eugen, 60529 Frankfurt, DE; Glombik, Dr., Heiner, 65719 Hofheim, DE; Stengelin, Dr., Siegfried, 65817 Eppstein, DE

(54) Bezeichnung: **Hypolipidemische 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxide**

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

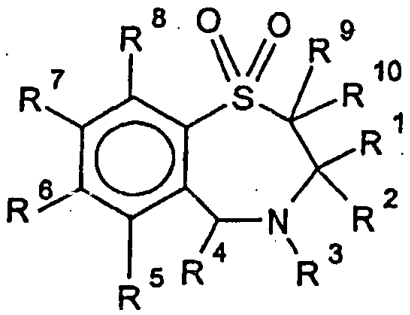
[0001] Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit neuen hypolipidämischen Verbindungen, mit Verfahren und neuen Zwischenverbindungen zu deren Herstellung, mit diese enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen und mit deren Verwendung in der Medizin, insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von hyperlipidämischen Erkrankungen, wie Artherosklerose.

[0002] Hyperlipidämische Erkrankungen werden oft mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteincholesterin niedriger Dichte (LDL) und Lipoproteinchloesterin mit sehr niedriger Dichte (VLDL) verbunden. Derartige Konzentrationen können durch Verringern der Absorption von Gallensäuren aus dem Darm reduziert werden. Ein Verfahren, durch welches dies erzielt werden kann, besteht darin, das Gallensäureaktivaufnahmesystem im Enddarm zu inhibieren. Eine derartige Inhibierung stimmuliert die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäure durch die Leber und der entstehende Anstieg im Bedarf nach Cholesterin liefert einen entsprechenden Anstieg in der Entfernungsrate von LDL- und VLDL-Cholesterin aus dem Blutplasma oder Serum.

[0003] Es wurde nun eine neue Klasse von heterocyclischen Verbindungen identifiziert, welche die Plasma- oder Serumkonzentrationen von LDL- und VLDL-Cholesterin verringern und als Folge davon als hypolipidämische Mittel besonders nützlich sind. Durch Verringern der Konzentrationen von Cholesterin und Cholesterinester im Plasma verzögern die Verbindungen der vorliegenden Erfindung den Aufbau von artherosklerotischen Läsionen und verringern das Auftreten von mit Koronarherzerkrankungen verbundenen Krankheitsfällen. Die letzteren werden als Herzkrankheitsfälle definiert, die mit erhöhten Konzentrationen an Cholesterin und Cholesterinester im Plasma oder Serum verbunden sind.

[0004] Für die Zwecke dieser Beschreibung ist eine hyperlipidämische Erkrankung als jedwede Erkrankung definiert, worin die Gesamtcholesterinkonzentration (LDL + VLDL) im Plasma oder im Serum mehr als 240 mg/dl (6,21 mMol/l) beträgt (J. Amer. Med. Assn., 256, 20, 2849–2858 (1986)).

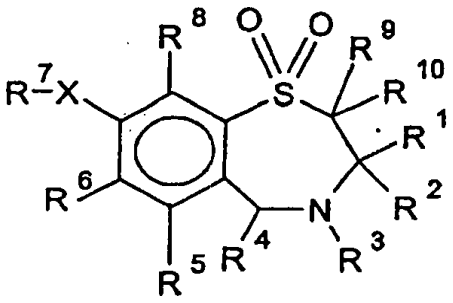
[0005] Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 96/05188 beschreibt Verbindungen der Formel (0)



(0)

[0006] Wir haben nun eine Gruppe von Verbindungen ermittelt, welche eine größere hypolipidämische Wirksamkeit in vivo als jene besitzen, die speziell in der internationalen Patentanmeldung Nr. WO 96/05188 beschrieben sind. Die Verbindungen unterscheiden sich in der Definition der Gruppe R^7.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt daher Verbindungen der Formel (I):



(I)

bereit, worin

R^1 eine geradkettige C_{1-6}-Alkylgruppe darstellt;

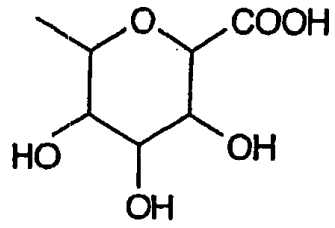
R^2 eine geradkettige C_{1-6}-Alkylgruppe bedeutet;

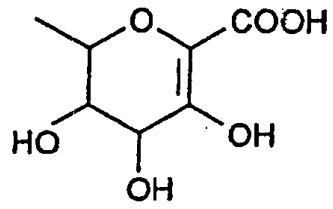
R^3 Wasserstoff oder eine Gruppe OR^{11} ist, worin R^{11} Wasserstoff, wahlweise substituiertes C_{1-6}-Alkyl oder eine C_{1-6}-Alkylcarbonylgruppe darstellt;

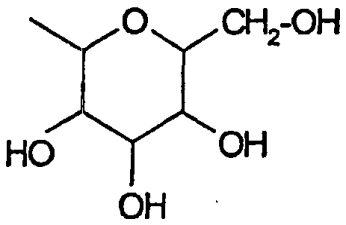
R^4 Pyridyl oder wahlweise substituiertes Phenyl bedeutet;

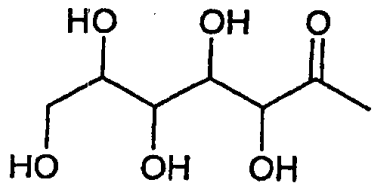
R^5, R^6 und R^8 die gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und jeweils unter Wasserstoff, Halogen, Cyano, R^{15}-Acetylid, OR^{15}, wahlweise substituiertem C_{1-6}-Alkyl, COR^{15}, $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3, OCN, SCN, NHCN, CH_2OR^{15}, CHO, $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15}, $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15}, $OCH{=}CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ und $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ausgewählt sind, worin

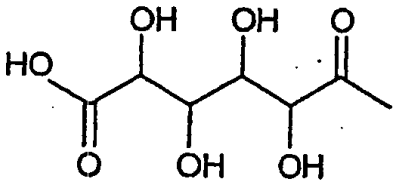
p eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, und
R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander unter Wasserstoff und wahlweise substituiertem C_{1-6}-Alkyl ausgewählt sind;
R^7 aus

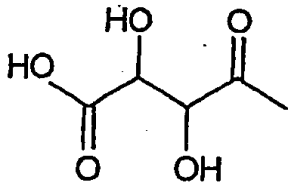


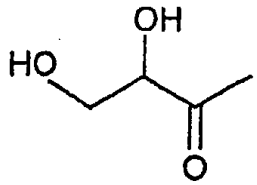








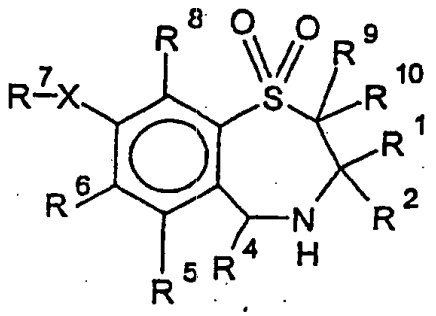




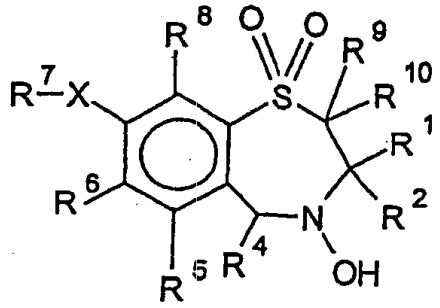
ausgewählt ist;
X für -NH- oder -O- steht; und
R^9 und R^{10} die gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und jeweils Wasserstoff oder C_{1-6}-Alkyl darstellen;
und Salze und Solvate hievon.

