




35

Indolyl-substituted phenylacetic acid derivatives**Publication number:** EP0779276**Publication date:** 1997-06-18**Inventor:** CONNELL RICHARD DR (US); GOLDMANN SIEGFRIED DR (DE); MUELLER ULRICH DR (DE); LOHMER STEFAN DR (IT); BISCHOFF HILMAR DR (DE); DENZER DIRK DR (DE); GRUETZMANN RUDI DR (DE); WOHLFEIL STEFAN DR (DE)**Applicant:** BAYER AG (DE)**Classification:**






- international: **A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404; A61K31/415; A61K31/4184; A61K31/435; A61P3/06; A61P9/00; A61P9/10; C07D209/08; C07D209/42; C07D235/16; C07D471/04; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/435; A61P3/00; A61P9/00; C07D209/00; C07D235/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D209/42; A61K31/415; C07D235/16; C07D235/18; C07D471/04**

- European: **C07D209/08; C07D209/42; C07D235/16; C07D471/04**

Application number: EP19960119320 19961203**Priority number(s):** DE19951046919 19951215**Also published as:**

 US6034115 (A1)
 JP9328466 (A)
 DE19546919 (A1)

Cited documents:

 EP0610698
 EP0560162
 EP0560163
 EP0565986
 EP0513533

Report a data error here

Abstract of EP0779276

N-Alkyl-4-((Indolyl, benzimidazolyl or imidazo-pyridinyl)methyl)-phenylacetamide derivatives of formula (I) and their salts are new. D = benzimidazolyl or imidazo-pyridinyl group of formula (D1) or 1-indolyl group of formula (D2); T = CH or N; R6, R7, R10, R11 = H, CF3, halogen, alkyl or alkoxy; R5, R8, R9 = H, 3-6C cycloalkyl, phenyl, up to 6C alkoxy carbonyl or alkyl (optionally substituted by halogen); R5 may also be benzyl if T = N; E, L = H, halogen, CF3, OH, COOH, alkyl, alkoxy or up to 6C alkoxy carbonyl; R1 = 3-10C cycloalkyl, 1-10C alkyl or phenyl (optionally substituted by 1 or 2 of halogen, CN, OH, 1-4C alkyl and 1-4C alkoxy); R2 = H or 1-3C alkyl; R3 = H, 1-5C alkyl or 3-7C cycloalkyl; or phenyl or 5-7 membered heteroaryl (containing 1-3 of S, N and O), both optionally substituted by 1-3 of halogen, NO2, Ph, OH, alkyl and alkoxy; R4 = H, CH2OH or CH1OCOR12; R12 = H, 1-8C alkyl or phenyl (optionally substituted by 1-3 of halogen, OH, CN, 1-4C alkyl and 1-4C alkoxy); alkyl moieties have 1-6C unless specified otherwise.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 779 276 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
18.06.1997 Patentblatt 1997/25

(51) Int. Cl.⁶: C07D 209/42, C07D 235/16,
C07D 235/18, C07D 471/04,
A61K 31/415

(21) Anmeldenummer: 96119320.8

(22) Anmeldetag: 03.12.1996

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

(30) Priorität: 15.12.1995 DE 19546919

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

(72) Erfinder:
• Connell, Richard, Dr.
Trumbull, CT 06611 (US)
• Goldmann, Siegfried, Dr.
42327 Wuppertal (DE)

- Müller, Ulrich, Dr.
42111 Wuppertal (DE)
- Lohmer, Stefan, Dr.
20133 Milano (IT)
- Bischoff, Hilmar, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Denzer, Dirk, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Grützmann, Rudi, Dr.
42657 Solingen (DE)
- Wohlfell, Stefan, Dr.
40721 Hilden (DE)

(54) **Indolyl-substituierte Phenyllessigsäurederivate**

(57) Die Indolyl-substituierten Phenyllessigsäurederivate werden hergestellt, indem man die entsprechenden Phenyllessigsäuren mit den erforderlichen Aminen umsetzt. Die Indolyl-substituierten Phenyllessigsäurederivate eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in antiarteriosklerotischen Arzneimitteln.

EP 0 779 276 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Indolyl-substituierte Phenylelessigsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antiatherosklerotische Arzneimittel.

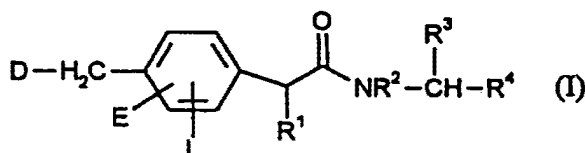
Heterocyclisch substituierte Phenylelessigsäurederivate und substituierte Imidazo[4,5-b]pyridine und Benzimidazole sind aus den Publikationen DOS 42 00 954 und DOS 43 02 956 bekannt. Außerdem sind aus der Publikation US 5 314 880 Benzimidazol-Derivate mit einer PAF antagonistischen Wirkung beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden partiell vom Bedeutungsumfang dieser Publikationen umfaßt.

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

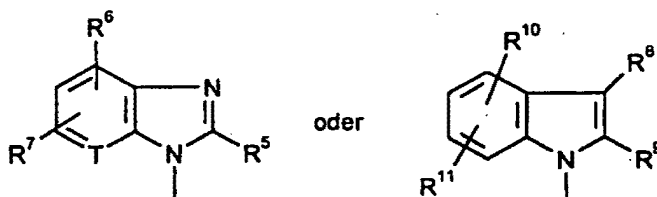
Ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung koronarer Herzerkrankungen liegt darüberhinaus vor, wenn diese beiden Risikofaktoren kombiniert auftreten, was wiederum mit einer Überproduktion an Apolipoprotein B-100 einhergeht. Es ist daher nach wie vor ein starkes Bedürfnis, wirksame Arzneimittel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

Die vorliegende Erfindung betrifft Indolyl-substituierte Phenylelessigsäurederivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

D für einen Rest der Formel



steht,

worin

T ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

R^6 , R^7 , R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^5 , R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder im Fall, daß T für ein Stickstoffatom steht, R^5 auch Benzyl bedeuten kann,

E und L gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R¹ für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R⁴ für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2\text{-OH}$ oder $\text{CH}_2\text{O-CO-R}^{12}$ steht,

worin

R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen heterocyclisch substituierten Phenylelessigsäurederivate und substituierten Imidazo[4,5-b]pyridine und Benzimidazole 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.

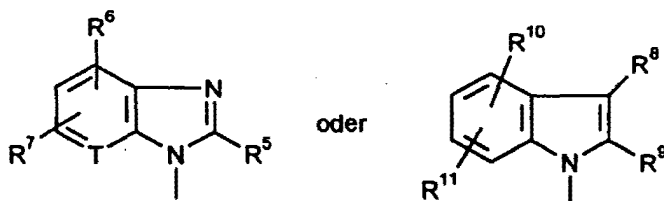
Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder 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 stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus, gegebenenfalls benzokondensiert, 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 und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Chinolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Furyl, Pyridyl und Thienyl.

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

D für einen Rest der Formel



steht,
worin

T ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

15 R⁶, R⁷, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 R⁵, R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

25 oder im Fall, daß T für ein Stickstoffatom steht, R⁵ auch Benzyl bedeuten kann,

E und L gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

30 R¹ für Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

40 R³ für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

45 R⁴ für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel -CH₂-OH oder -CH₂O-CO-R¹² steht,

worin

50 R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

55 D für einen Rest der Formel

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.