










38

Pyridazino-, pyrimido-, pyrazino and triazino-indoles**Publication number:** EP0802198**Publication date:** 1997-10-22**Inventor:** MUELLER ULRICH (DE); ECKENBERG PETER (DE);
GRUETZMANN RUDI (DE); BISCHOFF HILMAR (DE);
DENZER DIRK (DE); NIELSCH ULRICH (DE)**Applicant:** BAYER AG (DE)**Classification:**- international: **A61K31/435; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505;
A61K31/53; A61P9/00; A61P9/10; C07D471/14;
C07D487/04; A61K31/435; A61K31/495; A61K31/50;
A61K31/505; A61K31/53; A61P9/00; C07D471/00;
C07D487/00; (IPC1-7): C07D487/04; A61K31/435;
A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; C07D471/14;
C07D209/00; C07D239/00; C07D487/04; C07D209/00;
C07D237/00; C07D487/04**

- European: C07D471/14; C07D487/04

Application number: EP19970105706 19970407**Priority number(s):** DE19961015265 19960418**Also published as:**
 US5786361 (A1)
 JP10036372 (A)
 EP0802198 (A3)
 DE19615265 (A1)
Cited documents:
 EP0705831
 EP0234708
 EP0513533
 US4775680
 DE4309968
Report a data error here**Abstract of EP0802198**

Pyridazino-, pyrimido-, pyrazino and triazino-indoles of formula (I) and their isomers and salts are new. R1+R2 complete a phenyl or 5-8 membered cycloalkene or oxocycloalkene ring (all optionally substituted by 1-3 Z); R3+R4 complete a ring of formula (i) - (vi); or R1+R2 and R3+R4 complete pyridyl (optionally substituted by 1-3 Z); R', R'' = H, COOH, 1-6C alkoxy, 1-6C alkylthio, 1-6C acyl, <= 6C alkoxyacetyl, 1-6C alkyl, 1-6C hydroxyalkyl or 1-4C alkoxy-(1-6C)-alkyl); Z = halo, CF3, COOH, OH, 1-6C alkoxy, <= alkoxyacetyl, 1-6C alkyl, 1-6C hydroxyalkyl or 1-4C alkoxy-(1-6C)-alkyl); A, D = H, halo, CF3, OH, 1-5C alkyl or 1-5C alkoxy; E, L = H, 3-8C cycloalkyl or 1-10C alkyl (optionally substituted by 3-6C cycloalkyl) or phenyl (optionally substituted by halo or CF3); or CEL = 4-8 membered cycloalkyl ring; R5 = phenyl or 5-7 membered saturated or unsaturated heterocycle with up to 3 S, N and/or O heteroatoms (both optionally substituted by one OR17 or NR18R19 and/or 1-3 NO2, COOH, halo, CN, 2-6C alkenyl, <= 6C alkoxyacetyl, 1-6C alkyl (optionally substituted by OH, COOH or 1-6C alkoxy or alkoxyacetyl)); R17 = H or 1-6C alkyl; R18, R19 = phenyl, H, 1-6C alkyl, or 1-8C acyl (optionally substituted by NR20R21; R20, R21 = H or 1-8C acyl; R6 = H, COOH, <= 5C alkoxyacetyl, or 1-6C alkyl (optionally substituted by OH or OCOR22; R22 = phenyl (optionally substituted by 1-3 of halo, OH or 1-5C alkyl), or 1-22C alkyl or 2-22C alkenyl (both optionally substituted by OR23); R23 = H, benzyl, triphenylmethyl or 1-6C acyl.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
22.10.1997 Patentblatt 1997/43

(21) Anmeldenummer: 97105706.2

(22) Anmeldetag: 07.04.1997

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 487/04, C07D 471/14,**
A61K 31/505, A61K 31/50,
A61K 31/495, A61K 31/435
// (C07D487/04, 239:00,
209:00), (C07D487/04, 237:00,
209:00)

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

(30) Priorität: 18.04.1996 DE 19615265

(71) Anmelder: **BAYER AG**
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• **Müller, Ulrich, Dr.**
42111 Wuppertal (DE)

• **Eckenberg, Peter, Dr.**
40699 Erkrath (DE)
• **Gruetzmann, Rudi, Dr.**
42657 Solingen (DE)
• **Bischoff, Hilmar, Dr.**
42113 Wuppertal (DE)
• **Denzer, Dirk, Dr.**
42115 Wuppertal (DE)
• **Nielsen, Ulrich, Dr.**
42113 Wuppertal (DE)

(54) **Neue Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazino-indole**

(57) Die erfindungsgemäßen Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazino-indole werden hergestellt durch Umsetzung der mit den entsprechenden Heterocyclen substituierten Phenyllessigsäure-Derivaten gegebenenfalls in einer aktivierten Form mit Phenylglyzinolen. Die heterocyclisch kondensierten Indole eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in antiatherosklerotisch wirksamen Arzneimitteln.

EP 0 802 198 A2

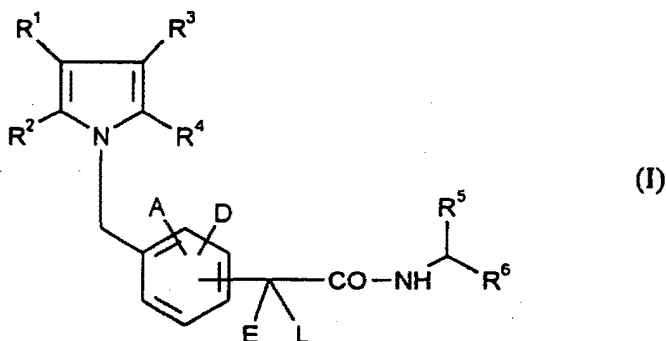
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazino-indole, 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 ist daher nach wie vor ein starkes Bedürfnis, wirksame Arzneimittel zur Bekämpfung der Atherosklerose sowie koronarer Herzkrankheiten zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazinoindole der allgemeinen Formel (I)



in welcher

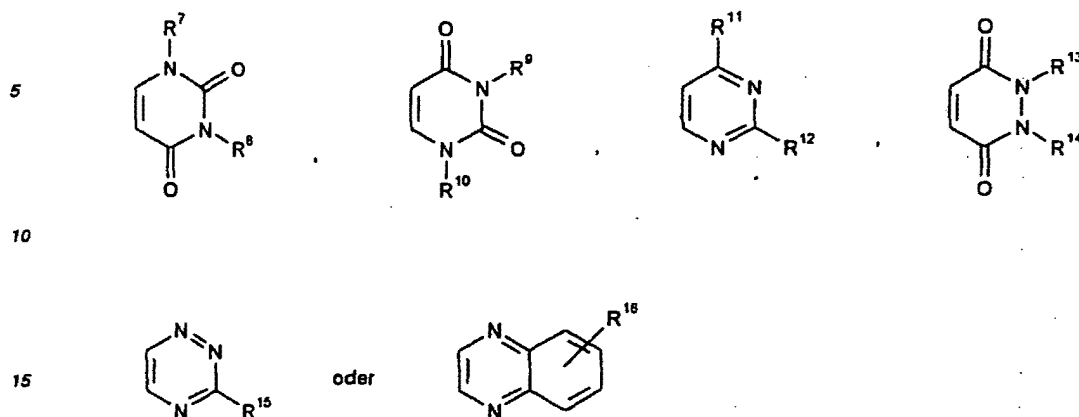
R¹ und R²

unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 5- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Ring bilden,

der 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 ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R³ und R⁴

unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,
worin

25 $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

30 R^1 und R^2 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridylring bilden, und

35 R^3 und R^4 ebenfalls unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Pyridylring bilden, wobei beide Pyridylringe 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 ist,

40 A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen,

45 E und L gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

E und L gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden,

50 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 Alkyl 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 $-OR^{17}$ oder $-NR^{18}R^{19}$ substituiert sind,

55

worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁸ bzw. R¹⁹ 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 -NR²⁰R²¹ substituiert ist, worin

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R⁶ 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 Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel -O-CO-R²² substituiert ist, worin

R²² 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 -OR²³ substituiert sind, worin

R²³ Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazino-indole 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, 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.

Der Cycloalken-Rest (R¹/R²) steht unter Einbezug der Doppelbindung des Grundgerüsts im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen 5- bis 8-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 7-gliedrigen Kohlenwasserstoffrest wie beispielsweise für einen Cyclobuten-, Cyclopenten-, Cyclohexen- oder Cyclohepten-Rest. Bevorzugt sind der Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cycloocten- und Cyclohepten-Rest.

Heterocyclus 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.

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 als auch Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomere einheitlichen Bestandteile trennen.

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

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.