[0008] Wenn R^4 eine substituierte Phenylgruppe ist, können ein bis fünf, vorzugsweise ein oder zwei Substituenten, gleich oder verschieden sein und von Halogen, Hydroxy, Nitro, Phenyl-C_{1-6}-alkoxy, C_{1-6}-Alkoxy, wahlweise substituiertem C_{1-6}-Alkyl, $S(O)_nR^{15}$, CO_2R^{15}, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO^3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ und $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ausgewählt sein, worin R^{12} bis R^{15}, n und p wie hierin vorstehend definiert sind.

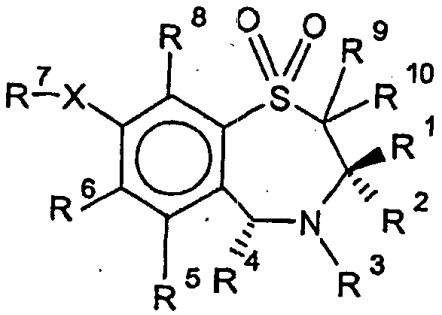
[0009] Bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel (I) umfassen Verbindungen der Formel (III), (IV) oder (IVa)



(III)



(IV)



(IVa)

worin R^1 bis R^{10} und X wie hierin vorstehend definiert sind.

[0010] Wenn einer oder mehrere der Reste R^3 bis R^6, R^8 oder R^{11} bis R^{14} eine substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe darstellt oder eine C_{1-6}-Alkylgruppe umfaßt, können die Substituenten gleich und verschieden sein und jeder wird unter Hydroxy, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, COR^{20}, Nitril, CO_2R^{20}, SO_3R^{20}, $NR^{21}R^{22}$, $N^+R^{21}R^{22}R^{23}$ ausgewählt, worin R^{20} bis R^{23} gleich oder verschieden sind und jeder wird unter Wasserstoff oder C_{1-6}-Alkyl ausgewählt.

[0011] In geeigneter Weise ist R^1 Methyl, Ethyl oder n-Propyl und vorzugsweise stellt R^1 Ethyl dar. In geeigneter Weise ist R^2 Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl. Vorzugsweise stellt R^2 n-Butyl dar.

[0012] Vorzugsweise bedeutet R^5 Wasserstoff.

[0013] In geeigneter Weise ist X -O-.

[0014] In geeigneter Weise sind R^9 und R^{10} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, Wasserstoff. Vorzugsweise sind R^9 und R^{10} beide Wasserstoff.

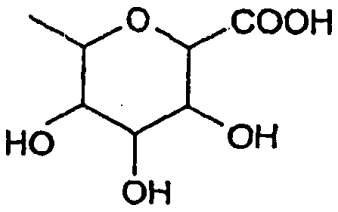
[0015] In geeigneter Weise ist R^4 Pyridyl oder Phenyl, welches wahlweise substituiert ist, vorzugsweise an der 4- und/oder 3-Stellung mit Halogen, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxy oder $O(CH_2)_3SO_3H$. Vorzugsweise ist R^4 unsubstituiertes Phenyl.

[0016] In den Verbindungen der Formel (III) sind in geeigneter Weise mindestens einer und vorzugsweise alle der Reste R^5, R^6 und R^8 Wasserstoff . Wenn R^5, R^6 und R^8 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzen, sind sie in geeigneter Weise C_{1-4}-Alkyl, wahlweise substituiert mit Fluor, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy, in noch geeigneterer Weise Methyl, Methoxy, Hydroxy, Trifluormethyl oder Chlor und vorzugsweise Methoxy.

[0017] In den Verbindungen der Formel (IV) sind in geeigneter Weise zwei oder drei der Reste R^5, R^6 und R^8 Wasserstoff, wobei die anderen C_{1-4}-Alkyl sind, wahlweise substituiert mit Fluor, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy und in geeignetster Weise Methyl, Methoxy, Hydroxy, Trifluormethyl oder Chlor und vorzugsweise Methoxy.

[0018] In den Verbindungen der Formel (IVa) sind in geeigneter Weise mindestens einer und vorzugsweise

alle der Reste R^5, R^6 und R^8 Wasserstoff . Wenn R^5, R^6 und R^8 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzen, dann sind sie in geeigneter Weise C_{1-4}-Alkyl, wahlweise substituiert mit Fluor, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy, in noch geeigneterer Weise Methyl, Methoxy, Hydroxy, Trifluormethyl oder Chlor und vorzugsweise Methoxy. Am stärksten bevorzugt ist R^1 n-Butyl, R^2 steht für Ethyl, R^3, R^5, R^6, R^8, R^9 und R^{10} sind Wasserstoff, R^4 stellt Phenyl dar und R^7 ist



[0019] Pharmazeutisch annehmbare Salze sind für medizinische Anwendungen auf Grund ihrer größeren wäßrigen Löslichkeit im Vergleich zu den Stammverbindungen, das heißt den Basisverbindungen, besonders geeignet. Derartige Salze müssen klarerweise ein pharmazeutisch annehmbares Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen jene, welche aus anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Metaphosphorsäure, Salpetersäure, Sulfonsäure und Schwefelsäure, und organischen Säuren, wie Essigsäure, Benzolsulfonsäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Ethansulfonsäure, Fumarsäure, Glyconsäure, Glycolsäure, Isothionsäure, Milchsäure, Lactobionsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Bernsteinsäure; p-Toluolsulfonsäure, Weinsäure und Trifluoressigsäure, erhalten werden. Das Chloridsalz ist für medizinische Zwecke besonders bevorzugt. Geeignete pharmazeutische annehmbare Basensalze umfassen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, und Erdalkalimetallsalze, wie Magnesium- und Calciumsalze.

[0020] Salze mit einem nicht pharmazeutisch annehmbaren Anion liegen im Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenverbindungen für die Herstellung oder Reinigung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen und/oder für die Verwendung in nicht therapeutischen, beispielsweise in in-vitro-Anwendungen.

[0021] Der Ausdruck "physiologisch funktionelles Derivat", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf jedwedes physiologisch annehmbare Derivat einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, beispielsweise einen Ester, welches bei Verabreichung an ein Säugetier, wie an einen Menschen, fähig ist (direkt oder indirekt) eine derartige Verbindung oder einen wirksamen Metaboliten hievon zu liefern.

[0022] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind Prodrugs der Verbindungen der Erfindung: Derartige Prodrugs können in vivo metabolisiert werden, um eine erfindungsgemäße Verbindung zu ergeben. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder sie können selbst nicht wirksam sein.

