443

464

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00048079 00000007 Folios: 3
Fecha (AMD): 2003-05-08 09:24:22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: **Expediente 00-048-079**

TÍTULO SOLICITADO: **"COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE MTP E INHIBIDORES DE HMG-COA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS"**

SOLICITANTE: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**

APODERADO: **Emilio Ferrero**

TRÁMITE: **Remisión de Información**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, reconocido apoderado de los opositores en el trámite de la referencia, y en atención al escrito de alegatos de contestación a la oposición presentado por el apoderado del solicitante en 2003-04-24, muy respetuosamente me permito, además de reiterar los argumentos expuestos en los escritos de oposición y sustentación de oposición, remitir información orientada a demostrar que la solicitud de la referencia persiste en incumplir con el Requisito de Nivel Inventivo consagrado en la Decisión 486 de 2000.

1. Reiteración de la validez de las anterioridades

En primer término hago notar que el señor apoderado del solicitante sostiene que, en tanto las anterioridades citadas en la oposición fueron mencionadas por él en la memoria descriptiva, mal pueden ser tenidas en cuenta como fundamento para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud. Al respecto hago notar que las autoridades internacionales de examen no dejan de tener en cuenta y de clasificar anterioridades que afecten una invención por el simple hecho de haber sido citadas por el solicitante. En esos casos, simplemente, se anota que la anterioridad que afecta la patentabilidad fue citada por el mismo solicitante, sin que ese hecho invalide los resultados y el efecto de la búsqueda en cuestión.

494
465

En consecuencia, me permito reiterar la respetuosa solicitud en el sentido de que el Despacho, desde luego en ejercicio de su autonomía, tenga en cuenta las anterioridades citadas y allegadas al momento de decidir sobre la patentabilidad de la solicitud que nos ocupa.

2. <u>En cuanto a la predecibilidad del efecto combinado de la composición</u>

En este punto, además de reiterar lo dicho en los escritos de oposición y sustentación de oposición, en el sentido de que el empleo combinado de principios activos tal cual se conocen en la técnica, sin revelar modificación alguna sobre los mismos, diferente de su empleo combinado, es una simple yuxtaposición de conocimientos carente de nivel inventivo e insuficiente para otorgar privilegio patentario por veinte años. Se reitera que las dos clases de agentes activos que se combinan tienen el mismo efecto terapéutico y que son demostradamente compatibles, y que con anterioridad a la fecha de prioridad se habían revelado composiciones combinadas que incluyen principios activos de las mismas familias empleadas en la solicitud.

Una persona versada en la materia sabe que en farmacoterapia es conocida la posibilidad de tratar pacientes hipercolesterolémicos con combinaciones de estatinas y otros agentes hipolipemiantes, sin que esta combinación suponga un aporte técnico sorprendente.

En este sentido llamo la atención a lo dicho por esa Superintendencia en la resolución N° 13863 de 2000-06-30, por la cual se resuelve un recurso y se confirma la decisión contenida en la Resolución N° 04721 de 2000, por la cual niega la patente de invención a la solicitud 94034076 "Preparación farmacéutica que contiene un inhibidor de glucosidasa y/o amilasa y un inhibidor de lipasa", como sigue:

"(...) por ejemplo, si se hiciera la combinación de un analgésico y un antibiótico y se encontrara un evidente aumento bien fuera del efecto analgésico o del antibiótico, o si uno de los dos componentes no fuera conocido por una actividad farmacológica y en asocio con otro que si la tuviera potenciara su actividad, entonces la combinación sí tendría nivel inventivo porque estaríamos frente a un efecto inesperado y no evidente (...)"..

El raciocinio de la decisión citada es aplicable al caso en cuestión, pues en éste ocurre exactamente lo mismo: una persona versada en la materia, frente a dos principios activos conocidos, cuyos efectos similares y compatibilidad han sido demostrados, derivaría obviamente la posibilidad de combinarlos en un medicamento, sin que esta combinación suponga nivel inventivo de ninguna naturaleza. Cosa distinta ocurriría, como lo ha dicho esa entidad, si por obra de la combinación se obtuvieran resultados sorprendentes respecto de uno u otro principio, o si los mismos no fueran conocidos por su actividad farmacológica individual.

Así las cosas, sin perjuicio de admitir que cada solicitud de patente debe ser considerada individualmente, muy respetuosamente solicito que, en tanto se está exactamente frente a la misma hipótesis de hecho, adopte el Despacho una decisión que en derecho resulte consecuente con la que ha proferido en el caso que nos ocupa.

Sobre los demás argumentos expuestos por el solicitante, ruego tener en cuenta las tesis y anexos presentados al Despacho en los documentos de oposición y sustentación de oposición allegados por el suscrito en la debida oportunidad.

Señor Superintendente,

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)
T.P.A. No. 44655 del C. S. J.

0-48074

467 446

A1

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 31/445, 31/235, 31/22 — A1

(11) International Publication Number: **WO 98/31366**

(43) International Publication Date: 23 July 1998 (23.07.98)

(21) International Application Number: PCT/US98/00524

(22) International Filing Date: 12 January 1998 (12.01.98)

(30) Priority Data:
60/035,592 17 January 1997 (17.01.97) US

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: BEHOUNEK, Bruce, D.; 1405 Bridle Court, Yardley, PA 19067 (US). MCGOVERN, Mark, E.; The Floridian, Penthouse #3, 650 West Avenue, Miami Beach, FL 33139 (US). BELDER, Rene; 62 Cherry Brook Drive, Princeton, NJ 08540 (US).

(74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
With international search report.
Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: METHOD FOR TREATING ATHEROSCLEROSIS WITH AN MPT INHIBITOR AND CHOLESTEROL LOWERING DRUGS

(57) Abstract

A method is provided for preventing or reducing the risk of onset of a cardiovascular event by administering an MTP inhibitor alone or in combination with another cholesterol lowering drug such as an HMG CoA reductase inhibitor such as pravastatin, to a patient who may or may not have one or more risk factors for a coronary and/or cerebrovascular event such as hypercholesterolemia.

Inh de MPT + Inh de HMG-CoA reductasa

What is claimed is:

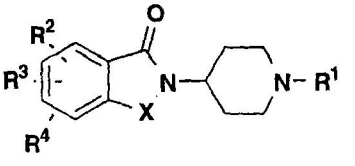
1. A method for preventing or reducing the risk of a cardiovascular event in a patient who may have one or more risk factors for a coronary and/or cerebrovascular event, which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of an inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein (MTP).

2. The method as defined in Claim 1 wherein the MTP inhibitor is employed alone.

3. The method as defined in Claim 1 wherein the MTP inhibitor is employed in combination with another cholesterol lowering drug.

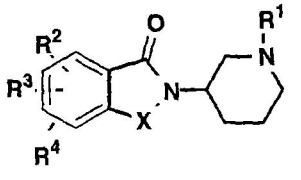
4. The method as defined in Claim 1 wherein the MTP inhibitor has the structure

I.



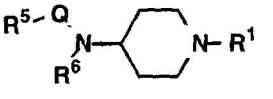
or

II.



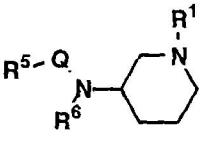
or

III.



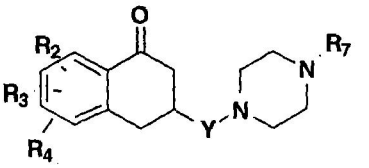
or

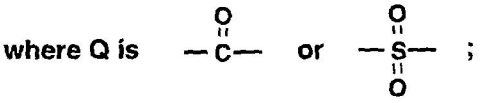
IV.

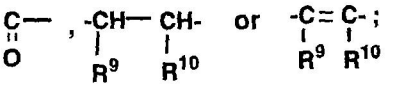


or

V.



where Q is  ;

X is: CHR^8, 

R^8, R^9 and R^{10} are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, or cycloalkylalkyl;

Y is $-(CH_2)_m-$ or 

wherein m is 2 or 3;

R^1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl wherein alkyl has at least 2 carbons, diarylalkyl, arylalkenyl, diarylalkenyl, arylalkynyl, diarylalkynyl, diarylalkylaryl, heteroarylalkyl wherein alkyl has at least 2 carbons, cycloalkyl, or cycloalkylalkyl wherein alkyl has at least 2 carbons, all optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, 3 or 4 groups selected from halo, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkoxy, aryloxy, aryl, arylalkyl, alkylmercapto, arylmercapto, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroaryl, fluorenyl, heteroarylalkyl, hydroxy or oxo;

L^1 is a chain containing 1 to 5 atoms in a linear chain;

L^2 is a bond or lower alkylene.

27. The method as defined in Claim 3 wherein the other cholesterol lowering drug is an inhibitor of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase.

28. The method as defined in Claim 27 wherein said inhibitor of the enzyme HMG CoA reductase is lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin.

29. The method as defined in Claim 3 wherein the other cholesterol lowering drug is an inhibitor of the enzyme squalene synthetase.

30. The method as defined in Claim 3 wherein the other cholesterol lowering drug is a fibric acid derivative which is gemfibrozil, fenofibrate, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate or clinofibrate.

31. The method as defined in Claim 3 wherein the other cholesterol lowering drug is probucol, gemfibrozil, clofibrate, dextrothyroxine or its sodium salt, colestipol or its hydrochloride, cholestyramine, nicotinic acid, neomycin, p-aminosalicylic acid or aspirin.

32. The method as defined in Claim 3 wherein the MTP inhibitor is present in a weight ratio to said other cholesterol lowering drug of within the range of from about 0.001:1 to about 1000:1.

33. The method as defined in Claim 3 wherein the MTP inhibitor is BMS 201,038, employed alone or with a cholesterol lowering drug which is pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin.

