



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 07 395 T2 2005.12.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 263 747 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 07 395.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/00909**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 909 970.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/066533**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.03.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.12.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 281/10**

**C07D 417/12, C07F 9/6536, A61K 31/554,
A61K 31/662, A61P 3/06**

(30) Unionspriorität:

0000772 08.03.2000 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(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:

**STARKE, Ingemar, S-431 83 Molndal, SE;
DAHLSTROM, Michael, S-431 83 Molndal, SE;
BLOMBERG, David, S-431 83 Molndal, SE**

(54) Bezeichnung: **1,5-BENZOTHIAZEPINE UND IHRE VERWENDUNGS ALS HYPOLIPIDÄMIKA**

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

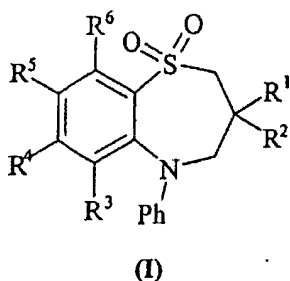
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Benzothiazepinderivate oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Solvate solcher Salze. Diese Benzothiazepine hemmen den ilealen Gallensäuretransport (IBAT, ileal bile acid transport) und haben demgemäß Wert bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die mit hyperlipidämischen Zuständen assoziiert sind, und eignen sich zur Verwendung bei Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters wie dem Menschen. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Benzothiazepinderivate, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung bei der Herstellung von Medikamenten zur Hemmung von IBAT in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0002] Es ist gut bekannt, daß hyperlipidämische Zustände, die mit erhöhten Konzentrationen von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin (LDL = low-density lipoprotein) verbunden sind, große Risikofaktoren für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen (beispielsweise „Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View“, Assman G., Carmena R., Cullen P. et al.; Circulation 1999, 100, 1930–1938, und „Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association“, Grundy S., Benjamin I., Burke G. et al.; Circulation, 1999, 100, 1134–46). Es hat sich herausgestellt, daß durch Störung der Zirkulation von Gallensäuren im Lumen des Intestinaltrakts der Cholesterinspiegel verringert wird. Zu den bereits etablierten Therapien zur Verringerung der Cholesterinkonzentration gehören beispielsweise die Behandlung mit HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren, vorzugsweise Statinen wie Simvastatin und Fluvastatin, oder die Behandlung mit Gallensäurebindern, wie Harzen. Häufig verwendete Gallensäurebinder sind beispielsweise Cholestyramin und Cholestipol. Zu einer kürzlich vorgeschlagenen Therapie („Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era“, Angelin B., Eriksson M., Rudling M.; Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269–74) gehört die Behandlung mit Substanzen mit IBAT-hemmender Wirkung.

[0003] Die Reabsorption von Gallensäure aus dem Gastrointestinaltrakt ist ein normaler physiologischer Prozeß, der hauptsächlich im Ileum nach dem IBAT-Mechanismus stattfindet. IBAT-Inhibitoren können bei der Behandlung von Hypercholesterinämie verwendet werden (siehe beispielsweise „Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties“, Biochemica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255–287). Geeignete Verbindungen mit IBAT-hemmender Wirkung eignen sich daher auch zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen. Substituierte Benzothiazepine, die eine derartige IBAT-hemmende Wirkung besitzen, sind bereits beschrieben worden, siehe beispielsweise in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375 und EP 0 864 582 beschriebene hypolipidämische Benzothiazepinverbindungen.

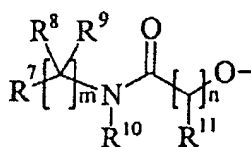
[0004] Die vorliegende Erfindung beruht auf der Entdeckung, daß bestimmte Benzothiazepinverbindungen überraschenderweise IBAT hemmen und Eigenschaften aufweisen, durch die sie als Medikamente besonders gut geeignet sind. Es wird erwartet, daß derartige Eigenschaften bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die mit hyperlipidämischen Zuständen assoziiert sind, von Wert sind.

[0005] Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel (I):



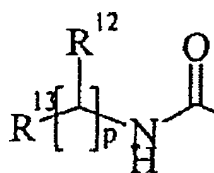
wobei:

R¹ und R² unabhängig voneinander aus C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind;
einer der Reste R⁴ und R⁵ für eine Gruppe der Formel (IA) steht:



(IA)

R^3 und R^6 und der andere der Reste R^4 und R^5 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkanoyloxy, N-(C_{1-4} -Alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂amino, C_{1-4} -Alkanoylamino, N-(C_{1-4} -Alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, N-(C_{1-4} -Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂sulfamoyl ausgewählt sind; wobei R^3 und R^6 und der andere der Reste R^4 und R^5 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R^{14} substituiert sein können; R^7 für Carboxy, Sulfo, Sulfino, Phosphono, -P(O)(OR^a)(OR^b), P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) oder -P(O)(OR^a)(R^b) steht, wobei R^a und R^b unabhängig aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind; oder R^7 für eine Gruppe der Formel (IB) steht:



(IB)

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder eine gesättigte cyclische Gruppe stehen, oder R^8 und R^9 zusammen C_{2-6} -Alkylen bilden; wobei R^8 und R^9 oder R^8 und R^9 zusammen unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{15} substituiert sein können; und wobei, wenn die gesättigte cyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{20} substituiert sein kann;

R^{10} für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht; wobei R^{10} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{24} substituiert ist;

R^{11} für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Carbocyclyl oder Heterocyclyl steht; wobei R^{11} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{16} substituiert ist; und wobei, wenn Heterocyclyl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{21} substituiert sein kann;

R^{12} für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Carbocyclyl oder Heterocyclyl steht; wobei R^{12} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{17} substituiert ist; und wobei, wenn Heterocyclyl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{22} substituiert sein kann;

R^{13} für Carboxy, Sulfo, Sulfino, Phosphono, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^c) oder -P(O)(OR^c)(R^d) steht, wobei R^c und R^d unabhängig voneinander aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind;

m für 1–3 steht; wobei die Werte von R^8 und R^9 gleich oder verschieden sein können;

n für 1–3 steht; wobei die Werte von R^{11} gleich oder verschieden sein können;

p für 1–3 steht; wobei die Werte von R^{12} gleich oder verschieden sein können;

R^{14} und R^{16} unabhängig voneinander aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkanoyloxy, N-(C_{1-4} -Alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂amino, C_{1-4} -Alkanoylamino, N-(C_{1-4} -Alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, N-(C_{1-4} -Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂sulfamoyl ausgewählt sind; wobei R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R^{18} substituiert sein können;

R^{15} und R^{17} unabhängig voneinander aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkanoyloxy, N-(C_{1-4} -Alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂amino, C_{1-4} -Alkanoylamino, N-(C_{1-4} -Alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, N-(C_{1-4} -Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂sulfamoyl, Carbocyclyl, Heterocyclyl, Sulfo, Sulfino, Amidino, Phosphono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) oder -P(O)(OR^e)(R^f) ausgewählt sind, wobei R^e und R^f unabhängig voneinander aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind; wobei R^{15} und R^{17} unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R^{19} substituiert sein können; und wobei, wenn Heterocyclyl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{23} substituiert sein kann;

R^{18} , R^{19} und R^{25} unabhängig voneinander aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Carbamoyl, Ureido, Amino, Nitro, Car-

boxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Formamido, Acetylamino, Acetoxy, Methylamino, Dimethylamino, N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, Methylthio, Methylsulfinyl, Mesityl, N-Methylsulfamoyl und N,N-Dimethylsulfamoyl ausgewählt sind;

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{26} unabhängig voneinander für C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, Sulfamoyl, N-(C_{1-4} -Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂sulfamoyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C_{1-4} -Alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂carbamoyl, Benzyl, Phenethyl, Benzoyl, Phenylsulfonyl und Phenyl stehen;

R^{24} aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkanoyloxy, N-(C_{1-4} -Alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂amino, C_{1-4} -Alkanoylamino, N-(C_{1-4} -Alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} -Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂sulfamoyl, Carbocyclyl, Heterocyclyl ausgewählt ist; wobei R^{24} unabhängig gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R^{25} substituiert sein kann; und wobei, wenn Heterocyclyl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{26} substituiert sein kann;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

[0006] In der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Alkylgruppen ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Variante gemeint. So schließt beispielsweise „ C_{1-6} -Alkyl“ C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl, Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Variante gemeint und bei Bezugnahme auf einzelne verzweigt-kettige Alkylgruppen wie „Isopropyl“ ist ausschließlich die verzweigt-kettige Variante gemeint. Eine analoge Konvention gilt für andere Reste; so schließt beispielsweise „Phenyl- C_{1-6} -alkyl“ Phenyl- C_{1-4} -alkyl, Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl ein. Der Begriff „Halogen“ bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod. Zur Ausräumung jeglicher Zweifel sei angemerkt, daß für den Fall $m > 1$ die Werte von R^8 gleich oder verschieden sein können.

[0007] Werden gegebenenfalls vorhandene Substituenten aus „einer oder mehreren“ Gruppen ausgewählt, so ist dies so zu verstehen, daß diese Definition den Fall, daß alle Substituenten aus einer der angegebenen Gruppen ausgewählt sind, und den Fall, daß die Substituenten aus zwei oder mehr der angegebenen Gruppen ausgewählt sind, einschließt.

[0008] Bei einer „gesättigten cyclischen Gruppe“ handelt es sich um einen vollständig oder teilweise gesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit 3–12 Atomen, von denen 0–4 Atome aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt sind, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann. Vorzugsweise bezieht sich „gesättigte cyclische Gruppe“ auf einen vollständig gesättigten monocyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen oder einen vollständig gesättigten bicyclischen Ring mit 9 oder 10 Atomen, von denen 0–4 Atome aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann. Beispiele und geeignete Werte für den Begriff „gesättigte cyclische Gruppe“ sind Cyclohexyl, Cyclopropyl, Pyrrolidinyl, Morpholino und Piperidyl. Vorzugsweise handelt es sich bei der „gesättigten cyclischen Gruppe“ um Cyclohexyl.

[0009] Bei „Heterocyclyl“ handelt es sich um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit 3–12 Atomen, von denen mindestens eines aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann und wobei eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann oder ein Ringschwefelatom gegebenenfalls zu den S-Oxiden oxidiert sein kann. Bei „Heterocyclyl“ handelt es sich vorzugsweise um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen, von denen mindestens eines aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann und wobei eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann oder ein Ringschwefelatom gegebenenfalls zu einem S-Oxid bzw. S-Oxiden oxidiert sein kann. Beispiele und geeignete Werte für den Begriff „Heterocyclyl“ sind Thiazolidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2-Pyrrolidinonyl, 2,5-Dioxopyrrolidinyl, 2-Benzoxazolinonyl, 1,1-Dioxotetrahydrothienyl, 2,4-Dioxoimidazolidinyl, 2-Oxo-1,3,4-(4-triazolinyl), 2-Oxazolidinonyl, 5,6-Dihydrouracilyl, 1,3-Benzodioxolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 2-Azabicyclo[2.2.1]heptyl, 4-Thiazolidinonyl, Morpholino, 2-Oxotetrahydrofuranlyl, Tetrahydrofuranlyl, 2,3-Dihydrobenzofuranlyl, Benzothienyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidyl, 1-Oxo-1,3-dihydroisoindolyl, Piperazinyl, Thiomorpholino, 1,1-Dioxothiomorpholino, Tetrahydropyranlyl, 1,3-Dioxolanyl, Homopiperazinyl, Thienyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Thiadiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl, Pyranlyl, Indolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, 4-Pyridonyl, Chinolyl und 1-Isochinolonyl.

[0010] Bei „Carbocyclyl“ handelt es sich um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten mono-

oder bicyclischen Ring mit 3–12 Atomen, wobei eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe gegebenenfalls durch $-\text{C}(\text{O})-$ ersetzt sein kann. Vorzugsweise handelt es sich bei „Carbocyclyl“ um einen monocyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen oder einen bicyclischen Ring mit 9 oder 10 Atomen. Geeignete Werte für „Carbocyclyl“ sind u.a. Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Oxocyclopentyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Indanyl oder 1-Oxoindanyl. Insbesondere steht „Carbocyclyl“ für Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Oxocyclopentyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, cyclohexyl, Cyclohexenyl, Phenyl oder 1-Oxoindanyl.

[0011] „ C_1 - C_4 -Alkanoyloxy“ ist beispielsweise Acetoxy. Beispiele für „ C_{1-4} -Alkoxy“ sind u.a. Methoxy, Ethoxy und Propoxy. Beispiele für „ C_{1-4} -Alkanoylamino“ sind u.a. Formamido, Acetamido und Propionylamino. Beispiele für „ C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a“, wobei a für 0 bis 2 steht, „ sind u.a. Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl und Ethylsulfonyl. Beispiele für „ C_{1-4} -Alkylsulfanyl“ sind Methylthio und Ethylthio. Beispiele für „ C_{1-4} -Alkanoyl“ sind u.a. C_{1-3} -Alkanoyl, Propionyl und Acetyl. Beispiele für „N- C_{1-4} -Alkylamino“ sind u.a. Methylamino und Ethylamino. Beispiele für „N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂amino“ sind u.a. Di-N-methylamino, Di(N-ethyl)amino und N-Ethyl-N-methylamino. Beispiele für „ C_{2-4} -Alkenyl“ sind Vinyl, Allyl und 1-Propenyl. Beispiele für „ C_{2-4} -Alkynyl“ sind Ethinyl, 1-Propinyl und 2-Propinyl. Beispiele für „N-(C_{1-4} -Alkyl)sulfamoyl“ sind N-(C_{1-3} -Alkyl)sulfamoyl, N-(Methyl)sulfamoyl und N-(Ethyl)sulfamoyl. Beispiele für „N-(C_{1-4} -Alkyl)₂sulfamoyl“ sind N,N-(Dimethyl)sulfamoyl und N-(Methyl)-N-(ethyl)sulfamoyl. Beispiele für „N-(C_{1-4} -Alkyl)carbamoyl“ sind Methylaminocarbonyl und Ethylaminocarbonyl. Beispiele für „N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂-carbamoyl“ sind Dimethylaminocarbonyl und Methylethylaminocarbonyl. Beispiele für „ C_{2-6} -Alkylen“ sind Ethylen und Propylen.

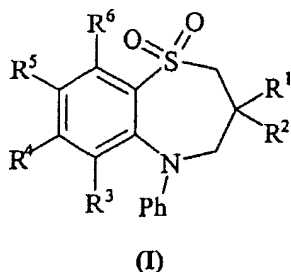
[0012] Ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer erfindungsgemäßen Verbindung ist beispielsweise ein Säureadditionssalz einer erfindungsgemäßen Verbindung, die ausreichend basisch ist, beispielsweise ein Säureadditionssalz mit beispielsweise einer anorganischen oder organischen Säure, zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure. Weiterhin ist ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer erfindungsgemäßen Verbindung, die ausreichend sauer ist, ein Alkalimetallsalz, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalimetallsalz, beispielsweise ein Calcium- oder Magnesiumsalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base, die ein physiologisch annehmbares Kation liefert, beispielsweise ein Salz mit Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris(2-hydroxyethyl)amin.