[0023] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in verschiedenen polymorphen Formen, beispielsweise amorphen und kristallinen polymorphen Formen vorliegen. Alle polymorphen Formen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung liegen im Rahmen der Erfindung und sie sind ein weiterer Aspekt hievon.

[0024] Der Ausdruck "Alkyl", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich, sofern nicht anders angeführt, auf einen einwertigen linearen oder verzweigtkettigen Rest. In gleicher Weise bezieht sich der Ausdruck "Alkoxy" auf einen einwertigen linearen oder verzweigtkettigen Rest, welcher an den Stammmolekülrest durch ein Sauerstoffatom gebunden ist. Der Ausdruck "Phenylalkoxy" bezieht sich auf eine einwertige Phenylgruppe, welche an eine zweiwertige C_{1-6}-Alkylengruppe gebunden ist, die ihrerseits an den Stammmolekülrest durch ein Sauerstoffatom gebunden ist.

[0025] Die Verbindungen der Formel (I) liegen in Formen vor, worin das/die Kohlenstoffzentrum/en -$C(R^1)(R^2)$- und -CHR^4- chiral ist/sind. Die vorliegende Erfindung umfaßt in ihrem Rahmen jedes mögliche optische Isomer, welches von jedwedem anderen optischen Isomer (jedweden anderen optischen Isomeren) im wesentlichen frei ist, das heißt mit weniger als 5% davon assoziiert ist, und Gemische von einem oder mehreren optischen Isomeren in jedweden Anteilen, einschließlich racemischer Gemische.

[0026] Für die Zwecke dieser Verbindung sind die absoluten Chiralitäten der vorstehend erwähnten Kohlenstoffzentren in der Reihenfolge -$C(R^1)(R^2)$, dann -CHR^4- angegeben.

[0027] In jenen Fällen, worin die absolute Stereochemie an -$C(R^1)(R^2)$- und -CHR^4- nicht ermittelt wurde, werden die Verbindungen der Erfindung im Hinblick auf die relativen Stellungen der R^1/R^2- und der H/R^4-Substituenten definiert. Somit werden jene Verbindungen, worin der sperrigere der R^1- und R^2-Substituenten, das ist der Substituent mit höherer Masse, und der R^4-Substituent an der gleichen Seite des Thiazepinrings angeordnet sind, hierin als "cis" bezeichnet, und jene Verbindungen, worin der sperrigere der R^1- und R^2-Substituenten an gegebenüberliegenden Seiten des Ringes angeordnet ist, als "trans" bezeichnet und sie sind bevorzugt. Es wird für einen Fachmann klar sein, daß sowohl "cis"- als auch "trans"-Verbindungen der Erfindung jeweils in zwei enantiomeren Formen vorliegen können, welche einzeln als "(+)-" oder "(–)-" bezeichnet werden, aufgrund der Rotationsrichtung einer Ebene von polarisiertem Licht beim Durchtreten durch eine Probe der Ver-

bindung. Cis- oder trans-Verbindungen der Erfindung, worin die einzelnen Enantiomeren nicht aufgetrennt wurden, werden hierin unter Verwendung, des Prefixes "(+)-" gekennzeichnet.

[0028] Nach weiteren Aspekten der Erfindung werden auch bereitgestellt:

(a) Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate hievon zur Verwendung als therapeutische Mittel, insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von klinischen Zuständen, bei welchen ein Gallensäureaufnahme-Inhibitor angezeigt ist, beispielsweise einer hyperlipidämischen Erkrankung, wie Artherosklerose;

(b) pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder eines von dessen pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Solvaten, mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und wahlweise ein oder mehrere physiologisch wirksame Mittel;

(c) die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder von einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Solvat hievon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustandes, für welchen ein Gallensäureaufnahme-Inhibitor angezeigt ist, beispielsweise, eine hyperlipidämische Erkrankung, wie Artherosklerose.

(d) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) (einschließlich von Salzen, Solvaten und physiologisch funktionellen Derivaten hievon, wie sie hierin definiert sind); und

(e) neue chemische Zwischenverbindungen in der Herstellung von Verbindungen der Formel (I);

(f) Verbindungen der Synthesebeispiele 1 bis 5, wie sie hierin nachstehend beschrieben sind.

[0029] Hierin nachstehend beziehen sich alle Bezugnahmen auf "Verbindung(en) der Formel (I)" auf eine Verbindung (Verbindungen) der Formel (I), wie vorstehend beschrieben, gemeinsam mit ihren Salzen und Solvaten, wie sie hierin definiert sind.

[0030] Die Menge einer Verbindung der Formel (I), die erforderlich ist, um die gewünschte biologische Wirkung zu erzielen, wird selbstverständlich von einer Anzahl von Faktoren, beispielsweise der speziell ausgewählten Verbindung, der Verwendung, für welche diese vorgesehen ist, den Verabreichungsmodus und den klinischen Zustand des Empfängers abhängen. Im allgemeinen liegt eine tägliche Dosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typisch von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, beispielsweise 3 bis 10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann beispielsweise im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, welche zweckmäßiger Weise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Infusionsflüssigkeiten, welche für diesen Zweck geeignet sind, können beispielsweise 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter umfassen. Einheitsdosen können beispielsweise 1 mg bis 10 g der wirksamen Verbindung enthalten. So können Ampullen zur Injektion beispielsweise 1 mg bis 100 mg enthalten und oral verabreichbare Einheitsdosisformulierungen, wie Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise 1,0 bis 1.000 mg, typischerweise 10 bis 600 mg enthalten. Im Fall von pharmazeutisch annehmbaren Salzen beziehen sich die oben angegebenen Gewichte auf das Gewicht des Benzothiazepinions, welches aus dem Salz erhalten wird.

[0031] Für die Prophylaxe oder Behandlung der vorstehend erwähnten Erkrankungen können die Verbindungen der Formel (I) als solche verwendet werden, aber sie werden vorzugsweise mit einem annehmbaren Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung dargereicht. Der Träger muß selbstverständlich in dem Sinn annehmbar sein, daß er mit anderen Bestandteilen der Zusammensetzung verträglich ist und er darf für den Empfänger nicht schädlich sein. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einheitsdosiszusammensetzung, beispielsweise als Tablette, formuliert, welche 0,05 Gew.-% bis 95 Gew.-% der wirksamen Verbindung enthalten kann. Andere pharmakologisch. wirksame Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich anderer Verbindungen der Formel (I). Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können durch jedwedes der gut bekannten Verfahren der Pharmazie hergestellt werden, welche im wesentlichen aus dem Vermischen der Komponenten bestehen.