34. The method as defined in Claim 1 wherein the patient to be treated has one or more risk factors which includes hypercholesterolemia, mixed hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, hypertriglyceridemia, coronary heart disease, coronary artery disease, family history of

450
D2 471
0-018079.

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 0 705 831 A2

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
10.04.1996 Patentblatt 1996/15

(51) Int. Cl.[6]: **C07D 471/04**, A61K 31/44
// (C07D471/04, 221:00, 209:00)

(21) Anmeldenummer: **95114877.4**

(22) Anmeldetag: **21.09.1995**

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

(30) Priorität: **04.10.1994 DE 4435477**

(71) Anmelder: **BAYER AG**
D-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)
- **Bischoff, Hilmar, Dr.**
  D-42113 Wuppertal (DE)
- **Denzer, Dirk, Dr.**
  D-42115 Wuppertal (DE)
- **Domdey-Bette, Anke, Dr.**
  D-42499 Hückeswagen (DE)
- **Wohlfeil, Stefan, Dr.**
  D-40724 Hilden (DE)

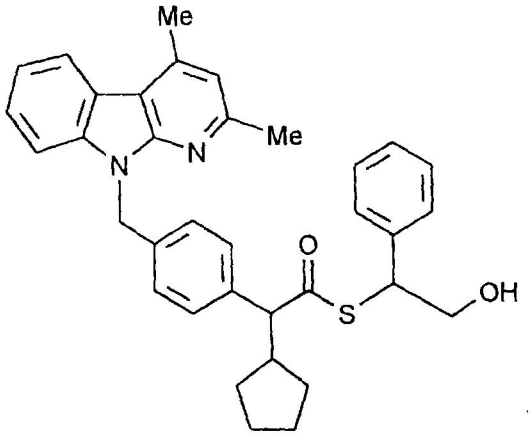
(54) Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate

(57) Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate werden hergestellt durch Umsetzung von entsprechend substituierten Carbonsäuren mit Aminen. Die Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate sind als Wirkstoffe für Arzneimittel, bevorzugt antiatherosklerotische Arzneimittel geeignet.

705 831 A2

Beispiel 189

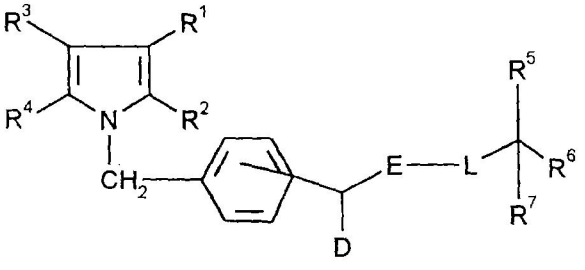
2-(R,S)-2-[4-(2,4-Dimethyl-α-carbolin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cyclopentylthioessigsäure-[1-(R,S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-ester



1 g (2,42 mmol) der Verbindung aus Beispiel Nr. LXI werden bei -30°C in 30 ml DMF 1 h mit 1 ml (7,27 mmol) Triethylamin und 206 µl (2,67 mmol) Mesylchlorid umgesetzt. Dann tropft man bei der genannten Temperatur eine Lösung von 1-(R,S)-1-Phenyl-2-hydroxy-thioethanol in 10 ml DMF zu und rührt eine weitere Stunde nach. Zur Aufarbeitung rührt man die Reaktionsmischung in Ether und wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung ein. Die organische Phase wird mit Puffer vom pH = 2 und daruf pH = 7 nachgewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohr Produkt wird an Kieselgel 60 (Merck / Petrolether : Essigsäureethylester = 5 : 1) aufgereinigt; Ausbeute: 660 mg
R_f = 0,58 (Petrolether : Essigsäureethylester = 2: 1)

Patentansprüche

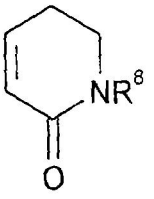
1. Cycloalkano-indol- und -azaindol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



(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 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^3 und R^4 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,
wobei alle unter R^1/R^2 und R^3/R^4 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl 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 Wasserstoff, 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

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

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 Alkoxycarbonyl 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 Alkoxycarbonyl 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

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

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

R^6 für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl 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

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

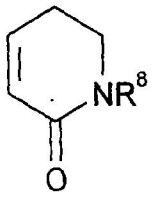
R^{16} Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

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.

2. Cycloalkano-indol- und -azaindol-Derivate der Formel nach Anspruch 1
worin

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-, Cycloheptен-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocycloheptен- 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 Alkoxycarbonyl 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 Wasserstoff, 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

0-180779

(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

(21) Anmeldenummer: **96119320.8**

(22) Anmeldetag: **03.12.1996**

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

(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)
- **Wohlfeil, Stefan, Dr.**
  40721 Hilden (DE)

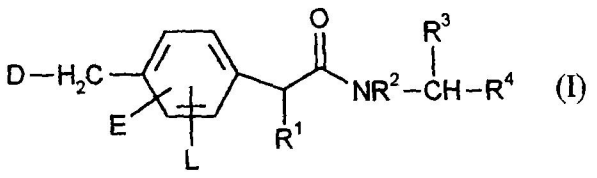
(54) Indolyl-substituierte Phenylessigsäurederivate

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

779 276 A1

Patentansprüche

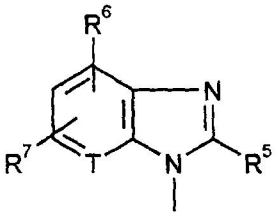
1. Indolyl-substituierte Phenylessigsäurederivate der allgemeinen Formel (I)



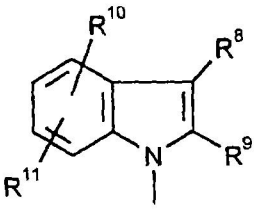
(I)

in welcher

D für einen Rest der Formel



oder



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 Alkoxycarbonyl 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 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 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,

R^2 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 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,

R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $CH_2O-CO-R^{12}$ steht,

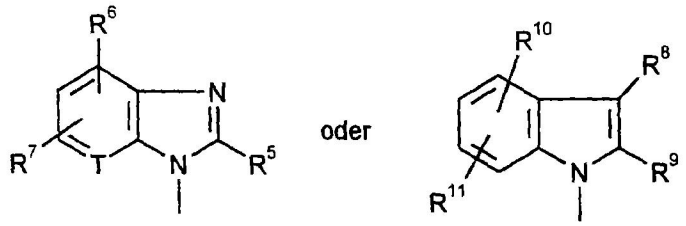
worin

R^{12} 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.

2. Indolyl-substituierte Phenylessigsäurederivate der Formel nach Anspruch 1, 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, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^5, R^8 und R^9 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,

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, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 für Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cylcooctyl 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,

R^2 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R^3 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,

R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $-CH_2O-CO-R^{12}$ steht,

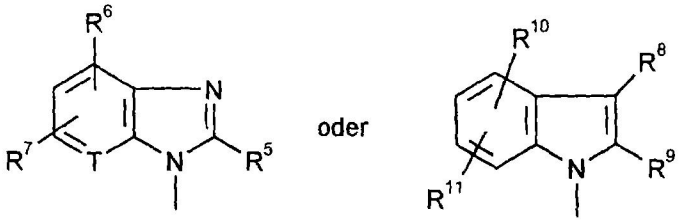
worin

R^{12} 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.

3. Indolyl-substituierte Phenylessigsäurederivate der Formel nach Anspruch 1, 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, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^5, R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor 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, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

R^1 für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cylcooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Methyl oder Methoxy substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl,

Cyclopentyl, Cyclohexyl oder für Pyridyl, Thienyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff, für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $-CH_2O-CO-R^{12}$ steht,

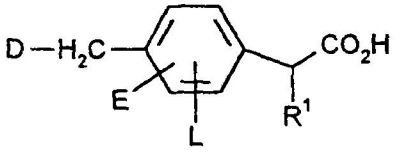
worin

R^{12} 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, Methyl oder Methoxy substituiert ist,

und deren Salze.

4. Indolyl-substituierte Phenylessigsäurederivate nach Anspruch 1 bis 3 zur therapeutischen Anwendung.

5. Verfahren zur Herstellung von Indolyl-substituierten Phenylessigsäurederivaten nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

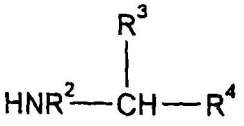


(II)

in welcher

D, E, L und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

in welcher

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

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsstoffes umsetzt.

6. Arzneimittel enthaltend Indolyl-substituierte Phenylessigsäurederivate nach Anspruch 1 bis 3.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung von Arteriosklerose.

8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Indolyl-substituierten Phenylessigsäurederivate gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

9. Verwendung der Indolyl-substituierten Phenylessigsäurederivate nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von antiarteriosklerotisch wirksamen Arzneimitteln.

0-18079.

4/59

D4

450

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 0 779 279 A1

(12) F. Public. EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
18.06.1997 Patentblatt 1997/25

(21) Anmeldenummer: 96119321.6

(22) Anmeldetag: 03.12.1996

(51) Int. Cl.[6]: C07D 239/90, C07D 235/08, C07D 235/28, C07D 417/04, C07D 409/04, C07D 401/04, C07D 263/58, C07D 265/36, A61K 31/415, A61K 31/505

(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 19546918

(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)
- Wohlfeil, Stefan, Dr.
40721 Hilden (DE)

(54) Bicyclische Heterocyclen

(57) Die bicyclischen Heterocyclen werden hergestellt durch Umsetzung von entsprechend substituierten Carbonsäuren mit Aminen, insbesondere mit Phenylglycinolamin. Die erfindungsgemäßen bicyclischen Heterocyclen eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimittel mit antiatherosklerotischer Wirkung.

779 279 A1

Beschreibung

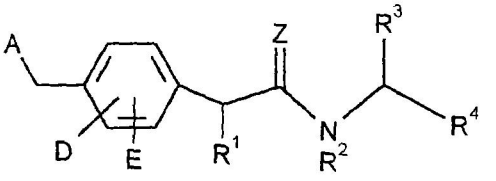
Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als antiatherosklerotische Arzneimittel.

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.

Außerdem werden in dem US-Patent 5 314 880 Benzimidazolderivate mit einer PAF-antagonistischen Wirkung beschrieben.