[0013] Einige Verbindungen der Formel (I) können chirale Zentren und/oder geometrische isomere Zentren (E- und Z-Isomere) aufweisen, und es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen optischen Isomere, Diastereoisomere und geometrischen Isomere mit IBAT-hemmender Wirkung umfaßt.

[0014] Die Erfindung betrifft alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) mit IBAT-hemmender Wirkung.

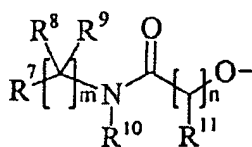
[0015] Es versteht sich weiterhin, daß bestimmte Verbindungen der Formel (I) in solvatisierten sowie nicht solvatisierten Formen wie beispielsweise hydratisierten Formen vorliegen können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle solchen solvatisierten Formen mit IBAT-hemmender Wirkung umfaßt.

[0016] Gegenstand der Erfindung sind nach einer weiteren Ausgestaltung Verbindungen der Formel (I):



wobei:

R^1 und R^2 unabhängig voneinander aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind;
einer der Reste R^4 und R^5 für eine Gruppe der Formel



(IA)

R^3 und R^6 und der andere der Reste R^4 und R^5 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C_{1-4} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Halogen), C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, C_{1-4} -Alkoxy (gegebenenfalls substituiert durch Halogen), C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkanoyloxy, $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})\text{amino}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2\text{amino}$, C_{1-4} -Alkanoylamino, $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})\text{-carbamoyl}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2\text{carbamoyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-S(O)}_a$, wobei a für 0 bis 2 steht, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkoxycarbonyl}$, $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})\text{sulfamoyl}$ und $\text{N,N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2\text{sulfamoyl}$ ausgewählt sind;

R^7 für Carboxy, Sulfo, Phosphono, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ oder $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^c)$ steht, wobei R^a , R^b und R^c unabhängig aus $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ausgewählt sind;

R^8 für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Carboxy, Sulfo, Amino, Amidino, Phosphono, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-S(O)}_a$, wobei a für 0 bis 2 steht, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^d)(\text{OR}^e)$ oder $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^f)$, wobei R^d , R^e und R^f unabhängig aus $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ausgewählt sind, substituiertes $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ steht;

m für 1–3 steht;

n für 1–3 steht;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

[0017] Bevorzugte Werte für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , m und n sind wie folgt. Derartige Werte können gegebenenfalls mit allen Definitionen, Ansprüchen oder Ausführungsformen gemäß vor- oder nachstehenden Definitionen verwendet werden.

[0018] Vorzugsweise sind R^1 und R^2 unabhängig voneinander unter $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ ausgewählt.

[0019] Besonders bevorzugt steht einer der Reste R^1 und R^2 für Ethyl, Propyl oder Butyl und der andere für Butyl.

[0020] Insbesondere steht einer der Reste R^1 und R^2 für Ethyl und der andere für Butyl.

[0021] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht insbesondere einer der Reste R^1 und R^2 für Ethyl oder Butyl und der andere für Butyl.

[0022] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung stehen insbesondere R^1 und R^2 beide für Butyl.

[0023] Vorzugsweise steht R^3 für Wasserstoff.

[0024] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht R^4 vorzugsweise für eine Gruppe der Formel (IA).

[0025] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht R^5 vorzugsweise für eine Gruppe der Formel (IA).

[0026] Steht R^4 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^5 vorzugsweise für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ (gegebenenfalls substituiert durch Halogen) oder $\text{C}_{1-4}\text{-Alkoxy}$ (gegebenenfalls substituiert durch Halogen).

[0027] Steht R^4 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^5 besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder Difluormethoxy.

[0028] Steht R^4 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^5 insbesondere für Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy.

[0029] Steht R^4 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^5 speziell für Wasserstoff.

[0030] Steht R^5 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^4 vorzugsweise für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ (gegebenenfalls substituiert durch Halogen), $\text{C}_{1-4}\text{-Alkoxy}$ (gegebenenfalls substituiert durch Halogen), $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})\text{amino}$ oder $\text{N,N}-(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2\text{amino}$.

[0031] Steht R^5 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^4 besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Butylamino, Dimethylamino oder Diethylamino.

[0032] Steht R^5 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^4 insbesondere für Wasserstoff, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino.

[0033] Steht R^5 für eine Gruppe der Formel (IA), so steht R^4 speziell für Brom.

[0034] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht dann, wenn R^5 für eine Gruppe der Formel (IA) steht, R^4 vorzugsweise für Halogen, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkylsulfanyl.

[0035] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht dann, wenn R^5 für eine Gruppe der Formel (IA) steht, R^4 vorzugsweise für Brom, Methoxy oder Methylthio.

[0036] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht dann, wenn R^5 für eine Gruppe der Formel (IA) steht, R^4 vorzugsweise für Methylthio, Ethylthio und Isopropylthio.

[0037] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht dann, wenn R^5 für eine Gruppe der Formel (IA) steht, R^4 vorzugsweise für Methylthio.

[0038] Vorzugsweise steht R^6 für Wasserstoff.

[0039] Vorzugsweise steht R^7 für Carboxy, Sulfo, Phosphono oder $P(O)(OH)(OR^c)$, worin R^c für C_{1-4} -Alkyl steht.

[0040] Besonders bevorzugt steht R^7 für Carboxy oder Sulfo.

[0041] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R^7 vorzugsweise für Carboxy, Sulfo oder eine Gruppe der Formel (IB).

[0042] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R^7 vorzugsweise für Phosphono oder $P(O)(OH)(OR^c)$, worin R^c für C_{1-4} -Alkyl steht.

[0043] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht R^7 vorzugsweise für Carboxy.

[0044] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R^7 vorzugsweise für Sulfo.

[0045] Vorzugsweise steht R^8 für Wasserstoff oder carboxysubstituiertes C_{1-6} -Alkyl.

[0046] Besonders bevorzugt steht R^8 für Wasserstoff oder carboxysubstituiertes C_{1-4} -Alkyl.

[0047] Insbesondere steht R^8 für Wasserstoff oder 2-Carboxyethyl.

[0048] Speziell steht R^8 für Wasserstoff.

[0049] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht m vorzugsweise für 1.

[0050] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht m vorzugsweise für 2.

[0051] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht m vorzugsweise für 3.

[0052] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht n vorzugsweise für 1.

[0053] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht n vorzugsweise für 2.

[0054] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht n vorzugsweise für 3.

[0055] Vorzugsweise steht für die Gruppe der Formel (IA) R^7 für Carboxy, Sulfo, Phosphono oder $P(O)(OH)(OR^c)$, worin R^c für C_{1-4} -Alkyl steht, R^8 für Wasserstoff oder carboxysubstituiertes C_{1-6} -Alkyl, m für 1–3 und n für 1.

[0056] Besonders bevorzugt steht für die Gruppe der Formel (IA) R^7 für Carboxy, Sulfo, Phosphono oder $P(O)(OH)(OR^c)$, worin R^c für C_{1-4} -Alkyl steht, R^8 für Wasserstoff, m für 1–3 und n für 1.

[0057] Insbesondere steht für die Gruppe der Formel (IA) R^7 für Carboxy oder Sulfo, R^e für Wasserstoff, m für 1–2 und n für 1.

[0058] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht vorzugsweise für die Gruppe der Formel (IA) R^7 für Carboxy oder Sulfo, R^5 für Wasserstoff oder carboxysubstituiertes C_{1-6} -Alkyl, m für 1–3 und n für 1.

[0059] Besonders bevorzugt steht für die Gruppe der Formel (IA) R^7 für Carboxy oder Sulfo, R^8 für Wasserstoff oder 2-Carboxyethyl, m für 1–3 und n für 1.

[0060] Insbesondere steht die Gruppe der Formel (IA) für N-(Carboxymethyl)carbamoylmethoxy, N-[1-(Carboxyethyl)-1-(carboxy)methyl]carbamoylmethoxy, N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethoxy oder N-(3-Sulfopropyl)carbamoylmethoxy.

[0061] Speziell steht die Gruppe der Formel (IA) für N-(Carboxymethyl)carbamoylmethoxy oder N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethoxy.

[0062] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht die Gruppe der Formel (IA) vorzugsweise für N-(Carboxymethyl)carbamoylmethoxy, N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethoxy, N-(1,3-Dicarboxypropyl)carbamoylmethoxy, N-(3-Sulfopropyl)carbamoylmethoxy, N-[N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethyl]carbamoylmethoxy, N-[1-Carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-3-methylbutyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-indol-3-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-pyrid-3-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-(Carboxymethyl)-N-(benzyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxyethyl)carbamoylmethoxy, 1-[N-(Carboxymethyl)carbamoyl]ethoxy, N-(1-Carboxy-2-hydroxyethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxycycloprop-1-yl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-1-methylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-cyclohexylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-methylpropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-imidazol-4-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-[1-Carboxy-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethyl]carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-t-butoxypropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-3-methylthiopropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-methylbutyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-methylpropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-1-methyl-2-indol-3-yl-ethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-hydroxypropyl)carbamoylmethoxy und N-(1-Carboxy-1-cyclohexylmethyl)carbamoylmethoxy.

[0063] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung stehen R^8 und R^9 vorzugsweise unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder eine gesättigte cyclische Gruppe oder bilden zusammen C_{2-6} -Alkylen; wobei R^8 und R^9 oder R^8 und R^9 zusammen unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{15} substituiert sein können; wobei

R^{15} unter Hydroxy, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 steht, Carbocyclyl und Heterocyclyl ausgewählt ist; wobei R^{15} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R^{19} substituiert sein kann; und wobei, wenn das Heterocyclyl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{23} substituiert sein kann;

R^{19} für Hydroxy steht und

R^{23} für C_{1-4} -Alkyl steht.

[0064] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung stehen R^8 und R^9 besonders bevorzugt unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Cyclohexyl oder bilden zusammen C_{2-6} -Alkylen; wobei R^8 und R^9 oder R^8 und R^9 zusammen unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{15} substituiert sein können; wobei

R^{15} unter Hydroxy, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 steht, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl und Indolyl ausgewählt ist; wobei R^{15} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R^{19} substituiert sein kann; und wobei das Imidazolyl und das Indolyl gegebenenfalls an Stickstoff durch ein oder mehrere R^{23} substituiert sein können;

R^{19} für Hydroxy steht und

R^{23} für C_{1-4} -Alkyl steht.

[0065] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung stehen R^8 und R^9 unabhängig voneinander insbesondere für Wasserstoff, 2-Carboxyethyl, 4-Hydroxybenzyl, Benzyl, Isobutyl, Indol-3-ylmethyl, Pyrid-3-ylmethyl, Methyl, Hydroxymethyl, Cyclohexylmethyl, Isopropyl, Imidazol-4-ylmethyl, 1-Methylimidazol-4-ylmethyl, 1-t-Butoxyethyl, 2-Methylthioethyl, sec.-Butyl, 1-Hydroxyethyl oder Cyclohexyl; oder R^8 und R^9 bilden zusammen Cyclopropyl.

[0066] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung ist speziell R^8 unter Wasserstoff, 2-Carboxyethyl, 4-Hydroxybenzyl, Benzyl, Isobutyl, Indol-3-ylmethyl, Pyrid-3-ylmethyl, Methyl, Hydroxymethyl, Cyclohexylmethyl, Isopropyl, Imidazol-4-ylmethyl, 1-Methylimidazol-4-ylmethyl, 1-t-Butoxyethyl, 2-Methylthioethyl, sec.-Butyl, 1-Hydroxyethyl oder Cyclohexyl ausgewählt und R^9 unter Wasserstoff oder Methyl ausgewählt; oder R^8 und R^9 bilden zusammen Cyclopropyl.

[0067] Vorzugsweise steht R^{10} für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl, wobei R^{10} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{24} substituiert ist, wobei R^{24} für Carbocyclyl steht.

[0068] Besonders bevorzugt steht R^{10} für Wasserstoff oder Benzyl.

[0069] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht R^{10} insbesondere für Wasserstoff.

[0070] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R^{10} insbesondere für Benzyl.

[0071] Vorzugsweise steht R^{11} für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl.

[0072] Besonders bevorzugt steht R^{11} für Wasserstoff oder Methyl.

[0073] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht R^{11} insbesondere für Wasserstoff.

[0074] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R^{11} insbesondere für Methyl.

[0075] Vorzugsweise steht R^{12} für Wasserstoff.

[0076] Vorzugsweise steht R^{13} für Carboxy oder Sulfo.

[0077] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht R^{13} besonders bevorzugt für Carboxy.

[0078] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R^{13} besonders bevorzugt für Sulfo.

[0079] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht p vorzugsweise für 1.

[0080] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht p vorzugsweise für 2, wobei die Werte von R^{12} gleich oder verschieden sein können.

[0081] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht p vorzugsweise für 3, wobei die Werte von R^{12} gleich oder verschieden sein können.