[0032] Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen jene, welche für die orale, rektale, topische, bukale (z. B. sub-linguale) und parenterale (z. B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, obwohl die geeignetste Route in jedwedem gegebenen Fall von der Natur und der Schwere der zu behandelnden Erkrankung und von der Natur der jeweiligen Verbindung der Formel (II), welche verwendet wird, abhängen wird. Enterisch beschichtete und enterisch beschichtete, eine gesteuerte Freisetzung aufweisende Formulierungen liegen ebenfalls im Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind Säuren- und Magensaft-resistente Formulierungen. Geeignete enterische Beschichtungen umfassen Zelluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

[0033] Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche für die orale Verabreichung geeignet sind, können in diskreten Einheiten vorgelegt werden, wie als Kapseln, Sachets, Pastillen oder Tabletten, wovon jede eine vorbestimmte Menge einer Verbindung der Formel (I) umfaßt; als Pulver oder Granulate; als eine Lösung oder eine Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Was-

ser-in-Öl-Emulsion. Wie angeführt, können derartige Zusammensetzungen durch jedwedes geeignete Verfahren der Pharmazie hergestellt werden, welches den Schritt des In-Verbindung-Bringens der wirksamen Verbindung mit den Träger (welcher ein oder mehrere zusätzliche Bestandteile bilden kann) umfaßt. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch einheitliches und inniges Vermischen der wirksamen Verbindung mit einem flüssigen oder fein zerteilten festen Träger, oder beiden, und anschließend, sofern erforderlich, In-Form-Bringen des Produktes hergestellt. Beispielsweise kann eine Tablette durch Verpressen oder Formen eines Pulvers oder von Granulaten der Verbindung, wahlweise mit einem oder mehreren Hilfsbestandteilen hergestellt werden. Verpreßte Tabletten können durch Verpressen der Verbindung in einer freifließenden Form, wie als Pulver oder Granulate, wahlweise vermischt mit einem Bindemittel, einem Gleitmittel, einem inerten. Verdünnungsmittel und/oder grenzflächenaktiven/dispergierenden Mittel(n), in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverisierten Verbindung, welche mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchtet wurde, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

[0034] Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche für die bukale (sub-linguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Pastillen, welche eine Verbindung der Formel (I) in einer ein Aroma aufweisenden Grundlage, üblicherweise Saccharose und Akazia oder Tragacanth, umfassen, und Pastillen, welche die Verbindung in einer inerten Grundlage, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akazia, umfassen.

[0035] Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche für die parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen zweckmäßigerweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung der Formel (I), vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, obwohl eine Verabreichung auch mittels subkutaner, intramuskulärer oder intradermaler Injektion bewirkt werden kann. Derartige Zusammensetzungen können zweckmäßigerweise durch Vermischen der Verbindung mit Wasser und Sterilisieren der entstehenden Lösung und mit dem Blut Isotonisch-Stellen hergestellt werden. Injizierbare Zusammensetzungen gemäß der Erfindung werden allgemein 0,1% bis 5% Gew.-%/Gew.-% der wirksamen Verbindung enthalten.

[0036] Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche für die rektale Verabreichung geeignet sind, werden vorzugsweise als Einheitsdosiszäpfchen vorgelegt. Diese können durch Vermischen einer Verbindung der Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, und anschließendes Formen des entstehenden Gemisches hergestellt werden.

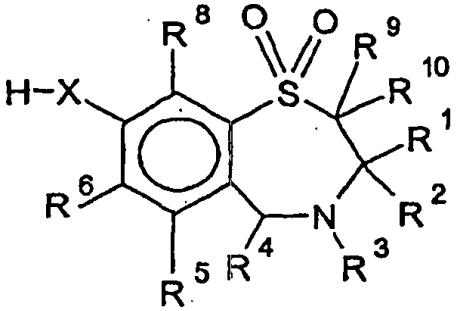
[0037] Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche für die topische Aufbringung auf die Haut geeignet sind, besitzen vorzugsweise die Form einer Salbe, einer Creme, einer Lotion, einer Paste, eines Sprays, eines Aerosols oder eines Öls. Träger, welche verwendet werden können, umfassen Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren hievon. Die wirksame Verbindung liegt im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1% bis 15% Gewicht/Gewicht der Zusammensetzung, beispielsweise von 0,5% bis 2% vor.

[0038] Eine transdermale Verabreichung ist ebenfalls möglich. Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche für die transdermale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Pflaster vorgelegt werden, welche dafür vorgesehen sind, während einer längeren Zeitspanne in innigem Kontakt mit der Epidermis des Empfängers zu verbleiben. Derartige Pflaster enthalten geeigneterweise die wirksame Verbindung in einer wahlweise gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Adhäsionsmittel, oder in einem Polymer dispergiert. Eine geeignete Konzentration der wirksamen Verbindung sind etwa 1% bis 35%, vorzugsweise etwa 3% bis 15%. Als eine spezielle Möglichkeit kann die wirksame Verbindung aus dem Pflaster durch Elektrotransport oder Iontophorese abgegeben werden, wie es beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2 (6), 318 (1986), beschrieben ist.

[0039] Die Verbindungen der Erfindung können durch herkömmliche Verfahren hergestellt werden, welche einem Fachmann bekannt sind, oder in analoger Weise zu in der Technik beschriebenen Verfahren.

[0040] Beispielsweise können die Verbindungen der Formel (I) durch ein Verfahren hergestellt werden, welches

a) die Acylierung einer Verbindung der Formel II



(II)

durch Standardverfahren (z. B. mit N,N-Carbonyldiimidazol) an der -X-H-Gruppe oder

a) die Alkylierung einer Verbindung der Formel II durch Standardverfahren an der -X-H-Gruppe oder
a) die Glycosylierung oder Glucuronidierung einer Verbindung der Formel II an der -X-H-Gruppe, insbesondere unter Verwendung der Imidatmethode, und
b) die Abspaltung von Schutzgruppen, insbesondere von hydroxyl- und aminofunktionellen Gruppen, z. B. Acetyl durch Hydrolyse, Benzyl durch Hydrogenolyse, umfaßt.