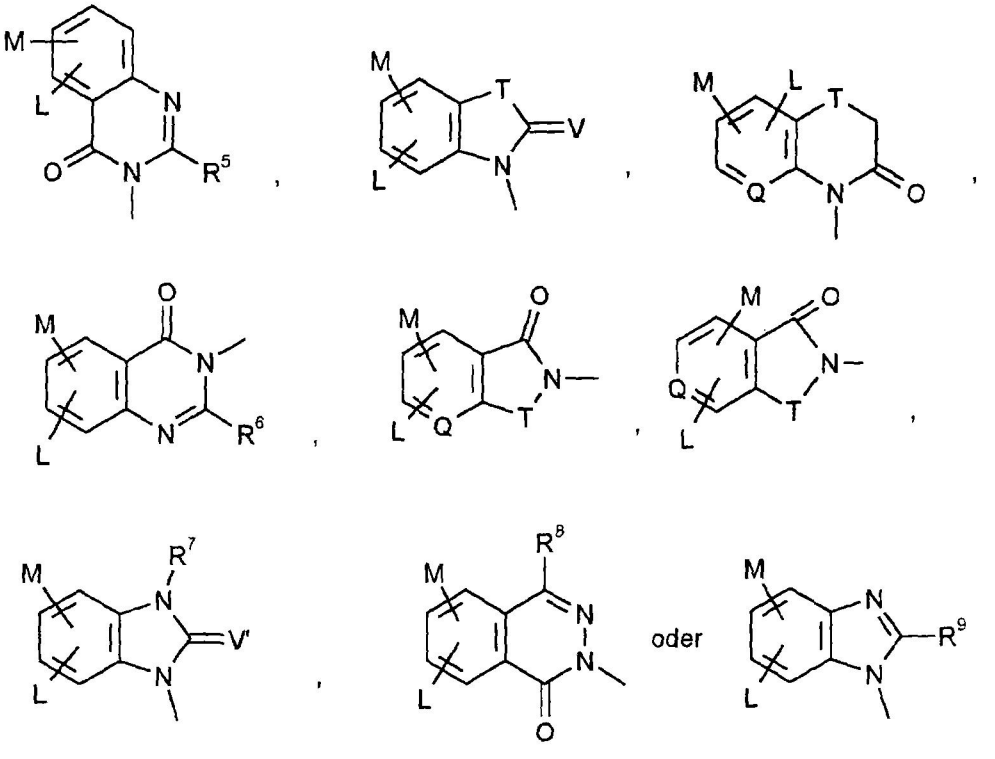
Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher

A für einen Rest der Formel

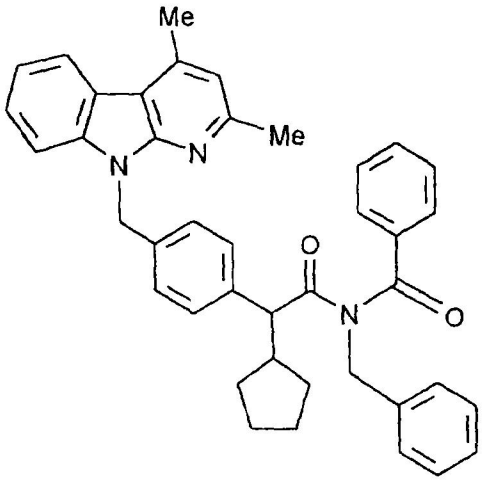


steht,
worin

L und M gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

Beispiel 185

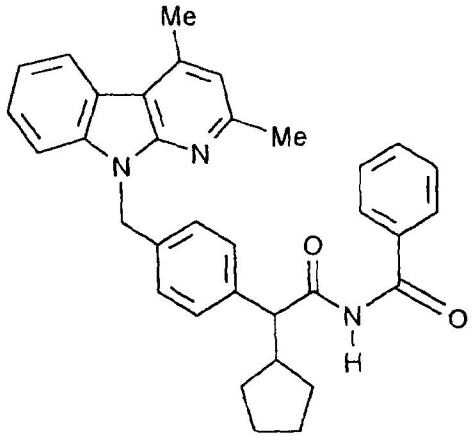
2-(R,S)-2-[4-(2,4-Dimethyl-α-carbolin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cyclopentyl-essigsäure-[N-benzyl-N-benzoyl]-amid



2,0 g (4,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel-Nr. LXI werden 1 h in wasserfreiem DMF bei -30°C mit 0,74 ml (5,3 mmol) Triethylamin und 0,41 ml (5,3 mmol) Mesylchlorid umgesetzt. Darauf wird eine Lösung von 1,07 g (5,1 mmol) N-Benzylbenzamid und 1,42 ml (10,2 mmol) Triethylamin in 10 ml wasserfreiem DMF bei -30°C zugetropft und unter allmählicher Erwärmung auf 20°C 16 h nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ether und Wasser verrührt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase jeweils nach Einstellen eines pH-Wertes von 4 und 7 nachgewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen werden eingedampft und chromatographisch an Kieselgel 60 (Merck / zuerst "Dichlormethan : Ethanol : Ethanol = 60 : 1"; dann "Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1") gereinigt.
R_f = 0,58 (Petrolether : Essigsäureethylester = 2: 1)

Beispiel 186

2-(R,S)-2-[4-(2,4-Dimethyl-α-carbolin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cyclopentyl-essigsäure-[N-benzoyl]-amid



2,0 g (3,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel Nr. 185 werden ca. 40 h in Dioxan an 2 g Palladium auf Tierkohle (5 %) bei 20°C unter einem Wasserstoffdruck von ca. 1 bar umgesetzt. Darauf wird über einen Seitz-Filter abgesaugt, mit Dioxan 2,0 g (3,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel Nr. 185 werden ca. 40 h in Dioxan an 2 g Palladium auf Tierkohle

0-48077

D5 48

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 0 802 198 A2

(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)
- **Nielsch, 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 Phenylessigsäure-Derivaten gegebenenfalls in einer aktivierten Form mit Phenylglyzinolen. Die heterocyclisch kondensierten Indole eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimittel, insbesondere in antiatherosklerotisch wirksamen Arzneimitteln.

802 198 A2

physikalische Daten:

Beispiel 29:

Fp.: 168°C
R_f = 0,53 (U)
MS (ESI/POS): 611 ([M+H]$^+$, 100%)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS): δ = 0,74 - 1,06 (m, 16H); 1,46 (sept., J = 6 Hz, 2H); 1,91 (t, breit, J = 7,5 Hz, 4H); 2,84 (s, 3H); 3,02 (s, 3H); 3,80 (d, J = 5 Hz, 2H); 5,32 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 5 Hz, 1H); 5,60 - 5,72 (m, 3H); 6,74 - 6,86 (m, 2H); 7,09 (d, breit, J = 5 Hz, 1H); 7,20 - 7,48 (m, 7H); 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ppm.

Beispiel 30:

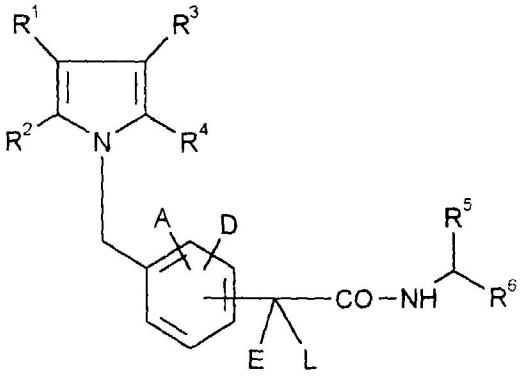
Fp.: 201°C
R_f = 0,44 (U)
MS (CI, NH_3): 541 ([M+H]$^+$, 100%)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS) δ = 0,81 (d, J = 7 Hz, 3H); 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H); 0,94 - 1,28 (m, 2H); 1,50 (sept., J = 6 Hz, 1H); 1,58 - 1,82 (m, 1H); 2,00 - 2,21 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 3,86 (d, J = 5 Hz, 2H); 5,29 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 5 Hz, 1H); 5,62 (s, 2H); 6,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,65 - 6,84 (m, 2H); 7,05 (d, breit, J = 5 Hz, 1H); 7,16 - 7,50 (m, 7H); 8,08 (d, J = 9 Hz, 1H) ppm.

Beispiel 31:

Fp.: 194°C
R_f = 0,36 (U)
MS (ESI/POS): 541 ([M+H]+, 100%)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS) δ = 0,81 (d, J = 7 Hz, 3H); 0,83 (d, J = 7 Hz, 3H); 0,94 - 1,22 (m, 2H); 1,40 - 1,58 (m, 1H); 1,60 - 1,82 ((m, 1H); 1,98 - 2,19 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 3,25 (t, J= 7,5 Hz, 1H); 3,72 - 3,86 (m, 2H); 5,31 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 5 Hz, 1H); 5,62 (s, 2H); 6,08 (d, J = 7,5 H, 1H); 6,86 - 6,96 (m, 2H); 7,12 - 7,50 (m, 8H); 8,08 (d, J = 9 Hz, 1H) ppm.

Patentansprüche

1. Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazino-indole der allgemeinen Formel (I)



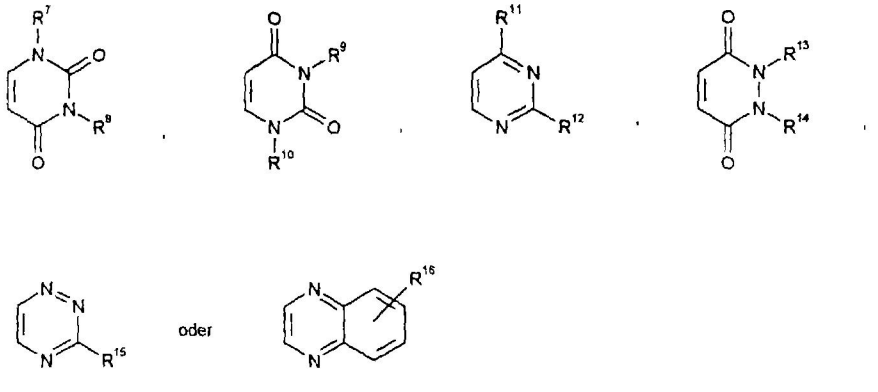
(I)

in welcher

R^1 und R^2 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 Alkoxycarbonyl 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,

R^3 und R^4 unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,
worin

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 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

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

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 Alkoxycarbonyl 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,

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,

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,

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 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-

atomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl 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,
worin

R^{17} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{18} bzw. R^{19} 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 $-NR^{20}R^{21}$ substituiert ist,
worin

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{6} für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl 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 $-O-CO-R^{22}$ substituiert ist,
worin

R^{22} 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 $-OR^{23}$ substituiert sind,
worin

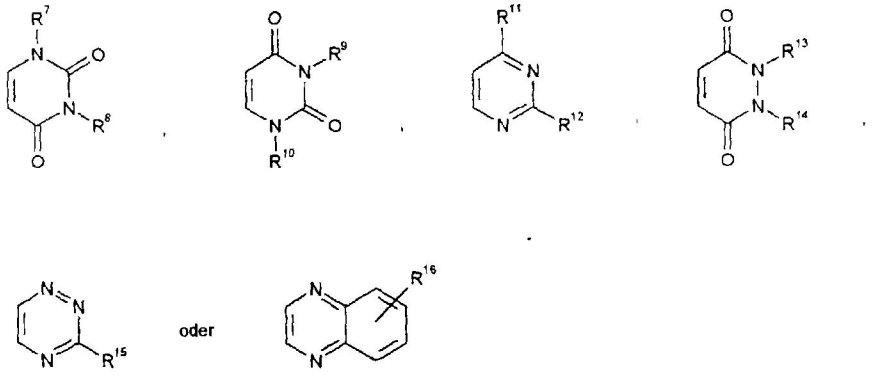
R^{23} Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

2. Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazino-indole der Formel nach Anspruch 1, in welcher

R^{1} und R^{2} unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cycloheptен-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocycloheptен- oder Oxocycloocten-Rest bilden,
der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{3} und R^{4} unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,
worin

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, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

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

R^3 und R^4 ebenfalls unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Pyridylring bilden, wobei beide Pyridylringe gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl 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 ist,

A und D 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,

E und L 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

E und L gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-7 gliedrigen Cycloalkylring bilden,

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 Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{17}$ oder $-NR^{18}R^{19}$ substituiert sind,
worin

R^{17} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoff-

atomen bedeutet,

R^{18} und R^{19} 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 $-NR^{20}R^{21}$ subsituiert ist,
worin

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^6 für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine Gruppe der Formel $-O-CO-R^{22}$ substituiert ist,
worin

R^{22} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 20 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{23}$ substituiert sind,
worin

R^{23} Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

3. Pyridazino-, Pyrimido-, Pyrazino- und Triazino-indole der Formel nach Anspruch 1, in welcher

R^1 und R^2 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cycloheptен-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocycloheptен- oder Oxocycloocten-Rest bilden,
die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

R^3 und R^4 unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Rest der Formel

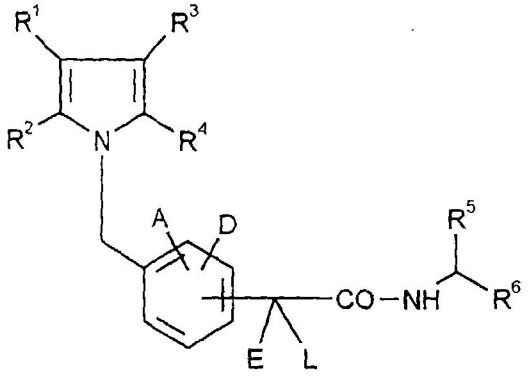
Beschreibung

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 Apoliprotein 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)



(I)

in welcher

R^1 und R^2 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 Alkoxycarbonyl 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,

R^3 und R^4 unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Rest der Formel

0-48079.

D6 470 464

(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

(21) Anmeldenummer: **97104940.8**

(22) Anmeldetag: **24.03.1997**

(51) Int. Cl.[6]: **C07D 487/04**, A61K 31/505
// (C07D487/04, 239:00, 209:00)

(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

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

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

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

799 828 A2

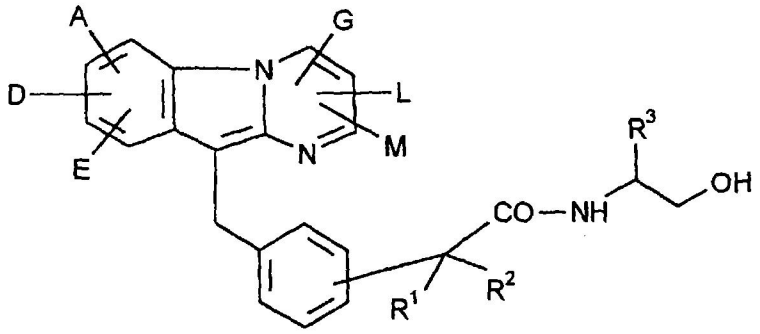
Beschreibung

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)



(I)

in welcher

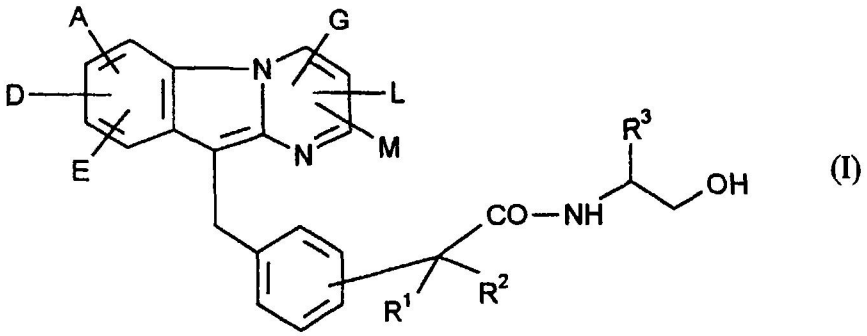
A, D, E, G, L und M	gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
R^1 und R^2	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^1 und R^2	gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3	für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl 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 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist, worin
R^4	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
R^5 bzw. R^6	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 $-NR^7R^8$ substituiert ist, worin

Patentansprüche

1. Pyrimido[1,2-a]indole der allgemeinen Formel (I)



(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 Alkoxycarbonyl 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^1 und R^2 — 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^1 und R^2 — gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 — für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl 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 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,
worin

R^4 — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^5 bzw. R^6 — 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 $-NR^7R^8$ substituiert ist,
worin

R^7 und R^8 — 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.

2. Pyrimido[1,2-a]indole der Formel nach Anspruch 1, 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 Alkoxycarbonyl 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^1 und R^2 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^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-7 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 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 Alkoxycarbonyl 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 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,
worin

R^4 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^5 und R^6 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 $-NR^7R^8$ substituiert ist,
worin

R^7 und R^8 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.

3. Pyrimido[1,2-a]indole der Formel nach Anspruch 1, 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 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cyclopentyl oder Cyclohexyl substituiert ist, oder
für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 5-7 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl,

0-49079.

413

77 441

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 325 130**
A2

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89100250.3

(22) Anmeldetag: 09.01.89

(51) Int. Cl.4: C07D 213/65 , A61K 31/44 , C07D 213/80 , C07D 213/82 , C07D 213/85 , C07D 213/89 , C07D 401/06 , C07D 401/12 , C07D 405/04 , C07D 405/06 , C07D 405/12

Die Anmeldung wird, wie ursprünglich eingereicht, unvollständig veröffentlicht (Art. 93 (2) EPÜ). Die Stelle der Beschreibung oder der Patentansprüche, die offensichtlich eine Auslassung enthält, ist als Lücke an der entsprechenden Stelle ersichtlich.

(30) Priorität: 20.01.88 DE.3801406
11.07.88 IT 2131788

F. Public.

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.07.89 Patentblatt 89/30

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

Compuesto "B" de la solicitud

(71) Anmelder: BAYER AG
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: Angerbauer, Rolf, Dr.
Sterntalerweg 29
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Fey, Peter, Dr.
Ursulastrasse 14
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Hübsch, Walter, Dr.
Am Eckbusch 43/50
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Philipps, Thomas, Dr.
Sliesiusstrasse 74
D-5000 Koeln 80(DE)
Erfinder: Bischoff, Hilmar, Dr.
Wilkhausstrasse 107
D-5600 Wuppertal 2(DE)
Erfinder: Petzinna, Dieter, Dr. Dr.
Peter-Berten-Strasse 10
D-4000 Duesseldorf 21(DE)
Erfinder: Schmidt, Delf, Dr.
Am Eckbusch 55 b
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Thomas, Günter, Dr.
Via Campogallo 21/14
I-20020 Arese (MI)(IT)

EP 0 325 130 A2

(54) Substituierte Pyridine.

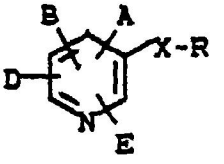
(57) Neue substituierte Pyridine können durch Reduktion von Pyridinen, die durch einen Ketonrest substituiert sind, und nachfolgender Verseifung, Cyclisierung oder Hydrierung hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe in Arzneimittel verwendet werden.

Substituierte Pyridine

Die Erfindung betrifft substituierte Pyridine, Zwischenverbindungen zu ihrer Herstellung, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß aus Pilzkulturen isolierte Lactonderivate Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) sind [Mevinolin, EP-A 22 478; US 4 231 938]. Darüberhinaus sind auch bestimmte Indolderivate bzw. Pyrazolderivate Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase [EP-A 1 114 027; US-Patent 4 613 610].

Es wurden nun substituierte Pyridine der allgemeinen Formel (I),



(I)

in welcher

A - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

worin

R^1, R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder

- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

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

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl steht,

B - für Cycloalkyl steht, oder

- für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1, R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste der letztgenannten Substituenten bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein können,

D,E gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff stehen, oder
- für CN oder NO_2 stehen, oder
- für Cycloalkyl stehen, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Halogen, Hydroxy, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1, R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

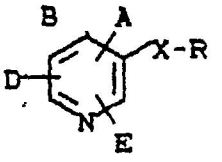
oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann.

Applikationsperiode (Kontrollen) verglichen.

So ergab sich z.B. für die erfindungsgemäße Verbindung Beispiel Nr. 17 nach 2-wöchiger Applikation von täglich 8 mg/kg p.o. eine Senkung des Serumcholesterins um 66%.