[0082] Gegenstand der Erfindung sind daher nach einer weiteren Ausgestaltung Verbindungen der Formel (I) gemäß obiger Darstellung, wobei:

R^1 und R^2 unabhängig voneinander aus C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind;

R^3 für Wasserstoff steht;

R^4 für eine Gruppe der Formel (IA) steht und R^5 für Wasserstoff steht oder R^5 für eine Gruppe der Formel (IA) steht und R^4 für Halogen steht;

R^6 für Wasserstoff steht und

in der Gruppe der Formel (IA) R^7 für Carboxy oder Sulfo steht, R^8 für Wasserstoff oder carboxysubstituiertes C_{1-6} -Alkyl steht, m für 1–3 steht und n für 1 steht; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

[0083] Gegenstand der Erfindung sind daher nach einer weiteren Ausgestaltung Verbindungen der Formel (I) gemäß obiger Darstellung, wobei:

einer der Reste R^1 und R^2 für Ethyl steht und der andere für Butyl steht;

R³ für Wasserstoff steht;

R⁴ für eine Gruppe der Formel (IA) steht und R⁵ für Wasserstoff steht oder R⁵ für eine Gruppe der Formel (IA) steht und R⁴ für Brom steht;

R⁶ für Wasserstoff steht und

es sich bei der Gruppe der Formel (IA) um N-(Carboxymethyl)carbamoylmethoxy, N-[1-(Carboxyethyl)-1-(carboxy)methyl]carbamoylmethoxy, N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethoxy oder N-(3-Sulfopropyl)carbamoylmethoxy handelt; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

[0084] Gegenstand der Erfindung sind daher nach einer weiteren Ausgestaltung Verbindungen der Formel (I) gemäß obiger Darstellung, wobei:

einer der Reste R¹ und R² für Ethyl oder Butyl steht und der andere für Butyl steht;

R³ für Wasserstoff steht;

R⁴ aus Brom, Methoxy oder Methylthio ausgewählt ist;

R⁵ für eine Gruppe der Formel (IA) steht;

R⁶ für Wasserstoff steht und

es sich bei der Gruppe der Formel (IA) um N-(Carboxymethyl)carbamoylmethoxy, N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethoxy, N-(1,3-Dicarboxypropyl)carbamoylmethoxy, N-(3-Sulfopropyl)carbamoylmethoxy, N-[N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethyl]carbamoylmethoxy, N-[1-Carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-3-methylbutyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-indol-3-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-pyrid-3-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-(Carboxymethyl)-N-(benzyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxyethyl)carbamoylmethoxy, 1-[N-(Carboxymethyl)carbamoyl]ethoxy, N-(1-Carboxy-2-hydroxyethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxycycloprop-1-yl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-1-methylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-cyclohexylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-methylpropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-imidazol-4-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-[1-Carboxy-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethyl]carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-t-butoxypropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-3-methylthiopropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-methylbutyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-imethylpropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-1-methyl-2-indol-3-yl-ethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-hydroxypropyl)carbamoylmethoxy und N-(1-Carboxy-1-cyclohexylmethyl)carbamoylmethoxy handelt; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

[0085] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung die Verbindungen der Beispiele 1, 5, 6, 8, 9 und 10 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

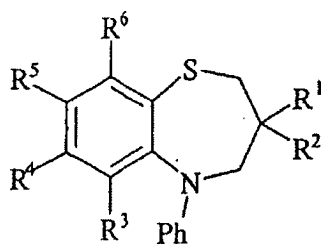
[0086] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung die Verbindungen der Beispiele und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

[0087] Bevorzugt sind diejenigen Ausgestaltungen der Erfindung, die die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze betreffen.

[0088] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines Salzes davon, bei dem man (wobei variable Gruppen, sofern nicht anders vermerkt, wie in Formel (I) definiert sind):

Verfahren 1):

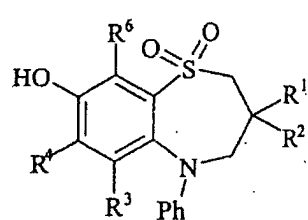
ein Benzothiazepin der Formel (II):



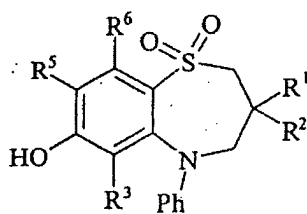
(II);

Verfahren 2):

einen Alkohol der Formel (IIIa) oder (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

mit einer Verbindung der Formel (IV):

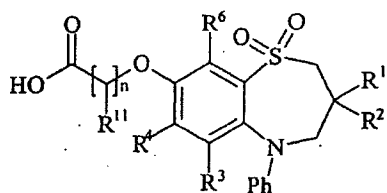


(IV)

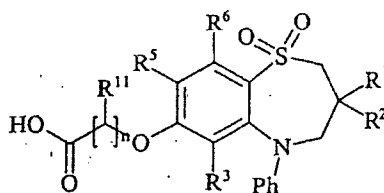
in welcher L für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt;

Verfahren 3):

eine Säure der Formel (Va) oder (Vb):

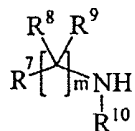


(Va)



(Vb)

oder ein aktiviertes Derivat davon mit einem Amin der Formel (VI):

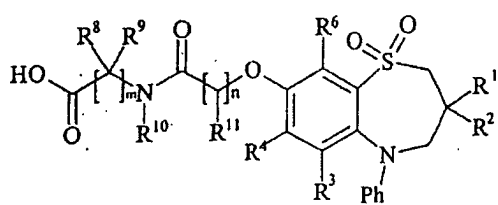


(VI);

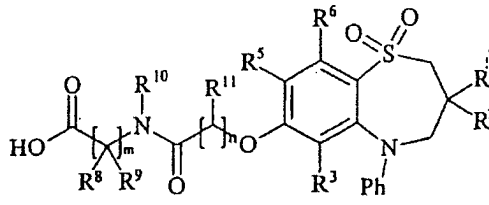
umsetzt;

Verfahren 4):

bei Verbindungen der Formel (I), in denen R⁷ für eine Gruppe der Formel (IB) steht, eine Säure der Formel (VIIa) oder (VIIb):

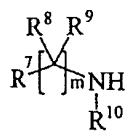


(VIIa)



(VIIb)

oder ein aktiviertes Derivat davon mit einem Amin der Formel (IX):



(VI);
umsetzt;

und anschließend, falls erforderlich oder erwünscht:

- i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt;
- ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt;
- iii) ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes bildet.

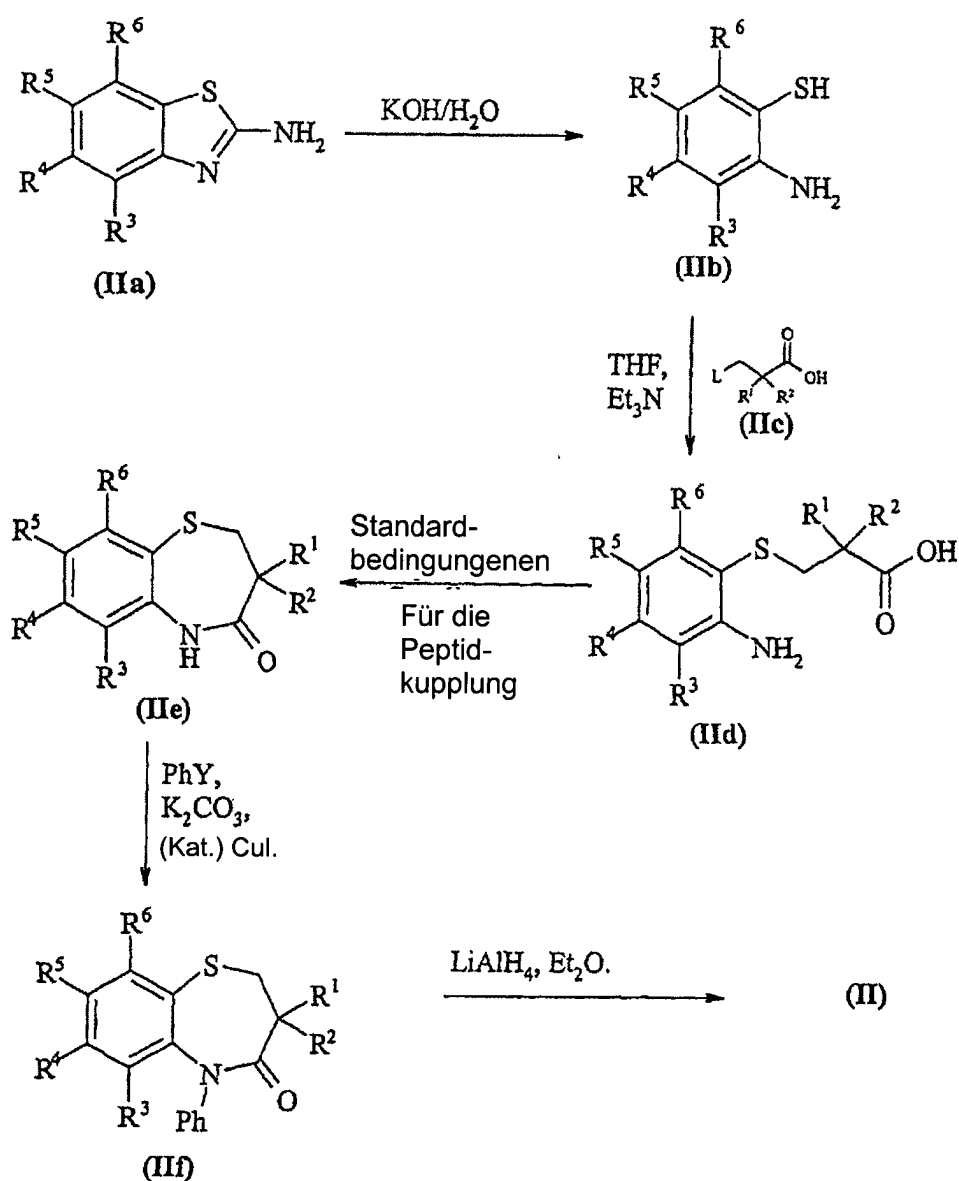
[0089] L steht für eine Abgangsgruppe; geeignete Werte für L sind beispielsweise eine Halogen- oder Sulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Chlor-, Brom-, Methansulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe.

[0090] Für die obigen Umsetzungen kommen die folgenden speziellen Reaktionsbedingungen zur Anwendung.

[0091] 1) Benzothiazepine der Formel (II) können unter Standardbedingungen für die Schwefeloxidation oxidiert werden; beispielsweise mit Wasserstoffperoxid und Trifluoressigsäure im Bereich von 0°C bis Rückfluß, vorzugsweise bei oder in der Nähe von Raumtemperatur.

[0092] Verbindungen der Formel (II) können nach dem folgenden Schema hergestellt werden.

Schema 1



worin L für eine Abgangsgruppe gemäß obiger Definition steht und Y für eine Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen, steht.

[0093] Verbindungen der Formel (IIa) und (IIc) sind im Handel erhältlich, in der Literatur bekannt oder nach

an sich bekannten Standardverfahren zugänglich.

[0094] 2) Alkohole der Formel (IIIa) oder (IIIb) können in Gegenwart einer Base, beispielsweise einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer organischen Base wie Hünig-Base, in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels wie Acetonitril, Dichlormethan oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis Rückfluß, vorzugsweise bei oder in der Nähe von Rückfluß, mit Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden.

[0095] Verbindungen der Formel (IIIa) oder (IIIb) sind auf ähnliche Art und Weise wie Verbindungen der Formel (II) (worin aber R⁴ oder R⁵ für Hydroxy steht) und anschließende Oxidation gemäß Verfahren 1 zugänglich.

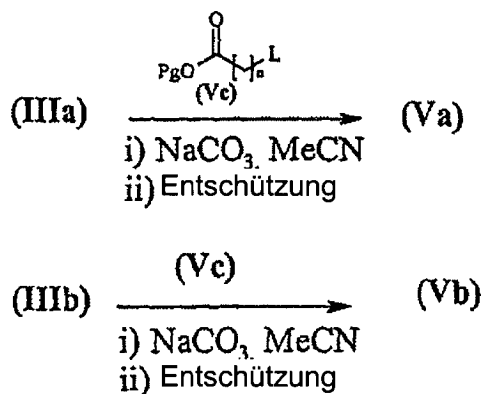
[0096] Verbindungen der Formel (IV) sind im Handel erhältlich, in der Literatur bekannt oder nach an sich bekannten Standardverfahren zugänglich.

[0097] 3) Säuren der Formel (Va) oder (Vb) und Amine der Formel (VI) und Säuren der Formel (VIIa) oder (VIIb) und Amine der Formel (IX) können in Gegenwart eines geeigneten Kupplungsreagens miteinander gekuppelt werden. Als geeignete Kupplungsreagentien können an sich bekannte Standardreagentien für die Peptidkupplung oder beispielsweise Carbonyldiimidazol und Dicyclohexylcarbodiimid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Pyridin oder 2,6-Dialkylpyridinen wie 2,6-Lutidin oder 2,6-Di-tert.-butylpyridin, eingesetzt werden. Geeignete Lösungsmittel sind u.a. Dimethylacetamid, Dichlormethan, Benzol, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Die Kupplungsreaktion kann zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von -40 bis 40°C durchgeführt werden.

[0098] Als aktivierte Säurederivate eignen sich beispielsweise Säurehalogenide, zum Beispiel Säurechloride, und aktive Ester, zum Beispiel Pentafluorphenylester. Die Umsetzung dieser Arten von Verbindungen mit Aminen ist an sich gut bekannt; sie können beispielsweise in Gegenwart einer Base wie den oben beschriebenen und in einem geeigneten Lösungsmittel wie den oben beschriebenen umgesetzt werden. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von -40 bis 40°C durchgeführt werden.

[0099] Verbindungen der Formel (Va) oder (Vb) sind nach dem folgenden Schema zugänglich.

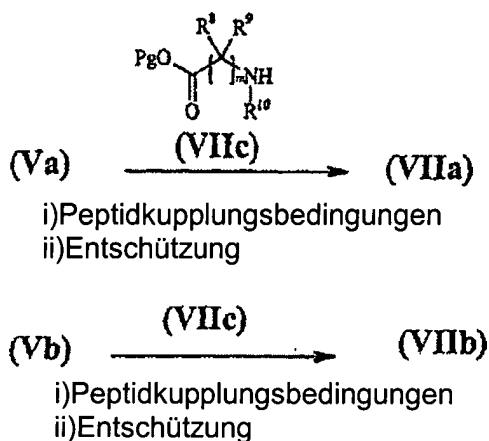
Schema 2



worin L für eine Abgangsgruppe gemäß obiger Definition steht und Pg für eine Carboxyschutzgruppe wie die nachstehend beschriebenen steht.

[0100] Verbindungen der Formel (VIIa) oder (VIIb) sind nach dem folgenden Schema zugänglich.

Schema 3



worin Pg für eine Säureschutzgruppe wie die nachstehend beschriebenen steht.

[0101] Verbindungen der Formel (Vc) und (VI) und Verbindungen der Formel (VIIc) und (IX) sind im Handel erhältlich, in der Literatur bekannt oder nach an sich bekannten Standardverfahren zugänglich.

[0102] Es versteht sich, daß bestimmte der verschiedenen Ringsubstituenten in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung entweder vor oder unmittelbar nach den oben erwähnten Verfahren durch standardmäßige aromatische Substitutionsreaktionen eingeführt oder durch herkömmliche Modifikationen funktioneller Gruppen erzeugt werden können und als solche zum Verfahrensaspekt der Erfindung gehören. Hierzu gehören beispielsweise die Einführung eines Substituenten durch aromatische Substitution, die Reduktion von Substituenten, die Alkylierung von Substituenten und die Oxidation von Substituenten. Die Reagentien und Reaktionsbedingungen für derartige Verfahrensweisen sind an sich gut bekannt. Besondere Beispiele für aromatische Substitutionsreaktionen sind u.a. die Einführung einer Nitrogruppe mit konzentrierter Salpetersäure, die Einführung einer Acylgruppe, beispielsweise mit einem Acylhalogenid und einer Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen, die Einführung einer Alkylgruppe mit einem Alkylhalogenid und einer Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen und die Einführung einer Halogengruppe. Besondere Beispiele für Modifikationen sind u.a. die Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit einem Nickelkatalysator oder durch Behandlung mit Eisen in Gegenwart von Salzsäure unter Erhitzen und die Oxidation von Alkylthio zu Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl.

