



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 263 113** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 277/60, A 61 K**
31/428, A 61 P 3/04

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

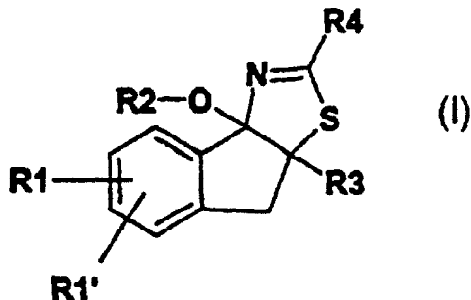
(21), (22) Заявка: 2002125673/04, 13.02.2001
(24) Дата начала действия патента: 13.02.2001
(30) Приоритет: 26.02.2000 DE 10009311.6
(43) Дата публикации заявки: 10.01.2004
(45) Опубликовано: 27.10.2005 Бюл. № 30
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: GB 1 592 272 A, 01.07.1981.
US 3 507 868 A, 21.04.1970.
SU 1 609 449 A3, 23.11.1990.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 26.09.2002
(86) Заявка РСТ:
EP 01/01553 (13.02.2001)
(87) Публикация РСТ:
WO 01/62747 (30.08.2001)
Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):
ЙЕНЕ Герхард (DE),
ЛАНГ Ханс-Йохен (DE),
ГОССЕЛЬ Маттиас (DE),
БИККЕЛЬ Мартин (DE)
(73) Патентообладатель(ли):
АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 8,8А-ДИГИДРОИНДЕНО [1,2-D]ТИАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИЕ В ПОЛОЖЕНИИ 2 ЗАМЕСТИТЕЛЬ С СУЛЬФОАМИДНОЙ ИЛИ СУЛЬФОНОВОЙ СТРУКТУРОЙ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к полициклическим дигидротиазолам, а также к их физиологически приемлемым солям и физиологически функциональным производным. Описываются соединения формулы (I):



где R1, R1' означают, независимо друг от друга, H, F, Cl, Br, J; R2 и R3 означают H; R4 означает (CH₂)_n-R5, причем n может быть равно 0-6; R5 означает фенил, который может быть замещен NH-SO₂(C₁-C₆)-алкилом, NH-SO₂-фенилом, причем фенильное кольцо вплоть до двукратно может быть замещено Cl, (CH₂)_m-SO₂-NH₂, (CH₂)_m-SO₂-NH-(C₁-C₆)-алкилом, (CH₂)_m-SO₂-N[(C₁-C₆)-алкил]₂ или (CH₂)_m-SO₂-N(=CH-N(CH₃)₂), причем m может быть равно 0-6, а также способ их получения. Соединения пригодны, например, в качестве анорексических средств для профилактики или лечения ожирения. 3 н. и 2 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 263 113** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 277/60, A 61 K**
31/428, A 61 P 3/04

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002125673/04, 13.02.2001**

(24) Effective date for property rights: **13.02.2001**

(30) Priority: **26.02.2000 DE 10009311.6**

(43) Application published: **10.01.2004**

(45) Date of publication: **27.10.2005 Bull. 30**

(85) Commencement of national phase: **26.09.2002**

(86) PCT application:
EP 01/01553 (13.02.2001)

(87) PCT publication:
WO 01/62747 (30.08.2001)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

JENE Gerhard (DE),
LANG Khans-Jokhen (DE),
GOSSEL' Mattias (DE),
BIKKEL' Martin (DE)

(73) Proprietor(s):

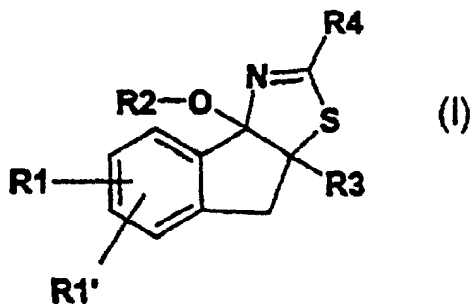
AVENTIS FARMA DOJChLAND GMBKh (DE)

(54) **DERIVATIVES OF 8,8A-DIHYDROINDENO[1,2-D]THIAZOLE COMPRISING SUBSTITUTE WITH SULFONAMIDE OR SULFONE STRUCTURE AT POSITION 2, METHOD FOR THEIR PREPARING AND THEIR APPLYING AS MEDICINAL AGENT**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to polycyclic dihydrothiazole and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives. Invention describes compounds of the formula (I):



wherein R1 and R1' mean independently of one another atoms of hydrogen (H), fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br) and iodine (J); R2 and R3 mean hydrogen atom (H); R4 means (CH₂)_n-R5 wherein n can be = 0-6; R5 means phenyl that can be substituted with NH-SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, NH-SO₂-phenyl being phenyl ring up to twice-fold can be substituted with chlorine atom (Cl), (CH₂)_m-SO₂-NH₂, (CH₂)_m-SO₂-NH-(C₁-C₆)-alkyl, (CH₂)_m-SO₂-N-[(C₁-C₆)-alkyl]₂ or (CH₂)_m-SO₂-N-[CH-N(CH₃)₂] wherein m can be = 0-6, and a method for their preparing. Compounds are useful, for example, as anorexic agents used in prophylaxis or treatment of obesity.

EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds.

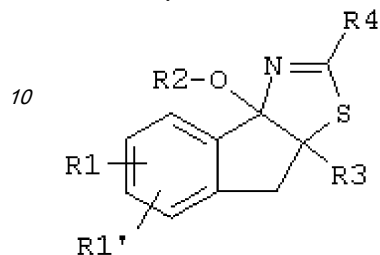
5 cl, 12 tbl, 2 ex

Изобретение относится к полициклическим дигидротиазолам, а также к их физиологически приемлемым солям и физиологически функциональным производным.

В уровне техники уже описаны производные тиазолидина с анорексическим действием (патент Австрии №365181).

5 Задачей изобретения является получение других соединений, которые проявляют терапевтически пригодное анорексическое действие.