[0041] Die Verbindungen der Formel (II) können nach dem Herstellungsverfahren hergestellt werden, welches in WO 96/05188 beschrieben ist.
[0042] Die Verbindungen der Formel (I), welche von anderen optischen Isomeren im wesentlichen frei sind, können entweder durch chirale Synthese, beispielsweise unter Verwendung des geeigneten chiralen Ausgangsmaterials (der geeigneten chiralen Ausgangsmaterialien) wie dem Aziridin, oder durch Auftrennen der aus achiralen Synthesen erhaltenen Produkte, beispielsweise durch chirale HPLC oder durch klassische Auftrennung mit chiralen Säuren, erhalten werden.
[0043] Die wahlweise Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) oder einer Verbindung der Formel (I), welche einen basischen Substituenten umfaßt, in ein entsprechendes Säureadditionssalz, kann durch Reaktion mit einer Lösung der geeigneten Säure, beispielsweise einer der vorstehend erörterten, erfolgen. Eine fakultative Umwandlung einer Verbindung der Formel (I), welche einen sauren Substituenten umfaßt, in ein entsprechendes Basensalz kann durch Umsetzung mit einer Lösung der geeigneten Base, beispielsweise Natriumhydroxid, durchgeführt werden. Eine fakulative Umwandlung in ein physiologisch funktionelles Derivat, wie einen Ester, kann durch Verfahren erfolgen, welche den Fachleuten bekannt oder aus der chemischen Literatur entnehmbar sind.
[0044] Zusätzlich können Verbindungen der Formel (I) in verschiedene Verbindungen der Formel (I) durch Standardverfahren übergeführt werden, welche den Fachleuten aus der Literatur bekannt oder verfügbar sind, beispielsweise durch Alkylieren einer Hydroxygruppe.
[0045] Ein Vergleich der hypolipidämischen Wirksamkeit der Verbindungen gemäß der Erfindung mit der Verbindung Nr. 11 aus WO 96/05188:
[0046] Um die größere hypolipidämische Wirksamkeit der Verbindungen gemäß der Erfindung nachzuweisen, wurden Tests mittels drei genetisch modifizierter Zelllinien durchgeführt. Diese waren Derivate der allgemein bekannten "Chinesische-Hamster-Eierstock"-(CHO)-Zelllinie, welche aufgrund einverleibter Expressionsplasmide zusätzlich von Natrium abhängige Gallensäuretransporter liefert. Die erste Zelllinie (CHO/pRIBAT8) war in diesem Fall der Darmtransporter von Hasen (RIBAT), die zweite (CHO/pHIBAT8) der Darmtransporter des Menschen (HIBAT) und die dritte (CHO/pHLBAT5) der Lebertransporter des Menschen. Alle Plasmide beruhten auf dem Standardplasmid pCDNA1neo, welches als wichtige Elemente einen cytomegaloviralen Promotor für die permanente Expression heterologer Gene und ein Gen für die Zellresistenz gegenüber der Substanz G418 besitzt.
[0047] Das Ausgangsmaterial zur Herstellung des Plasmids für die RIBAT-produzierende Zelllinie (pRIBAT8) war Gesamt-RNA des Enddarms von Hasen. Daraus wurden mittels eines RT-PCR-Verfahrens (Reversetranskriptasereaktion, gefolgt von einer Polymerasekettenreaktion) mit Hilfe der Oligonukleotide 5'-gtcagaccagaagcttgggcttctgcagac-3' und 5'-atcttaataatattctagacagtttttctttg-3', eine cDNA synthetisiert, welche die für das Gesamtprotein codierende Region des RIBAT und auch 41 Basenpaare auf der 5'-benachbarten und 31 Basenpaare auf der 3'-benachbarten untranslatierten Region aufwies. Diese Region wurde durch Spaltungsstellen für die Restriktionsenzyme Hind3 (am 5'-Ende) und Xba1 (am 3'-Ende) flankiert. Die erhaltenen cDNA und DNA vom Plasmid pcDNA1neo wurden unter Verwendung der beiden erwähnten Restriktionsenzyme verdaut und die entstehenden Fragmente wurden mittels Ligase kombiniert, um das Expressionsplasmid pRIBAT8 zu erhalten.
[0048] Das Plasmid für die HIBAT-produzierende Zelllinie pHIBAT8 wurde analog zu pRIBAT8 hergestellt. In diesem Fall dienten die Gesamt-RNA vom Human-Enddarm und die Oligonukleotide 5'-taaaagttggatccggtagaagtaaacg-3' und 5'-tctgttttgtcctctagatgtctacttttc-3' als Ausgangsmaterialien. Neben der für das Gesamtprotein codierenden Region von HIBAT enthielt die entstehende cDNA auch 97 Basenpaare auf der 5'-benachbarten und 5 Basenpaare auf der 3'-benachbarten untranslatierten Region. Diese Region wurde von Spaltungsstellen für die Restriktionsenzyme BamH1 (am 5'-Ende) und Xba1 (am 3'-Ende) flankiert. Die erhaltenen cDNA und DNA vom Plasmid pcDNA1neo wurden unter Verwendung der zwei erwähnten Restriktionsenzyme verdaut und die entstehenden Fragmente wurden mittels Lipase kombiniert, um das Expressionsplasmid pRIBAT8 zu ergeben.
[0049] Eine kommerziell verfügbare cDNA-Genbank, hergestellt aus Humleber, diente als Ausgangsmaterial für das Plasmid zur Herstellung der HLBAT-liefernden Zelllinie (pHLBAT5). Daraus wurde mittels eines PCR-Verfahrens (Polymerasekettenreaktion) mit Hilfe der Oligonukleotide 5'-ggagtggtcttccactggatcccaggaggatggagg-3' und 5'-ccagaatccaggccacctctagaagggctaggctgt-3' eine cDNA synthetisiert, welche die für das Gesamtprotein codierende Region von HLBAT enthielt und auch 7 Basenpaare auf der 5'-benachbarten und 6 Basenpaare auf der 3'-benachbarten untranslatierten Region. Diese Region wurde von Spaltungsstellen für die

Restriktionsenzyme BamH1 (am 5'-Ende) und Xba1 (am 3'-Ende) flankiert. Die erhaltenen cDNA und DNA vom Plasmid pcDNA1neo wurden unter Verwendung der zwei erwähnten Restriktionsenzyme verdaut und die entstehenden Fragmente wurden mittels Lipase vereinigt, um das Expressionsplasmid pHLBAT5 zu erhalten.

[0050] Für die Herstellung der genetisch modifizierten Zelllinien wurden CHO-Zellen mit DNA aus pRIBAT8, pHIBAT8 oder pHLBAT5 transfiziert und Zellen, welche eine Resistenz gegen die Auswahlsubstanz G418 entwickelten, wurden zusätzlich selektiv durch Zugabe der Substanz zum Zellmedium kultiviert. Die Zellen CHO/pRIBAT8, CHO/pHIBAT8 und CHO/pHLBAT5 wurden anschließend aus der Menge von gegen G418-resistenten Zellen isoliert und es wurden daraus reine Klonlinien kultiviert. Das zur Durchführung des Isolationsverfahrens verwendete Tool war in diesem Fall ein fluoreszierendes Gallensäurederivat (3β-NBD-NCT; N-[7-(4-Nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol)]-3β-amino-7a,12adihydroxy-5ß-cholan-24-oyl)-2'-aminoethansulfonat. Zellen mit intakten Gallensäuretransportern absorbierten diese Substanz aus dem Zellmedium rasch und wurden in der Folge fluoreszierend. Sie konnten dadurch leicht von Zellen ohne intakten Gallensäuretransporter mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops unterschieden werden.