[0103] Es versteht sich weiterhin, daß es bei einigen der hier erwähnten Umsetzungen erforderlich/wünschenswert sein kann, empfindliche Gruppen in den Verbindungen zu schützen. Die Fälle, in denen eine Schützung erforderlich bzw. wünschenswert ist, und hierfür geeignete Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Herkömmliche Schutzgruppen können in üblicher Weise verwendet werden (zur Erläuterung siehe T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Enthalten die Reaktanten also Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy, so kann es wünschenswert sein, die Gruppe bei einigen der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

[0104] Geeignete Schutzgruppen für eine Amino- oder Alkylaminogruppe sind beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Alkoxy-carbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder t-Butoxycarbonylgruppe, eine Aryl-methoxycarbonylgruppe, beispielsweise Benzyloxycarbonyl, oder eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl. Die Entschützungsbedingungen für die oben aufgeführten Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Acylgruppe wie eine t-Butoxycarbonylgruppe beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure und eine Aryl-methoxycarbonylgruppe wie eine Benzyloxycarbonylgruppe zum Beispiel durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle oder durch Behandeln mit einer Lewis-Säure, beispielsweise Bortris(trifluoressigsäure), abspalten. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die durch Behandeln mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylaminopropylamin, oder mit Hydrazin abgespalten werden kann.

[0105] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxygruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Aroylgruppe wie zum Beispiel Benzoyl, oder eine Arylmethylgruppe, zum Beispiel Benzyl. Die Entschützungsbedingungen für die oben aufgeführten Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder eine Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann eine Arylmethylgruppe wie z.B. eine Benzylgruppe zum Beispiel durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle abgespalten werden.

[0106] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Carboxygruppe ist beispielsweise eine Veresterungsgruppe, beispielsweise eine Methyl- oder eine Ethylgruppe, die zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer Base wie Natriumhydroxid abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine t-Butylgruppe, die zum Beispiel durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise einer organischen Säure wie Trifluoressigsäure, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine Benzylgruppe, die zum Beispiel durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle abgespalten werden kann.

[0107] Die Schutzgruppen können mit herkömmlichen, an sich gut bekannten Verfahren in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese abgespalten werden.

[0108] Wie oben ausgeführt, besitzen die in der vorliegenden Erfindung definierten Verbindungen IBAT-hemmende Wirkung. Diese Eigenschaften können beispielsweise mit einem in-vitro-Testassay zur Untersuchung der Wirkung auf die Gallensäureaufnahme in IBAT-transfizierten Zellen (Smith L., Price-Jones M. J., Hugnes K. T. und Jones N. R. A.; J Biomolecular Screening, 3, 227–230) oder in vivo durch Untersuchung der Wirkung auf die Resorption radioaktiv markierter Gallensäure bei Mäusen/Ratten (Lewis M. C., Brieady L. E. und Root C., J., J Lip Res 1995, 36, 1098–1105) beurteilt werden.

[0109] Bei dem in der obigen Literaturstelle beschriebenen in-vitro-Testassay hatte die Verbindung gemäß Beispiel 9 einen IC_{50} -Wert von 2,1 μ M.

[0110] Gegenstand der Erfindung ist nach einer weiteren Ausgestaltung eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0111] Die Zusammensetzung kann in einer für die orale Verabreichung geeigneten Form, beispielsweise als Tablette oder Kapsel, in einer für die parenterale Injektion (einschließlich intravenös, subkutan, intramuskulär, intravasal oder Infusion) geeigneten Form als sterile Lösung, Suspension oder Emulsion, in einer für die topische Verabreichung geeigneten Form als Salbe oder Creme oder in einer für die rektale Verabreichung geeigneten Form als Zäpfchen vorliegen.

[0112] Im allgemeinen sind die obigen Zusammensetzungen auf herkömmliche Weise unter Verwendung herkömmlicher Hilfsstoffe zugänglich.

[0113] Die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon wird einem Warmblüter normalerweise in einer Einheitsdosis im Bereich von 5 bis 5000 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche des Warmblüters verabreicht, d.h. ungefähr 0,1 bis 100 mg/kg, und hierdurch wird normalerweise eine therapeutisch wirksame Dosis bereitgestellt. Eine Einheitsdosisform wie eine Tablette oder Kapsel enthält gewöhnlich beispielsweise 1–250 mg Wirkstoff. Vorzugsweise liegt die Tagesdosis im Bereich von 1–50 mg/kg. Die Tagesdosis hängt jedoch notwendigerweise von dem behandelten Wirt, dem jeweiligen Verabreichungsweg und der Schwere der behandelten Erkrankung ab. Demgemäß kann die optimale Dosierung von dem den betreffenden Patienten behandelnden Arzt bestimmt werden.

[0114] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind nach einer weiteren Ausgestaltung Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes gemäß obiger Definition zur Verwendung in einem Verfahren zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung eines Warmblüters wie dem Menschen.

[0115] Es wurde gefunden, daß die in der vorliegenden Erfindung definierten Verbindungen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon effektive IBAT-Inhibitoren sind und demgemäß bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die mit hyperlipidämischen Zuständen assozii-

iert sind, von Wert sind.

[0116] Gegenstand der Erfindung nach dieser Ausgestaltung sind daher Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes gemäß obiger Definition zur Verwendung als Medikament.

[0117] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0118] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0119] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Verfahren zum Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem einer derartigen Behandlung bedürftigen Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon verabreicht.

[0120] Die Größe der für die therapeutische oder prophylaktische Behandlung erforderlichen Dosis hängt notwendigerweise vom behandelten Wirt, von dem jeweiligen Verabreichungsweg und der Schwere der behandelten Erkrankung ab. Vorgesehen ist eine Einheitsdosis im Bereich von beispielsweise 1–100 mg/kg und vorzugsweise 1–50 mg/kg.

[0121] Die oben definierte IBAT-hemmende Wirkung kann als Einzeltherapie zur Anwendung kommen oder zusätzlich zur erfindungsgemäßen Verbindung eine oder mehrere andere Substanzen und/oder Behandlungen umfassen. Solche Kombinationsbehandlungen können durch die gleichzeitige, aufeinanderfolgende oder getrennte Verabreichung der einzelnen Komponenten der Behandlung erfolgen. Gegenstand der Erfindung ist nach dieser Ausgestaltung ein pharmazeutisches Produkt, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines derartigen Salzes davon gemäß obiger Definition und eine zusätzliche IBAT-hemmende Substanz gemäß obiger Definition und ein zusätzliches Hypolipidämiikum für die Kombinationsbehandlung von Hyperlipidämie.

[0122] Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung kann die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines derartigen Salzes davon zusammen mit einem HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor, pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Solvaten oder Solvaten solcher Salze davon verabreicht werden. Geeignete HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren, pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate solcher Salze davon sind an sich gut bekannte Statine. Besondere Statine sind Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Bervastatin, Dalvastatin, Mevastatin und (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon. Ein besonderes Statin ist Atorvastatin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon. Ein weiteres besonderes Statin ist (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon.

[0123] Nach einer zusätzlichen Ausgestaltung der Erfindung kann die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon zusammen mit einem HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor, pharmazeutisch annehmbaren Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und/oder einem Gallensäurebinder verabreicht werden, wodurch eine mögliche Gefahr eines durch die Hemmung des Gallensäuretransportsystems im Ileum verursachten Gallensäureüberschusses im Colon vermieden wird. Ein Gallensäureüberschuß im Viscerainhalt kann Diarrhöe verursachen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch eine Behandlung einer möglichen Nebenwirkung wie Diarrhöe in Patienten bei der Therapie mit der Verbindung der Formel (I), einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon.

[0124] Ein HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon wird durch seine Einwirkung das für die Gallensäuresynthese zur Verfügung ste-

hende endogene Cholesterin verringern und in Kombination mit der Verbindung der Formel (I), einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon eine zusätzliche Wirkung auf die Lipidsenkung aufweisen.

[0125] Geeignete Gallensäurebinder für eine derartige Kombinationstherapie sind Harze wie Cholestyramin und Cholestipol. Ein Vorteil besteht darin, daß die Dosis des Gallensäurebinders kleiner gehalten werden kann als die therapeutische Dosis für die Behandlung von Cholesterinämie in einer lediglich einen Gallensäurebinder umfassenden Einzelbehandlung. Durch eine kleine Dosis des Gallensäurebinders könnten auch mögliche Nebenwirkungen, die durch schlechte Toleranz des Patienten gegenüber der therapeutischen Dosis verursacht werden, vermieden werden.

[0126] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Merkmal ein Verfahren zum Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem einer derartigen Behandlung bedürftigen Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einer wirksamen Menge eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon verabreicht.

[0127] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Merkmal ein Verfahren zum Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem einer derartigen Behandlung bedürftigen Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einem Gallensäurebinder verabreicht.

[0128] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Merkmal ein Verfahren zum Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem einer derartigen Behandlung bedürftigen Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einer wirksamen Menge eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einem Gallensäurebinder verabreicht.

[0129] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Merkmal ein Verfahren zur Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem einer derartigen Behandlung bedürftigen Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einer wirksamen Menge eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon verabreicht.

[0130] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Merkmal ein Verfahren zur Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem einer derartigen Behandlung bedürftigen Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einer Wirksamen Menge eines Gallensäurebinders verabreicht.

[0131] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Merkmal ein Verfahren zur Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem einer derartigen Behandlung bedürftigen Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einer wirksamen Menge eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt mit einem Gallensäurebinder verabreicht.

[0132] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0133] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal eine pharmazeutische Zusammensetzung

zung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen Gallensäurebinder zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0134] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen Gallensäurebinder zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0135] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon.

[0136] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen Gallensäurebinder.

[0137] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen Gallensäurebinder.

[0138] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend:

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon in einer ersten Einheitsdosisform;
- b) einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon in einer zweiten Einheitsdosisform und
- c) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosisform.

[0139] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend:

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon in einer ersten Einheitsdosisform;
- b) einen Gallensäurebinder in einer zweiten Einheitsdosisform und
- c) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosisform.

[0140] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend:

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon in einer ersten Einheitsdosisform;
- b) einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon in einer zweiten Einheitsdosisform;
- c) einen Gallensäurebinder in einer dritten Einheitsdosisform und
- d) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten, zweiten und dritten Dosisform.

[0141] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend:

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger in einer ersten Einheitsdosisform;
- b) einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon in einer zweiten Einheitsdosisform und
- c) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosisform.

[0142] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend:

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger in einer ersten Einheitsdosisform;
- b) einen Gallensäurebinder in einer zweiten Einheitsdosisform und
- c) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosisform.

[0143] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal ein Kit, enthaltend:

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger in einer ersten Einheitsdosisform;
- b) einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon in einer zweiten Einheitsdosisform;
- c) einen Gallensäurebinder in einer dritten Einheitsdosisform und
- d) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten, zweiten und dritten Dosisform.

[0144] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0145] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines Gallensäurebinders zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0146] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines Gallensäurebinders zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0147] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0148] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines Gallensäurebinders zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0149] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon, eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines Gallensäurebinders zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0150] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal eine Kombinationsbehandlung, bei der man eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, und gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt eine wirksame Menge eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, an einen einer therapeutischen derartigen therapeutischen Behandlung bedürftenden Warmblüter wie den Menschen verabreicht.

[0151] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal eine Kombinationsbehandlung, bei der man eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, und gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt eine wirksame Menge eines Gallensäurebinders, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, an einen einer derartigen therapeutischen Behandlung bedürftenden Warmblüter wie den Menschen verabreicht.

[0152] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Merkmal eine Kombinationsbehandlung, bei der man eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt eine wirksame Menge eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, und gleichzeitig, aufeinanderfolgend oder getrennt eine wirksame Menge eines Gallensäurebinders, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, an einen einer derartigen therapeutischen Behandlung bedürftenden Warmblüter wie den Menschen verabreicht.

[0153] Neben ihrer Verwendung in der therapeutischen Medizin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon auch als pharmakologische Werkzeuge bei der Entwicklung und Standardisierung von in-vitro- und in-vivo-Testsystemen zur Untersuchung der Wirkungen von IBAT-Inhibitoren in Labortieren wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen als Teil der Suche nach neuen Therapeutika.

[0154] Viele der hier beschriebenen Zwischenprodukte sind neu und werden somit als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt. So zeigen beispielsweise Verbindungen der Formel (Va) und (Vb) und/oder Verbindungen der Formel (VIIa) und (VIIb) bei der Prüfung im oben angegebenen in-vitro-Testassay IBAT-hemmende Wirkung und werden somit als weiteres Merkmal der Erfindung beansprucht.

[0155] Gegenstand der Erfindung sind somit gemäß einem weiteren Merkmal Verbindungen der Formel (Va) oder (Vb) und/oder Verbindungen der Formel (VIIa) oder (VIIb) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Solvate eines solchen Salzes.

[0156] Gegenstand der Erfindung ist somit nach einer weiteren Ausgestaltung eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) und/oder eine Verbindung der Formel (VIa) oder (VIIb) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0157] Gegenstand der Erfindung ist somit nach einer zusätzlichen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) und/oder eine Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zur Verwendung in einem Verfahren zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung eines Warmblüters wie dem Menschen.

[0158] Gegenstand der Erfindung ist somit nach dieser Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) und/oder eine Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zur Verwendung als Medikament.

[0159] Gegenstand der Erfindung ist nach einem anderen die Verwendung Merkmal einer Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) und/oder einer Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0160] Gegenstand der Erfindung ist nach einem anderen Merkmal die Verwendung einer Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) und/oder einer Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Solvats eines solchen Salzes davon gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0161] Gegenstand der Erfindung ist nach einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung ein Verfahren zum Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem einer derartigen Behandlung bedürftenden Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) und/oder einer Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon verabreicht.

[0162] Auf die obigen anderen Merkmale bezüglich pharmazeutischer Zusammensetzungen, Verfahren, Methoden, Verwendung und Medikamentenherstellung treffen auch die hier beschriebenen alternativen und be-

vorzuzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen zu.