Изобретение относится, следовательно, к соединениям формулы (I):



15 I

где

R1, R1' означают, независимо друг от друга, H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкил, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкил, CON[(C₁-C₆)-алкил]₂, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, O-(C₁-C₆)-алкил, причем в алкильных остатках один, несколько или все атомы водорода могут быть заменены атомами фтора, или один атом водорода может быть заменен на OH, OC(O)CH₃, OC(O)H, O-CH₂-фенил, NH₂, NH-CO-CH₃ или N(COOCH₂-фенил)₂; SO₂-NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-алкил, SO₂N[(C₁-C₆)-алкил]₂, S-(C₁-C₆)-алкил, S-(CH₂)_n-фенил, SO(C₁-C₆)-алкил, SO-(CH₂)_n-фенил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(CH₂)_n-фенил, причем n может быть равно 0-6 и фенильный остаток вплоть до двукратно может быть замещен с помощью F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂; NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкил, N-[(C₁-C₆)-алкил]₂, NH-(C₁-C₇)-ацил, фенил, бифенил, O-(CH₂)_n-фенил, причем n может быть равно 0-6; 1- или 2-нафтил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-фуранил или 2- или 3-тиенил, причем фенильный, бифенильный, нафтильный, пиридинильный, фуранильный или тиенильный циклы, соответственно, могут быть вплоть до трехкратно замещены с помощью F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкила, N[(C₁-C₆)-алкил]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO(C₁-C₆)-алкила, CONH₂; 1,2,3-триазол-5-ил, причем триазольное кольцо в положении 1, 2 или 3 может быть замещено метилом или бензилом; тетразол-5-ил, причем тетразольное кольцо в положении 1 или 2 может быть замещено метилом или бензилом;

35 R2 означает H, (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (CH₂)_n-фенил, (CH₂)_n-тиенил, (CH₂)_n-пиридил, (CH₂)_n-фурил, C(O)-(C₁-C₆)-алкил, C(O)-(C₃-C₆)-циклоалкил, C(O)-(CH₂)_n-фенил, C(O)-(CH₂)_n-тиенил, C(O)-(CH₂)_n-пиридил, C(O)-(CH₂)_n-фурил, причем n может быть равно 0-5 и где фенил, тиенил, пиридил, фурил, соответственно, вплоть до двукратно может быть замещен с помощью Cl, F, CN, CF₃, (C₁-C₃)-алкила, OH, O-(C₁-C₆)-алкила;

40 R3 означает H, (C₁-C₆)-алкил, F, CN, N₃, O-(C₁-C₆)-алкил, (CH₂)_n-фенил, (CH₂)_n-тиенил, (CH₂)_n-пиридил, (CH₂)_n-фурил, причем n может быть равно 0-5 и где фенил, тиенил, пиридил, фурил, соответственно, вплоть до двукратно может быть замещен с помощью Cl, F, CN, CF₃, (C₁-C₃)-алкила, OH, O-(C₁-C₆)-алкила; OC(O)CH₃, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкенил, COO(C₁-C₆)-алкил, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂;

R4 означает (CH₂)_n-R5, причем n может быть равно 0-6;

45 R5 означает фенил, бифенил, 1- или 2-нафтил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 1-пиразолил, 3- или 5-изоксазолил, 2- или 3-пирролил, 2- или 3-пиридазинил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 2-пиразинил, 2-(1,3,5-триазинил), 2- или 5-бензимидазолил, 2-бензотиазолил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, тетразол-5-ил, индол-3-ил, индол-5-ил или N-метилимидазол-2-, -4- или -5-ил;

и R5 замещен с помощью NH-SO₂(C₁-C₆)-алкила, NH-SO₂-фенила, причем фенильное

кольцо вплоть до двукратно может быть замещено с помощью F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкила, O-(C₁-C₆)-алкила, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂; (CH₂)_n-SO₂-(C₁-C₆)-алкила, причем n может быть равно 1-6, (CH₂)_m-SO₂-NH₂, (CH₂)_m-SO₂-NH-(C₁-C₆)-алкила, (CH₂)_m-SO₂-N[(C₁-C₆)-алкил]₂ или (CH₂)_m-SO₂-N(=CH-N(CH₃)₂), причем m может быть равно 0-6;

и R₅, в случае необходимости, дополнительно может быть замещен с помощью F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, S-(C₁-C₆)-алкила, SO(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, (C₃-C₆)-циклоалкила, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, COO-(C₃-C₆)-циклоалкила, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкила, CON[(C₁-C₆)-алкил]₂, CONH-(C₃-C₆)-циклоалкила, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкила, NH-CO-фенила, пирролидин-1-ила, морфолин-1-ила, пиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, (CH₂)_n-фенила, O(CH₂)_n-фенила, S-(CH₂)_n-фенила, SO₂(CH₂)_n-фенила, причем n может быть равно 0-3; а также их физиологически приемлемым солям и физиологически функциональным производным.

Предпочтительны соединения формулы (I), где

R₁, R₁' означают, независимо друг от друга, H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкил, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкил, CON-[(C₁-C₆)-алкил]₂, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, O-(C₁-C₆)-алкил, причем в алкильных остатках один атом водорода может быть заменен на OH, OC(O)CH₃, OC(O)H, O-CH₂-фенил, NH₂, NH-CO-CH₃ или N(COOCH₂-фенил)₂; SO₂-NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-алкил, SO₂N[(C₁-C₆)-алкил]₂, S-(C₁-C₆)-алкил, S(CH₂)_n-фенил, SO(C₁-C₆)-алкил, SO(CH₂)_n-фенил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(CH₂)_n-фенил, причем n может быть равно 0-6 и фенильный остаток вплоть до двукратно может быть замещен с помощью F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂; NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкил, N-[(C₁-C₆)-алкил]₂, NH-(C₁-C₇)-ацил, фенил, бифенил. O(CH₂)_n-фенил, причем n может быть равно 0-6; 1- или 2-нафтил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-фуранил или 2- или 3-тиенил, причем фенильный, бифенильный, нафтильный, пиридинильный, фуранильный или тиенильный циклы, соответственно, могут быть вплоть до трехкратно замещены с помощью F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкила, N[(C₁-C₆)-алкил]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂;