Ansprüche

1. Substituierte Pyridine der Formel



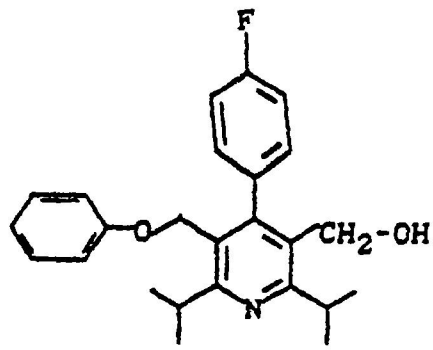
(I)

in welcher

A - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,
worin
R^1, R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder
- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
worin
R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl steht,
B - für Cycloalkyl steht, oder
- für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
worin
R^1, R^2 -gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste der letztgenannten Substituenten bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein können,
D,E gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff stehen, oder
- für CN oder NO_2 stehen, oder
- für Cycloalkyl stehen, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Halogen, Hydroxy, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
worin
R^1, R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann,
oder
- für Heteroaryl stehen, die bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkox-

worin
R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
oder
- für Aryl stehen, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
worin
R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
oder
- für eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, $-COR^5$ oder $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen,
worin
R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff oder
- Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder
- eine Gruppe der Formel $-COR^6$ oder $-SO_2R^7$ bedeuten, oder
R^3 und R^4 gemeinsam eine Alkylidenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxycarbonyl unterbrochen sein kann,
R^5 - für Wasserstoff steht, oder
- für eine Gruppe $-NHR^8$ steht, oder
- für Alkoxy steht, oder
- für Alkyl, Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3- fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
R^7 - für Cycloalkyl steht, oder
- für Alkyl steht, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
und
R^8 - für Wasserstoff steht, oder
- für Cycloalkyl steht, oder
- für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl steht, oder
- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
R^6 - Wasserstoff, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Trimethylsilylalkoxy, Aryloxy, Aralkoxy bedeutet, oder
- für eine Gruppe der Formel $-NR^9R^{10}$ steht,
worin
R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserrstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten,
oder
- ein über ein Stickstoffatom gebundenen, gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin bedeutet,
und
R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sein können und
- für Wasserstoff, oder
- für Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- für Cycloalkyl stehen, oder
R^{11} und R^{12} gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
und
Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2-R^{16}$, $-OR^{17}$ oder $-N_3$ bedeutet,

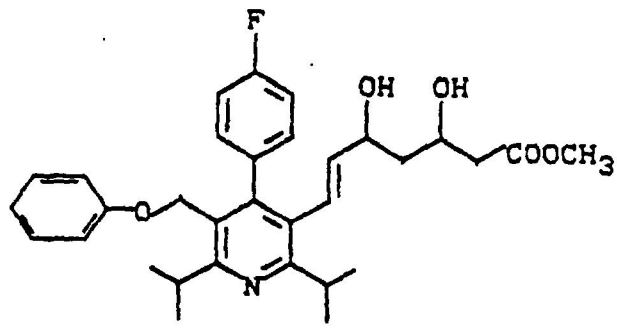
2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-3-phenoxymethyl-pyridin



3,25 g (7,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 87 werden analog Beispiel 60 umgesetzt.
Ausbeute: 2,75 g (93,2% der Theorie)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (m, 12H); 3,30 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 4,42 (d, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,75 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Beispiel 89

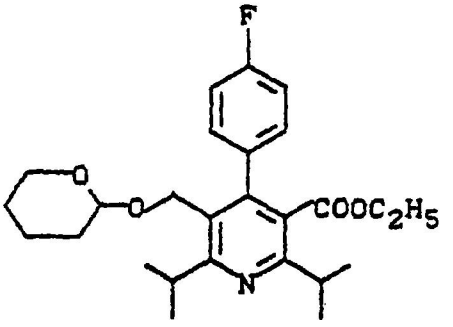
Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



Aus der Verbindung aus Beispiel 88 wurde, in Analogie zu den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 89 hergestellt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,28 (m, 6H); 1,31 (d, 6H); 1,43 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,75 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Beispiel 90

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



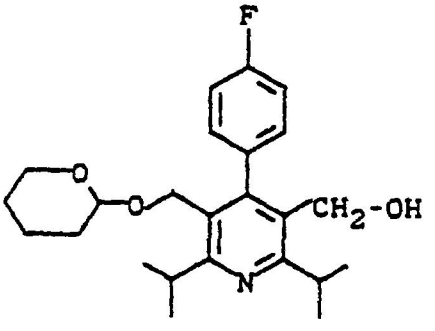
Zu einer Lösung von 5,36 g (14,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 100 ml trockenem Dichlormethan gibt man 1,88 g(22,4 mmol) Dihydropyran und 0,525 g (1,49 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat und kocht 48 Stunden am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und mehrmals mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Dichlormethan) chromatographiert.

Ausbeute: 4,4 g (66,7% der Theorie)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,98 (t, 3H); 1,31 (m, 12H); 1,40 -1,80 (m, 6H); 3,05 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,61 (m, 1H); 3,98 (q, 2H); 4,05 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,55 (d, 1H); 7,05 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 91

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyridin



4,4 g (9,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 90 werden analog Beispiel 60 umgesetzt.

Ausbeute: 2,5 g (63,5% der Theorie)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,32 (m, 12H); 1,40 - 1,80 (m, 6H); 3,40 (m, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,35 (m, 3H); 4,5 (d, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 92

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

D6 500 479

US005177080A

United States Patent [19]

Angerbauer et al.

[11] Patent Number: 5,177,080

[45] Date of Patent: Jan. 5, 1993

[54] SUBSTITUTED PYRIDYL-DIHYDROXY-HEPTENOIC ACID AND ITS SALTS

[75] Inventors: **Rolf Angerbauer; Peter Fey; Walter Hübsch,** all of Wuppertal; **Thomas Philipps,** Cologne; **Hilmar Bischoff,** Wuppertal; **Dieter Petzinna,** Duesseldorf; **Delf Schmidt,** Wuppertal, all of Fed. Rep. of Germany; **Günter Thomas,** Milan, Italy

[73] Assignee: **Bayer Aktiengesellschaft,** Leverkusen, Fed. Rep. of Germany

[21] Appl. No.: **798,675**

[22] Filed: **Nov. 26, 1991**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Dec. 14, 1990 [DE] Fed. Rep. of Germany 4040026
Jul. 31, 1991 [IT] Italy 91 A/002125

[51] **Int. Cl.**[5] **A01K 31/44;** C07D 213/26; C07D 213/55; C07D 213/56

[52] **U.S. Cl.** **514/277;** 546/342; 546/335; 562/401

[58] **Field of Search** 546/342, 335; 514/277; 562/401

[56] **References Cited**

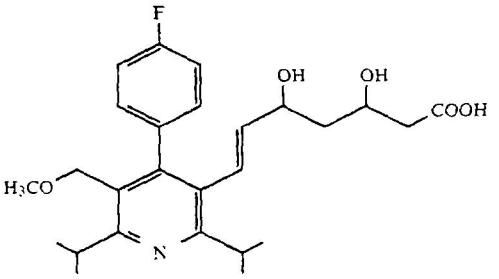
U.S. PATENT DOCUMENTS

4,906,624 3/1990 Chucholowski 546/193

Primary Examiner—C. Warren Ivy
Assistant Examiner—Phyllis Spivack
Attorney, Agent, or Firm—Sprung Horn Kramer & Woods

[57] **ABSTRACT**

Substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid of the formula



(I)

and its salts, if desired in an isomeric form, have a superior inhibitory action on HMG-CoA reductase and thus bring about a surprisingly good lowering of the cholesterol content in the blood.

9 Claims, No Drawings

Compound "B" de la solicitud

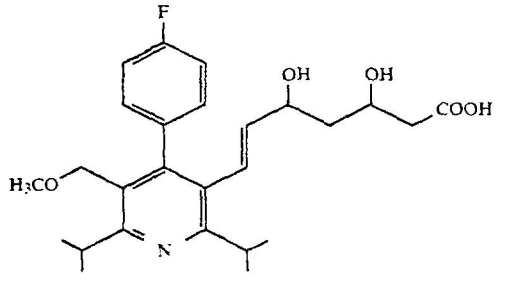
SUBSTITUTED PYRIDYL-DIHYDROXY-HEPTENOIC ACID AND ITS SALTS

The invention relates to a substituted pyridyl-dihydroxyheptenoic acid, its salts, a process for its preparation, and its use in medicaments.

It has been disclosed that lactone derivatives isolated from fungal cultures are inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) [mevinolin, EP 22,478; US-4,231,938].

It is additionally known that pyridine-substituted dihydroxyheptenoic acids are inhibitors of HMG-CoA reductase [EP 325,130; EP 307,342; EP 306,929].

It has now been found that the substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid of the formula



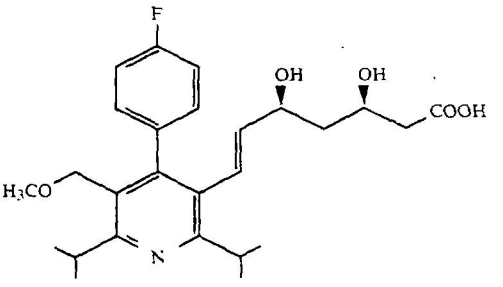
(I)

and its salts, if desired in an isomeric form, have a superior inhibitory action on HMG-CoA reductase and thus bring about a surprisingly good lowering of the cholesterol content in the blood.

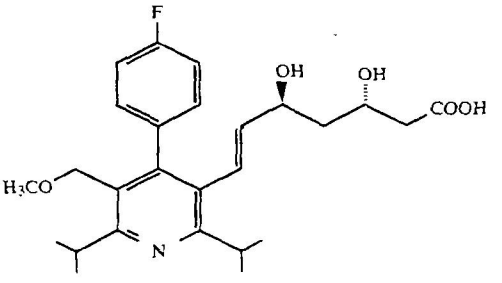
The substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid according to the invention can be present in the form of its salts. In general, salts with organic or inorganic bases may be mentioned here.

In the context of the present invention, physiologically acceptable salts are preferred. Physiologically acceptable salts of the substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid according to the invention can be metal or ammonium salts. Preferred salts which may be mentioned are sodium, potassium, magnesium or calcium salts and also ammonium salts which are derived from ammonia or organic amines, such as, for example, methylamine, ethylamine, propylamine, isopropylamine, di- or triethylamine, diisopropylamine, di- or triethanolamine, dicyclohexylamine, arginine, lysine or ethylenediamine. Sodium and potassium salts are particularly preferred.

The substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid according to the invention and its salts have two asymmetric carbon atoms, namely the two carbon atoms to which the hydroxyl groups are bonded, and can therefore exist in various stereochemical forms. The invention relates both to the individual isomers and to their mixtures. Thus, the substances according to the invention can be present, depending on the relative position of the hydroxyl groups, in the erythro configuration or in the threo configuration:



Erythro form



Threo form

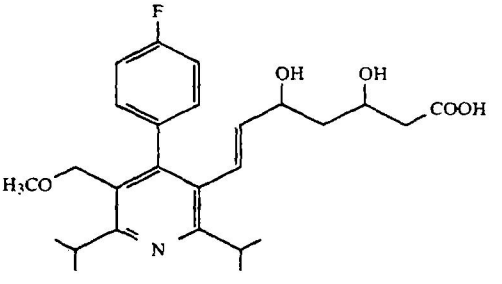
The erythro configuration is preferred.

Two enantiomers each exist in turn both of the substances in the threo and in the erythro configuration, namely of the 3R,5R-isomer and the 3S,5R-isomer (erythro form) and of the 3R,5R-isomer and the 3S,5S-isomer (threo form). Of these, the 3R,5S/3S,5R racemates and the 3R,5S enantiomers are preferred.

The substances according to the invention can moreover be present in the E configuration or the Z configuration owing to the double bond. Those compounds which have the E configuration are preferred.

The (+)-enantiomers of the substituted pyridyl-dihydroxyheptenoic acid in the erythro (E) configuration and its salts are particularly preferred.

The substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid of the formula (I)



(I)

and its salts, if desired in an isomeric form, are prepared by

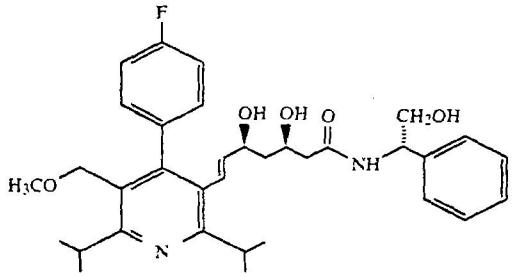
[A] in the case of the racemic products, hydrolysing the corresponding racemic esters of the formula (II)

800 mg (61.5% of theory) of the (−)-enantiomeric sodium salt (Ex. 2) are obtained as described above from 1.5 g (2.6 mmol) of the diastereomer B1.

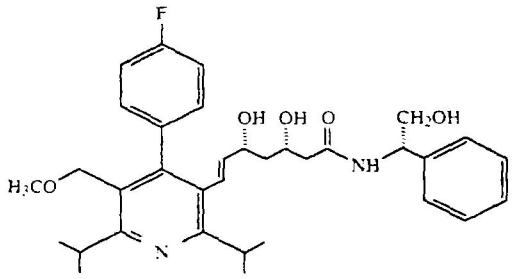
Specific rotation (EtOH): $[\alpha]^{20}_D = -23.2°$ (c = 1.0).

Process variant B - Racemate separation using S-(+)-phenylglycinol

a) Preparation of the diastereomeric phenylglycinolamides



Diastereomer A2



Diastereomer B2

418 g (0.88 mol) of methyl erythro-(E)-7-[4-(4-fluorophenyl) -2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3.5-dihydroxy-hept-6-enoate and 360 g (2.6 mol) of S-(+)-phenylglycinol are dissolved in 1 l of absol. tetrahydrofuran and the mixture is heated to 50° C. for 96 h. After cooling to room temperature, 1 l of water is added, and the solution is adjusted to pH 4 using 5 N hydrochloric acid and extracted 3 times using 400 ml of ether each time. The combined organic phases are washed with 400 ml of saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulphate and concentrated on a rotary evaporator. The residue (500 g of crude product) is preseparated (eluent ethyl acetate/petroleum ether 8:2) into two portions on a column (in each case about 1.8 kg of silica gel). 350 g of prepurified crude product are thus obtained, which consists almost exclusively of the two diastereoisomeric amides. The prepurified crude product is separated into 7×50 g portions on a silica gel column (Büchi column, length 63 cm, 7 cm, silica gel 20 sample application via a 100 ml sample loop). Yield: 195 g (38.2% of theory) of the diastereomer A2. The diastereomer B2 was not isolated pure, but was recovered as a crude product for possible later use on washing the columns.

b) Preparation of the enantiomerically pure sodium salts (Ex. 1)

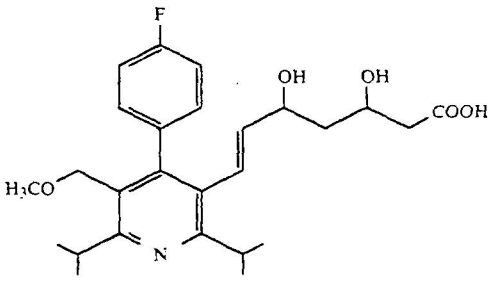
195 g (0.34 mol) of the diastereomerically pure amide A2 are dissolved in 1 l of ethanol p.A. and, after addition of 1.2 l of 1 N sodium hydroxide solution, the mixture is heated overnight under reflux. After cooling to room temperature, the supernatant solution is decanted off and the oily residue is stirred 3 times using 50 ml of ethanol p.A. each time. The solutions are combined and concentrated. The residue is taken up in 500 ml of water and 500 ml of methylene chloride and the solution is adjusted to pH 3.5 using 1 N hydrochloric acid. The organic phase is then separated off and the aqueous phase is extracted 3 times using 400 ml of methylene chloride each time. The combined organic phases are dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue is dissolved in 100 ml of tetrahydrofuran and the solution is diluted with 500 ml of water. It is then adjusted to pH 7.5 using 1 N sodium hydroxide solution, the tetrahydrofuran is removed on a rotary evaporator and the aqueous solution which remains is lyophilised.

142 g of crude lyophilisate are obtained which, for desalting, are further purified and desalted in 27×5 g portions and 2×3.5 g portions on an RP 18 column (length 40 cm, ϕ3 cm, silica gel RP 18, 30 μ, eluent acetonitrile/water 30:70). All product fractions are combined, the acetonitrile is removed on a rotary evaporator and the aqueous residue is lyophilised.

Yield: 102 g (62.5% of theory) of the (+)-enantiomeric sodium salt (Ex. 1).

We claim:

1. Substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid of the formula



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. Substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid of the formula (I) according to claim 1 and its salts in the erythro configuration.

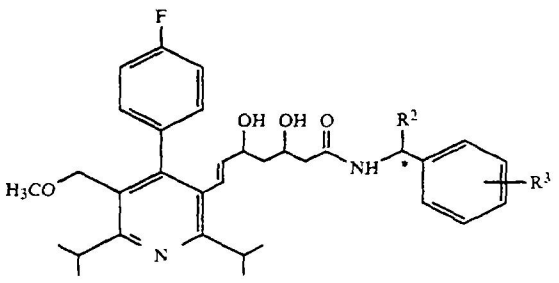
3. (+)-Enantiomers of the substituted pyridyldihydroxy-heptenoic acid of the formula (I) according to claim 1 and its salts.

4. (+)-Enantiomers of substituted pyridyl-dihydroxyheptenoic acid of the formula (I) according to claim 1 and its salts in the erythro configuration.

5. Sodium, potassium, magnesium and ammonium salts of the substituted pyridyl-dihydroxy-heptenoic acid of the formula (I) according to claim 1.

6. Sodium 3R,5S-(+)-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid -3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoate.

7. Diastereomeric amides of the formula



in which

R^2- represents C_1–C_4-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl, and

R^3 represents hydrogen, C_1–C_4-alkyl, halogen or C_1–C_4-alkoxy.

8. A composition for inhibiting 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A which comprises a compound or salt thereof according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable diluent.

9. A method of inhibiting 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A in a patient in need thereof which comprises administering to said patient an amount effective therefore of a compound or salt thereof according to claim 1.

* * * * *

D2 O-48079 D10 483

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 :		(11) International Publication Number:
C07D 217/04, 405/06, 401/06, 409/06, A61K 31/47	A1	WO 98/23593
		(43) International Publication Date: 4 June 1998 (04.06.98)

(21) International Application Number: PCT/IB97/01368

(22) International Filing Date: 3 November 1997 (03.11.97)

(30) Priority Data:
60/032,307 27 November 1996 (27.11.96) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

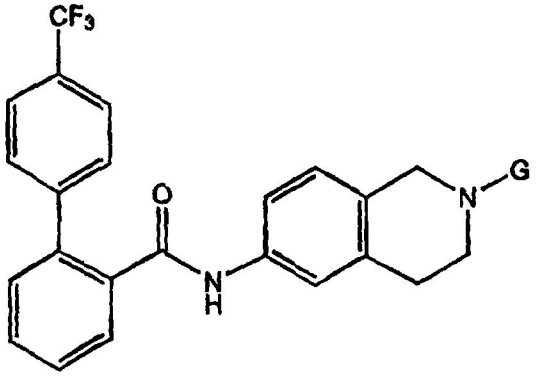
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CHANG, George [US/US]; 1 Winthrop Hill Road, Ivoryton, CT 06442 (US). QUALLICH, George, Joseph [US/US]; 349 Norwich Westerly Road, North Stonington, CT 06359 (US).

(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
With international search report.

(54) Title: APO B-SECRETION/MTP INHIBITORY AMIDES



(I)

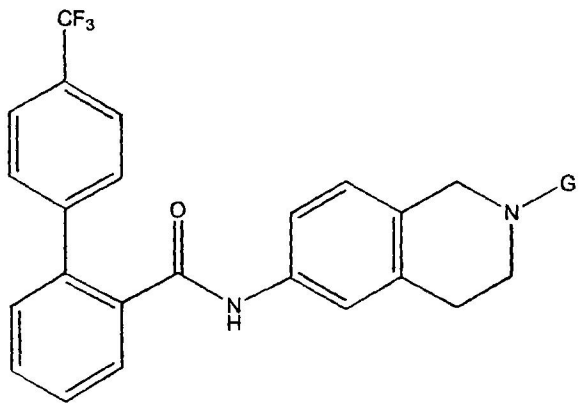
(57) Abstract

This invention is directed to compounds of formula (I) or the stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof. The compounds are Apo B/MTP inhibitors and are useful in the treatment of various disorders and conditions such as atherosclerosis, pancreatitis, obesity, hypercholesteremia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, and diabetes. The compounds of this invention are also useful in combination with other pharmaceutical agents including cholesterol biosynthesis inhibitors and cholesterol absorption inhibitors, especially HMG-CoA reductase inhibitors and HMG-CoA synthase inhibitors; HMG-CoA reductase gene expression inhibitors; CETP inhibitors; bile acid sequestrants; fibrates; cholesterol absorption inhibitors; ACAT inhibitors, squalene synthetase inhibitors, ion-exchange resins, anti-oxidants and niacin. This invention is also directed to intermediates and processes useful in the preparation of compounds of formula (I).

CLAIMS

We claim:

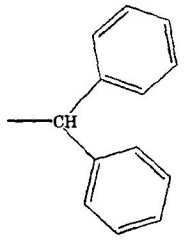
1. A compound of the formula



or the stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof, wherein G is selected from:

(a) a phenyl or heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein the individual rings of said heterocyclic ring may be independently saturated, partially saturated or aromatic, and wherein each of said phenyl or heterocyclic rings may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_4)perfluoroalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_4)perfluoroalkoxy, (C_1-C_{10})alkoxycarbonyl, (C_1-C_{10})alkylthio, (C_1-C_{10})alkylamino, di(C_1-C_{10})alkylamino, (C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, di(C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{10})acyl, (C_1-C_{10})perfluoroacyl, (C_1-C_{10})acyloxy, (C_1-C_6)acylamino and (C_1-C_6)perfluoroacylamino;

(b) -CH_2CN,

(c) 

(d) $(C_2$-$C_{12})$alkyl or $(C_2$-$C_{12})$perfluoroalkyl wherein each of said $(C_2$-$C_{12})$alkyl and $(C_2$-$C_{12})$perfluoroalkyl is substituted optionally with from 1-3 substituents selected independently from:

(1) phenyl, halogen, nitro, cyano, hydroxy, $-NR^1R^2$, $-OCOR^3$, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkoxy, $(C_1$-$C_4)$thioalkoxy or $(C_1$-$C_4)$perfluorothioalkoxy,

where R^1 and R^2 in the definition of $-NR^1R^2$ are each selected independently from hydrogen, formyl, phenyl, benzyl, benzoyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkenyl, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxycarbonyl, $(C_1$-$C_6)$acyl, $(C_1$-$C_6)$perfluoroacyl, aminocarbonyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylaminocarbonyl, di$(C_1$-$C_{10})$alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, $(C_1$-$C_4)$alkylaminosulfonyl, di$(C_1$-$C_4)$alkylaminosulfonyl, $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkylaminosulfonyl, $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkylaminosulfonyl, $(C_1$-$C_4)$alkylsulfonyl, and $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkylsulfonyl,

or where R^1 and R^2, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms and incorporates optionally an additional 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkyl, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkoxy, $(C_1$-$C_{10})$alkoxycarbonyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylthio, $(C_1$-$C_{10})$alkylamino, di$(C_1$-$C_{10})$alkylamino, $(C_1$-$C_{10})$alkylaminocarbonyl, di$(C_1$-$C_{10})$alkylaminocarbonyl, $(C_1$-$C_{10})$acyl, $(C_1$-$C_{10})$perfluoroacyl, $(C_1$-$C_{10})$acylamino, and $(C_1$-$C_{10})$acyloxy,

where R^3 in the definition of $-OCOR^3$ is selected from $-NR^1R^2$, phenyl, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_1$-$C_4)$perfluoroalkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy and $(C_1$-$C_6)$perfluoroalkoxy,

(2) (C_3-C_8)cycloalkyl or (C_3-C_8)cycloalkenyl wherein each of said (C_3-C_8)cycloalkyl and (C_3-C_8)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_4)perfluoroalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_4)perfluoroalkoxy, (C_1-C_{10})alkoxycarbonyl, (C_1-C_{10})alkylthio, (C_1-C_{10})alkylamino, di(C_1-C_{10})alkylamino, (C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, di(C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{10})acyl, (C_1-C_{10})perfluoroacyl, (C_1-C_{10})acylamino, (C_1-C_{10})perfluoroacylamino, (C_1-C_{10})acyloxy, and

(3) a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring containing a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_4)perfluoroalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_4)perfluoroalkoxy, (C_1-C_{10})alkoxycarbonyl, (C_1-C_{10})alkylthio, (C_1-C_{10})alkylamino, di(C_1-C_{10})alkylamino, (C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, di(C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{10})acyl, (C_1-C_{10})perfluoroacyl, (C_1-C_{10})acylamino, (C_1-C_{10})perfluoroacylamino, (C_1-C_{10})acyloxy,

provided that (C_2-C_{12})alkyl does not include unsubstituted allyl;

(e) (C_3-C_8)cycloalkyl or (C_3-C_8)cycloalkenyl wherein each of said (C_3-C_8)cycloalkyl and (C_3-C_8)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_4)perfluoroalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_4)perfluoroalkoxy, (C_1-C_{10})alkoxycarbonyl, (C_1-C_{10})alkylthio, (C_1-C_{10})alkylamino, di(C_1-C_{10})alkylamino, (C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, di(C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{10})acyl, (C_1-C_{10})perfluoroacyl, (C_1-C_{10})acylamino, (C_1-C_{10})perfluoroacylamino, (C_1-C_{10})acyloxy; and

(f) -$(CH_2)_nCOR^4$, where R^4 in the definition of -$(CH_2)_nCOR^4$ is selected from hydroxy, phenyl, -NR^1R^2, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)perfluoroalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)perfluoroalkoxy, (C_3-C_8)cycloalkyl, and (C_3-C_8)cycloalkenyl,

where n is an integer from 1 to 4.

2. A compound as claimed in claim 1 and the stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof,
wherein G is selected from:

(a) a phenyl or heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 7 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said heterocyclic ring may be saturated, partially saturated or aromatic, and wherein each of said phenyl or heterocyclic rings may each have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, phenyl, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_4)perfluoroalkyl, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_1-C_4)perfluoroalkoxy, (C_1-C_{10})alkoxycarbonyl, (C_1-C_{10})alkylthio, (C_1-C_{10})alkylamino, di(C_1-C_{10})alkylamino, (C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, di(C_1-C_{10})alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{10})acyl, (C_1-C_{10})perfluoroacyl, (C_1-C_6)acylamino, (C_1-C_6)perfluoroacylamino, (C_1-C_{10})acyloxy;

(b) (C_2-C_{12})alkyl wherein said (C_2-C_{12})alkyl is substituted optionally with from 1-3 substituents selected independently from:

(1) phenyl, halogen, cyano, hydroxy, -NR^1R^2, -$OCOR^3$, (C_1-C_4)alkoxy, or (C_1-C_4)perfluoroalkoxy,

where R^3 in the definition of -$OCOR^3$ is selected from -NR^1R^2, (C_1-C_4)alkyl and (C_1-C_4)perfluoroalkyl,

(2) (C_3-C_6)cycloalkyl or (C_3-C_6)cycloalkenyl wherein each of said (C_3-C_6)cycloalkyl and (C_3-C_6)cycloalkenyl may optionally have from 1 to 4 substituents

20. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NHS(O)_2CH_3$.

21. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NHCHO$.

22. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NHCOCH_2CH_3$.

23. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NHCOCF_3$.

24. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NHCONHCH_3$.

25. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NHCOOCH_3$.

26. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NHCOCH_3$.

27. The compound of claim 4, wherein G is $-(CH_2)_2NH_2$.

28. The compound of claim 5, wherein G is $-CH_2CON(CH_3)_2$.

29. The compound of claim 5, wherein G is $-CH_2CON(CH_2CH_3)_2$.

30. The compound of claim 5, wherein G is $-(CH_2)_2CON(CH_3)_2$.

31. The compound of claim 5, wherein G is $-CH_2COOH$.

32. A method for inhibiting or decreasing Apo B secretion in a mammal in need thereof which method comprises the administration of an Apo B secretion inhibiting or decreasing amount of a compound of claim 1 or a stereoisomer, pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

33. A method for the treatment of a condition selected from atherosclerosis, pancreatitis, obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia or diabetes which method comprises administering to a mammal in need of such

treatment a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a stereoisomer, pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

34. A method as claimed in claim 32 wherein said condition is selected from hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, or hyperlipidemia.

35. A method as claimed in claim 33 wherein said condition is hypercholesterolemia.

36. A method as claimed in claim 33 wherein said condition is hypertriglyceridemia.

37. A method as claimed in claim 33 wherein said condition is hyperlipidemia.

38. A method as claimed in claim 32 wherein said condition is selected from atherosclerosis, obesity, or diabetes.

39. A method as claimed in claim 37 wherein said condition is atherosclerosis.

40. A method as claimed in claim 37 wherein said condition is obesity.

41. A method as claimed in claim 37 wherein said condition is diabetes.

42. A pharmaceutical composition which comprises a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a stereoisomer, pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof in combination with a pharmaceutically-acceptable carrier or diluent.

43. A pharmaceutical composition for the treatment of a condition selected from atherosclerosis, pancreatitis, obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia or diabetes in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or the stereoisomer, pharmaceutically acceptable

salt or hydrate thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

44. A pharmaceutical composition comprising:

a. a therapeutically effective amount of a first compound, wherein said first compound is a compound of claim 1 or a stereoisomer, pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof;

b. a therapeutically effective amount of a second compound, wherein said second compound is selected from a cholesterol absorption inhibitor, a CETP inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, an inhibitor of HMG-CoA reductase gene expression, niacin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a squalene synthetase inhibitor; and

c. a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

45. A pharmaceutical composition as claimed in claim 43 wherein said second compound is selected from lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rivastatin.

46. A pharmaceutical composition as claimed in claim 44 wherein said second compound is atorvastatin.

47. A method for the treatment of a condition selected from atherosclerosis, pancreatitis, obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia or diabetes which method comprises administering to a mammal in need of such treatment:

a. a therapeutically effective amount of a first compound, wherein said first compound is a compound of claim 1 or a stereoisomer, pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof; and

441

~~512~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

375
2005-09-01

2020
Bogotá, D.C., Agosto 11 de 2005

Doctor
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación No.	00 048 079
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	7735
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 2 - 103 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 441 - 462 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 7 se refieren a un medicamento que contiene una combinación de un inhibidor de MTP con un inhibidor de HMG-CoA reductasa. El inhibidor de MTP puede ser cualquiera de los compuestos de fórmula A1, A2, A3, A4, A5 ó A6; y el inhibidor de HMG-CoA reductasa puede ser atorvastatina, cerivastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, itavastatina ó ZD 4522.

La reivindicación 8 se refiere a un procedimiento para la obtención de medicamentos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición para tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio, por su efecto de disminución de lípidos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación de un inhibidor de MTP con un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/41 // 31/12 // 31/075 // 31/10.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania DE 199.29.065.2 de junio 25 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Claridad de las reivindicaciones

La reivindicación 8 se refiere a un procedimiento para la obtención de medicamentos.

Se observa que el procedimiento mencionado no está definido mediante ninguna etapa ó paso ni alguna condición específica en que debiera realizarse. De manera que no hay claridad en esta reivindicación. Se aclara que las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales. Se requiere entonces, el hacer las correcciones necesarias.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al publico por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el articulo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es junio 25 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 98 31366	Método para tratar ateroesclerosis con un inhibidor MPT y drogas que disminuyen el colesterol	Jul 23, 1998
D2	EP 0 705 831	Derivados de cicloalcano-indol y aza-indol	Abr 18, 1996
D3	EP 0 779 276	Derivados de fenil indol sustituidos	Jun 18, 1997
D4	EP 0 779 279	Heterociclos bicíclicos	Jun 18, 1997
D5	EP 0 802 198	Nuevos Piridazino-, Dirimido-, Pirazino- y Triazino- indoles sustituidos	Oct 22, 1997
D6	EP 0 799 828	Nuevo pirimido [1,2-a] indol	Oct 8, 1997
D7	EP0 325 130	Piridina sustituida	Jul 26, 1989
D8	Us 5 177 080	Acido piridil dihidroxi heptenóico sustituido y sus sales	Ene 5, 1993
D9	Oposición		-
D10	WO 98 23593	Amidas inhibidoras de la secreción de Apo B/MTP	Jun 4, 1998

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*".

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 - 7 se refieren a un medicamento que contiene una combinación de un inhibidor de MTP con un inhibidor de HMG-CoA reductasa. El inhibidor de MTP puede ser cualquiera de los compuestos de fórmula A1, A2, A3, A4, A5 ó A6; y el inhibidor de HMG-CoA reductasa puede ser atorvastatina, cerivastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, itavastatina ó ZD 4522.

D1 enseña un método para tratar ateroesclerosis con un inhibidor de MPT y un inhibidor de HMG-CoA reductasa (que puede ser atorvastatina, cerivastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina). Enseña que la administración simultánea de estos principios activos sirve para prevenir o reducir el riesgo de eventos cardiovasculares tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, enfermedad arterial coronaria (ver páginas 1, 49 y 66).

D2 enseña compuestos inhibidores de MTP de estructura A2 y A3 (ver página 107).

D3 enseña compuestos inhibidores de MTP de estructura A2 y A3 (ver folios 476 - 479).

D4 enseña compuestos inhibidores de MTP de estructura A2 (ver folio 481 y comparar estructura del folio 482 con los ej. 33, 48 y 69 de esta solicitud).

D5 enseña compuestos inhibidores de MTP de estructura A1 (ver folio 484).

D6 enseña compuestos inhibidores de MTP de estructura A5 (ver folio 491).

D7 enseña compuestos inhibidores de HMG-CoA reductasa (ver folios 494 – 499).

D8 enseña compuestos inhibidores de HMG-CoA reductasa (ver folios 500 – 503).

D9 enseña que esta solicitud carece de nivel inventivo porque se conocen los principios activos de manera individual y también las combinaciones

farmacéuticas

D10 enseña Amidas inhibidoras de la secreción de Apo B/MTP y que estos compuestos pueden ser útiles en combinación con inhibidores de HMG-CoA reductasa (ver folios 504 – 511).

Se observa que los elementos constitutivos de la composición de las reivindicaciones 1 - 7, es decir: un inhibidor de MTP y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, ya eran conocidos en las anterioridades D1 – D6 que enseñan compuestos inhibidores de MTP. De la misma manera, eran conocidos los compuestos inhibidores de HMG-CoA reductasa, según las anterioridades D7 y D8. Y era conocida en D1 y D2 la combinación de un inhibidor de MTP con un inhibidor de HMG-CoA reductasa. De manera que estas anterioridades entonces sugieren la combinación en una sola composición, de los compuestos tipo A con los tipo B, que es objeto de esta solicitud, por lo cual no hay nivel inventivo.

Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición, así que esta es obvia y evidente para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) la conformación de la composición de esta solicitud, a partir de las anterioridades, es evidente para una persona conocedora de la materia; porque siendo bien conocidas las composiciones que contienen A y B, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar la composición de esta solicitud de manera similar, teniendo en cuenta estos compuestos; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban las composiciones que contienen A y B requeridas en esta solicitud, así que el incluirlas de forma simultánea, era obvio para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar una composición para tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio, por su efecto de disminución de lípidos y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación de un inhibidor de MTP con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1 y D2; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

6. Respuesta a la Oposición

1. Dice el oponente que el objeto de esta solicitud deriva de manera evidente de WO 98 31366 que enseña un método para tratar ateroesclerosis con un inhibidor de MPT y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, aunque la estructura química de los compuestos mencionados en esta es diferente de las estructura de la solicitud.

Se aclara que tiene razón porque una persona versada en la materia, conociendo la actividad de los compuestos y el efecto sinérgico entre estos, hubiera pensado en solucionar el problema planteado en esta solicitud (la necesidad de proporcionar una composición para tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio, por su efecto de disminución de lípidos) de manera similar a como se resolvía en la anterioridad.

2. Dice el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para el uso de principios activos ya comprendidos en la técnica.

Se aclara que es cierto que los principios activos mencionados en las reivindicaciones ya están comprendidos en la técnica; pero que aunque el capítulo reivindicatorio inicial sí mencionaba el uso (folio 104), el solicitante presentó un nuevo capítulo en el que reemplaza el término "uso" por el término "medicamento" (folio 441).

3. Dice el oponente que esta solicitud carece de nivel inventivo porque se conocen los principios activos de manera individual y también las combinaciones farmacéuticas.

Se aclara que es cierto porque D1 - D10 del presente examen así lo confirman.

4. Dice el oponente que, según el solicitante, mediante la combinación de los componentes A y B puede controlarse la liberación de la sustancia activa. Pero que tal afirmación no está sustentada. Y agrega que la "Farmacia Práctica de Remington" ya enseñaba que "el concepto de liberación sostenida fue desarrollado para eliminar la necesidad de un régimen de dosis múltiples".

Se aclara que en cierta la objeción del oponente.

7. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

1. Dice el solicitante (fl 426-430) que WO 98 31366 no afecta el nivel inventivo de esta solicitud porque aunque menciona la combinación de un inhibidor de MPT y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, los inhibidores de MTP mencionados allí son diferentes de los mencionados en esta solictud.

Se aclara que justamente porque no menciona exactamente el mismo tipo de inhibidores que los de esta solicitud, esta anterioridad afecta el nivel inventivo (y no la novedad) de esta solicitud, junto con cualquiera de los documentos D2-D6.

2. Dice el solicitante (folios 430-) que no reivindica uso.

Se aclara que es cierto, según el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

3. Dice el solicitante (folios 430-434) que la combinación reivindicada tiene nivel inventivo porque ejerce un efecto sinérgico.

Se aclara al solicitante que el efecto al que hace mención, ya se lograba con las combinaciones de este mismo tipo, enseñadas en las anterioridades; de manera que no hay nivel inventivo.

4. Dice el solicitante (folios 434-436) que la combinación reivindicada tiene nivel inventivo porque ejerce un efecto sinérgico no predecible.

Se aclara que el hecho de que las anterioridades enseñan el mismo tipo de compuestos (ver D1 y D10, especialmente), hace obvias las combinaciones reivindicadas en esta solicitud, de manera que era de esperarse el mismo resultado en las combinaciones derivadas de estas. Además no es cierto que se reivindica una sola combinación, porque haciendo la sustitución de las estructuras A1-A6 y combinando cada una de ellas con los diversos inhibidores de HMG-CoA reductasa que existen (compuestos tipo B), es posible obtener miles de ellas.

8. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98 31366	1 – 7	Nivel inventivo
D2	EP 0 705 831	1 – 7	Nivel inventivo
D3	EP 0 779 276	1 – 7	Nivel inventivo
D4	EP 0 779 279	1 – 7	Nivel inventivo
D5	EP 0 802 198	1 – 7	Nivel inventivo
D6	EP 0 799 828	1 – 7	Nivel inventivo
D7	EP0 325 130	1 – 7	Nivel inventivo
D8	US 5 177 080	1 – 7	Nivel inventivo
D9	Oposición	1 – 7	Nivel inventivo
D10	WO 98 23593	1 – 7	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 01 SET 2015

CONCEPTO TÉCNICO No. 1230	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007

SEP. 2005