Beispiele

[0163] Die Erfindung wird nun in den folgenden nichteinschränkenden Beispielen erläutert, wobei gegebenenfalls dem Fachmann bekannte Standardtechniken und an die in diesen Beispielen beschriebenen Techniken angelehnte Techniken zur Anwendung gelangen können und wobei, sofern nicht anders vermerkt:

- (i) Eindampfungen am Rotationsverdampfer im Vakuum durchgeführt wurden und die Aufarbeitung nach dem Abfiltrieren von restlichen Feststoffen wie Trockenmitteln erfolgte;
- (ii) alle Umsetzungen unter Inertatmosphäre bei Umgebungstemperatur, in der Regel im Bereich von 18-25°C mit HPLC-Lösungsmitteln unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt wurden, sofern nicht anders vermerkt;
- (iii) Säulenchromatographie (nach der Flash-Methode) an Silica Gel 40–63 µm (Merck) durchgeführt wurde;
- (iv) Ausbeuten nur zur Erläuterung angegeben sind und nicht unbedingt das erzielbare Maximum darstellen;
- (v) die Strukturen der Endprodukte der Formel (I) im allgemeinen durch kernmagnetische Resonanz (NMR) (im allgemeinen Protonen-NMR) und massenspektrometrische Techniken bestätigt wurden; chemische Verschiebungen bei der NMR in deuteriertem CDCl₃ (sofern nicht anders vermerkt) auf der Delta-Skala (ppm Tieffeldverschiebung von Tetramethylsilan) gemessen wurden; Protonendaten angegeben sind, sofern nicht anders vermerkt; die Aufnahme der Spektren auf Spektrometern der Bauart Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz oder Varian Inova-500 MHz erfolgte und die Peak-Multiplizitäten wie folgt angeführt sind: s, Singulett; d, Dublett; dd, Dublett von Dubletts; t, Triplett; tt, Triplett von Triplets; q, Quartett; tq, Triplett von Quartetts; m, Multiplett; br, breit; LCMS-Spektren auf einer LC-Säule der Bauart Waters ZMD × Terra MS C₈ (Waters) unter Detektion mit einem HP-1100-MS-Detektor-Diodenarray aufgenommen wurden; Massenspektren (MS) (Loop) auf einem Gerät der Bauart VG-Plattform II (Fisons Instruments) mit einem HP-1100-MS-Detektor-Diodenarray aufgenommen wurden;
- (vi) sofern im Text keine weiteren Einzelheiten angegeben sind, die analytische Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) auf Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C₈, 7 µm, (Akzo Nobel) durchgeführt wurde; Acetonitril und entionisiertes Wasser mit 100 mM Ammoniumacetat als mobile Phasen mit geeigneter Zusammensetzung;
- (vii) DC an Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck) unter Detektion mit UV-Licht und gegebenenfalls Verkohlen mit PAA (para-Anisaldehyd, Ethanol und Schwefelsäure) durchgeführt wurde;
- (ix) Zwischenprodukte nicht generell vollständig durch charakterisiert wurden und die Reinheit durch Dünnschichtchromatographie (DC), HPLC, Infrarot- (IR-), MS- oder NMR-Analyse abgeschätzt wurde;
- (x) beim Trocknen von Lösungen Natriumsulfat als Trockenmittel verwendet wurde;
- (xi) vor- und nachstehend die folgenden Abkürzungen verwendet werden können:
DCM Dichlormethan;
DMF N,N-Dimethylformamid;
MeCN Acetonitril;
AcOH Essigsäure;
TFA Trifluoressigsäure;
TBTU o-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat;
DIPEA Diisopropylethylamin und
THF Tetrahydrofuran.
- (xii) bei Bezugnahme auf eine „ISOLUTE“-Säule eine Säule gemeint ist, die 2 g Siliciumdioxid enthält, welches in einer 6-ml-Wegwerfspritze enthalten und auf einer porösen Scheibe mit einer Porengröße von 54 Å angeordnet ist, und von International Sorbent Technology unter der Bezeichnung „ISOLUTE“ erhältlich ist; „ISOLUTE“ ist ein eingetragenes Warenzeichen.

Beispiel 1

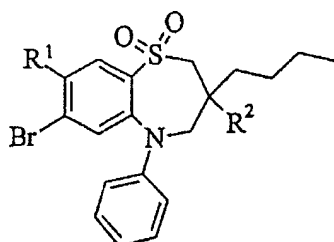
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-[N-(carboxymethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0164] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-[N-(t-butoxycarbonylmethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 5; 70 mg, 0,13 mmol) wurde in DCM (3 ml) gelöst. Nach Zugabe von TFA (0,5 ml) wurde die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eindampfen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde auf eine Siliciumdioxidsäule aufgegeben, wonach das Produkt mit DCM/Methanol (85:15) eluiert wurde. Es wurden 54 mg (86%) der Titelverbindung erhalten. NMR (500 MHz): 0,7-0,9 (m, 6H), 1,1-1,7 (m, 8H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,6-3,8 (br d, 2H), 4,2 (d, 2H), 4,6 (s, 2H),

6,9-7,3 (m, 8H), 7,6 (d, 1H).

Beispiele 2-4

[0165] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 1 unter Verwendung der entsprechenden Edukte synthetisiert.



Bsp.	R ¹	R ²	NMR	m/z	SM
2		Et	(400 MHz) 0,6-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 8H), 2,9 (brs, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,3-4,6 (m, 3H), 6,6 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 4H)	674,3	Meth. 11
3		n-Bu	(500 MHz) 0,7-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 12H), 3,0 (brs, 2H), 3,2 (brs, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,6 (s, 1H), 6,6 (d, 2H), 6,9-7,1 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 4H)	701,7	Meth. 12
4		n-Bu	(500 MHz) 0,7-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 12H), 3,2 (brs, 2H), 3,5-3,9 (m, 4H), 4,4 (brs,	625,6	Meth. 13

			1H), 4,6 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,9 (d, 1H)		
--	--	--	--	--	--

Beispiel 5

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-(carboxymethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0166] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-(t-butoxycarbonylmethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 6) synthetisiert. NMR (300 MHz): 0,7-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 8H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,7 (brs, 2H), 3,9 (brs, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H).

Beispiel 6

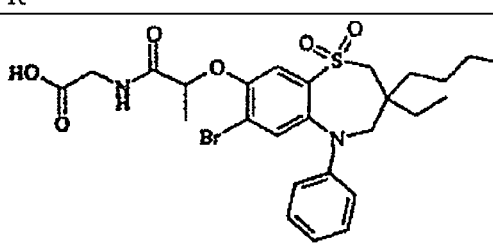
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-S-(1,3-dicarboxypropyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0167]

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-S-(1,3-diethoxycarbonylpropyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 7; 127 mg, 0,18 mmol) wurde mit THF (2 ml), Wasser (1 ml) und LiOH (15 mg, 0,63 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde dann in MeCN/Wasser (9:1) gelöst und mittels HPLC gereinigt, was eine Produktausbeute von 85 mg (73%) in Form eines weißen Feststoffs ergab. MS: 638,2 (M+H)⁺.

Beispiel 7

[0168] Die folgende Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 6 aus den entsprechenden Edukten synthetisiert.

Bsp.	R ¹	NMR	SM
7		(400 MHz): 0,7-0,75 (m, 6H), 1,0-1,5 (m, 8H), 1,55 (d, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,1-3,25 (m, 2H), 3,6-3,95 (m, 4H), 4,8 (q, 1H), 6,95-7,35 (m, 7H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (s, 1H)	Meth. 9

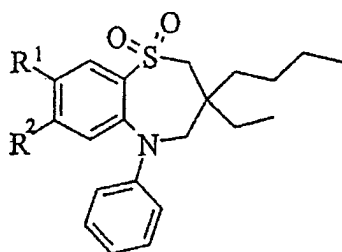
Beispiel 8

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-(2-sulfoethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0169] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(carboxymethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 2; 70 mg, 0,137 mmol), Taurin (20 mg, 0,160 mmol) und DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) wurden zu DMF (2 ml) gegeben. Die Mischung wurde 15 min bei 50°C gerührt, mit TBTU (60 mg, 0,187 mmol) versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels präparativer HPLC unter Verwendung von MeCN/Ammoniumacetatpuffer (45:55) als Elutionsmittel gereinigt. Es wurden 35 mg (40%) der Titelverbindung (in Form des ammoniumsalzes) erhalten. NMR (500 MHz): 0,6–0,8 (m, 6H), 0,9–1,6 (m, 8H), 3,1–3,3 (m, 4H), 3,6–3,8 (brs, 4H), 4,6 (s, 2H), 6,9–7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H).

Beispiele 9–11

[0170] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 8 synthetisiert.



Bsp.	R ¹	R ²	NMR	SM
9	HOS(O) ₂ - (CH ₂) ₃ - NHC(O)- CH ₂ O-	Br	500 MHz: 0,6-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 8H), 2,0 (brs, 2H), 2,9 (brs, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (brs, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (brs, 1H), 7,5 (s, 1H)	Meth. 2
10	H	HOS(O) ₂ - (CH ₂) ₂ - NHC(O)- CH ₂ O-	300 MHz: 0,6-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 8H), 3,1 (brs, 4H), 3,6 (brs, 4H), 4,4 (s, 2H), 6,8-7,2 (m, 7H), 7,4 (brs, 1H), 7,5 (s, 1H)	Meth. 1
11	HOS(O) ₂ - (CH ₂) ₂ - NHC(O)- CH ₂ NH- C(O)- CH ₂ O-	Br	0,6-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 8H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,6 (brs, 4H), 4,0 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (brs, 2H)	Bsp. 5

Beispiel 12

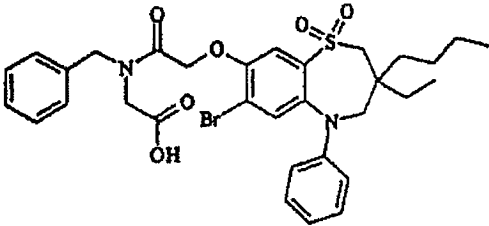
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-R-[1-carboxy-2-(pyrid-3-yl)ethyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0171]

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-R-[1-methoxycarbonyl-2-(pyrid-3-yl)ethyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 8; 85 mg, 0,13 mmol) wurde in Ethanol (2 ml) gelöst. Nach Zugabe von NaOH (40 mg in 0,1 ml Wasser) wurde die Mischung 15 min bei 50°C gerührt, mit AcOH (0,1 ml) versetzt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC unter Verwendung von MeCN/Ammoniumacetatpuffer (40:60) als Elutionsmittel gereinigt, was 56 mg (67%) der Titelverbindung ergab. NMR (500 MHz) 0,7-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 8H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,8 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

Beispiel 13

[0172] Die folgende Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 12 aus den entsprechenden Edukten synthetisiert.

Bsp.	R ¹	NMR	SM
13		(400 MHz) 0,6-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 8H), 2,9 (brs, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,7 (brs, 2H), 3,9 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,0-7,5 (m, 12H)	Meth. 10

Beispiel 14

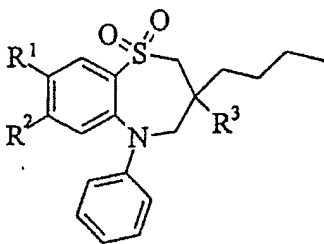
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-{N-S-[1-carboxy-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

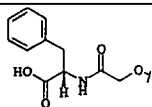
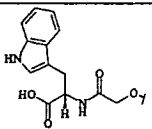
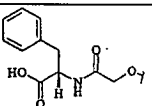
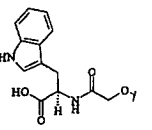
[0173]

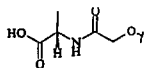
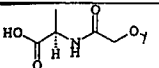
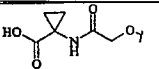
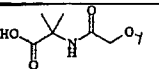
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-{N-S-[1-methoxycarbonyl-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 15; 53 mg, 0,083 mmol) wurde in THF (1 ml) gelöst. Nach Zugabe von Wasser (1 ml) und LiOH (Monohydrat) (11 mg, 0,26 mg) wurde die Reaktionsmischung 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser zugegeben und die Lösung mit HCl-Lösung (aq, 2M) angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines MeCN/Ammoniumacetatpuffer-Gradienten (5/95 bis 100/0) als Elutionsmittel gereinigt, was 44 mg (85%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz, CD₃OD) 0,73–0,86 (m, 6H), 0,94 (d, 6H), 0,99–1,3 (m, 4H), 1,3–1,76 (m, 7H), 3,27 (brs, 2H), 3,6–3,9 (m, 2H), 4,47–4,53 (m, 1H), 4,69 (ABq, 2H), 7,02 (brt, 1H), 7,09–7,16 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,52 (s, 1H).

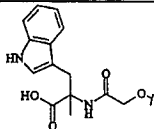
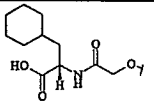
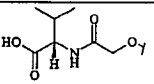
Beispiele 15–35

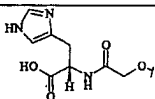
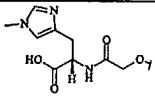
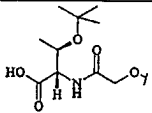
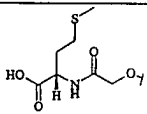
[0174] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 14 aus den entsprechenden Edukten synthetisiert.