1,2,3-триазол-5-ил, причем триазольное кольцо в положении 1, 2 или 3 может быть замещено метилом или бензилом;

тетразол-5-ил, причем тетразольное кольцо в положении 1 или 2 может быть замещено метилом или бензилом;

R₂ означает H, (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (CH₂)_n-фенил, (CH₂)_n-тиенил, (CH₂)_n-пиридил, (CH₂)_n-фурил, C(O)(C₁-C₆)-алкил, C(O)(C₃-C₆)-циклоалкил, C(O)-(CH₂)_n-фенил, C(O)(CH₂)_n-тиенил, C(O)(CH₂)_n-пиридил, C(O)-(CH₂)_n-фурил, причем n может быть равно 0-5 и где фенил, тиенил, пиридил, фурил, соответственно, вплоть до двукратно может быть замещен с помощью Cl, F, CN, CF₃, (C₁-C₃)-алкила, OH, O-(C₁-C₆)-алкила;

R₃ означает H, (C₁-C₆)-алкил, F, CN, N₃, O-(C₁-C₆)-алкил, (CH₂)_n-фенил, (CH₂)_n-тиенил, (CH₂)_n-пиридил, (CH₂)_n-фурил, причем n может быть равно 0-5 и где фенил, тиенил, пиридил, фурил, соответственно, вплоть до двукратно может быть замещен с помощью Cl, F, CN, CF₃, (C₁-C₃)-алкила, OH, O-(C₁-C₆)-алкила; OC(O)CH₃, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-алкенил, COO-(C₁-C₆)-алкил, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂;

R₄ означает (CH₂)_n-R₅, причем n может быть равно 0-6;

R₅ означает фенил, бифенил, 1- или 2-нафтил, 2-, 3- или 4-пиридил или 2- или 3-тиенил; и R₅ замещен с помощью NH-SO₂-(C₁-C₆)-алкила, NH-SO₂-фенила, причем фенильное кольцо вплоть до двукратно может быть замещено с помощью F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкила, O-(C₁-C₆)-алкила, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂; (CH₂)_n-SO₂-(C₁-C₆)-алкила, причем n может быть равно 1-6, (CH₂)_m-SO₂-NH₂, (CH₂)_m-SO₂-NH-(C₁-C₆)-алкила, (CH₂)_m-SO₂-N[(C₁-C₆)-алкил]₂ или (CH₂)_m-SO₂-N(=CH-N(CH₃)₂), причем m может быть равно 0-6;

и R₅, в случае необходимости, дополнительно может быть замещен с помощью F, Cl, Br,

ОН, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, (C₃-C₆)-циклоалкила, COOH, COO(C₁-C₆)-алкила, COO(C₃-C₆)-циклоалкила, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-алкила, CON[(C₁-C₆)-алкил]₂, NH₂, NH-CO(C₁-C₆)-алкила, NH-CO-фенила, (CH₂)_n-фенила, O(CH₂)_n-фенила, S-(CH₂)_n-фенила, SO₂-(CH₂)_n-фенила, причем n может быть равно 0-3;

5 а также их физиологически приемлемые соли и физиологически функциональные производные.

Особенно предпочтительны соединения формулы (I), где

R1, R1' означают, независимо друг от друга, H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкил, CONH₂, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, O-(C₁-C₆)-алкил,
10 SO₂-NH₂, фенил, O(CH₂)_n-фенил, причем n может быть равно 0-6; причем фенильные кольца, соответственно, могут быть вплоть до трехкратно замещены с помощью F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂, CONH₂;

R2 означает H, (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (CH₂)_n-фенил, C(O)-(C₁-C₆)-алкил, C(O)(CH₂)_n-фенил, причем n может быть равно 0-5 и где фенил вплоть до двукратно может
15 быть замещен с помощью Cl, F, CN, CF₃, (C₁-C₃)-алкила, OH, O-(C₁-C₆)-алкила;

R3 означает H, (C₁-C₆)-алкил, F, (CH₂)_n-фенил, причем n может быть равно 0-5 и где фенил вплоть до двукратно может быть замещен с помощью Cl, F, CN, CF₃, (C₁-C₃)-алкила, OH, O-(C₁-C₆)-алкила; COO-(C₁-C₆)-алкил, C(O)OH, C(O)NH₂;

R4 означает (CH₂)_n-R5, причем n может быть равно 0-6;

20 R5 означает фенил, 1- или 2-нафтил;

и R5 замещен с помощью NH-SO₂(C₁-C₆)-алкила, NH-SO₂-фенила, причем фенильное кольцо вплоть до двукратно может быть замещено с помощью F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкила, O-(C₁-C₆)-алкила, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂; (CH₂)_n-SO₂(C₁-C₆)-алкила, причем n может быть равно 1-6, (CH₂)_m-SO₂-NH₂, (CH₂)_m-SO₂-NH(C₁-C₆)-алкила,
25 (CH₂)_m-SO₂-N[(C₁-C₆)-алкил]₂ или (CH₂)_m-SO₂-N(=CH-N(CH₃)₂), причем m может быть равно 0-6;

и R5, в случае необходимости, дополнительно может быть замещен с помощью F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкила, NH-CO-фенила, (CH₂)_n-фенила, O(CH₂)_n-фенила,

30 SO₂-(CH₂)_n-фенила, причем n может быть равно 0-3; а также их физиологически приемлемые соли.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) в виде их рацематов, рацемических смесей и чистых энантиомеров, а также к их диастереомерам и их смесям.

Алкильные, алкенильные и алкинильные остатки в заместителях R1, R1', R2, R3 и R5
35 могут быть как линейными, так и разветвленными.

