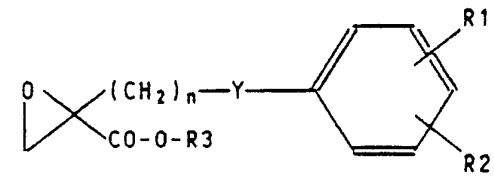



 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁴ : A61K 31/335	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 00751 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Februar 1987 (12.02.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00450 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Juli 1986 (29.07.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 27 800.5 (32) Prioritätsdatum: 2. August 1985 (02.08.85) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2 D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WOLF, Horst [DE/DE]; Im Tal 17, D-7753 Allensbach 4 (DE). EISTETER, Klaus [DE/DE]; Säntisblick 7, D-7750 Konstanz 19 (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH.; Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: USE OF OXIRANCARBOXYLIC ACIDS FOR THE TREATMENT OF HYPERLIPEMIA (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON OXIRANCARBONSÄUREN ZUR BEHANDLUNG DER HYPERLIPÄMIE  (I) (57) Abstract Use of oxirancarboxylic acids of formula (I), whereby R1, R2, R3, Y and n have the meanings indicated in the claims for the prevention and/or treatment of illnesses which are associated with an increased cholesterol and/or triglyceride concentration. (57) Zusammenfassung Einsatz von Oxirancarbonsäuren der Formel (I), worin R1, R2, R3, Y und n die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, bei der Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Arzneimittel zur Behandlung der Hyperlipämie

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von bekannten Oxirancarbonsäuren zur Herstellung von lipidsenkenden Arzneimitteln. Die Arzneimittel werden zur Verhütung und Behandlung von Krankheiten eingesetzt, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

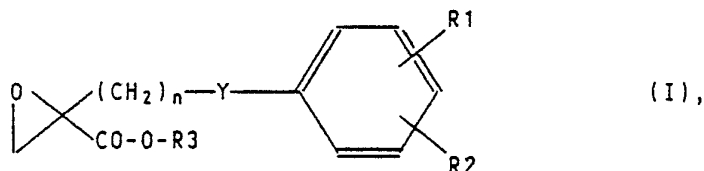
Stand der Technik

In der EP-A-0 046 590 werden hypoglycämisch und hypoketonämisch wirksame Phen(alk)oxy-substituierte Oxirancarbonsäuren beschrieben, die zur Behandlung des Diabetes eingesetzt werden sollen. - In der Zeitschrift Biochemical Pharmacology 33, 465 (1984) wird über die cholesterin- und triglycerid-konzentrationssenkende Eigenschaft des 2-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-oxiran-2-carbonsäureethylesters berichtet.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die aus der EP-A-0 046 590 bekannten Oxirancarbonsäuren eine deutliche Senkung der Cholesterin- und Triglycerid-Konzentration bewirken. Überraschenderweise ist das Ausmaß der Senkung der Cholesterin- und Triglycerid-Konzentration wesentlich größer, als man dies aufgrund der für den 2-[5-(4-Chlorphenyl)-pentyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester erhobenen Daten hätte erwarten können. Die überraschend starke Senkung der Cholesterin- und Triglycerid-Konzentration läßt die aus der EP-A-0 046 590 bekannten Oxirancarbonsäuren für den Einsatz bei der Verhütung und Behandlung von solchen Krankheiten geeignet erscheinen, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I



worin

-2-

- R1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine 1-4C-Alkylgruppe, eine 1-4C-Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,
- R2 eine der Bedeutungen von R1 hat,
- R3 ein Wasserstoffatom oder eine 1-4C-Alkylgruppe,
- Y die Gruppierung $-O-(CH_2)_m-$,
- m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 und
- n eine ganze Zahl von 2 bis 8 bedeuten,
- wobei die Summe von m und n eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist,
- und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

Als 1-4C-Alkylgruppen kommen geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Betracht. Geradkettige Alkylreste sind beispielsweise der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- und n-Butylrest, von denen der Methyl- und der Ethylrest bevorzugt sind. Verzweigte Alkylreste sind beispielsweise der Isopropyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl- und tert.-Butylrest. Als Alkylreste von 1-4C-Alkoxygruppen kommen sowohl geradkettige als auch verzweigte Niederalkylgruppen in Frage. Die Methoxygruppe ist als 1-4C-Alkoxygruppe bevorzugt.