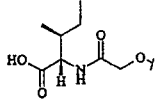
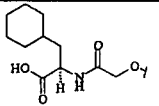
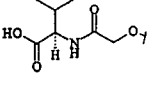
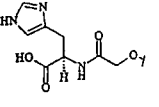


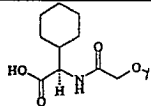
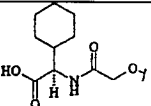
Bsp.	R ¹	R ²	R ³	NMR	SM
15 ¹		Br	Et	(400 MHz) 0,73-0,85 (m, 6H), 0,98-1,28 (m, 4H), 1,3-1,54 (m, 3H), 1,54-1,71 (m, 1H), 3,13-3,34 (m, 4H), 3,60-3,86 (m, 2H), 4,57 (ABq, 2H), 5,01 (q, 1H), 7,04-7,13 (m, 4H), 7,16-7,37 (m, 8H), 7,46 (s, 1H)	Meth. 14
16		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73-0,87 (m, 6H), 0,99-1,3 (m, 4H), 1,3-1,66 (m, 4H), 3,25 (brs, 2H), 3,29-3,44 (m, 2H), 3,52-3,92 (m, 2H), 4,59 (ABq, 2H), 4,79-4,90 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,0-7,07 (m, 3H), 7,07-7,16 (m, 3H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (brd, NH), 10,29 (brs, NH)	Meth. 16
17 ²		MeO	Et	(400 MHz) 0,73-0,88 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 4H), 1,3-1,56 (m, 3H), 1,56-1,75 (m, 1H), 3,09-3,31 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,97 (q, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,07-7,35 (m, 9H), 7,47 (brd, NH), 7,53 (s, 1H)	Meth. 19
18 ³		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73-0,83 (m, 6H), 0,98-1,26 (m, 4H), 1,35-1,65 (m, 4H), 3,25 (brs, 2H),	Meth. 21

				3,30-3,44 (m, 2H), 3,5-3,9 (m, 2H), 4,59 (ABq, 2H), 4,81-4,89 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,99-7,06 (m, 3H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,51 (d, 1H)	
19 ⁴		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73-0,88 (m, 6H), 0,98-1,3 (m, 4H), 1,35-1,65 (m, 7H), 3,28 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,47-4,56 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,09-7,2 (m, 3H), 7,31 (t, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,14 (brd, NH)	Meth. 22
20		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73-0,85 (m, 6H), 0,99-1,27 (m, 4H), 1,37-1,65 (m, 7H), 3,28 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,47-4,56 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,08-7,19 (m, 3H), 7,30 (brt, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,14 (brd, NH)	Meth. 23
21 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,74-0,83 (m, 6H), 1,0-1,25 (m, 6H), 1,36-1,64 (m, 6H), 3,27 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,31 (t, 2H), 7,47 (s, 1H)	Meth. 24
22 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,74-0,85 (m, 6H), 0,99-1,26 (m, 4H), 1,38-1,65 (m,	Meth. 25

				10H), 3,27 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,02 (brt, 1H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,50 (s, 1H)	
23 ⁶		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73-0,83 (m, 6H), 0,99-1,25 (m, 4H), 1,35-1,64 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 3,24 (brs, 2H), 3,40 (d, 1H), 3,55-3,85 (m, 3H), 4,45 (ABq, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,95-7,04 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,10 (brd, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (brt, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,53 (d, 1H)	Meth. 26
24 ⁵		Br	Et	(400 Mhz, CD ₃ OD) 0,75-1,9 (m, 27H), 3,27 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,55 (dd, 1H), 4,70 (ABq, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,53 (s, 1H)	Meth. 27
25 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73-0,83 (m, 6H), 0,98 (t, 6H), 1,0-1,27 (m, 4H), 1,38-1,65 (m, 4H), 2,20-2,32 (m, 1H), 3,27 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,47 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,16 (m, 3H), 7,31 (t, 2H), 7,53 (s, 1H)	Meth. 28

26 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CN) 0,73-0,83 (m, 6H), 0,98-1,63 (m, 8H), 3,14 (dd, 1H), 3,23 (brs, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,57-3,8 (m, 2H), 4,66 (ABq, 2H), 4,88-4,95 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (brd, NH), 8,40 (s, 1H)	Meth. 29
27 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CN) 0,73-0,83 (m, 6H), 0,98-1,63 (m, 8H), 3,14 (dd, 1H), 3,23 (brs, 2H), 3,37 (dd, 1H), 3,6-3,8 (m, 5H), 4,68 (ABq, 2H), 4,82-4,91 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,86 (brd, NH), 8,30 (s, 1H)	Meth. 30
28 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CD) 0,75-0,84 (m, 6H), 1,0-1,33 (m, 16H), 1,33-1,65 (m, 4H), 3,28 (brs, 2H), 3,55-3,95 (m, 2H), 4,33-4,40 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,75 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,11-7,16 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,55 (s, 1H)	Meth. 31
29 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CD) 0,73-0,85 (m, 6H), 0,98-1,3 (m, 4H), 1,36-1,64 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 4H), 2,12-2,26 (m, 1H),	Meth. 32

				2,46-2,61 (m, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,63-4,77 (m, 3H), 7,02 (t, 1H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,31 (t, 2H), 7,52 (s, 1H)	
30 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CD) 0,74-0,85 (m, 6H), 0,89-1,35 (m, 11H), 1,35-1,65 (m, 5H), 1,92-2,04 (m, 1H), 3,28 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,49-4,54 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,52 (s, 1H)	Meth. 33
31 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CD) 0,73-1,9 (m, 27H), 3,27 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,55 (dd, 1H), 4,70 (ABq, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,53 (s, 1H)	Meth. 34
32 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CD) 0,73-0,88 (m, 6H), 0,92-1,3 (m, 10H), 1,3-1,65 (m, 4H), 2,20-2,32 (m, 1H), 3,28 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,47 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,53 (s, 1H)	Meth. 35
33 ⁵		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ CN) 0,73-0,84 (m, 6H), 0,96-1,63 (m, 8H), 3,14 (dd, 1H), 3,24 (brs, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,56-3,81 (m,	Meth. 36

				2H), 4,66 (ABq, 2H), 4,87-4,94 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (brd, NH), 8,36 (brs, 1H)	
34 ⁵		MeS	n-Bu	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 0,97-1,94 (m, 23H), 2,18 (s, 3H), 3,25 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,67 (ABq, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,12 (brd, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,41 (s, 1H)	Meth. 37
35 ⁵		MeO	n-Bu	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 0,75-0,85 (m, 6H), 0,96-1,91 (m, 23H), 3,22 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 25H), 4,33 (d, 1H), 4,59 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (brd, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,52 (s, 1H)	Meth 38

¹Die Verbindung wurde nicht gereinigt.

²1,9 Äq. LiOH und keine Reinigung.

²7,6 Äq. LiOH, portionsweise zugegeben, Gesamtreaktionszeit ungefähr 6 Stunden.

³4 Äq. LiOH.

⁴Mit DCM extrahiert, keine weitere Reinigung.

⁵8 Äq. LiOH, Reaktionszeit 5 Tage, dann Extraktion mit DCM, keine weitere Reinigung.

Beispiel 36

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-{N-R-[1-carboxy-2-phenylethyl]carbamoylethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

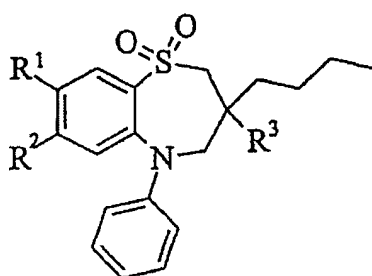
[0175]

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-{N-R-[1-t-butoxycarbonyl-2-phenylethyl]carbamoylethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 17; 47 mg, 0,066 mmol) wurde in DCM (4 ml) gelöst. Nach Zuga-

be von TFA (1 ml) wurde die Mischung 1 Stunde und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eindampfen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines MeCN/Ammoniumacetatpuffer-Gradienten (5/95 bis 100/0) als Elutionsmittel gereinigt. Die Fraktion mit dem Produkt wurde aufkonzentriert und dann mit HCl-Lösung (aq, 2M) angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, was 31 mg (72%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz, CD₃OD) 0,74–0,83 (m, 6H), 1,0–1,27 (m, 4H), 1,36–1,65 (m, 4H), 3,08–3,3 (m, 4H), 3,54–3,92 (m, 2H), 4,09 (ABq, 2H), 4,78–4,88 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,1–7,34 (m, 9H), 7,49 (s, 1H), 7,79 (brd, NH).

Beispiele 37–38

[0176] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 36 aus den entsprechenden Edukten synthetisiert.



Bsp.	R ¹	R ²	R ³	NMR	SM
37		MeO	Et	–(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73–0,94 (m, 6H), 0,99–1,34 (m, 4H), 1,37–1,69 (m, 4H), 3,06–3,28 (m, 4H), 3,45–3,95 (m, 5H), 4,53 (ABq, 2H), 4,75–4,9 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,1–7,37 (m, 9H), 7,51 (s, 1H), 8,03 (brd, NH)	Meth. 18
38 ¹		Br	Et	(400 MHz, CD ₃ OD) 0,73–0,86 (m, 6H), 0,90–1,27 (m, 10H), 1,39–1,65 (m, 4H), 1,65–1,78 (m, 3H), 3,27 (brs, 2H), 3,55–3,92 (m, 2H), 4,5–4,6 (m, 1H), 4,71 (ABq, 2H), 7,02 (brt, 1H), 7,1–7,17 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,52 (s, 1H)	Meth. 20

¹3 ml DCM:TFA 3:1

Beispiel 39

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-(5-1-carboxy-2-R-hydroxypropyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0177]

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-(5-1-carboxy-2-R-t-butoxypropyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Beispiel 28; 18 mg, 0,027 mmol) wurde in TFA (1,5 ml) gelöst. Die Mischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines MeCN/Ammoniumacetatpuffer-Gradienten (5/95 bis 100/0) als Elutionsmittel gereinigt. Die Fraktion mit dem Produkt wurde aufkonzentriert und dann mit HCl-Lösung (aq, 2M) angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, was 11 mg (67%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz, CD₃OD) 0,73–0,95 (m, 6H), 0,95–1,35 (m, 7H), 1,35–1,66 (m, 4H), 3,28 (brs, 2H), 3,55–3,93 (m, 2H), 4,35–4,44 (m, 1H), 4,45–4,53 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,03 (brt 1H), 7,10–7,20 (m, 3H), 7,31 (brt, 2H), 7,55 (s, 1H).

Herstellung von Edukten

[0178] Die Edukte für die obigen Beispiele sind im Handel erhältlich oder nach Standardmethoden leicht aus bekannten Substanzen erhältlich. So stellen beispielsweise die folgenden Umsetzungen eine Erläuterung, aber keine Einschränkung, einiger der bei den obigen Umsetzungen verwendeten Edukte dar.

Methode 1

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-(carboxymethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0179] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-(ethoxycarbonylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 3; 110 mg, 0,24 mmol) und Natriumhydroxid (100 mg, 2,5 mmol) wurden zu Ethanol (5 ml, 95%ig) gegeben. Die Mischung wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von AcOH (0,30 ml) wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit DCM/Wasser extrahiert. Die DCM-Schicht wurde abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Behandeln mit Hexan. Es wurden 82 mg (79%) der Titelverbindung erhalten. NMR (500 MHz): 0,7–0,9 (m, 6H), 1,1–1,7 (m, 8H), 3,1–3,25 (m, 2H), 3,6–3,8 (br d, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9–7,1 (m, 5H), 7,2–7,3 (m, 2H), 7,5 (d, 1H).

Methode 2

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(carboxymethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0180] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Methode 1 aus 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(ethoxycarbonylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 4) synthetisiert. NMR (500 MHz): 0,7–0,8 (m, 6H), 1,0–1,7 (m, 8H), 3,1–3,2 (m, 2H), 3,6 (brs, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9–7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (s, 1H).

Methode 3

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-(ethoxycarbonylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0181] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (WO 96/16051; 100 mg, 0,27 mmol), Bromessigsäureethylester (50 mg, 0,30 mmol), Natriumcarbonat (100 mg, 0,94 mmol) und Tetrabutylammoniumbromid (10 mg, 0,031 mmol) wurden zu MeCN (4 ml) gegeben. Die Mischung wurde 20 h am Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Das Produkt wurde mit DCM:Essigsäureethylester (50:50) eluiert. Es wurden 120 mg (97%) der Titelverbindung erhalten. NMR (300 MHz): 0,7–0,9 (m, 6H), 1,0–1,8 (m, 11H), 3,1–3,25 (m, 2H), 3,6–3,8 (m, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9–7,1 (m, 5H), 7,2–7,3 (m, 2H), 7,5 (d, 1H).

Methode 4

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(ethoxycarbonylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0182] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Methode 3 aus 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (WO 96/16051) synthetisiert. NMR (500 MHz): 0,7–0,9 (m, 6H), 1,0–1,8 (m, 11H), 3,2 (m, 2H), 3,6–3,8 (brs, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0–7,1 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (s, 1H).

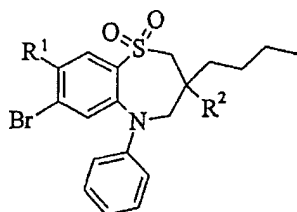
Methode 5

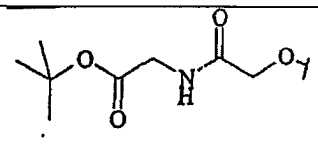
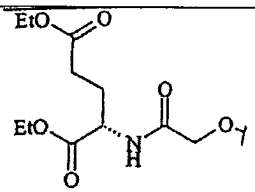
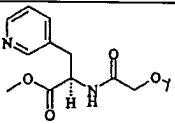
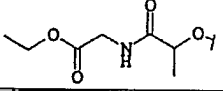
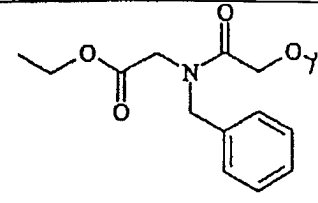
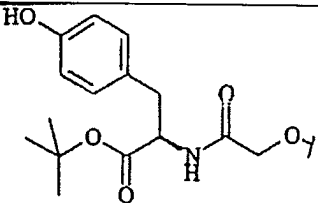
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-[N-(t-butoxycarbonylmethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

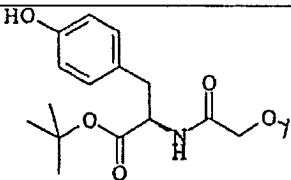
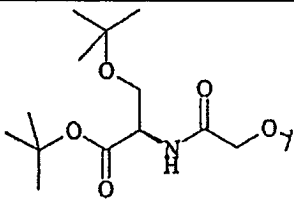
[0183] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-(carboxymethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 1; 66 mg, 0,15 mmol), Glycin-t-butylester-hydrochlorid (30 mg, 0,18 mmol) und Triethylamin (100 mg, 0,99 mmol) wurden in DCM (2 ml) gelöst. Die Mischung wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt, mit TBTU (60 mg, 0,19 mmol) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde auf eine Siliciumdioxidsäule gegeben, und das Produkt wurde mit DMC/Methanol (95:5) eluiert. Es wurden 80 mg (96%) der Titelverbindung erhalten. NMR (500 MHz): 0,7–0,9 (m, 6H), 1,1–1,7 (m, 17H), 3,1–3,3 (m, 2H), 3,6–3,8 (br d, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,5 (s, 2H), 6,9–7,1 (m, 6H), 7,2–7,3 (m, 2H), 7,6 (d, 1H).

Methoden 6–13

[0184] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 5 aus 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(carboxymethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 2), 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-brom-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 42) bzw. 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(1-carboxyethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 40) synthetisiert.