Фармацевтически приемлемые соли благодаря их более высокой водорастворимости по сравнению с исходными или базовыми соединениями особенно пригодны для применений в медицине. Эти соли должны включать фармацевтически приемлемый анион или катион.

Пригодными, фармацевтически приемлемыми аддитивными солями кислот предлагаемых
40 согласно изобретению соединений являются соли неорганических кислот, как соляная кислота, Оротоводородная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота, азотная кислота, сульфокислота и серная кислота, а также органических кислот, как, например, уксусная кислота, бензолсульфокислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфокислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гликолевая кислота,
45 изэтионовая кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, метансульфокислота, янтарная кислота, п-толуолсульфокислота, винная кислота и трифторуксусная кислота. Для медицинских целей особенно предпочтительно используют соль соляной кислоты. Пригодными, фармацевтически приемлемыми
50 основными солями являются соли аммония, соли щелочных металлов (как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (как соли магния и кальция).

Соли с фармацевтически неприемлемым анионом также входят в объем изобретения в качестве полезных промежуточных продуктов для получения или очистки фармацевтически приемлемых солей и/или для использования при нетерапевтических, например, in vitro,

применениях.

Используемое здесь понятие "физиологически функциональное производное" означает любое физиологически приемлемое производное предлагаемого согласно изобретению соединения формулы (I), например, сложный эфир, который при введении

5 млекопитающему, как, например, человек, способен (прямо или косвенно) образовывать соединение формулы (I) или его активный метаболит.

К физиологически функциональным производным относятся также пролекарственные формы предлагаемых согласно изобретению соединений. Такие пролекарственные формы *in vivo* могут метаболизироваться до предлагаемого согласно изобретению соединения.

10 Эти пролекарственные формы сами могут быть или не быть активными.

Предлагаемые согласно изобретению соединения могут находиться также в различных полиморфных формах, например, в виде аморфной и кристаллической полиморфных форм. Все полиморфные формы предлагаемых согласно изобретению соединений входят в объем изобретения и являются объектом изобретения.

15 Далее, все ссылки на "соединение (соединения) согласно формуле (I)" относятся к соединению (соединениям) формулы (I), описанное (описанные) выше, а также к их солям, сольватам и физиологически функциональным производным, описанным выше.

Количество соединения согласно формуле (I), необходимое для достижения желательного биологического действия, зависит от ряда факторов, например, от

20 выбранного специфического соединения, предусматриваемого применения, рода введения и клинического состояния пациента. В общем, суточная доза составляет величину в области от 0,3 мг до 100 мг (обычно от 3 мг до 50 мг) в сутки на килограмм массы тела, например, 3-10 мг/кг/сутки. Внутривенная доза может составлять величину, например, в области от 0,3 мг/кг до 1,0 мг/кг, которую пригоднее вводить в виде

25 вливания от 10 нг до 100 нг на килограмм в минуту. Пригодные инфузионные растворы для этих целей могут содержать, например, от 0,1 нг до 10 мг, обычно от 1 нг до 10 мг, на миллилитр соединения согласно формуле (I). Разовые дозы могут содержать, например, от 1 мг до 10 г биологически активного вещества. Так, ампулы для инъекций могут

30 содержать, например, от 1 мг до 100 мг, и орально вводимые лекарственные формы в виде разовых доз, как, например, таблетки или капсулы, могут содержать, например, от 1,0 мг до 1000 мг, обычно от 10 мг до 600 мг, биологически активного вещества. В случае фармацевтически приемлемых солей вышеуказанные массовые данные относятся к массе производимого от соли иона дигидротиазолия. Для профилактики или терапии

35 вышеуказанных состояний соединения формулы (I) можно использовать индивидуально в виде соединения, однако, предпочтительно они вместе с приемлемым носителем находятся в виде фармацевтической композиции. Носитель, естественно, должен быть приемлем, в том смысле, что он совместим с другими компонентами композиции и не является вредным для здоровья пациента. Носителем может быть твердое вещество или жидкость или то и другое и его предпочтительно используют вместе с соединением для

40 получения лекарственной формы в виде разовой дозы, например, в виде таблетки, которая может содержать 0,05-95 масс.% биологически активного вещества. Также могут присутствовать другие фармацевтически активные вещества, включая другие соединения согласно формуле (I). Предлагаемые согласно изобретению фармацевтические композиции можно получать по одному из известных фармацевтических способов, которые по существу

45 состоят в том, что компоненты смешивают с фармакологически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами.

Предлагаемые согласно изобретению фармацевтические композиции представляют собой таковые, которые пригодны для орального, ректального, локального, перорального (например, подъязычного) или парентерального (например, подкожного, внутримышечного,

50 интрадермального или внутривенного) введения, хотя самый пригодный способ введения в каждом отдельном случае зависит от рода и тяжести излечиваемого состояния и от рода используемого в каждом случае соединения согласно формуле (I). В объем изобретения также входят дражированные лекарственные формы и дражированные пролонгированные

лекарственные формы. Предпочтительны резистентные к кислоте и желудочному соку лекарственные формы. Пригодные, резистентные к желудочному соку покрытия включают ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетатфталат, гидроксипропилметилцеллюлозофталат и анионные полимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата.

5 Пригодные фармацевтические соединения для орального введения могут находиться в виде отдельных единиц, как, например, капсулы, оболочки облаток, таблетки для сосания или таблетки, которые содержат, соответственно, определенное количество соединения согласно формуле (I); в виде порошков или гранулятов; в виде раствора или суспензии в 10 водной или неводной жидкости; или в виде эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле. Эти композиции, как уже упомянуто, можно готовить любым пригодным фармацевтическим способом, который включает стадию, в случае которой биологически активное вещество и носитель (который может состоять из одного или нескольких дополнительных компонентов) вводят в контакт. В общем, композиции получают путем равномерного и гомогенного 15 смешения биологически активного вещества с жидким и/или высокодисперсным твердым носителем, после чего продукт, если необходимо, формуют. Так, например, таблетку можно получать тем, что порошок или гранулят соединения прессуют или формуют, в случае необходимости, вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами. Прессованные таблетки можно получать путем таблетирования в пригодном устройстве 20 соединения в свободно текучей форме, как, например, в виде порошка или гранулята, в случае необходимости, смешанного со связующим, придающим скользкость таблеткам веществом, инертным разбавителем и/или одним (несколькими) поверхностно-активным/диспергирующим средством. Формованные таблетки можно получать путем формования в пригодном устройстве порошкообразного, увлажненного с помощью 25 инертного жидкого разбавителя соединения.

Фармацевтические композиции, которые пригодны для перорального (подъязычного) введения, включают таблетки для сосания, которые содержат соединение согласно формуле (I) вместе со вкусовым веществом, обычно с сахарозой и гуммиарабиком или трагантом, и пастилки, которые включают соединение в инертной основе, как желатина и 30 глицерин или сахароза и гуммиарабик.

Пригодные фармацевтические композиции для парентерального введения включают предпочтительно стерильные водные композиции соединения согласно формуле (I), которые предпочтительно изотоничны с кровью предусматриваемого реципиента. Эти композиции вводят предпочтительно внутривенно, хотя введение можно осуществлять 35 также подкожно, внутримышечно или интрадермально в виде инъекции. Эти композиции предпочтительно можно получать тем, что соединение смешивают с водой и полученный раствор делают стерильным и изотоническим с кровью. Вводимые путем инъекции предлагаемые согласно изобретению композиции содержат, в общем, 0,1-5 мас.% активного соединения.

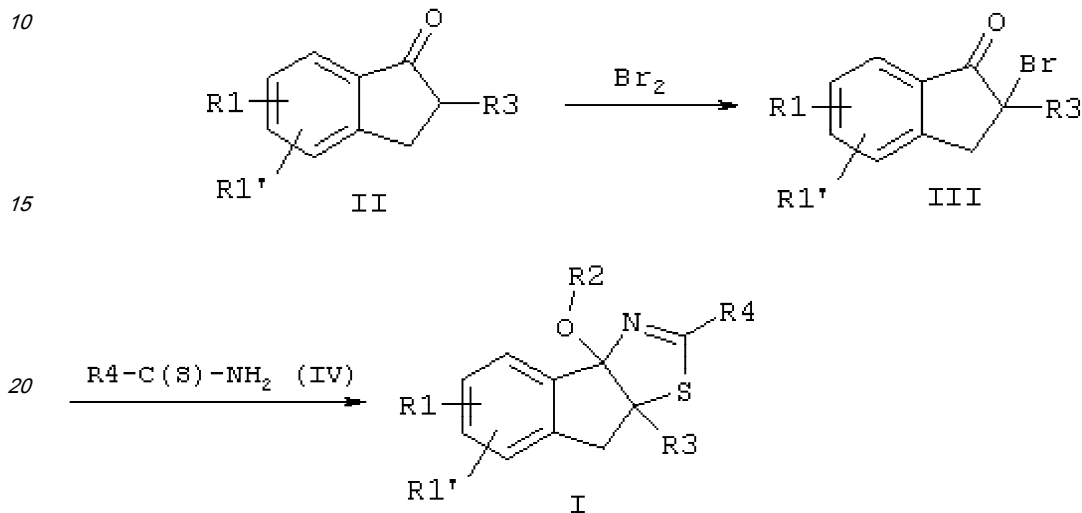
40 Пригодные фармацевтические композиции для ректального введения находятся предпочтительно в виде суппозиторий с одноразовой дозой. Их можно получать тем, что соединение согласно формуле (I) смешивают с одним или несколькими обычными твердыми носителями, как, например, масло какао, и соответствующую смесь формуют.

Пригодные фармацевтические композиции для локального применения на коже 45 находятся предпочтительно в виде мази, крема, лосьона, пасты, спрея, аэрозоля или масла. В качестве носителя можно применять вазелины, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты и комбинации двух или нескольких из этих веществ. Биологически активное вещество, в общем, находится в концентрации 0,1-15 мас.%, например, 0,5-2 мас.%, в расчете на композицию.

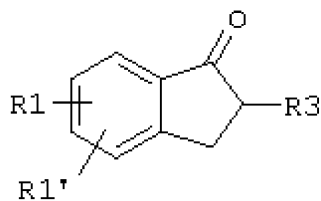
50 Также возможно чрескожное введение. Пригодные фармацевтические композиции для чрескожных применений могут находиться в виде отдельных пластырей, которые пригодны для длительного тесного контакта с эпидермисом пациента. Такие пластыри более пригодным образом содержат биологически активное вещество в водном, в случае

необходимости, забуференном растворе, растворенном и/или диспергированном в адгезивном средстве или диспергированном в полимере. Пригодная концентрация биологически активного вещества составляет примерно 1-35%, предпочтительно примерно 3-15%. В качестве особой возможности, биологически активное вещество, как, например, описывается в *Pharmaceutical Research*, 2 (6), 318 (1986), может высвобождаться путем электротранспорта или электрофореза.

Объектом изобретения, далее, является способ получения соединений общей формулы (I), отличающийся тем, что соединения формулы (I) получают тем, что следуют согласно следующей схеме реакций:



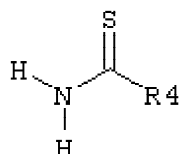
Для этого соединения общей формулы (II)



Формула II

где R1 и R1' имеют указанные в формуле (I) значения, с помощью брома превращают в

соединение формулы (III), где R3 может иметь указанные для формулы (I) значения. Соединения формулы (III) затем с помощью тиоамидов формулы (IV):



IV

где R4 имеет указанное для формулы (I) значение, превращают в соединения формулы (I), где R2 означает атом водорода.

Эти соединения, со своей стороны, при использовании стандартных способов можно превращать в соединения формулы (I), где R2 имеет указанные для формулы (I) значения.

Соединения формулы (I) могут находиться также в виде солей с кислотами. В качестве неорганических кислот, например, используют: галогенводородные кислоты, как соляная кислота и бромоводородная кислота, а также серную кислоту, фосфорные кислоты и амидосульфокислоту.

В качестве органических кислот следует, например, назвать: муравьиную кислоту, уксусную кислоту, бензойную кислоту, п-толуолсульфокислоту, бензолсульфокислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, молочную кислоту, винную

кислоту, лимонную кислоту, L-аскорбиновую кислоту, салициловую кислоту, изэтионовую кислоту, метансульфокислоту, трифторметансульфокислоту, 1,2-бензизотиазол-3(2H)-он, 6-метил-1,2,3-оксатиазин-4(3H)-он-2,2-диоксид.

Вышеописанный способ предпочтительно осуществляют так, что соединения формулы (III) вводят во взаимодействие с тиамидами формулы (IV) при молярном соотношении от 1:1 до 1:1,5. Реакцию предпочтительно проводят в инертном растворителе, например, в полярных органических растворителях, как диметилформамид, диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон, диоксан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, нитрометан или диэтиленгликольдиметиловый эфир. В качестве особенно предпочтительных растворителей, однако, оказываются метилацетат и этилацетат, спирты с короткой цепью, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, а также низшие диалкилкетоны, как, например, ацетон, бутан-2-он или гексан-2-он. Можно использовать также смеси указанных реакционных сред; также можно использовать смеси указанных растворителей с растворителями, которые менее пригодны для индивидуального применения, как, например, смеси метанола с бензолом, этанола с толуолом, метанола с диэтиловым эфиром или с трет-бутилметиловым эфиром, этанола с тетрахлорметаном, ацетона с хлорформом, дихлорметаном или 1,2-дихлорэтаном, причем, соответственно, более полярный растворитель целесообразнее нужно использовать в избытке. Компоненты реакции могут находиться суспендированными или растворенными в соответствующей реакционной среде. В принципе, компоненты реакции также можно вводить во взаимодействие без растворителя, в особенности, если соответствующий тиамид имеет по возможности низкую температуру плавления. Реакция протекает только слабо экзотермически и ее можно осуществлять при температуре от -10°C до 150°C , предпочтительно от 30°C до 100°C . В качестве особенно благоприятной, как правило, оказывается область температур от 50°C до 90°C .

Продолжительность реакции в значительной степени зависит от температуры реакции и составляет от 2 минут до 3 дней при более высоких, соответственно, более низких температурах. В благоприятной области температур продолжительность реакции составляет, в общем, от 5 минут до 48 часов.

Соединения формулы (I) в виде их аддитивных солей с кислотой часто осаждаются в форме труднорастворимых солей в ходе реакции, целесообразно дополнительно еще добавлять пригодный осадитель. В качестве такового используют, например, углеводороды, как бензол, толуол, циклогексан или гептан, или тетрахлорметан; в особенности в качестве особенно пригодных оказываются алкиловые эфиры уксусной кислоты, как этилацетат или н-бутилацетат, или простые диалкиловые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир или трет-бутилметиловый эфир. Если по окончании реакции реакционная смесь остается в растворе, то соли соединений формулы (I), в случае необходимости, после концентрирования реакционного раствора, осаждают с помощью одного из указанных осадителей. Далее, раствор реакционной смеси также предпочтительно можно вводить при перемешивании в раствор одного из указанных осадителей. Обработку реакционной смеси также можно осуществлять таким образом, что реакционную смесь подщелачивают при добавке органического основания, такого, как, например, триэтиламин или диизобутиламин или аммиак или морфолин или пиперидин или 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен, и продукт реакции после концентрирования очищают путем хроматографии, например, при использовании колонки с силикагелем. В качестве пригодных элюирующих сред для этого оказываются, например, смеси этилацетата с метанолом, смеси дихлорметана с метанолом, смеси толуола с метанолом или этилацетатом или смеси этилацетата с углеводородами, как гептан. Если очистку сырого продукта осуществляют описанным далее способом, из полученного чистого основания соединения формулы (I) аддитивный продукт с кислотой соединения формулы (I) можно получать таким образом, что основание растворяют или суспендируют в органическом протонном растворителе, как метанол, этанол, пропанол или изопропанол, или в органическом апротонном растворителе, как этилацетат, диэтиловый эфир,

диизопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, ацетон или бутан-2-он, и эту смесь затем смешивают по меньшей мере с эквимольным количеством неорганической кислоты, как, например, хлороводород, растворенный в инертном растворителе, как, например, диэтиловый эфир или этанол, или другая из

5 вышеуказанных неорганических или органических кислот.
Соединения формулы (I) можно перекристаллизовывать из пригодного инертного растворителя, как, например, ацетон, бутан-2-он, ацетонитрил, нитрометан. Особенно предпочтительным, однако, является переосаждение из растворителя, такого, как, например, диметилформамид, диметилацетамид, нитрометан, ацетонитрил,

10 предпочтительно метанол или этанол.

Реакцию соединений формулы (III) с тиамидами формулы (IV) можно также проводить таким образом, что к реакционной смеси добавляют по меньшей мере эквимольное количество основания, такого, как, например, триэтиламин, и таким образом полученные соединения формулы (I) затем, в случае необходимости, переводят в их аддитивные

15 продукты с кислотой.

Аддитивные продукты с кислотой соединений формулы (I) путем обработки с помощью оснований можно превращать в соединения общей формулы (I) (свободное основание). В качестве оснований используют, например, растворы неорганических гидроксидов, как гидроксид лития, натрия, калия, кальция или бария; карбонатов или гидрокарбонатов,

20 как карбонат натрия или калия, гидрокарбонат натрия или калия;

аммиака и аминов, как триэтиламин, диизопропиламин, дициклогексиламин, пиперидин, морфолин, метилдициклогексиламин.

Тиамиды общей формулы (IV) либо коммерчески доступны, либо их можно получать, например, путем взаимодействия соответствующего амида карбоновой кислоты формулы

25 (V) с пентасульфидом фосфора в пиридине (R.N.Hurd, G.Delameter, Chem. Rev., 61, 45 (1961)) или с реагентом Lawesson в толуоле, пиридине, триамиде гексаметилфосфорной кислоты [Scheibye, Pedersen и Lawesson, Bull. Soc. Chim. Belges, 87, 229 (1978)], предпочтительно в смеси тетрагидрофурана с 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-

30 пиридиноном или 1,3-диметил-2-имидазолидиноном. При этом гидроксильные группы, аминогруппы или дополнительные карбонильные группы целесообразнее защищать с помощью снова отщепляемой защитной группы, как, например, с помощью бензильного, трет-бутоксикарбонильного, бензилоксикарбонильного остатка, соответственно, путем перевода, в случае необходимости, в циклический, ацеталь. Способы осуществления этого описаны, например, в руководстве Th.W.Greene и P.G.M.Wuts "Protective Groups in

35 Organic Synthesis", второе издание, 1991, John Wiley and Sons, Нью-Йорк.

Тиамиды формулы (IV) также получают тем, что нитрилы общей формулы (VII):

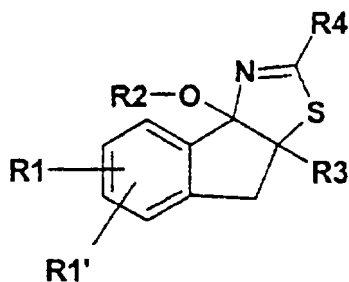
40 Формула VII

вводят во взаимодействие с сероводородом (Губен-Вейл, IX, 762) или тиацетамидом (E.C. Taylor, J.A. Zoltewicz, J. Am. Chem. Soc., 82, 2656 (1960)) или O,O-диэтилдитиофосфорной кислотой. Взаимодействия с сероводородом предпочтительно осуществляют в органическом растворителе, как метанол или этанол; взаимодействия с тиацетамидом осуществляют в растворителе, как диметилформамид, при добавлении соляной кислоты; взаимодействия с O,O-диэтилдитиофосфорной кислотой осуществляют в растворителе, как этилацетат, в кислых, например, HCl, условиях, при комнатной температуре или при нагревании.

Нижеприводимые примеры служат для пояснения изобретения, однако, не ограничивают его объема охраны. Измеренные температуры плавления, соответственно, разложения

50 (Т.пл.) приводятся без поправки и, в общем, зависят от скорости нагревания.

Таблица 1: Примеры



Формула I

Пример	R1; R1'	R2	R3	R4	Соль	Т.пл. [°C]
1	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-NH-SO ₂ -(C ₆ H ₄)- 4-Cl	-	116
2	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-(NH-SO ₂ -CH ₃)	-	166
3	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₃)-3-(SO ₂ -N=CH- N(CH ₃) ₂)-4-Cl	-	180
4	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₃)-3-(SO ₂ -NH ₂)-4-Cl	-	148
5	6-Cl; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-(SO ₂ -NH ₂)	-	160
6	H; H	H	H	(C ₆ H ₄)-4-(SO ₂ -NH ₂)	HBR	250

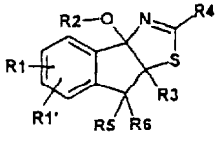
Соединения формулы (I) отличаются благоприятным влиянием на жировой обмен, в особенности они пригодны в качестве анорексических средств. Соединения можно использовать индивидуально или в комбинации с другими анорексическими биологически активными веществами. Такие другие анорексические биологически активные вещества указаны, например, в "Roten Liste", глава 01, в разделе "Средства для похудения/Средства для понижения аппетита". Соединения пригодны для профилактики, а также в особенности для лечения ожирения. Соединения пригодны, далее, для профилактики, а также в особенности для лечения диабета типа II.

Эффективность соединений тестировали следующим образом:

Биологическая тест-модель

Тестирование анорексического действия осуществляли на самцах или самках мышей NMRI. После лишения корма в течение 24 часов через желудочный зонд вводили тестируемый препарат. При индивидуальном содержании и свободном доступе к питьевой воде животным, спустя 30 минут после введения препарата, предлагали сгущенное молоко. Потребление сгущенного молока определяли через каждые полчаса в течение 3 часов и наблюдали общее состояние здоровья животных. Измеренное потребление молока сравнивали с таковым необработанными контрольными животными.

Таблица 2: Анорексическое действие, определенное как снижение кумулированного потребления молока обработанными по сравнению с необработанными животными

Соединение/Пример  Формула I	Оральная доза [мг/кг]	Число животных/ кумулированное потребление молока обработанными животными N / [мл]	Число животных/ кумулированное потребление молока необработанными контрольными животными N / [мл]	Снижение кумулированного потребления молока в % по отношению к контролю
Пример 4	50	самки 5/0,82	самки 5/2,66	69
Пример 5	50	самцы 5/0,08	самцы 5/1,54	95
Пример 6	50	самцы 5/1,26	самцы 5/5,10	76

Из таблицы можно видеть, что соединения формулы (I) проявляют очень хорошее анорексическое действие.

Ниже подробно описывается получение некоторых соединений; остальные соединения формулы (I) получают аналогичным образом.

Пример 1 (соединение 1):

4-Хлор-N-[4-(6-хлор-3а-гидрокси-8,8а-дигидро-3аН-индено[1,2-d]тиазол-2-ил)фенил]бензолсульфонамид

а) 2-Бром-5-хлориндан-1-он:

10 г (0,06 моль) 5-Хлориндан-1-он при перемешивании и при комнатной температуре растворяют в 120 мл ледяной уксусной кислоты. Добавляют по каплям 0,05 мл 48%-ного раствора HBr в воде и затем 3,074 мл (0,06 моль) брома, растворенные в 25 мл ледяной уксусной кислоты. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре реакция заканчивается (контроль с помощью тонкослойной хроматографии). Раствор сырого продукта при перемешивании медленно вносят по каплям в 300 мл смеси воды со льдом. Выпавший в осадок сырой продукт отфильтровывают под вакуумом и тщательно промывают водой. Влажный остаток удаляют с фильтра с помощью этилацетата и фазы фильтрата разделяют. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 120 мл n-гептана при нагревании; горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр и затем раствор оставляют стоять при температуре 0°C для кристаллизации. Кристаллический продукт отфильтровывают под вакуумом и высушивают в вакууме. Т.пл.: 94-96°C.

б) 4-(4-Хлорбензолсульфониламино)тиобензамид:

0,26 г 4-Хлор-4'-цианобензолсульфонамида суспендируют в 10 мл абсолютного этанола, смешивают с 0,15 мл диэтилдитиофосфата и перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 8 часов. Затем добавляют следующую порцию 0,15 мл

диэтилдитиофосфата и перемешивают следующие 12 часов при температуре кипения с обратным холодильником. Охлажденную реакционную смесь концентрируют в вакууме; остаток перемешивают с дихлорметаном, твердый остаток отфильтровывают под вакуумом, промывают дихлорметаном и высушивают в вакууме. Таким образом

5 полученный 4-(4-хлорбензолсульфониламино)тиобензамид без дальнейшей очистки используют на ближайшей стадии.

с) 4-Хлор-N-[4-(6-хлор-3а-гидрокси-8,8а-дигидро-3аН-индено[1,2-d]тиазол-2-ил)фенил]бензолсульфонамид

0,15 г Соединения примера 1b и 0,11 г соединения примера 1a при комнатной

10 температуре растворяют в 5 мл безводного ацетона и затем перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре. Добавляют 65 мкл триэтиламина и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют следующие 20 мкл триэтиламина и смесь перемешивают в течение следующей ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток растворяют в этилацетате.

15 промывают два раза водой и один раз насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с помощью смеси толуола и ацетона в соотношении 3:1. Получают 4-хлор-N-[4-(6-хлор-3а-гидрокси-8,8а-дигидро-3аН-индено[1,2-d]тиазол-2-ил)фенил]бензолсульфонамид с температурой плавления 116°C.

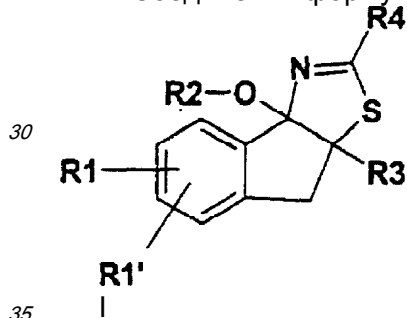
20 Пример 2 (соединение 6):

4-(6-Хлор-3а-гидрокси-8,8а-дигидро-3аН-индено[1,2-d]тиазол-2-ил)бензолсульфонамид получают аналогичным образом путем реакции 2-бром-5-хлориндан-1-она с 4-сульфамоилтиобензамидом. Соединение имеет температуру плавления 160°C.

25

Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)



где R¹, R^{1'} означают, независимо друг от друга, H, F, Cl, Br, J;

R² означает H;

R³ означает H;

R⁴ означает (CH₂)_n-R₅, причем n может быть равно 0-6;

40 R₅ означает фенил;

и R₅ может быть замещен с помощью NH-SO₂-(C₁-C₆)-алкила, NH-SO₂-фенила, причем фенильное кольцо вплоть до двукратно может быть замещено с помощью Cl, (CH₂)_m-SO₂-NH₂, (CH₂)_m-SO₂-NH-(C₁-C₆)-алкила, (CH₂)_m-SO₂-N[(C₁-C₆)-алкил]₂ или (CH₂)_m-SO₂-N(=CH-N(CH₃)₂), причем m может быть равно 0-6,

45 а также их физиологически приемлемые соли и физиологически функциональные производные.

2. Соединения по п.1 для применения в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения ожирения.

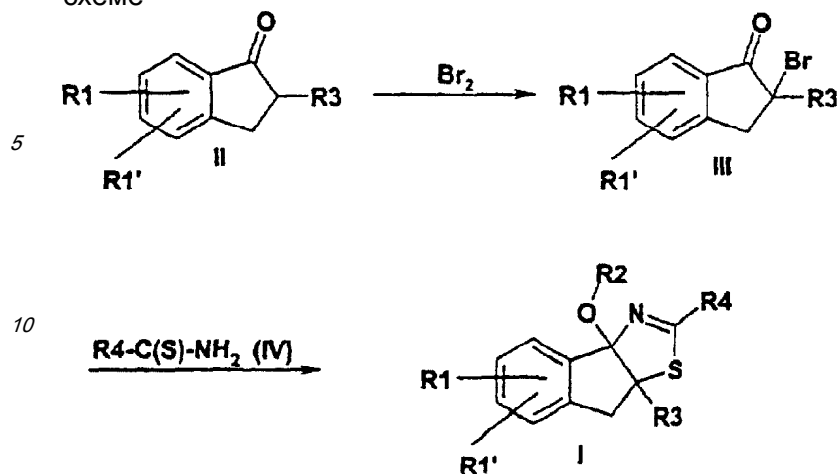
3. Лекарственное средство для профилактики или лечения ожирения, содержащее одно

50 или несколько соединений по п.1.

4. Лекарственное средство по п.3, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит одно или несколько других анорексических биологически активных веществ.

5. Способ получения соединений по п.1, отличающийся тем, что согласно следующей

схеме



соединение формулы (II), где R1 и R1' и R3 имеют указанные для формулы (I) значения, с помощью брома превращают в соединение формулы (III), где R1, R1' и R3 имеют указанное для формулы (I) значение, и соединение формулы (III), далее с помощью тиоамидов формулы (IV), где R4 имеет указанное для формулы (I) значение, превращают в соединение формулы (I).