Halogenatome sind Fluor-, Chlor- und Bromatome, von denen Fluor, insbesondere Chlor bevorzugt sind.

Die Substituenten R1 und R2 des Phenylrings befinden sich bevorzugt in meta- oder para-Stellung zum (Alk)oxyalkylenoxirancarbonsäurerest.

Als Salze kommen Salze mit anorganischen und organischen Basen in Betracht. Als Kationen für die Salzbildung werden vor allem die Kationen der Alkalimetalle, Erdalkalimetalle oder Erdmetalle verwendet. Beispielsweise seien die Salze von Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und Aluminium genannt.

Als Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration (Hyperlipämie) beruhen, seien in erster Linie alle Formen der Arteriosklerose genannt, insbesondere Koronarsklerose und alle damit

-3-

zusammenhängenden krankhaften Veränderungen, die unter dem Sammelbegriff "koronare Herzkrankheiten" zusammengefaßt werden können.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung der vorstehend genannten Arzneimittel werden die Verbindungen der Formel I (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral oder parenteral appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,1 bis etwa 30, vorzugsweise 0,3 bis 15, insbesondere 0,6 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die Wirkstoffe zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die durch die erfindungsgemäße Verwendung der Wirkstoffe erhaltenen Arzneimittel auch einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Verbindungen, insbesondere andere sogenannte lipidsenkende Stoffe wie p-Aminosalicylsäure, D-Thyroxin, Nicotinsäure, Sitosterine, Co-

-4-

lestyramin, Clofibrat, Ciprofibrat, Probucol, Colestipol, Gemfibrozil, Fenofibrat oder Bezafibrat, enthalten.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I bei der Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

Eine Ausgestaltung der Erfindung ist die Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I, worin R1 und R2 meta- oder para-ständig sind und R1 ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Trifluormethylgruppe, R2 ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom, R3 ein Wasserstoffatom oder eine 1-4C-Alkylgruppe, Y die Gruppierung $-O-(CH_2)_m-$, m 0 oder 1 und n eine ganze Zahl von 3 bis 7 bedeuten, wobei die Summe von m und n eine ganze Zahl von 3 bis 7 ist, und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung ist die Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I, worin R1 meta- oder para-ständig ist und R1 ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Trifluormethylgruppe, R2 ein Wasserstoffatom, R3 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, Y die Gruppierung $-O-$, n eine ganze Zahl von 4 bis 6 bedeuten, und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

Eine bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer Oxirancarbonsäuren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-[4-(3-Chlorphenoxy)-butyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[4-(3-Trifluormethylphenoxy)-butyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(4-Chlorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[5-(4-Chlorphenoxy)-pentyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(3,4-Dichlorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(4-Fluorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester und 2-(6-Phenoxyhexyl)-oxiran-2-carbonsäureethylester sowie den entsprechenden Oxiran-2-carbonsäuren und ihren pharmakologisch

-5-

verträglichen Salzen, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung ist die Verwendung von 2-[6-(4-Chlorphenoxy)hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

Beispiel für eine pharmazeutische Formulierung

Weichgelatine kapseln mit einem Gehalt von 100mg

525 g 2-[6-(4-Chlorphenoxy)hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester werden mit 1764 g einer Mischung aus Emulgator (z.B. Cremophor® RH40) und Neutralöl (z.B. Miglyol 812) - im Verhältnis von z.B. 1:16 bis 16:1 sorgfältig gemischt. Jeweils 436 mg der Mischung werden in Weichgelatine kapseln der Größe 8 abgefüllt.