Methode	R ¹	R ²	NMR/ M/z
6		Et	500 MHz: 0,7-0,8 (m, 6H), 1,0-1,7 (m, 17H), 3,2 (m, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,1 (d, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (s, 1H)
7		Et	300 MHz: 0,7-0,8 (m, 6H), 1-1,7 (m, 14H), 2-2,5 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (brs, 2H), 4,1 (q, 2H), 4,2 (q, 2H), 4,6 (dd, 2H), 4,8 (m, 1H), 7-7,15 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (s, 1H)
8		Et	m/z = 673,3
9		Et	m/z = 610,2
10		Et	m/z = 686,3
11		Et	m/z = 730,1

12		n-Bu	m/z = 758,0
13		n-Bu	(400 MHz) 0,6-0,8 (m, 6H), 1,0-1,6 (m, 30H), 3,19 (m, 2H), 3,5-3,9 (m, 4H), 4,5-4,7 (m, 3H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (d, 1H)

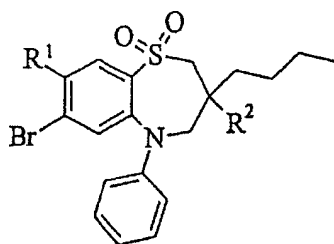
Methode 14

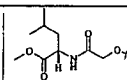
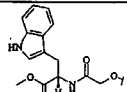
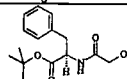
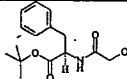
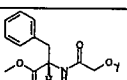
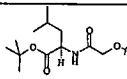
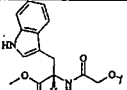
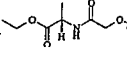
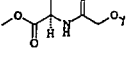
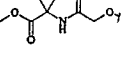
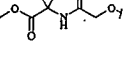
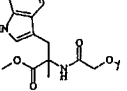
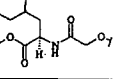
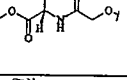
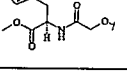
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-[N-S-(1-ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

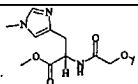
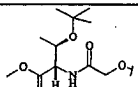
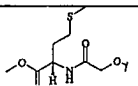
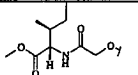
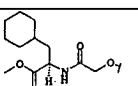
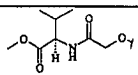
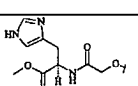
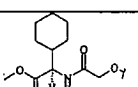
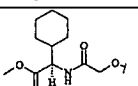
[0185] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(carboxymethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 2; 71,7 mg, 0,14 mmol) wurde in DCM (2 ml) gelöst und mit L-Phenylalaninmethylester (36 mg, 0,17 mmol) und DIPEA (0,097 ml, 0,56 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 2 Minuten gerührt wurde. Dann wurde TBTU (54,3 mg, 0,17 mmol) zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Mischung unter vermindertem Druck eingedampft. Das Produkt wurde an einer ISOLUTE-Säule unter Verwendung von DCM/Essigsäureethylester 8/2 als Elutionsmittel gereinigt. Es wurden 92 mg (97%) der Titelverbindung erhalten. M/z = 671,7.

Methoden 15–38

[0186] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 14 aus den entsprechenden Edukten synthetisiert.



Meth.	R ¹	R ²	R ³	NMR/ M/z	SM
15		Br	Et	m/z 637,6	Meth. 2
16 ¹		Br	Et	m/z 710,7	Meth. 2
17 ²		Br	Et	m/z 713,7	Meth. 2
18		MeO	Et	m/z 664,9	Meth. 48
19 ⁴		MeO	Et	m/z 622,8	Meth. 48
20 ⁵		Br	Et	m/z 679,7	Meth. 2
21 ⁶		Br	Et	m/z 710,7	Meth. 2
22 ⁶		Br	Et	m/z 609,6	Meth. 2
23 ⁷		Br	Et	m/z 595,6	Meth. 2
24 ²		Br	Et	m/z 607,6	Meth. 2
25 ⁸		Br	Et	m/z 609,6	Meth. 2
26 ⁸		Br	Et	m/z 724,7	Meth. 2
27 ⁸		Br	Et	m/z 677,7	Meth. 2
28 ⁸		Br	Et	m/z 623,6	Meth. 2
29 ⁹		Br	Et	m/z 661,6	Meth. 2

30 ⁹		Br	Et	m/z 675,6	Meth. 2
31 ⁸		Br	Et	m/z 681,7	Meth. 2
32 ⁸		Br	Et	m/z 656,7	Meth. 2
33 ²		Br	Et	m/z 637,6	Meth. 2
34 ⁸		Br	Et	m/z 677,7	Meth. 2
35 ⁸		Br	Et	m/z 623,6	Meth. 2
36 ⁹		Br	Et	m/z 661,6	Meth. 2
37 ^{8,10}		MeS	n-Bu	m/z 658,9	Meth. 44
38 ^{8,10}		MeO	n-Bu	m/z 642,7	Meth. 46

¹Reaktionszeit 40 Minuten.

²Reaktionszeit 1,5 Stunden.

³Reaktionszeit 2 Stunden und zweimal chromatographiert.

⁴1,3 Äquiv. Aminosäure, 1,3 Äquiv. TBTU und zuerst mit DCM und dann mit DCM:EtOAc 9:1 bis 8:2 eluiert.

⁵Reaktionszeit 45 Minuten und zuerst mit DCM und dann mit DCM:EtOAc 9:1 bis 8:2 eluiert.

⁶Reaktionszeit 1 Stunde und zuerst mit DCM und dann mit DCM:EtOAc 9:1 bis 8:2 eluiert.

⁷Reaktionszeit 40 Minuten und zuerst mit DCM und dann mit DCM:EtOAc 9:1 bis 8:2 eluiert.

⁸Reaktionszeit über Nacht.

⁹Reaktionszeit über Nacht und Elution des Produkts mit EtAc:MeOH (mit NH₃ gesättigt) 9:1.

¹⁰Amin: Justus Liebigs Ann. Chem. 523, 1936; 199.

Methode 39

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(1-ethoxycarbonylethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0187] Natriumcarbonat (0,30 g, 2,83 mmol), 2-Brompropansäureethylester (0,145 g, 0,796 mmol) und Tetra-butylammoniumbromid (0,022 g, 0,07 mmol) wurden zu einer Lösung von 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (WO -96/-16051; 0,300 g, 0,663 mmol) in MeCN (10 ml) gegeben. Die Suspension wurde über Nacht am Rückfluß erhitzt. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohgemisch wurde extrahiert (DCM/H₂O), getrocknet (MgSO₄), eingedampft und mittels Flas-

hchromatographie (Hex:EtOAc - 5:1) gereinigt, was 0,346 g (95% der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs) ergab. NMR (400 MHz) 0,70–0,85 (m, 6H), 1,00–1,75 (m, 8H), 1,35 (t, 3H), 1,70 (d, 3H), 3,05–3,25 (m, 2H), 3,55–3,90 (m, 2H), 4,20–4,35 (m, 2H), 4,80 (q, 1H), 7,00–7,10 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,25–7,35 (m, 2H), 7,45 (s, 1H).

Methode 40

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(1-carboxyethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0188] Eine Lösung von 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-(1-ethoxycarbonylethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 39; 0,050 g, 0,090 mmol) in EtOH (4 ml, 95%ig) wurde mit Natriumhydroxid (0,045 g, 1,13 mmol) versetzt und am Rückfluß erhitzt. Nach 1,5 Stunden wurde AcOH (0,2 ml) zugegeben und der größte Teil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wurde extrahiert (DCM/H₂O), getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, was 0,031 g (65%) der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,70–0,85 (m, 6H), 0,95–1,25 (m, 4H), 1,35–1,70 (m, 4H), 2,65 (d, 3H), 3,10–3,35 (m, 2H), 3,45–3,95 (m, 2H), 4,70 (q, 1H), 6,90–7,35 (m, 6H), 7,45 (s, 1H).

Methode 41

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-brom-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0189] 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (synthetisiert nach der Vorschrift gemäß WO 9616051 für das entsprechende 3-Butyl-3-ethyl-Analogon; 2,0 g, 4,16 mmol), Bromessigsäureethylester (0,84 g, 5,03 mmol), Natriumcarbonat (2,0 g, 18,9 mmol) und Tetrabutylammoniumbromid (80 mg, 0,25 mmol) wurden zu MeCN (20 ml) gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit DCM/Wasser extrahiert. Die DCM-Schicht wurde abgetrennt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Das Produkt wurde mit DCM/EtOAc (90:10) eluiert, was 2,2 g (93%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz) 0,7–0,8 (m, 6H), 1,0–1,6 (m, 15H), 3,2 (brs, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0–7,3 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

Methode 42

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-brom-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0190] 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-brom-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 41; 2,2 g, 3,88 mmol) wurde in Ethanol (15 ml) gelöst. Nach Zugabe von NaOH (0,8 g in 1,5 ml Wasser) wurde die Mischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde AcOH (2 ml) zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit EtOAc/Wasser extrahiert. Die EtOAc-Schicht wurde abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, was 2,0 g (95%) der Titelverbindung ergab. NMR (500 MHz) 0,7–0,8 (m, 6H), 1,0–1,5 (m, 12H), 3,2 (brs, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0–7,3 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

Methode 43

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0191] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 49; 500 mg, 1,2 mmol) wurde mit MeCN (30 ml), Tetrabutylammoniumbromid (30 mg, 0,08 mmol), wasserfreiem Natriumcarbonat (500 mg, 4,7 mmol), Bromessigsäureethylester (0,14 ml, 1,26 mmol) und Cäsiumcarbonat (20 mg, 0,06 mmol) versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde dann über Nacht bei 80°C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, wonach Wasser und DCM zugegeben wurden und die wäßrige Phase dreimal mit DCM extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, aufkonzentriert und mittels Flashchromatographie [6H], DCM:EtOAc, 1:0, 9:1 gereinigt, was 600 mg (99%) der Titelverbindung ergab. NMR (300 MHz) 0,8–1,0 (m, 6, 1,0–1,8 (m, 11H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,75 (brq, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,75 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,3 (s, 1H).

Methode 44

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0192] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 43; 478 mg, 0,95 mmol) wurde mit THF (15 ml), Wasser (3 ml) und LiOH (34 mg, 1,4 mmol) versetzt. Dann wurde der Ansatz 1 Stunde gerührt und mit AcOH (0,2 ml), Wasser (10 ml) und DCM (10 ml) versetzt. Danach wurde die wäßrige Schicht dreimal mit DCM extrahiert. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet und aufkonzentriert, was 450 mg (99%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz) 0,7–0,9 (m, 6H), 1,0–1,7 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,4 (brs, 1H).

Methode 45

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0193] Eine Lösung von 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (synthetisiert nach der Vorschrift gemäß WO 9616051 für das entsprechende 3-Butyl-3-ethyl-Analogon; 0,400 g, 0,927 mmol) in MeCN (10 ml) wurde mit Bromessigsäureethylester (0,13 ml), Na₂CO₃ (0,40 g) und Tetrabutylammoniumbromid (0,030 g) versetzt. Die Suspension wurde über Nacht am Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck vom größten Teil des Lösungsmittels befreit. Das Rohprodukt wurde extrahiert (DCM/H₂O) und über eine kurze Siliciumdioxidsäule filtriert (DCM:EtOAc – 1:4), was 0,476 g (99%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz) 0,65–0,85 (m, 6H), 0,95–1,65 (m, 8H), 3,00–3,15 (m, 2H), 3,50–3,80 (m, 2H), 3,70–3,80 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,00–7,60 (m, 17H), 8,05–8,20 (d, 1H).

Methode 46

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0194] Eine Lösung von 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 45; 0,448 g, 0,865 mmol) in THF/H₂O (2/1,6 ml) wurde mit Lithiumhydroxid (0,062 g) versetzt. Nach 1 Stunde wurde AcOH zugegeben und der größte Teil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC gereinigt (MeCN), was 0,408 g (96%) der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. NMR (400 MHz, CD₃OD): 0,75–0,85 (m, 6H), 1,00–1,30 (m, 8H), 1,35–1,55 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,70 (brs, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,90–7,30 (m, 5H), 7,40 (s, 1H).

Methode 47

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methoxy-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0195] Eine Lösung von 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methoxy-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (WO 9616051; 1,0 g), Bromessigsäureethylester (0,50 g), Natriumcarbonat (1,2 g) und Tetrabutylammoniumbromid (60 mg) in MeCN (15 ml) wurde über Nacht am Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde extrahiert (DCM/H₂O). Die organische Schicht wurde abgetrennt und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie (DCM/EtOAc (90:10)) gereinigt, was 1,2 g (98%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz, CD₃OD) 0,75–0,85 (m, 6H), 1,00–1,30 (m, 8H), 1,35–1,55 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,70 (brs, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,90–7,30 (m, 5H), 7,40 (s, 1H).

Methode 48

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methoxy-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0196] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methoxy-8-ethoxycarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (Methode 47; 1,2 g) wurde in Ethanol (20 ml) gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von Natriumhydroxid (0,5) in H₂O (1 ml) wurde die Reaktionsmischung 30 min auf 40°C erwärmt. Nach Zugabe von AcOH (1 ml) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen DCM/H₂O verteilt, wonach die organische Schicht abgetrennt und getrocknet wurde. Durch Triturieren des Rückstands

mit n-Hexan wurden 1,1 g (97%) der Titelverbindung in Form eines Feststoffs erhalten. NMR (400 MHz; CDCl₃): 0,75–0,85 (m, 3H), 0,9 (t, 3H), 1,0–1,7 (m, 8H), 3,2 (q, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,65–3,85 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,5 (s, 1H).

Methode 49

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

[0197] 1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (WO 9616051; 600 mg, 1,29 mmol) wurde mit DMF (5 ml) und Natriummethanthiolat (450 mg, 6,42 mmol) versetzt. Dann wurde der Ansatz 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Danach wurde das Ölbad 4 Stunden auf 120°C erhitzt. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Temperatur auf Raumtemperatur gesenkt und schnell ein Überschuß Essigsäure zugegeben. Der Ansatz wurde 2 Stunden unter einem Stickstoffstrom durch Natriumhypochlorit gehalten. Nach Zugabe von Wasser und EtOAc wurde die wäßrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Der Rückstand wurde dann mittels Flashchromatographie [DCM:EtOAc, 9:1] gereinigt, was 0,5 g (92%) der Titelverbindung ergab. NMR (400 MHz) 0,65–0,8 (m, 6H), 0,95–1,6 (m, 8H), 3,1 (q, 2H), 3,6 (brq, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,55 (s, 1H).

