

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 799 828 A2

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
08.10.1997 Patentblatt 1997/41

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 487/04, A61K 31/505  
// (C07D487/04, 239:00,  
209:00)

(21) Anmeldenummer: 97104940.8

(22) Anmeldetag: 24.03.1997

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

- Grötzmann, Rudi, Dr.  
42657 Solingen (DE)
- Bischoff, Hilmar, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)
- Denzer, Dirk, Dr.  
42115 Wuppertal (DE)
- Wohlfell, Stefan, Dr.  
40721 Hilden (DE)
- Lohmer, Stefan, Dr.  
20133 Milano (IT)
- Nielsch, Ulrich, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)
- Kolkhof, Peter, Dr.  
42115 Wuppertal (DE)

(30) Priorität: 04.04.1996 DE 19613550

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

(72) Erfinder:  
• Müller, Ulrich, Dr.  
42111 Wuppertal (DE)  
• Eckenberg, Peter, Dr.  
40699 Erkrath (DE)

(54) **Neue Pyrimido [1,2-a] indole**

(57) Die erfindungsgemäßen Pyrimido[1,2-a]indole werden hergestellt durch Umsetzung von entsprechend substituierten Phenyllessigsäurederivaten mit Phenylglycinolen. Die Pyrimido[1,2-a]indole können als Wirkstoffe in Arzneimittel verwendet werden, insbesondere in Arzneimittel mit antiatherosklerotischer Wirkung.

EP 0 799 828 A2

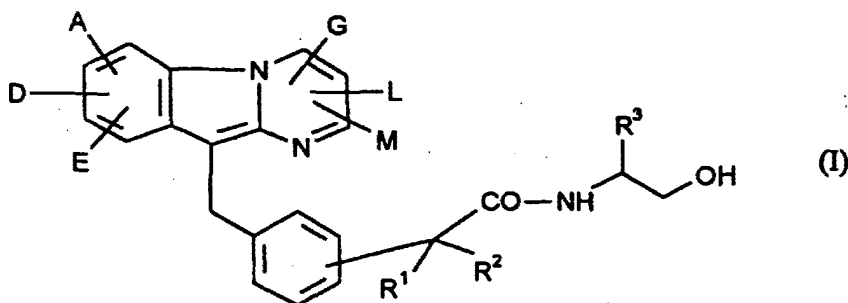
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimido[1,2-a]indole, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antiatherosklerotische Arzneimittel.

Es ist bekannt, daß erhöhte Blutspiegel von Triglyceriden (Hypertriglyceridämie) und Cholesterin (Hypercholesterinämie) mit der Genese von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen 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 Pyrimido[1,2-a]indole der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> 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

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das 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 ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>4</sup> oder -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> substituiert ist, worin

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>5</sup> bzw. R<sup>6</sup> 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<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist, worin

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Pyrimido[1,2-a]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 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), in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl substituiert ist, oder für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-7 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>4</sup> oder -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> substituiert ist, worin

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist, worin

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und  
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

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

10 A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und  
für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder ver-  
zweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für geradketti-  
ges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

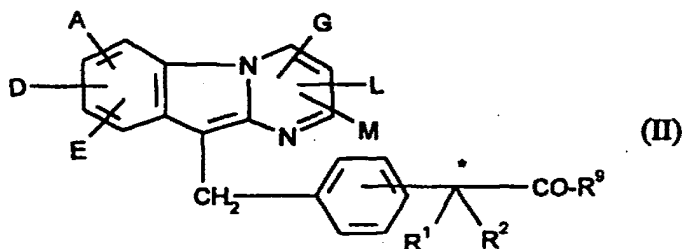
15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und  
für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cycloöctyl oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegeben-  
falls durch Cyclopentyl oder Cyclohexyl substituiert ist, oder  
für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder

20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 5-7 gliedrigen Cycloalkylring bilden  
und

25 R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl,  
Trifluormethoxy, Carboxy, oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit  
jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

30 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man racemische oder auch bereits enantiomerenreine Carbonsäuren oder  
deren aktivierte Derivate der allgemeinen Formel (II)



45 racemisch oder enantiomerenrein  
in welcher

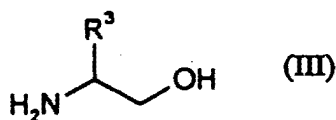
A, D, E, G, L, M, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben

und

50 R<sup>9</sup> für Hydroxy oder für einen aktivierenden Rest, vorzugsweise Chlor steht,

mit Phenylglycinolen der allgemeinen Formel (III)

55

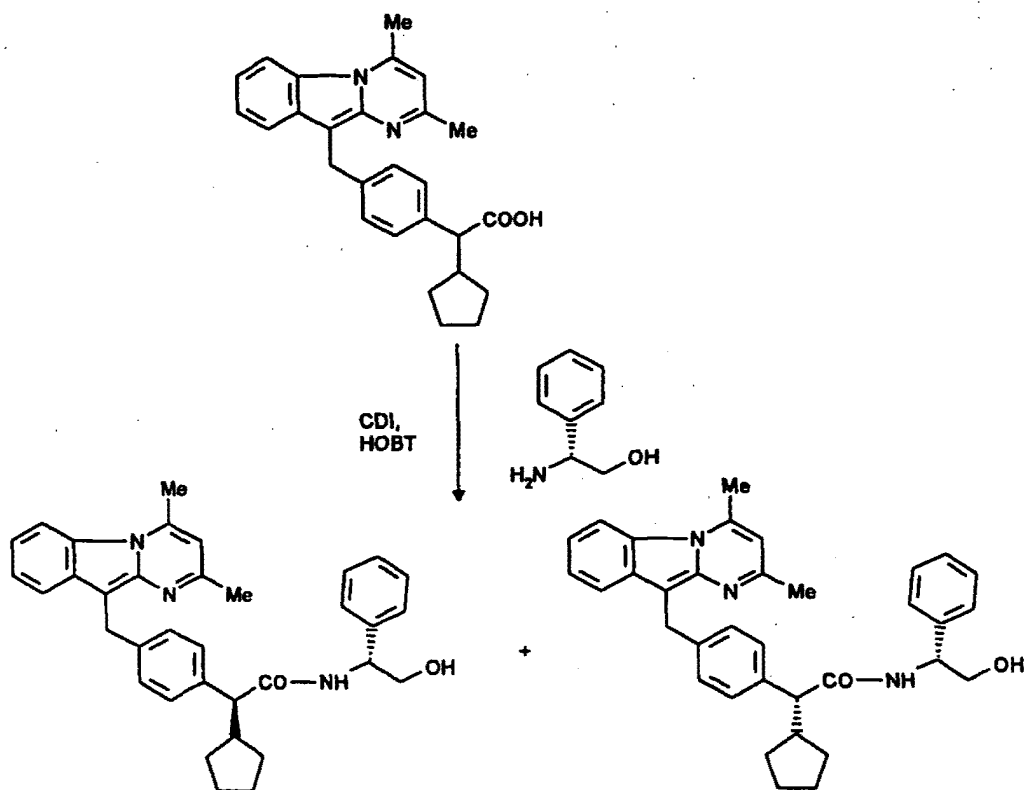


in welcher

10  $\text{R}^3$  die angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen und/oder Hilfsstoffen amidiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



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-Dichlorethylen 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 für das erfindungsgemäße Verfahren können 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 Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert-Butylat, oder organische Amine (Trialkyl( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyri-

# 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.