Pharmakologie

In ihren cholesterin- und triglycerid-konzentrationssenkenden Eigenschaften zeigen sich im Tierversuch die Verbindungen der Formel I (insbesondere der 2-[6-(4-Chlorphenoxy)hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester = Verbindung B) dem 2-[5(4-Chlorphenyl)pentyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester = Verbindung A in überraschender Weise deutlich überlegen. Diese Überlegenheit geht aus der Gegenüberstellung der Cholesterinsenkung im Serum nüchternen Ratten hervor (Tab. 1), die nach einmaliger oraler Applikation von 0.05 mmol/kg der Verbindungen zeitabhängig ermittelt wurde.

Tabelle 1

Verbindung	% Veränderung des Plasmacholesterins im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 12)		
	2-3	4-5	24 h p. appl.
A	+ 14	+ 12	- 30
B	+ 6	- 16	- 46

Die Ermittlung der pharmakologischen Daten erfolgte nach folgenden Methoden:

1. Dosierung

Einmalige Gabe von 0.05 mmol/kg der Verbindung A in wäßriger Lösung bzw. B in wäßriger Emulsion unter Zusatz von 2 Gewichtsteilen Cremophor®-EL (BASF, Ludwigshafen). Das Applikationsvolumen betrug 10 ml/kg und wurde mittels Magensonde verabreicht.

-8-

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden männliche SD-Ratten der SPF-Zucht Ivanovas (Kisslegg) mit einer Körpermasse von 255-440 g verwendet. Die Haltung der Tiere erfolgte konventionell zu je 4 Tieren in Makrolonkäfigen (22 x 38 cm) in einem temperierten Raum (21-23°C) mit festem Tag/Nacht-Rhythmus.

(7.00/19.00 Uhr) und regulierter rel. Luftfeuchtigkeit von 55-60 %. Die Tiere erhielten bis 24 Stunden vor Versuchsbeginn Haltungsdiät Altromin 1324 der Fa. Altromin (Lage). Wasser erhielten die Tiere ad libitum.

5. Methodik

Die Tiere wurden randomisiert in Gruppen zu je 12 Tieren eingeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt Wasser statt Substanzlösung. Der Versuch wurde morgens mit der Blutabnahme für die Vorwertbestimmung begonnen. Sofort anschließend erfolgte die Substanzgabe und zu den in Tab. 1 angegebenen Zeitpunkten erfolgten weitere Blutabnahmen retroorbital für die Cholesterinbestimmung.

4. Bestimmungsmethode

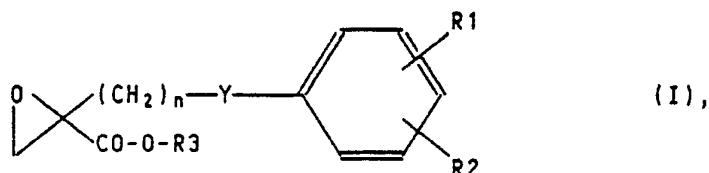
Die Bestimmung des Cholesterins erfolgte im Plasma, das durch Zentrifugation der heparinisierten Blutproben gewonnen wurde, nach der CHOD-PAP-Methode nach Trinder, P.: Ann. Clin. Biochem. 6, 24 (1969) mittels der Testkombination der Fa. Boehringer/Mannheim, Best. Nr. 187 313.

5. Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels eines Computerprogrammes ("Screeny"), das nach Elimination von Extremwerten nach dem Verfahren von Dixon, W.J.: Biometrics 9, 74 (1953) Mittelwerte, Standardabweichungen und prozentuale Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe berechnet. Letztere sind in Tab. 1 angegeben.

Patentansprüche

1. Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I



worin

R1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine 1-4C-Alkylgruppe, eine 1-4C-Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet

R2 eine der Bedeutungen von R1 hat,

R3 ein Wasserstoffatom oder eine 1-4C-Alkylgruppe,

Y die Gruppierung $-O-(CH_2)_m-$,

m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 und

n eine ganze Zahl von 2 bis 8 bedeuten,

wobei die Summe von m und n eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist,

und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

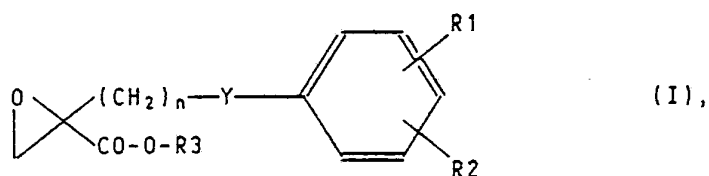
2. Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I, worin R1 und R2 meta- oder para-ständig sind und R1 ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Trifluormethylgruppe, R2 ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom, R3 ein Wasserstoffatom oder eine 1-4C-Alkylgruppe, Y die Gruppierung $-O-(CH_2)_m-$, m 0 oder 1 und n eine ganze Zahl von 3 bis 7 bedeuten, wobei die Summe von m und n eine ganze Zahl von 3 bis 7 ist, und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

3. Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I, worin R1 meta- oder para-ständig ist und R1 ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Trifluormethylgruppe, R2 ein Wasserstoffatom, R3 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, Y die Gruppierung -O-, n eine ganze Zahl von 4 bis 6 bedeuten, und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

4. Verwendung einer oder mehrerer Oxirancarbonsäuren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-[4-(3-Chlorphenoxy)-butyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[4-(3-Trifluormethylphenoxy)-butyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(4-Chlorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[5-(4-Chlorphenoxy)-pentyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(3,4-Dichlorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(4-Fluorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester und 2-(6-Phenoxyhexyl)-oxiran-2-carbonsäureethylester sowie den entsprechenden Oxiran-2-carbonsäuren und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

5. Verwendung von 2-[6-(4-Chlorphenoxy)hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

6. Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I



worin

R1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine 1-4C-Alkylgruppe, eine

-11-

1-4C-Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

R₂ eine der Bedeutungen von R₁ hat,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine 1-4C-Alkylgruppe,

Y die Gruppierung -O-(CH₂)_m-,

m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 und

n eine ganze Zahl von 2 bis 8 bedeuten,

wobei die Summe von m und n eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist,

und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, bei der Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

7. Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I, worin R₁ und R₂ meta- oder para-ständig sind und R₁ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Trifluormethylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom, R₃ ein Wasserstoffatom oder eine 1-4C-Alkylgruppe, Y die Gruppierung -O-(CH₂)_m-, m 0 oder 1 und n eine ganze Zahl von 3 bis 7 bedeuten, wobei die Summe von m und n eine ganze Zahl von 3 bis 7 ist, und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, bei der Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

8. Verwendung von Oxirancarbonsäuren der Formel I, worin R₁ meta- oder para-ständig ist und R₁ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Trifluormethylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom, R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, Y die Gruppierung -O-, n eine ganze Zahl von 4 bis 6 bedeuten, und den pharmakologisch verträglichen Salzen der Carbonsäuren, bei der Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

9. Verwendung einer oder mehrerer Oxirancarbonsäuren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-[4-(3-Chlorphenoxy)-butyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[4-(3-Trifluormethylphenoxy)-butyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(4-Chlorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[5-(4-Chlorphenoxy)-pentyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(3,4-Dichlorphenoxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester, 2-[6-(4-Fluorphen-

-12-

oxy)-hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester und 2-(6-Phenoxyhexyl)-oxiran-2-carbonsäureethylester sowie den entsprechenden Oxiran-2-carbonsäuren und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen, bei der Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin- und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.

10. Verwendung von 2-[6-(4-Chlorphenoxy)hexyl]-oxiran-2-carbonsäureethylester bei der Verhütung und/oder Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Cholesterin-und/oder Triglycerid-Konzentration beruhen.