Beispiel 40

[0198] Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosisformen, die die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon (im folgenden "Verbindung X") enthalten, für die therapeutische oder prophylaktische Verwendung beim Menschen illustriert:

(a): Tablette I	mg/Tablette
Verbindung X	100
Lactose Ph.Eur	182,75
Croscarmellose-Natrium	12,0
Maisstärkepaste (5%ige Paste w/v)	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(b): Tablette II	mg/Tablette
Verbindung X	50
Lactose Ph.Eur.	223,75
Croscarmellose-Natrium	6,0
Maisstärke	15,0
Polyvinylpyrrolidon (5%ige Paste w/v)	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(c): Tablette III	mg/Tablette
Verbindung X	1,0
Lactose Ph.Eur	93,25
Croscarmellose-Natrium	4,0
Maisstärkepaste (5%ige Paste w/v)	0,75
Magnesiumstearat	1,0

(d): Kapsel	mg/Kapsel
Verbindung X	10
Lactose Ph.Eur	488,5
Magnesiumstearat	1,5

(e): Injektion I	(50 mg/ml)
Verbindung X	5,0% w/v
1M Natronlauge	15,0% v/v
0,1M Salzsäure	(zum Einstellen des pH-Werts auf 7,6)
Polyethylenglykol 400	4,5% w/v
Wasser für Injektionszwecke	ad 100%

(f): Injektion II	10 mg/ml
Verbindung X	1,0% w/v
Natriumphosphat BP	3,6% w/v
0,1M Natronlauge	15,0% v/v
Wasser für Injektionszwecke	ad 100%

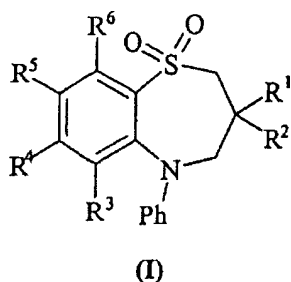
(g): Injektion III	(1 mg/ml, gepuffert auf pH 6)
Verbindung X	0,1% w/v
Natriumphosphat BP	2,26% w/v
Citronensäure	0,38% w/v
Polyethylenglykol 400	3,5% w/v
Wasser für Injektions- zwecke	ad 100%

Anmerkung

[0199] Die obigen Formulierungen können nach in der Pharmazie gut bekannten herkömmlichen Verfahrensweisen erhalten werden. Die Tabletten (a) bis (c) können mit herkömmlichen Mitteln magensaftresistent überzogen werden, beispielsweise mit einem Überzug aus Celluloseacetatphthalat.

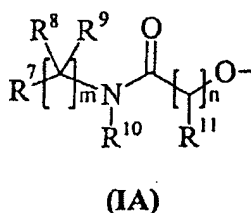
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):

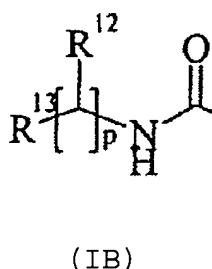


wobei:

R^1 und R^2 unabhängig voneinander aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind;
einer der Reste R^4 und R^5 für eine Gruppe der Formel (IA) steht:



R^3 und R^6 und der andere der Reste R^4 und R^5 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkanoyloxy, N-(C_{1-4} -Alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂amino, C_{1-4} -Alkanoylamino, N-(C_{1-4} -Alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, N-(C_{1-4} -Alkyl)-sulfamoyl und N,N-(C_{1-4} -Alkyl)₂sulfamoyl ausgewählt sind; wobei R^3 und R^6 und der andere der Reste R^4 und R^5 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R^{14} substituiert sein können; R^7 für Carboxy, Sulfo, Sulfino, Phosphono, -P(O)(OR^a)(OR^b), P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) oder -P(O)(OR^a)(R^b) steht, wobei R^a und R^b unabhängig aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind; oder R^7 für eine Gruppe der Formel (IB) steht:



R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder eine gesättigte cyclische Gruppe stehen, oder, R^8 und R^9 zusammen C_{2-6} -Alkylen bilden; wobei R^8 und R^9 oder R^8 und R^9 zusammen unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{15} substituiert sein können; und wobei, wenn die gesättigte cyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{20} substituiert sein kann;

R^{10} für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht; wobei R^{10} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{24} substituiert ist;

R^{11} für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Carbocyclyl oder Heterocyclyl steht; wobei R^{11} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{16} substituiert ist; und wobei, wenn Heterocyclyl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere

R^{21} substituiert sein kann;

R^{12} für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Carbocyclyl oder Heterocyclyl steht; wobei R^{12} gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus R^{17} substituiert ist; und wobei, wenn Heterocyclyl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R^{22} substituiert sein kann;

R^{13} für Carboxy, Sulfo, Sulfino, Phosphono, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^c) oder -P(O)(OR^c)(R^d) steht, wobei R^c und R^d unabhängig voneinander aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind;

m für 1-3 steht; wobei die Werte von R^8 und R^9 gleich oder verschieden sein können;

n für 1-3 steht; wobei die Werte von R^{11} gleich oder verschieden sein können;

p für 1-3 steht; wobei die Werte von R^{12} gleich oder verschieden sein können;

R^{14} und R^{16} unabhängig voneinander aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkanoyl, C_{1-4} -Alkanoyloxy, N-(C_{1-4} -Al-

kyl)amino, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂amino, C₁₋₄-Alkanoylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-sulfamoyl und N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂sulfamoyl ausgewählt sind; wobei R¹⁴ und R¹⁶ unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R¹⁸ substituiert sein können;

R¹⁵ und R¹⁷ unabhängig voneinander aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₄-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂amino, C₁₋₄-Alkanoylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-sulfamoyl und N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂sulfamoyl, Carbocycl, Heterocycl, Sulfo, Sulfin, Amidino, Phosphono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) oder -P(O)(OR^e)(R^f) ausgewählt sind, wobei R^e und R^f unabhängig voneinander aus C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind; wobei

R¹⁵ und R¹⁷ unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R¹⁹ substituiert sein können; und wobei, wenn Heterocycl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R²³ substituiert sein kann;

R¹⁸, R¹⁹ und R²⁵ unabhängig voneinander aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Carbamoyl, Ureido, Amino, Nitro, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Formamido, Acetylamin, Acetoxy, Methylamin, Dimethylamin, N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, Methylthio, Methylsulfinyl, Mesyl, N-Methylsulfamoyl und N,N-Dimethylsulfamoyl ausgewählt sind;

R²⁰, R²¹, R²², R²³ und R²⁶ unabhängig voneinander für C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Sulfamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂sulfamoyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-alkyl)₂carbamoyl, Benzyl, Phenethyl, Benzoyl, Phenylsulfonyl und Phenyl stehen;

R²⁴ aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₄-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂amino, C₁₋₄-Alkanoylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂sulfamoyl, Carbocycl, Heterocycl ausgewählt ist; wobei R²⁴ unabhängig gegebenenfalls an Kohlenstoff durch ein oder mehrere R²⁵ substituiert sein kann; und wobei, wenn Heterocycl eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch ein oder mehrere R²⁶ substituiert sein kann;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei R¹ und R² unabhängig voneinander aus Ethyl oder Butyl ausgewählt sind, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, wobei R³ für Wasserstoff steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Solvate eines solchen Salzes.

4. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R⁵ für eine Gruppe der Formel (IA) steht und R⁴ für Brom, Methoxy oder Methylthio steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Solvate eines solchen Salzes.

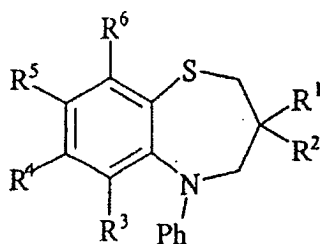
5. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R⁵ für N-(Carboxymethyl)carbamoylmethoxy, N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethoxy, N-(1,3-Dicarboxypropyl)carbamoylmethoxy, N-(3-Sulfoethyl)carbamoylmethoxy, N-[N-(2-Sulfoethyl)carbamoylmethyl]carbamoylmethoxy, N-[1-Carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-3-methylbutyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-indol-3-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-pyrid-3-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-(Carboxymethyl)-N-(benzyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxyethyl)carbamoylmethoxy, 1-[N-(Carboxymethyl)carbamoyl]ethoxy, N-(1-Carboxy-2-hydroxyethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxycycloprop-1-yl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-1-methylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-cyclohexylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-methylpropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-imidazol-4-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-[1-Carboxy-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethyl]carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-t-butoxypropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-3-methylthiopropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-methylbutyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-imethylpropyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-1-methyl-2-indol-3-ylethyl)carbamoylmethoxy, N-(1-Carboxy-2-hydroxypropyl)carbamoylmethoxy und N-(1-Carboxy-1-cyclohexylmethyl)carbamoylmethoxy steht und R⁴ für Brom, Methoxy oder Methylthio steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Solvate eines solchen Salzes.

6. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R⁶ für Wasserstoff steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Solvate eines solchen Salzes.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, bei dem man:

Verfahren 1):

ein Benzothiazepin der Formel (II):

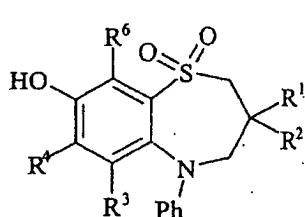


(II);

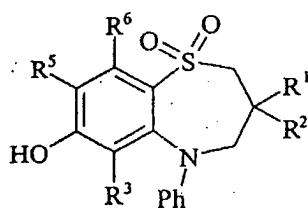
oxidiert;

Verfahren 2):

einen Alkohol der Formel (IIIa) oder (IIIb):

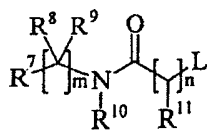


(IIIa)



(IIIb)

mit einer Verbindung der Formel (IV):

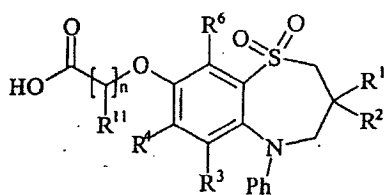


(IV)

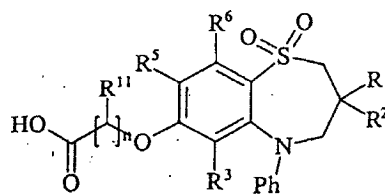
in welcher L für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt;

Verfahren 3):

eine Säure der Formel (Va) oder (Vb):

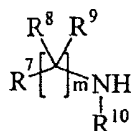


(Va)



(Vb)

oder ein aktiviertes Derivat davon mit einem Amin der Formel (VI):

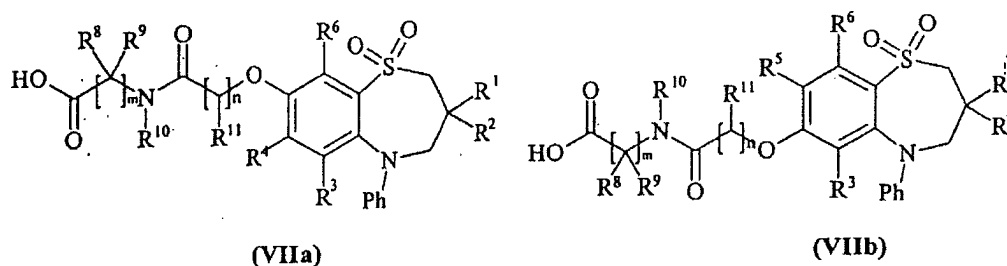


(VI);

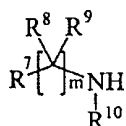
umsetzt;

Verfahren 4):

bei Verbindungen der Formel (I), in denen R⁷ für eine Gruppe der Formel (IB) steht, eine Säure der Formel (VIIa) oder (VIIb):



oder ein aktiviertes Derivat davon mit einem Amin der Formel (IX):



(VI);

umsetzt;

und anschließend, falls erforderlich oder erwünscht:

- i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt;
- ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt;
- iii) ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes bildet.

8. Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medikament.

9. Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung in einem Verfahren zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung eines Warmblüters wie dem Menschen.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

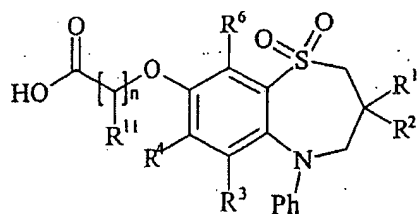
11. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

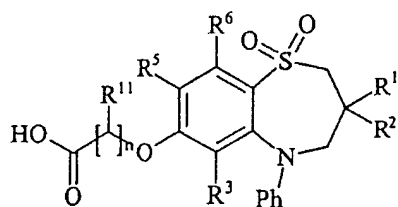
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und einen Gallensäurebinder zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und einen HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon und einen Gallensäurebinder zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

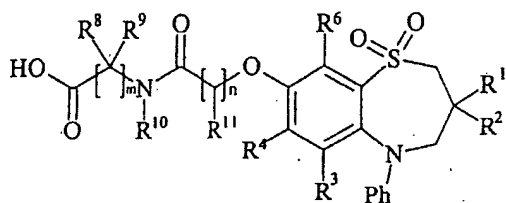
15. Verbindungen der Formeln (Va), (Vb), (VIIa) und (VIIb) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Solvate eines solchen Salzes:



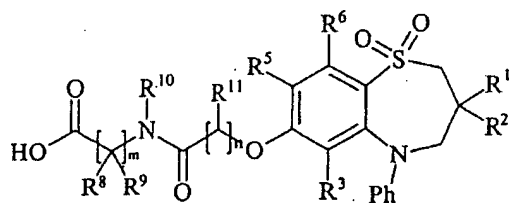
(Va)



(Vb)



(VIIa)



(VIIb)

16. Verbindungen der Formeln (Va), (Vb), (VIIa) und (VIIb) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes nach Anspruch 15 zur Verwendung als Medikament.

17. Verbindungen der Formel (Va), (Vb), (VIIa) und (VIIb) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate eines solchen Salzes nach Anspruch 15 zur Verwendung in einem Verfahren zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung eines Warmblüters wie dem Menschen.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel (Va), (Vb), (VIIa) und (VIIb) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon nach Anspruch 15 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (Va), (Vb), (VIIa) und (VIIb) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon nach Anspruch 15 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

20. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1–6 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem Warmblüter wie dem Menschen.

21. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1–6 und eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes

davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

22. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1–6 und eines Gallensäurebinders zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

23. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1–6 und eines HMG-Co-A-Reduktaseinhibitors oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon und eines Gallensäurebinders zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer IBAT-hemmenden Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

24. Verwendung einer Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) und/oder einer Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvates oder Solvates eines solchen Salzes davon nach Anspruch 15 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von hyperlipidämischen Zuständen in einem Warmblüter wie dem Menschen.

25. Zusammensetzung oder Verwendung nach einem der Ansprüche 12, 14, 21 oder 23, wobei es sich bei dem HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon um Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Bervastatin, Dalvastatin, Mevastatin und (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon handelt.

26. Zusammensetzung oder Verwendung nach einem der Ansprüche 12, 14, 21 oder 23, wobei es sich bei dem HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon um Atorvastatin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon handelt.

27. Zusammensetzung oder Verwendung nach einem der Ansprüche 12, 14, 21 oder 23, wobei es sich bei dem HMG-Co-A-Reduktaseinhibitor oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon um (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Solvat eines solchen Salzes davon handelt.

28. Zusammensetzung oder Verwendung nach einem der Ansprüche 13, 14, 22 oder 23, wobei es sich bei dem Gallensäurebinder um ein Harz wie Cholestyramin und Cholestipol handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen