

4317

New pyridoindolymethyl-phenylacetic acid amide derivatives useful in lowering serum cholesterol levels in treatment of e.g. atherosclerosis, coronary heart disease, apoplexy and thromboses

Publication number: DE19951022
Publication date: 2001-04-26
Inventor: MUELLER ULRICH (DE); PLOSCHKE HANS-JUERGEN (DE); GRUETZMANN RUDI (DE); KANHAI WOLFGANG (DE)
Applicant: BAYER AG (DE)
Classification:
- **international:** **A61P9/10; C07D471/04; A61P9/00; C07D471/00;**
(IPC1-7): C07D471/04; A61P9/10; C07D209/00;
C07D471/04; C07D221/00
- **European:** C07D471/04
Application number: DE19991051022 19991022
Priority number(s): DE19991051022 19991022

Report a data error here

Abstract of DE19951022

Pyrido(2,3-b)indol-9-ylmethyl-phenylacetic acid amide derivatives (I) are new. The pyrido(2,3-b)indol-9-ylmethyl-phenylacetic acid amide derivatives of formula (I) and their base and addition salts. R<1>-R<4> = H, CH₃, C₂H₅, CH₂OH, OH, COOH, or CHO; D = alkyl or cycloalkyl (each with 3-8C and each optionally mono- or disubstituted with OH or monosubstituted with oxo); R<5> = phenyl optionally mono- or disubstituted with NO₂, halo, OH or alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy and/or alkoxy carbonyl (each with up to 3C); R<6> = H, COOH, or alkoxy carbonyl alkyl or hydroxyalkyl (each with up to 3C). An Independent claim is also included for the preparation of compounds (I).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 199 51 022 A 1**

61 Int. Cl. 7:
C 07 D 471/04
A 61 P 9/10
// (C07D 471/04,
209:00)C07D 221:00

21 Aktenzeichen: 199 51 022.9
22 Anmeldetag: 22. 10. 1999
43 Offenlegungstag: 26. 4. 2001

DE 199 51 022 A 1

71 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

72 Erfinder:
Müller, Ulrich, Dr., 42111 Wuppertal, DE; Ploschke,
Hans-Jürgen, Dipl.-Ing., 42113 Wuppertal, DE;
Grützmann, Rudi, Dr., 42657 Solingen, DE; Kanhai,
Wolfgang, Dr., 42327 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Carbolinderivate
- 57 Die vorliegende Erfindung betrifft Carbolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antiatherosklerotische Arzneimittel.

DE 199 51 022 A 1

Beschreibung

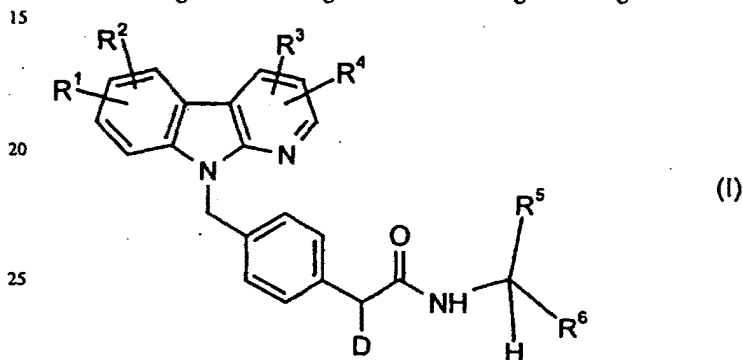
Die vorliegende Erfindung betrifft Carbolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antiatherosklerotische Arzneimittel.

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

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 besteht daher nach wie vor ein starkes Bedürfnis, wirksame Arzneimittel zur Bekämpfung der Atherosklerose sowie koronarer Herzkrankheiten zur Verfügung zu stellen.

Aus EP 705 831 sind bereits Carbolinderivate bekannt, welche die Apo B 100-assoziierten Lipoproteine senken. Die dort beschriebenen Verbindungen zeichnen sich jedoch durch einen unpolaren Rest D aus.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyl, Carboxyl oder Formyl stehen,

D für Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, die durch ein oder zwei Hydroxygruppen oder eine Oxogruppe substituiert sind,

R^5 für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxyl substituiert sein kann, Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und/oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und

R^6 für Wasserstoff, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxyl substituiert sein kann

und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Carbolinderivate können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

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.

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.

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 stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

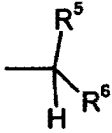
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Formyl oder Carboxyl stehen, D für Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, das durch ein oder zwei Hydroxygruppen oder eine Oxogruppe substituiert ist

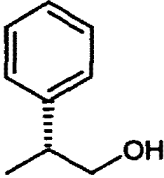
R^5 für Phenyl steht, das gegebenenfalls einfach durch Nitro, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann, Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können

R^6 für Wasserstoff oder für Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxyl substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen in denen die Gruppierung

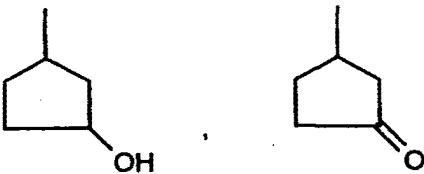


für einen (S)-2'-Hydroxy-1'-phenylethylrest der Formel

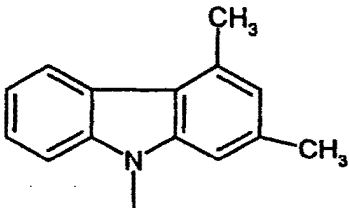


steht.

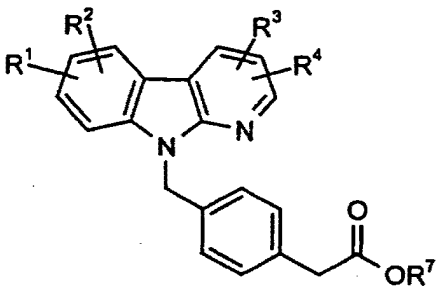
Der Rest D steht beispielsweise gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform für eine Cyclopentylgruppe, die durch eine oder zwei Hydroxygruppen oder eine Oxogruppe substituiert ist. Beispiele dafür sind folgende Reste:



Als Beispiel für einen besonders bevorzugten Carbolinrest sei der folgende Rest aufgeführt:



Erfindungsgemäße Verbindungen, die diesen Rest enthalten, stellen eine besonders bevorzugte Ausführungsform dar. Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^7 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt tert.-Butyl, steht,

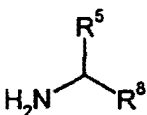
zur Einführung des Substituenten D in Gegenwart einer Base mit Elektrophilen E, wobei E ein elektrophiles Synthese-

Äquivalent für D bezeichnet, umsetzt, je nach der Natur von E im Fall der Carbonylverbindungen gegebenenfalls die Hydroxy-

Gruppe oxidiert bzw. im Fall der Hydroxyverbindungen die Carbonylgruppe reduziert,

die erhaltenen Ester nach üblichen Methoden zu den Carbonsäuren hydrolysiert und die Carbonsäuren mit Verbindungen

der allgemeinen Formel (III)



worin

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^8 die oben für R^5 angegebene Bedeutung, mit Ausnahme von Carboxy, hat,

in einem inerten Lösungsmittel und in Anwesenheit von Basen und/oder Hilfsstoffen amidiert und gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Hydrolyse, Veresterung oder Reduktion variiert.

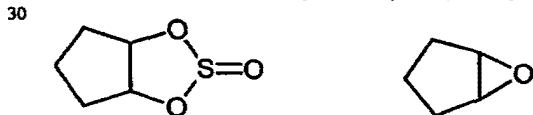
Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit dem Elektrophil E in Gegenwart einer Base erfolgt bei Temperaturen von -100°C bis 0°C . Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösemittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind cyclische Ether, insbesondere Tetrahydrofuran (THF).

Basen für die Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit dem Elektrophil E sind dem Fachmann bekannt. So eignen sich beispielsweise Alkalihydride wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid; Erdalkalihydride wie Calciumhydrid; Alkaliamide wie Natriumamid, Lithiumdiisopropylamid; Alkalialkoholate, wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kaliumtert.-butylat; lithiumorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder das Lithium- bzw. das Natriumsalz von Hexamethylidisilazan. Besonders bevorzugt ist Lithiumdiisopropylamid (LDA).

Als Elektrophil E können dem Fachmann geläufige Derivate eingesetzt werden, die sich als elektrophiles Synthesäquivalent für die Einführung des Substituenten D eignen. Hierzu gehören unter anderem Schwefligsäureester, Epoxide, α -Halogenketone, insbesondere α -Chlorketone, Sulfonate, wie z. B. α -Tosylketone oder α -Mesylketone oder Enone. Beispielhaft seien hier Reagenzien zur direkten Einführung eines Ketocyclopropylrestes aufgeführt:



Zur direkten Einführung eines Hydroxycyclopropylrestes eignen sich beispielsweise:



Aus den Substanzen, in denen der Rest D eine Ketogruppe enthält, können mittels üblicher Reduktionsmethoden die entsprechenden Hydroxyverbindungen hergestellt werden. Als Reduktionsmittel eignen sich insbesondere komplexe Hydride von denen beispielsweise Natriumborhydrid besonders bevorzugt ist. Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in den oben genannten inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen von -100°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -80°C bis $+40^{\circ}\text{C}$.

Umgekehrt lassen sich aus den Substanzen, in denen der Rest D eine Hydroxygruppe enthält, mittels üblicher Oxidationsmethoden auch die entsprechenden Ketoverbindungen herstellen. Geeignete Oxidationsmittel sind dem Fachmann bekannt; so eignen sich unter anderem Chrom(VI)reagenzien wie z. B. $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (Jones-Reagenz), $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$, Pyridiniumchlorochromat (PCC).

Methoden zur Esterhydrolyse sind dem Fachmann geläufig. Die Hydrolyse kann sauer oder basisch erfolgen. Bevorzugt wird hier die saure Hydrolyse beispielsweise mit Salzsäure bei Temperaturen von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$.

Die Ester der Formel (II) können auf üblichem Weg durch Veresterung der entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel (II) in denen R^1 für Wasserstoff steht, hergestellt werden. Die entsprechenden Carbonsäurevorstufen und ihre Herstellung sind in EP 705 831 beschrieben.

Die Amidierung erfolgt in Analogie zu den in EP 705 831 angegebenen Bedingungen:

Als Lösemittel für die Amidierung eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Aceton oder Dimethylformamid.

Als Basen können bei der Amidierung im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkali-alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C_1 - C_6)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid, einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat und Triethylamin.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II), eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C , bevorzugt von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+110^{\circ}\text{C}$, durchgeführt.

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.