











B4

Cycloalkano-indole- and -azaindole derivatives**Publication number:** EP0705831**Publication date:** 1996-04-10**Inventor:** MUELLER ULRICH DR (DE); CONNELL RICHARD DR (US); GOLDMANN SIEGFRIED DR (DE); GRUETZMANN RUDI DR (DE); BEUCK MARTIN DR (US); BISCHOFF HILMAR DR (DE); DENZER DIRK DR (DE); DOMDEY-BETTE ANKE DR (DE); WOHLFEIL STEFAN DR (DE)**Applicant:** BAYER AG (DE)**Classification:****- international:** C07D209/86; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/4035; A61K31/435; A61P1/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P9/08; A61P9/10; C07D209/82; C07D209/94; C07D219/02; C07D471/04; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/435; A61P1/00; A61P3/00; A61P9/00; C07D209/00; C07D219/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D471/04; A61K31/44; C07D209/00; C07D221/00; C07D471/04**- European:** C07D219/02; C07D471/04**Application number:** EP19950114877 19950921**Priority number(s):** DE19944435477 19941004**Also published as:**
 US5684014 (A1)
 MA23683 (A1)
 JP8225526 (A)
 FI954681 (A)
 FI20002693 (A)

more >>

Cited documents:
 EP0234708
 EP0300676
 US4775680
 EP0310179
 EP0496237

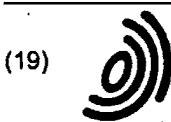
more >>

Report a data error here

Abstract of EP0705831

Cycloalkano-indole derivs. and aza analogues of formula (I) and isomers and salts are new. R¹-C=C-R² = phenyl, pyridyl or a gp. of formula (a), all opt. substd. by 1-3 gps. R'; R⁸ = H or 1-4C alkyl; R³-C=C-R⁴ = phenyl, 4-8C cycloalkene or 4-8 membered oxocycloalkane (all opt. substd. by 1-3 gps. R'); R' = independently halo, CF₃, COOH, OH, up to 6C alkoxy carbonyl, 1-6C alkoxy, or 1-6C alkyl (opt. substd. by OH or 1-4C alkoxy); R = H, 4-12C cycloalkyl or 1-12C alkyl; A = CO or CS; X = O, S or NR₉; R₉ = H or 1-6C alkyl (opt. substd. by OH or phenyl); R₅ = phenyl or 5-8 membered, opt. unsatd. heterocyclic with 1-3 heteroatoms (S, N and/or O), (both opt. mono- to tri-substd. by NO₂, COOH, halo, CN, 2-6C alkenyl, 1-6C alkoxy or alkyl (opt. substd. by OH, COOH, 1-6C alkoxy or up to 6C alkoxycarbonyl); and/or opt. mono- substd. by OR₁₀ or NR₁₁R₁₂); R₁₀ = H, 1-6C alkyl or 2-6C alkenyl; R₁₁, R₁₂ = H, phenyl, 1-6C alkyl, or up to 8C acyl (opt. subst. by NR₁₃R₁₄); R₁₃, R₁₄ = H or up to 8C acyl; R₇ = H; R₆ = H, COOH, 1-5 alkoxy, or 1-6C alkyl (opt. substd. by OH or OCOR₁₅); or R₆+R₇ = O; R<15> = phenyl (opt. mono- to tri-substd., by halo, OH or 1-5C alkyl), or 1-22C alkyl or 2-22C alkenyl (both opt. substd. by OR₁₆); R₁₆ = H, benzyl, triphenylmethyl or up to 6C acyl. Also claimed are intermediates of formula (II).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 705 831 B1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
03.12.2003 Patentblatt 2003/49

(51) Int Cl.7: C07D 471/04, C07D 209/86,
A61K 31/44
// (C07D471/04, 221:00,
209:00)

(21) Anmeldenummer: 95114877.4

(22) Anmeldetag: 21.09.1995

(54) **Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate**
Cycloalkano-indole- and -azaindole derivatives
Dérivés de cycloalkano-indoles et -azaindoles

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV SI

- Bischoff, Hilmar, Dr.
D-42113 Wuppertal (DE)
- Denzer, Dirk, Dr.
D-42115 Wuppertal (DE)
- Domdey-Bette, Anke, Dr.
D-42499 Hückeswagen (DE)
- Wohlfell, Stefan, Dr.
D-40724 Hilden (DE)

(30) Priorität: 04.10.1994 DE 4435477

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.04.1996 Patentblatt 1996/15

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 234 708 EP-A- 0 300 676
EP-A- 0 310 179 EP-A- 0 496 237
EP-A- 0 617 035 US-A- 4 775 680

(73) Patentinhaber: BAYER AG
51368 Leverkusen (DE)

- (72) Erfinder:
- Müller, Ulrich, Dr.
D-42111 Wuppertal (DE)
 - Connell, Richard, Dr.
Trumbull, CT 06611 (US)
 - Goldmann, Siegfried, Dr.
D-42327 Wuppertal (DE)
 - Grützmann, Rudi, Dr.
D-42657 Solingen (DE)
 - Beuck, Martin, Dr.
Nilford, CT 06460 (US)

- HETEROCYCLES, Bd. 22, Nr. 10, 1984, Seiten 2277-2279, XP002019331 C. HERDEIS ET AL.: "synthesis with hydroxylactames III. A facile entry to the 1-oxo-beta-carboline skeleton. Synthesis of Strychnocarpine"

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

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).

:P 0 705 831 B1

Beschreibung

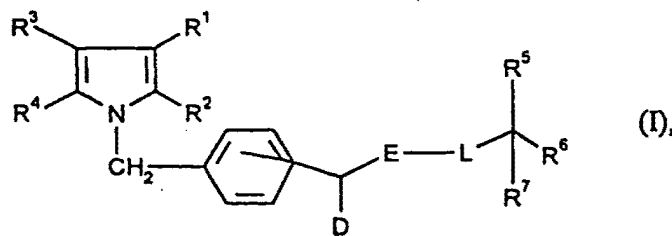
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antiatherosklerotische Arzneimittel.

[0002] Ähnliche Verbindungen werden in der EPA-234708, EP-A-300676, US-A-4 775 680, EP-A-310179, EP-A-496237, EP-A-617035 und Heterocycles, 1984, 22, (10), 2277-9 beschrieben.

[0003] Es ist bekannt, daß erhöhte Blutspiegel von Triglyzeriden (Hypertriglyzeridämie) und Cholesterin (Hypercholesterinämie) mit der Genese von atherosklerotischen Gefäßwand-Veränderungen und koronaren Herzkrankheiten assoziiert sind.

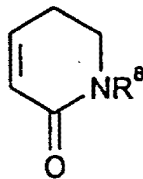
[0004] Ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung koronarer Herzerkrankungen liegt darüber hinaus vor, wenn diese beiden Risikofaktoren kombiniert auftreten, was wiederum mit einer Überproduktion an Apolipoprotein B-100 einhergeht. Es ist daher nach wie vor ein starkes Bedürfnis, wirksame Arzneimittel zur Bekämpfung der Atherosklerose sowie koronarer Herzkrankheiten zur Verfügung zu stellen.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ und R² unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,
worin

R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³ und R⁴ unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden, wobei alle unter R¹/R² und R³/R⁴ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Cycloalkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht,

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel $-NR^9$ steht, worin

5 R^9 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

10 R^5 für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$ oder $-NR^{11}R^{12}$ substituiert sind, worin

20 R^{10} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{11} bzw. R^{12} gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$ substituiert ist, worin

25 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 R^6 für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine Gruppe der Formel $-O-CO-R^{15}$ substituiert ist, worin

35 R^{15} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{16}$ substituiert sind, worin

40 R^{16} Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

45 R^7 für Wasserstoff steht oder

R^6 und R^7 gemeinsam für die Gruppe der Formel $=O$ stehen,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

50 [0006] Die erfindungsgemäßen Cycloalkano-indol- und azaindol-derivate können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

[0007] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

55 [0008] Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen

Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

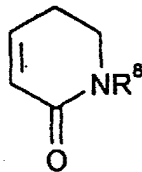
[0009] Der Cycloalken-Rest (R^3/R^4) steht unter Einbezug der Doppelbindung des Grundgerüsts im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen 4- bis 8-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 8-gliedrigen Kohlenwasserstoffrest wie beispielsweise für einen Cyclobuten-, Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten- oder Cycloocten-Rest. Bevorzugt sind der Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cycloocten- und Cyclohepten-Rest.

[0010] Heterocyclus (R^5) steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/ oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl und Thienyl.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

[0012] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 und R^2 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,
worin

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^3 und R^4 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocyclohepten- oder Oxocycloocten-Rest bilden,

wobei alle unter R^1/R^2 und R^3/R^4 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel $-NR^9$ steht, worin

R^9 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

R^5 für Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Imidazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, durch geradkettiges oder verzweigtes

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.