[0051] Alle drei Zelllinien transportieren radioaktiv makierte Taurocholsäure wirksam aus dem extrazellulären Medium in das Zellinnere. Dieser Prozeß war Natrium-abhängig. Im Gegensatz dazu absorbierten CHO-Zellen ohne intakte Gallensäuretransporter nur sehr geringe Mengen an Taurocholsäure. Aufbauend auf diesem Wissen wurde eine Charakterisierung von Testsubstanzen gemäß der Erfindung wie folgt ausgeführt: Zellen des Typs CHO/pRIBAT8, CHO/pHIBAT8 oder CHO/pHLBAT5 wurden gleichzeitig in Kulturschalen einer radioaktiv markierten Taurocholsäure und einer Testsubstanz ausgesetzt und die Absorption von radioaktivem Material durch die Zellen wurde gemessen. Die Testsubstanzkonzentrationen wurden hier systematisch von Schale zu Schale variiert und alle anderen Parameter wurden konstant gehalten. Um die Zellen für das Experiment herzustellen, wurden sie routinemäßig in Medium (Minimum Essential Medium (MEM); 1% MEM nicht-essentielle Aminosäurelösung; 10% fötales Kalbsserum; 400 g/ml G418) in Kulturkolben kultiviert, erforderlichenfalls aus ihrer Umgebung mittels Trypsin entfernt, in verdünnter Form auf Kulturschalen (Durchmesser: 3,5 cm) inokuliert und zusätzlich in Medium kultiviert. Kurz bevor eine Zellkonfluenz erreicht wurde, wurde das Medium von den Zellen entfernt und der Inhalt jeder Schale wurde zweimal mit 1,5 ml PBS (Dulbecco's Phosphat-gepufferte Salzlösung) gewaschen. Nach dem Entfernen der Waschlösung wurde 1 ml einer definierten Konzentration einer Testsubstanz in PBS zu jeder Schale zugesetzt und sie wurden bei 21°C während 30 Minuten inkubiert. Diese Präinkubationslösung wurde anschließend durch eine Testlösung ersetzt, welche [24-^{14}C]-Taurocholsäure in einer Konzentration von 4,3 M und mit einer spezifischen Radioaktivität von 7400 Bq/ml enthielt, aber ansonsten das gleiche Volumen und die gleiche Zusammensetzung wie die Präinkubationslösung besaß. Die Zellen wurden der Testlösung bei 21°C während 30 Minuten ausgesetzt und anschließend fünfmal mit 1,5 ml PBS pro Schale gewaschen. Um die Zellen zu lysieren, wurde 1 ml einer wäßrigen Lösung, welche 0,1 Mol/l NaOH und 0,1% (Gewicht/Volumen) SDS enthielt, jeder Schale zugesetzt, die während 30 Minuten bei 21°C inkubiert und digeriert wurde. Abschließend wurde der Inhalt jeder Schale mit 10 ml einer kommerziell verfügbaren Scintillatorlösung vermischt und die Radioaktivitätsaufnahme durch die Zellen wurde mit Hilfe eines Scintillationsmeßapparats ermittelt.

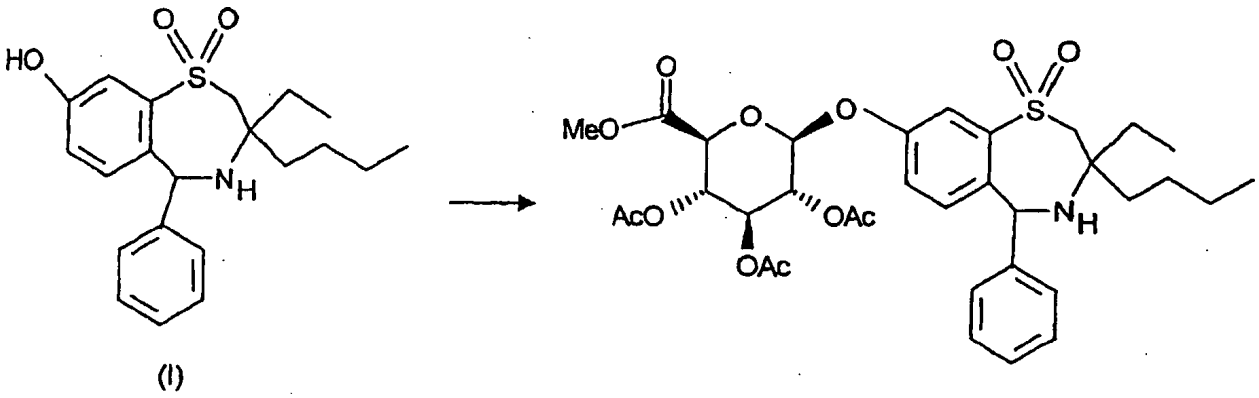
[0052] Um die Transportergebnisse zu bewerten, wurden die Radioaktivitätswerte nicht direkt gedruckt, sondern ihr Prozentverhältnis zu einem Kontrollwert in dem Fall, bei welchem die Messung ohne inhibierende Testsubstanz ausgeführt wurde. Die halbmaximalen Inhibierungswerte (IC_{50}) folgten daraus graphisch oder arithmetisch:

Beispiel 3	IC_{50} (RIBAT):	70 nM = 0,07 μM
Beispiel 11 aus WO 96/05188	IC_{50} (RIBAT):	4 μM

[0053] Eine analoge Untersuchung der Wirkung der gleichen Substanzen auf den Transport der Zelllinie CHO/pHIBAT8 zeigte, daß hier der entsprechende IC_{50}-Wert ungefähr innerhalb der gleichen Größenordnung variierte. Im Gegensatz dazu war der IC_{50}-Wert, welcher mit der Zelllinie CHO/pHLBAT5 ermittelt wurde, um mehrere Zehnerpotenzen höher. Dies zeigt, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung eine vergleichbare Wirkung auf orthologe Natrium-abhängige Gallensäuretransporter verschiedener Spezies ausüben können, und daß im Gegensatz dazu, die Wirkung auf paraloge Transporter anderer Organe sehr viel geringer sein können.

[0054] Für ein besseres Verständnis der Erfindung ist das folgende Beispiel zu Veranschaulichungszwecken angeführt und dieses soll (z. B. mit N,N-Carbonyldiimidazol) in keiner Weise den Rahmen der Erfindung einschränken.

Beispiel 1

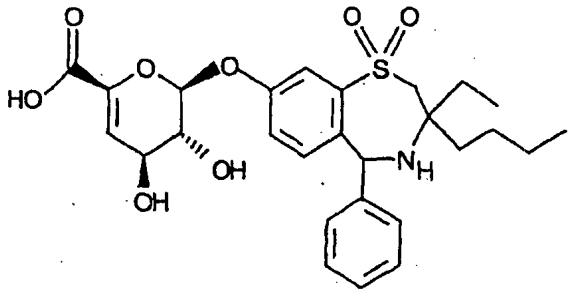


(I)

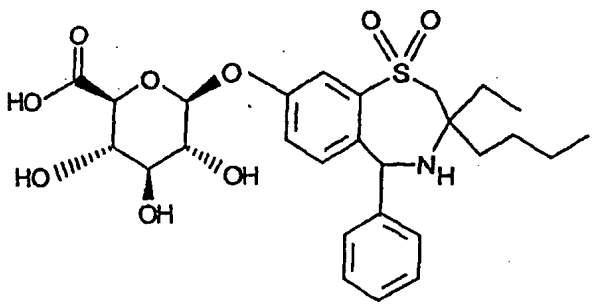
[0055] Zu einer Lösung von 2,9 g Methyl-2,3,4-tri-O-acetylglucuronat in 100 ml trockenem Dichlormethan bei Raumtemperatur unter Argon werden 4,6 ml Trichloracetonitril zugesetzt und die Lösung wurde während 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 730 mg Kaliumcarbonat zugefügt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch durch einen kurzen Siliziumdioxidprofpen filtriert, wobei mit Ether eluiert wurde. Das Filtrat wird anschließend im Vakuum eingeengt, um das Rohprodukt als hellgelben Feststoff (3,7 g) zu ergeben.

[0056] 1,0 g dieses Produkts wurden in 15 ml trockenem Dichlormethan gelöst und zu einer Lösung von Phenol I (Transracemat) in 30 ml trockenem Dichlormethan zugesetzt. Nach Abkühlen auf –10°C wurden 0,32 ml BF_3COEt_2 zugesetzt und nach 30 Minuten bei –10°C wurde das Gemisch während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Dichlormethan verdünnt und mit wäßrigem Natriumbicarbonat und Salzwasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakkum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Silikagelchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat, 2 : 1) gereinigt, um 625 mg von Beispiel 1 zu erhalten. R_f = 0,17 (n-Heptan/Ethylacetat 1 : 1).
$C_{34}H_{43}NO_{12}S$ (689): MS (FAB, 3-NBA): 690 (M+H+)

Beispiel 2



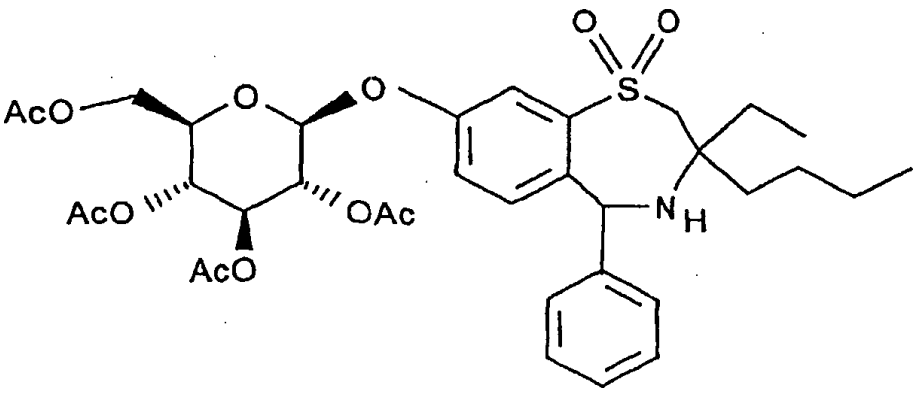
Beispiel 3



[0057] Zu einer Lösung von 900 mg Beispiel 1 in 45 ml Methanol wurden 15 ml 1 N NaOH zugesetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wurden 150 ml H_2O zugesetzt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft. Die wäßrige Lösung wurde mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und zur Trockene eingedampft. Die Chromatographie über Silikagel (CH_2Cl_2/MeOH/33% wäßriger NH_3, 30 : 10 : 3) lieferte zwei Fraktionen.

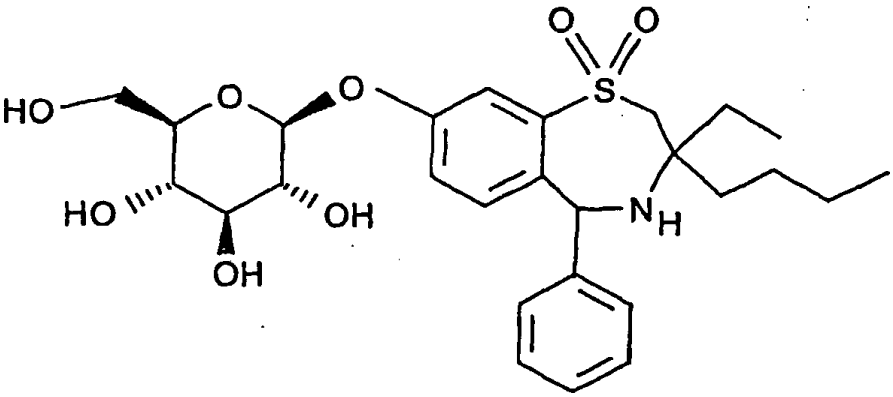
1. Fraktion: Beispiel 2, R_f = 0,85 (CH_2Cl_2/MeOH/33% wäßriger NH_3, 30 : 10 : 3) ($CH_{27}H_{33}NO_8S$ (531): MS (ESI): 532 (M+H+)
2. Fraktion: Beispiel 3, R_f = 0,52 (CH_2Cl_2/MeOH/33% wäßriger NH_3, 30 : 10 : 3) ($C_{27}H_{35}NO_9S$ (549): MS (FAB, 3-NBA): 550 (M+H+)

Beispiel 4



[0058] Beispiel 4 wurde analog zu Beispiel 1 erhalten.
R_f = 0,20 (n-Heptan/Ethylacetat 1 : 1)
$C_{35}H_{45}NO_{12}S$ (703): MS (ESI): 704 (M+H+)

Beispiel 5



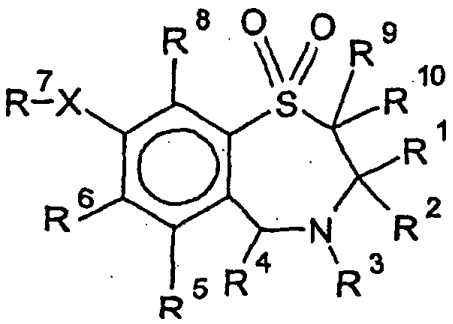
[0059] Beispiel 5 wurde analog zu Beispiel 2 erhalten.
R_f = 0,20 (CH_2Cl_2/MeOH/33% wäßriger NH_3, 60 : 10 : 3)
$C_{27}H_{37}NO_8S$ (535): MS (FAB, 3-NBA): 536 (M+H+)
NMR-Daten von Beispiel 3

Chemische Verschiebungen in $MeOH_{d4}$ bei 300 K

Position	Isomer A ^{1}H	Isomer B ^{1}H	Isomer A ^{13}C	Isomer B ^{13}C
1	-	-	58,51	58,51
2	3,50/3,14	3,50/3,16	64,63	64,63
3	-	-	142,36	142,36
4	-	-	140,61	140,61
5	6,00	6,01	55,74	55,74
6	1,57/1,44	1,57/1,44	34,38	34,38
7	0,88	0,88	7,94	7,94
8	2,22/1,79	2,22/1,79	31,95	31,95
9	1,17	1,17	26,22	26,22
10	1,26	1,26	24,06	24,06
11	0,81	0,81	14,31	14,31
12	-	-	143,98	143,98
13	7,39	7,39	129,05	129,05
14	7,38	7,38	129,36	129,36
15	7,29	7,29	128,09	128,08
16	6,61	6,61	131,10	131,10
17	7,17	7,17	121,72	121,72
18	-	-	157,69	157,69
19	7,72	7,73	117,81	117,81
20	4,91	4,91	102,46	102,46
21	3,48	3,48	74,62	74,62
22	3,48	3,48	77,71	77,71
23	3,50	3,50	73,53	73,53
24	3,70	3,70	76,45	76,45
25	-	-	176,21	176,21

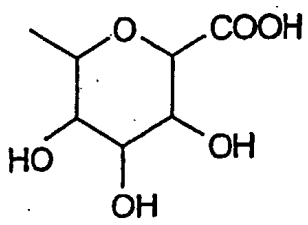
Patentansprüche

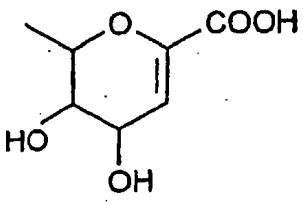
1. Verbindung der Formel (2)

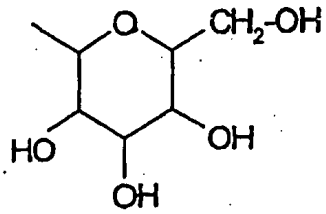


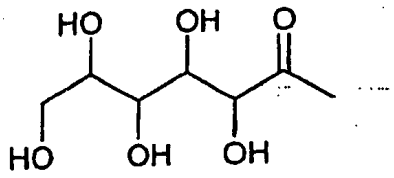
(I)

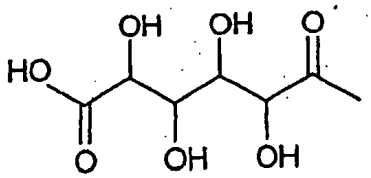
worin
R^1 eine geradkettige C_{1-6}-Alkylgruppe darstellt;
R^2 eine geradkettige C_{1-6}-Alkylgruppe bedeutet;
R^3 Wasserstoff oder eine Gruppe OR^{11} ist, worin R^{11} Wasserstoff, wahlweise substituiertes C_{1-6}-Alkyl oder eine C_{1-6}-Alkylcarbonylgruppe darstellt;
R^4 Pyridyl oder wahlweise substituiertes Phenyl bedeutet;
R^5, R^6 und R^8 die gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und jeweils unter Wasserstoff, Halogen, Cyano, R^{15}-Acetylid, OR^{15}, wahlweise substituiertem C_{1-6}-Alkyl, COR^{15}, $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3, OCN, SCN, NHCN, CH_2OR^{15}, CHO, $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15}, $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15}, $OCH{=}CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ und $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ausgewählt sind, worin
p eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, und
R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander unter Wasserstoff und wahlweise substituiertem C_{1-6}-Alkyl ausgewählt sind;
R^7 aus

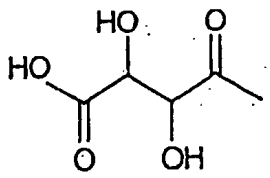


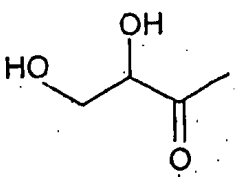








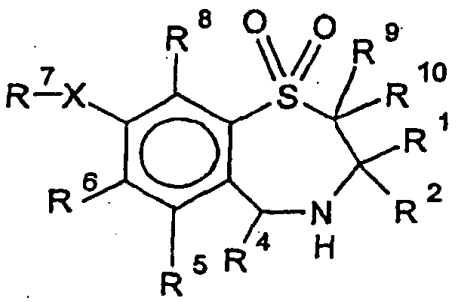




ausgewählt ist;
X für -NH- oder -O- steht; und
R^9 und R^{10} die gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und jeweils Wasserstoff oder C_{1-6}-Alkyl dar-

stellen;
und Salze und Solvate hievon.

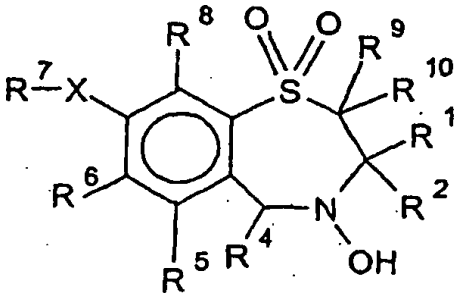
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (III)



(III)

worin R^1 bis R^{10} und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

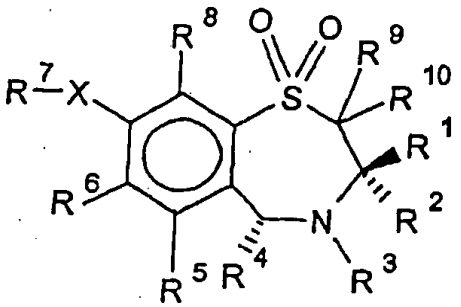
3. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (IV)



(IV)

worin R^1 bis R^{10} und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (Iva)

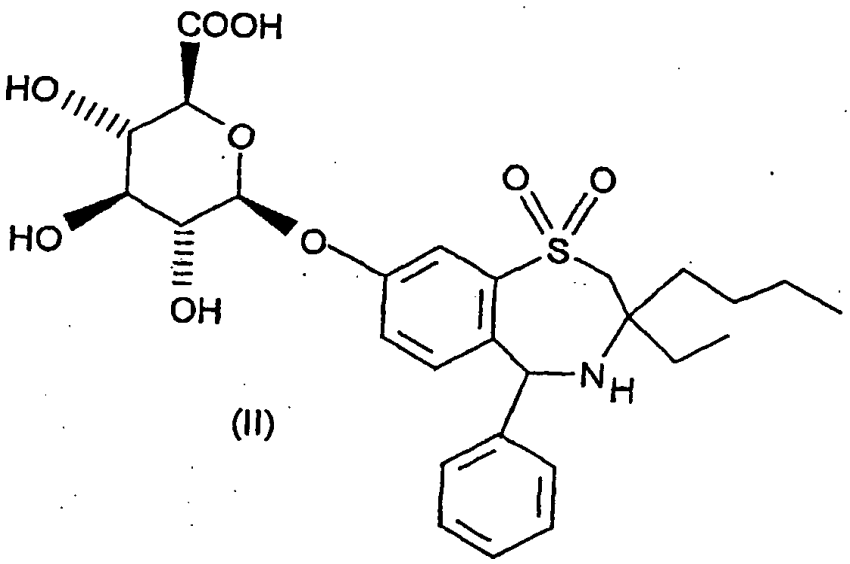


(IVa)

worin R^1 bis R^{10} und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin X für -O- steht.

6. Verbindung der Formel



(II)

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

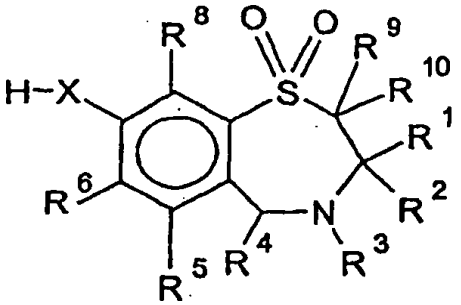
8. Gegen Säure und Magensaft resistente pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats hievon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands, für welchen ein Gallensäureaufnahme-Inhibitor indiziert ist.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats hievon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Hyperlipidämie-Zustandes.

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats hievon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Arteriosklerose.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und von Salzen oder Solvaten hievon, welches
a) die Acylierung einer Verbindung der Formel II



(II)

durch Standardverfahren an der -X-H-Gruppe oder
a) die Alkylierung einer Verbindung der Formel II durch Standardverfahren an der -X-H-Gruppe oder
a) die Glycosylierung oder Glucuronidierung einer Verbindung der Formel II an der -X-H-Gruppe und
b) die Abspaltung von Schutzgruppen, insbesondere von hydroxyl- und aminofunktionellen Gruppen, umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen