(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 513/06

(11) 공개번호 특2001-0102390
(43) 공개일자 2001년11월15일

(21) 출원번호 10-2001-7010839
(22) 출원일자 2001년08월24일
번역문 제출일자 2001년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/00924
(86) 국제출원출원일자 2000년02월05일
(87) 국제공개번호 WO 2000/51995
(87) 국제공개일자 2000년09월08일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 19908538.2 1999년02월26일 독일(DE)

(71) 출원인 아벤티스 파마 도이칠란트 게엠베하
로버트 흐라이탁, 미쉘 베스트
독일 프랑크푸르트 암 마인

(72) 발명자 예네게르하르트
독일데-65929프랑크푸르트제바하슈트라쎄22
가이젠카를
독일데-60318프랑크푸르트얀슈트라쎄43
랑한스-요헨
독일데-65719호프하임뤼데스하이머슈트라쎄7
빅켈마르틴
독일데-61348바트홈부르크밋텔슈테터벡3

(74) 대리인 이병호

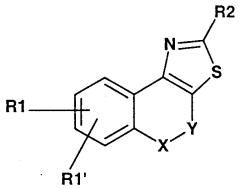
심사청구 : 없음

(54) 폴리사이클릭 2-아미노-티아졸 시스템, 이의 제조방법 및이를 함유하는 약제

요약

본 발명은 폴리사이클릭 2-아미노-티아졸 시스템, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적으로 작용하는 이의 유도체에 관한 것이다. 본 명세서에는 화학식 I의 폴리사이클릭 2-아미노-티아졸 시스템, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 제조방법이 기재되어 있다. 당해 화합물은, 예를 들면, 식욕감퇴제로서 적합하다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

Y, X, R1, R1' 및 R2는 제1항에서 정의한 바와 같다.

색인어
폴리사이클릭 2-아미노-티아졸 시스템, 생리학적으로 작용하는 유도체, 식욕감퇴제, 체중 감소제, 지질 대사

명세서

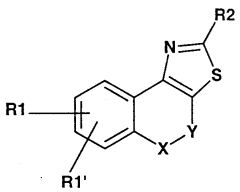
본 발명은 폴리사이클릭 2-아미노티아졸 시스템, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적으로 작용하는 이의 유도체에 관한 것이다.

2-아미노티아졸 시스템은 문헌[참조: R. Gupta et al., Indian J. Pharm. Sci. 1991, 53, 245-248]에 항염증 물질로서 기재되어 있다.

본 발명은 치료학적으로 유용한 식욕 감퇴 효과를 나타내는 화합물을 제공하는 목적에 기초한다.

따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적으로 작용하는 이의 유도체에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

Y는 직접 결합, CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,

X는 CH_2 또는 O이고,

R1은 CF_3, CN, COOH, $COO(C_1-C_6)$-알킬, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$-알킬, $CON[(C_1-C_6)-알킬]_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, $OC(O)CH_3$, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 $N(COOCH_2Ph)_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1-C_6)$-알킬, $SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-$(CH_2)n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-$(CH_2)_n$-페닐, $SO_2-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $SO_2-(CH_2)_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, $NH(C_1-C_7)$-아실, 페닐, 비페닐릴 또는 O-$(CH_2)_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있다), 1-나프틸, 2-나프틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐(여기서, 페닐, 비페닐릴, 나프틸, 피리딜, 푸라닐 또는 티에닐 환은 각각 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다); 1,2,3-트리아졸-5-일(여기서, 트리아졸 환은 1위치, 2위치 또는 3위치가 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다); 또는 테트라졸-5-일(여기서, 테트라졸 환은 1 또는 2위치가 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다)이고,

R1'는 H, CF_3, CN, COOH, $COO(C_1-C_6)$-알킬, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$-알킬, $CON[(C_1-C_6)-알킬]_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, $OC(O)CH_3$, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 $N(COOCH_2Ph)_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1-C_6)$-알킬, $SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-$(CH_2)_n$페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-$(CH_2)_n$페닐, $SO_2-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $SO_2(CH_2)_n$페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, $NH(C_1-C_7)$-아실, 페닐, 비페닐릴, O-$(CH_2)_n$페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있다), 1-나프틸, 2-나프틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐(여기서, 페닐, 비페닐릴, 나프틸, 피리딜, 푸라닐 또는 티에닐 환은 각각 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다); 1,2,3-트리아졸-5-일(여기서, 트리아졸 환은 1위치, 2위치 또는 3위치가 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다); 또는 테트라졸-5-일(여기서, 테트라졸 환은 1위치 또는 2위치는 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다)이고,

R2는 NH_2, NHR3 또는 NR4R5이고,

R3은 (C_1-C_6)-알킬, CN, CH=NH, C(=S)-NH_2 또는 C(=NH)-NH-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_2-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다); 비페닐릴, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-피리딜, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐 또는 5-테트라졸릴(여기서, 비페닐릴, 나프틸, 피리딜, 푸라닐 또는 티에닐 환은 각각 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 CH_2-페닐, CH_2-2-피리딜 또는 CH_2-4-피리딜(여기서, 페닐 또는 피리딜 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이고,

R4는 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이고,

R5는 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이거나,

R4와 R5는 함께 그룹 CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-N(CH_2-페닐)-CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2 및 CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 중의 하나를 형성한다.

Y가 직접 결합, CH_2 또는 CH_2-CH_2이고, X가 CH_2 또는 O이고, R1이 CF_3, CN, COOH, COO(C_1-C_6)-알킬, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-알킬, CON[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, $OC(O)CH_3$, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 N($COOCH_2Ph$)$_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, SO_2NH(C_1-C_6)-알킬, SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(CH_2)$_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(CH_2)$_n$-페닐, SO_2-(C_1-C_6)-알킬 또는 SO_2-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, NH(C_1-C_7)-아실, 페닐 또는 O-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R1'가 H, CF_3, CN, COOH, COO(C_1-C_6)-알킬, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-알킬, CON[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, $OC(O)CH_3$, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 N($COOCH_2Ph$)$_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, SO_2NH(C_1-C_6)-알킬, SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(CH_2)$_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(CH_2)$_n$-페닐, SO_2-(C_1-C_6)-알킬 또는 SO_2-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, NH(C_1-C_7)-아실, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R2가 NH_2, NHR3 또는 NR4R5이고, R3이 (C_1-C_6)-알킬, CN, CH=NH, C(=S)-NH_2 또는 C(=NH)-NH-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_2-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 내지 3회 치환될 수 있다)이고, R4가 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-$_6$)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이고, R5가 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)인 화학식 I의 화합물, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적으로 작용하는 이의 유도체가 바람직하다.

Y가 직접 결합이고, X가 CH_2이고, R1이 CF_3, CN, COOH, COO(C_1-C_6)-알킬, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-알킬, CON[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환된다); SO_2-NH_2, SO_2NH(C_1-C_6)-알킬, SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(CH_2)$_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(CH_2)$_n$-페닐, SO_2-(C_1-C_6)-알킬 또는 SO_2-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 페닐 또는 O-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R1'가 H, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-알킬, CON[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환된다); SO_2-NH_2, SO_2NH(C_1-C_6)-알킬, SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(CH_2)$_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(CH_2)$_n$-페닐, SO_2-(C_1-C_6)-알킬 또는 SO_2-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 페닐 또는 O-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R2가 NH_2, NHR3 또는 NR4R5이고, R3이 (C_1-C_6)-알킬이고, R4가 (C_1-C_6)-알킬이고, R5가 (C_1-C_6)-알킬인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다.

본 발명은 또한 라세미체, 라세미체 혼합물 및 순수한 거울상이성체 형태의 화학식 I의 화합물 및 이의 부분입체이성체 및 이들의 혼합물에 관한 것이다. 치환체 R1, R1', R2, R3, R4 및 R5의 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염은 이들이 기본으로 하는 초기 화합물에 비해 수용해도가 보다 크기 때문에 의약용으로 특히 적합하다. 이들 염은 약제학적으로 허용되는 음이온 또는 양이온을 가져야 한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 본 발명의 화합물의 산 부가염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 무기산의 염 및, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 석신산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산 및 트리플루오로아세트산과 같은 유기산의 염이다. 의약용으로 염화물을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염기성 염은 암모늄염, 알칼리금속염(예: 나트륨염 및 칼륨염) 및 알칼리 토금속염(예: 마그네슘염 및 칼슘염)이다.

약제학적으로 허용되지 않는 음이온을 갖는 염도 약제학적으로 허용되는 염을 제조하거나 정제하기 위한 유용한 중간체로서 및/또는 비치료 용도, 예를 들면, 시험관내 용도로 사용하기 위해서 본 발명의 범위 내에 속한다.

본원에 사용되는 용어 " 생리학적으로 작용하는 유도체" 는 포유동물(예: 사람)에게 투여시 (직접 또는 간접적으로) 당해 화합물 또는 이의 활성 대사물을 형성할 수 있는 본 발명에 따르는 화합물의 생리학적으로 허용되는 모든 유도체, 예를 들면, 에스테르이다.

본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물의 프로드러그이다. 이러한 프로드러그는 생체내에서 본 발명의 화합물로 대사될 수 있다. 이들 프로드러그는 자체가 활성이거나 비활성일 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 각종 다형으로, 예를 들면, 무정형 및 결정질 다형으로 존재할 수 있다. 본 발명의 모든 화합물의 다형은 본 발명의 범위 내에 속하며 본 발명의 또 다른 양태이다.

이후의 모든 " 화학식 I의 화합물" 은 위에서 기재한 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 본 명세서에 기재한 바와 같은 이의 염, 이의 용매화물 및 생리학적으로 작용하는 이의 유도체이다.

목적하는 생물학적 효과를 달성하는 데 필요한 화학식 I의 화합물의 양은 다수의 인자, 예를 들면, 선택된 특정 화합물, 의도된 용도, 투여 방식 및 환자의 임상적 상태에 좌우된다. 1일 투여량은 일반적으로 1일 및 체중 kg당 0.3 내지 100 mg(통상적으로 3 내지 50mg), 예를 들면, 3 내지 10mg/kg/일이다. 정맥내 투여량은, 예를 들면, 0.3 내지 1.0mg/kg으로, 이는 kg 및 분당 10ng 내지 100ng의 주입으로서 적합하게 투여될 수 있다. 이러한 목적으로 적합한 주입 용액은, 예를 들면, ml당 0.1ng 내지 100mg, 통상적으로 1ng 내지 10mg을 함유할 수 있다. 단일 투여량은, 예를 들면, 활성 성분을 1mg내지 10g 함유할 수 있다. 따라서, 주사용 앰풀은, 예를 들면, 1 내지 100mg을 함유할 수 있고, 경구 투여될 수 있는 단일 투여 제형, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제는, 예를 들면, 1.0 내지 1000mg, 통상적으로 10 내지 600 mg을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 경우, 위의 중량 데이터는 염으로부터 유도된 아미노티아졸 이온의 중량을 기준으로 한다. 화학식 I의 화합물은 자체가 화합물로서 위에서 언급한 상태의 예방 또는 치료용으로 사용될 수 있지만, 바람직하게는 적합한 담체와 함께 약제학적 조성물의 형태로 존재한다. 담체는 물론 조성물의 다른 성분과의 상용성 면에서 적합해야 하고, 환자의 건강에 유해하지 않아야 한다. 담체는 고체 또는 액체 또는 둘 다일 수 있고 바람직하게는 단일 용량으로서, 예를 들면, 활성 성분을 0.05 내지 95중량% 함유할 수 있는 정제로서 화합물과 함께 제형된다. 화학식 I의 또 다른 화합물을 포함하여 또 다른 약제학적 활성 물질이 또한 존재할 수 있다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 필수적으로 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제와 성분들을 혼합하는 것으로 이루어진 공지된 조제 방법들 중의 하나로 제조될 수 있다.

본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 경구, 직장, 국소, 경구내(예: 설하) 및 비경구(예: 피하, 근육내, 피내 또는 정맥내) 투여용으로 적합한 조성물이지만, 가장 적합한 투여 방식은 각각의 개별 경우에 치료될 질환의 특성 및 중증도 및 각각의 경우에 사용되는 화학식 I의 화합물의 특성에 좌우된다. 피복된 제형과 피복된 서방출 제형도 본 발명의 범위내에 속한다. 산 및 위액 내성 제형이 바람직하다. 적합한 위액 내성 피막은 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트 및 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 음이온성 중합체를 포함한다.

경구 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은, 예를 들면, 캡슐제, 카세제, 향정 또는 정제와 같은 개별 단위 형태로 존재할 수 있는데, 이들 각각은 정해진 양의 화학식 I의 화합물을 분말 또는 과립으로서, 수성 또는 비수성 용액 속의 용액 또는 현탁액으로서 또는 수중유 또는 유중수 유액으로서 함유한다. 이들 조성물은 이미 언급한 바와 같이 활성 성분과 담체(이는 하나 이상의 추가 성분들로 이루어질 수 있다)를 접촉시키는 단계를 포함하는 모든 적합한 조제 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 및/또는 미분산된 고체 담체와 균일하고 균질하게 혼합하여 제조한 후, 필요한 경우, 생성물을 성형시킨다. 따라서, 예를 들면, 정제는 화합물의 분말 또는 과립을, 필요한 경우, 하나 이상의 추가 성분들과 함께 압축시키고 성형시켜 제조할 수 있다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 하나(이상)의 계면활성제/분산제와 적합하게 혼합된 이유동성(易流動性) 형태, 예를 들면, 분말 또는 과립 형태의 화합물을 적합한 기계에서 정제화하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 분말 형태이고 불활성 액체 희석제로 습윤된 화합물을 적합한 기계로 성형시켜 제조할 수 있다.

경구내(설하) 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 향료, 보통 수크로즈 및 아라비아 고무 또는 트라가칸트와 함께 함유하는 흡인성 정제와 젤라틴과 글리세롤 또는 수크로즈 및 아라비아 고무와 같은 불활성 염기 속에 화합물을 함유하는 향정을 포함한다.

비경구 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 예정된 수용체의 혈액과 등장성인 화학식 I의 화합물의 멸균 수성 제제를 포함한다. 이들 제제는 바람직하게는 정맥내로 투여되지만, 피하, 근육내 또는 피내 주사로 투여될 수도 있다. 이들 제제는 바람직하게는 화합물을 물과 혼합하고, 생성된 용액을 멸균시키고 혈액과 등장성으로 되도록 함으로써 제조할 수 있다. 본 발명에 따르는 주사 조성물은 일반적으로 활성 화합물을 0.1 내지 5중량% 함유한다.

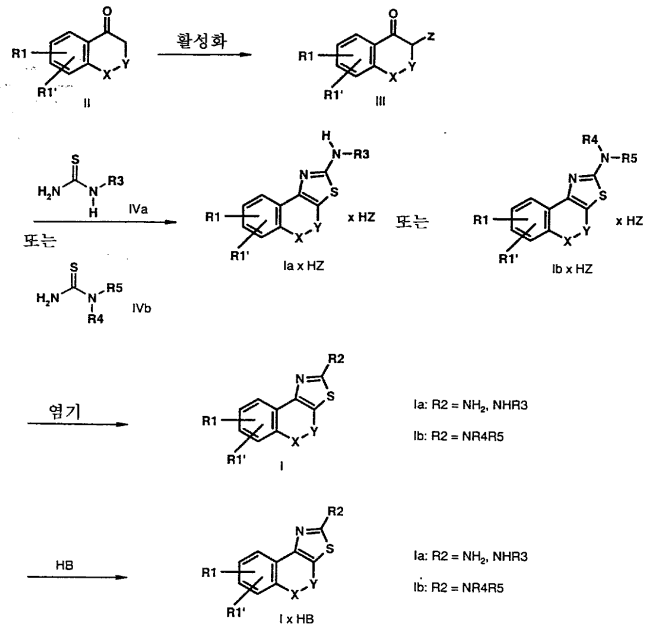
직장 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 단일 용량 좌제 형태이다. 이는 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 통상적인 담체, 예를 들면, 코코아 버터와 혼합하고 생성된 혼합물을 성형시킴으로써 제조할 수 있다.

피부에 국소적으로 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 스프레이, 에어로졸 또는 오일 형태이다. 사용할 수 있는 담체는 와셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜 및 이들 물질들 중의 둘 이상의 혼합물이다. 활성 성분은 일반적으로 조성물의 0.1 내지 15중량%, 예를 들면, 0.5 내지 2중량%의 농도로 존재한다.

경피 투여가 또한 가능하다. 경피 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 환자의 표피에 장기간 밀착시키기에 적합한 단일 플라스터 형태일 수 있다. 이러한 유형의 플라스터는 완충되거나, 적합한 경우, 접착제 속에 용해되고/거나 분산되거나 중합체 속에 분산된 수용액으로 활성 성분을 함유하는 것이 적합하다. 적합한 활성 성분의 농도는 약 1 내지 35%, 바람직하게는 약 3 내지 15%이다. 특정 선택사항으로서, 활성 성분은, 예를 들면, 문헌[참조: Pharmaceutical Research, 2(6):318(1986)]에 기재되어 있는 바와 같이, 전기수송 또는 이온삼투요법으로 방출될 수 있다.

본 발명은 또한 다음 반응식에 따라서 화학식 I의 화합물을 제조함을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

반응식 1



화학식 II의 비사이클릭 케톤(여기서, R1, R1', X 및 Y는 위에서 정의한 바와 같다)은 시판되고 있거나 문헌으로부터 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

R1 또는 R1'가 아릴 라디칼인 화학식 II의 비사이클릭 케톤은 R1 및/또는 R1'가 브롬, 요오드 또는 트리플루오로메틸설포닐옥시인 화학식 II의 화합물에 대한 보론산 에스테르의 Pd(O) 촉매 부가 반응에 의해 수득할 수 있다[참조: N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. 95, 2457-83(1995); T. Oh-e, N. Miyaura and A. Suzuki, J. Org. Chem. 58, 2201-08(1993)].

R1 및/또는 R1'가 알키닐 라디칼 또는 알케닐 라디칼인 화학식 II의 비사이클릭 케톤은, 예를 들면, 문헌[참조: K. Sonagashira et al., Tetrahedron Lett. 4467(1975); S. Takahashi et al., Synthesis 627 (1980)(예를 들면, 트리메틸실릴아세틸렌 또는 알킨의 팔라듐 촉매된 반응); E. Negishi et al., J. Org. Chem. 62, 8957-60(1997)(알키닐아연 브로마이드); A. Hassner et al., J. Org. Chem. 49, 2546(1984)(트리알킬스타닐알킨, 트리알킬스타닐비닐 또는 알릴 화합물, 1-알케닐보론 화합물 또는 비닐 화합물)]에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

화학식 II의 비사이클릭 케톤은 브롬과 반응시켜 화학식 III의 α-브로모 케톤(여기서, Z는 Br이다)을 수득함으로써 가장 간단하게 활성화된다. 그러나, 화학식 III의 활성화 화합물에서 Z는 또한 유리하게는 Cl, I, O-C(O)-C$_6$H$_4$-4-NO_2, O-SO_2-CH_3, O-SO_2-CF_3, O-SO_2-C_6H_4-4-CH_3 또는 O-SO_2-C_6H_5일 수 있다. 화학식 I×HZ의 화합물은 R2가 NH_2 또는 NHR3이거나 R2가 NR4R5이고 라디칼 R2, R3, R4 및 R5가 위에서 정의한 바와 같은 화학식 IVa 또는 IVb의 티오우레아를 반응시킴으로써 수득된다. 이를 위한 공정은 유리하게는 화학식 III의 화합물을 화학식 IVa 또는 IVb의 티오우레아와 1:1 내지 1:1.5의 몰 비로 반응시키는 것이다. 당해 반응은 유리하게는 불활성 용매, 예를 들면, 극성 유기 용매(예: 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸 설폭사이드, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 니트로메탄 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르) 속에서 수행한다. 그러나, 특히 유리한 것으로 입증된 용매는 메틸 아세테이트와 에틸 아세테이트, 단쇄 알콜(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올) 및 저급 디알킬 케톤(예: 아세톤, 2-부탄온 또는 2-헥산온)이다. 언급된 반응 매질의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 따라서, 언급된 용매와 단독으로는 덜 적합한 용매와의 혼합물, 예를 들면, 메탄올과 벤젠과의 혼합물, 에탄올과 톨루엔과의 혼합물, 메탄올과 디에틸 에테르 또는 3급-부틸 메틸 에테르와의 혼합물, 에탄올과 테트라클로로메탄과의 혼합물, 아세톤과 클로로포름, 디클로로메탄 또는 1,2-디클로로에탄과의 혼합물을 또한 사용할 수 있는데, 각각의 경우, 편의상 보다 극성인 용매를 과량으로 사용한다. 반응물은 특정 반응 매질 속의 현탁액 또는 용액으로 존재할 수 있다. 특히 특정 티오아미드의 융점이 낮은 경우, 원칙적으로 반응물은 용매 부재하에 반응시킬 수 있다. 반응은 단지 약간 발열성이며 -10 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃에서 수행될 수 있다. 통상 50 내지 80℃의 온도 범위가 특히 유리한 것으로 입증되었다.

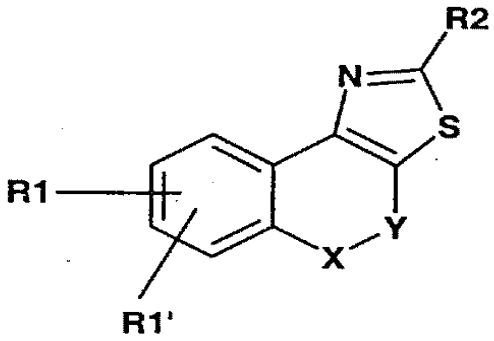
반응 시간은 실질적으로 반응 온도에 좌우되고, 보다 고온 및 보다 저온에서 각각 2분 내지 3일이다. 유리한 온도 범위에서 반응 시간은 일반적으로 5분 내지 48시간이다.

화학식 Ia×HZ의 화합물과 화학식 Ib×HZ의 화합물의 생성된 염은 유기 염기 또는 무기 염기를 사용하여 화학식 I의 염기성 유리 화합물[Ia: R2 = NH_2, NHR3; Ib: R2 = NR4R5]로 전환시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물은 화학식 HB의 유기 산 또는 무기 산과 반응시킴으로써 화학식 I×HB의 산 부가염으로 전환시킬 수 있다. 화학식 HB의 적합한 무기 산의 예는 할로겐화수소산(예: 염산 및 브롬화수소산), 황산, 인산 및 설팜산이다. 언급될 수 있는 화학식 HB의 유기 산의 예는 포름산, 아세트산, 벤조산, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 타르타르산, 시트르산, L-아스코르브산, 살리실산, 이세티온산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 1,2-벤즈이소티아졸-3(2H)-온, 6-메틸-1,2,3-옥사티아진-4(3H)-온 2,2-디옥사이드이다.

실시예에 기재된 유도체 이외에, 다음 표에 기재된 화학식 I의 화합물 및 이의 산 부가 생성물을 또한 본 발명에 따라서 수득할 수 있다.

실시예

화학식 I



실시예	R_1; R_1'	R_2	Y	X	염	융점 [°C]
01	5-SO_2-NH_2; 6-Cl	NH_2	-	CH_2	HBr	305
02	6-CN; H	$N(CH_3)_2$	-	CH_2	HBr	>300
03	5-SO_2-CH_3; H	NH_2	-	CH_2	HCl	>230
04	5-SO_2-CH_3; H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	HCl	>230
05	5-SO_2-CH_3; 6 Cl	NH_2	-	CH_2	HCl	>250
06	6-(C_6H_4-4-OCH_3); H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	-	190
07	6-(OC_6H_4-4-Cl); H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	HCl	241
08	6-O-CH_2-CF_2-CF_3; H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	HCl	258
09	6-O-CH_2-CF_3; H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	HCl	242
10	6-O-CH_2-CF_3; H	NH_2	-	CH_2	HCl	235
11	6-O-CH_2-CF_2-CF_3; H	NH_2	-	CH_2	HCl	216
12	7-(C_6H_4-4-CF_3) ; H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	-	221
13	7-(C_6H_4-4-CF_3) ; H	NH_2	-	CH_2	-	227
14	5-(C_6H_4-4-Cl) ; H	$N(CH_3)_2$	-	CH_2	HOAc	260
15	5-(C_6H_4-4-CF_3) ; H	NH_2	-	CH_2	HBr	232
16	6-(피리드-3-일) ; H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	HCl	225
17	6-(OC_6H_4-3-CH_3) ; H	NH_2	-	CH_2	HCl	174
18	6-(OC_6H_4-3-CH_3) ; H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	HCl	178
19	6-OC_6H_5; H	NH_2	-	CH_2	HCl	148
20	6-O-CH_2-CF_2-CF_2-CF_3; H	$NH(CH_3)$	-	CH_2	HCl	237
21	5-(C_6H_4-4-Cl) ; H	$N(CH_3)_2$	-	CH_2	HBr	254
22	6-O-C_6H_4-4-Cl; H	NH_2		CH_2	HCl	216

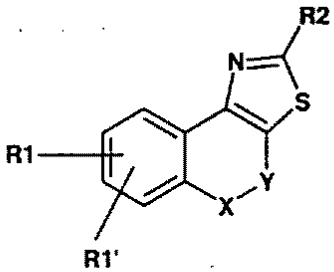
화학식 I의 화합물은 지질 대사에 대한 유리한 효과를 특징으로 하고 이들은 식욕감퇴제로서 특히 적합하다. 당해 화합물은 단독으로 또는 다른 식욕감퇴 활성 성분과 함께 사용될 수 있다. 이러한 유형의 또 다른 식욕감퇴 활성 성분은, 예를 들면, 문헌[참조: Rote Liste, chapter 01]에 체중 감소제/식욕억제제 하에 언급되어 있다. 당해 화합물은 비만증 예방 및, 특히 치료에 적합하다. 당해 화합물은 또한 II형 당뇨병 예방 및, 특히 치료에 적합하다.

당해 화합물의 활성도는 다음과 같이 시험한다:

생물학적 시험 모델:

숫컷 NMRI 마우스에 대해 식욕감퇴 효과를 시험한다. 24일 동안 먹이공급을 중지한 후, 시험 생성물을 위관영양으로 투여한다. 동물들을 1마리씩 수용시키고 물을 자유롭게 섭취시키고, 생성물을 투여한지 30분 후, 이들이게 연유를 제공한다. 7시간 동안 30분마다 연유의 소비량을 측정하고, 동물들의 일반적인 거동을 조사한다. 측정된 연유 소비량을 처리되지 않은 대조군 동물의 소비량과 비교한다.

처리된 동물과 처리되지 않은 동물의 연유 누적 소비량의 감소에 의해 측정된 식욕 감퇴 효과의 비교

화합물/실시예 화학식 I  	경구 투여량 [mg/kg]	동물의 수/처리된 동물의 연유 누적 소비량 N / [ml]	동물의 수/처리되지 않은 대조군 동물의 연유 누적 소비량 N / [ml]	대조군의 연유 누적 소비량의 감소율(%)
실시예 02	50	5 / 0.76	5 / 5.14	85
실시예 08	50	5 / 0.38	5 / 3.84	90
실시예 09	50	5 / 0.28	5 / 3.82	93
실시예 10	50	5 / 0.46	5 / 3.82	88
실시예 16	50	5 / 0.68	5 / 2.94	77
실시예 17	50	5 / 0.74	5 / 3.54	79
실시예 20	50	5 / 0.14	5 / 3.58	96

다음에 기재하는 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이지 한정하려는 것은 아니다. 기재된 분해점은 보정되지 않은 것이며 일반적으로 가열 속도에 좌우된다.

공정 실시예 1:

2-디메틸아미노-8H-인데노[1,2-d]티아졸-6-카보니트릴 하이드로브로마이드(실시예 02의 화합물)

a) 1-옥소인단-5-카보니트릴:

5-브로모-1-인단온 9.5g과 CuCN 4.93g을 디메틸포름아미드 10ml에 현탁시키고 4시간 동안 환류하에 비등시킨다. 진한 염산 5ml 속의 염화철(III) 18g의 용액을 물 30ml와 함께 교반하면서 냉각된 진갈색 점성 현탁액에 적가한 다음, 혼합물을 70℃에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 톨루엔 50ml와 함께 3회 진탕시켜 추출하고, 합한 유기 상을 2N 염산 50ml와 2N 수산화나트륨 용액 50ml와 함께 진탕시켜 추출한 후, 중성으로 될 때까지 물로 세척한다. 톨루엔 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨 후, 잔류물을 n-헵탄으로부터 재결정화한다. 융점이 123 내지 125℃인 1-옥소인단-5-카보니트릴을 수득한다.

b) 2-브로모-1-옥소인단-5-카보니트릴:

1-옥소인단-5-카보니트릴을 빙초산 속의 브롬을 사용하여 브롬화하고, 촉매량의 45% HBr 수용액을 가하여 융점이 115 내지 118℃인 2-브로모-1-옥소인단-5-카보니트릴을 수득한다.

c) 2-디메틸아미노-8H-인데노[1,2-d]티아졸-6-카보니트릴 하이드로브로마이드:

2-브로모-1-옥소인단-5-카보니트릴 236mg을 트리아세톤 10ml 속의 NN-디메틸티오우레아 156mg과 함께 3시간 동안 환류하에 가열한다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 소량의 아세톤과 함께 교반하고, 흡인 여과한 다음, 아세톤으로 세척하고, 진공 중에서 건조시킨다. 융점이 300℃를 초과하는 2-디메틸아미노-8H-인데노[1,2-d]티아졸-6-카보니트릴 하이드로브로마이드를 수득한다.

공정 실시예 2:

5-메탄설포닐-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드(실시예 03의 화합물):

a) 2-아미노-5-메탄설포닐-8,8a-디하이드로인데노[1,2-d]티아졸-3a-올 하이드로클로라이드:

2-브로모-6-메탄설포닐-1-인단온 2.3g을 교반하면서 아세톤 50ml에 용해시키고, 티오우레아 0.67g을 가한다. 용액은 처음에는 투명하지만 몇분 후에는 폐환 화합물의 하이드로브로마이드가 석출된다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 고체를 흡인 여과하고, 메탄올 약 30ml에 용해시킨 후, 트리에틸아민 1ml를 가한다. 몇분 후 한번 더 침전을 개시한다. 15분 후, 물 150ml를 가하고, 실온에서 교반함으로써 생성물 형성을 종결시킨다. 침전물을 흡인 여과하고, 물로 세척한 후, 공기 중에서 건조시킨다. 에틸 아세테이트에 용해시키고, 에테르성 염산을 가한 후, 형성된 생성물을 흡인 여과하고, 진공 중에서 건조시켜 분해점이 241℃인 2-아미노-5-메탄설포닐-8,8a-디하이드로인데노[1,2-디티아졸-3a-올]의 하이드로클로라이드를 수득한다.

b) 5-메탄설포닐-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드:

a) 하에 수득한 화합물 1g을 50% 진한 염산 100ml 속에서 10시간 동안 실온에서 교반하고, 생성물을 흡인 여과한 후, 냉수로 간단히 세척한다. 융점이 230℃인 5-메탄설포닐-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일-아민 하이드로클로라이드를 수득한다.

공정 실시예 3:

6-클로로-5-메탄설포닐-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드(실시예 05의 화합물):

2-브로모-5-클로로-6-메탄설포닐-1-인단온으로부터 출발하여 위에서 기재한 방식으로 융점이 260℃ 이상인 6-클로로-5-메탄설포닐-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드를 수득한다.

공정 실시예 4:

메틸 [6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일]아민 하이드로클로라이드(실시예 08의 화합물):

a) 5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-1-인단온:

5-플루오로-1-인단온 6.5g을 무수 디메틸아세트아미드 50ml에 용해시키고, 분쇄된 무수 탄산칼륨 36.5g과 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판올 12.9g을 가한 후, 95 내지 100℃에서 10시간 동안 교반한다. 이어서, 진공 중에서 증류시켜 용매를 제거하고, 물 300ml를 잔류물에 가한 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 수회 추출한다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 진공 중에서 농축시킨다. 실리카 겔 상에서 정제시켜 5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-1-인단온을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 몇 시간 후 결정화한다(융점: 52 내지 54℃).

b) 2-브로모-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-1-인단온:

5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-1-인단온 6.9g을 에틸 아세테이트 100ml에 용해시키고, 에틸 아세테이트 15ml 속의 브롬 3.9g의 용액을 적가한다. 잔여량의 브롬 용액을 적가하기 전에 용액을 간단히 가열 환류시킨다. 이어서, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 용액을 진공 중에서 농축시켜, 2-브로모-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-1-인단온을 오일로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

c) 메틸[6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일]아민 하이드로클로라이드:

2-브로모-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-1-인단온 1.79g을 에틸 아세테이트 60ml에 용해시키고, 에틸 아세테이트 20ml속의 N-메틸티오우레아 450mg을 가한다. 반응 용액을 실온에서 7시간 동안 교반하고, 옅은 색의 침전물을 흡인 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 건조시킨다. 생성된 하이드로브로마이드를 메탄올 60ml에 용해시키고, 트리에틸아민 1.53g을 가한 후, 실온에서 5시간 동안 교반한다. 용액을 농축시키고, 물을 가하여 잔류물을 결정화한다. 건조된 유리 염기를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 반응물이 산성으로 될 때까지 에테르성 HCl 용액을 가한다. 실온에서 3시간 후, 형성된 결정을 흡인 여과하고, 진공 중에서 건조시킨다. 불포화 시스템을 제조하기 위해서, 건조된 결정을 빙초산 35ml 속에서 2시간 동안 가열 환류시킨다. 용매를 진공 중에서 증류시키고, 고체 잔류물을 디이소프로필 에테르와 함께 교반한 후, 흡인 여과하고, 진공 중에서 건조시킨다. 융점이 258℃인 메틸 [6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일]아민 하이드로클로라이드를 수득한다.

공정 실시예 5:

메틸 (6-피리딘-3-일-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일)아민 하이드로클로라이드(실시예 16의 화합물)

a) 5-피리딘-3-일-1-인단온:

3-브로모피리딘 13.26g을 디에틸 에테르 160ml에 용해시키고, -60℃로 냉각시킨다. 당해 용액에 n-헥산 속의 1.6M n-부틸리튬 용액 52ml를 30분에 걸쳐 적가한다. 용액을 -30℃로 가온하고, 이 온도에서 트리메틸 보레이트 9.5ml를 교반하면서 적가한다. 그 다음, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하에 가열한 후, 0℃로 냉각시키고, 1,3-프로판디올 6.1ml를 적가한다. 당해 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 메탄설폰산 5.46ml를 적가하고, 추가로 30분 동안 교반한다. 이어서, 셀라이트 20g을 가하고, 혼합물을 실온으로 가온한 후, 여과하고, 여액을 농축시킨 다음, 잔류물을 톨루엔 700ml 속에서 교반하고, 다시 여과한 후, 용매를 진공 중에서 증류시켜 제거한다. 잔류물 (3-[1,3,2]디옥사보리난-2-일피리딘) 4.1g을 추가로 정제하지 않고 5-브로모-1-인단온 4.22g과 탄산나트륨 4.24g과 함께 톨루엔 100ml, 에탄올 20ml 및 물 20ml의 혼합물에 용해시킨다. 용액을 아르곤으로 탈기시킨 후, 팔라듐(II) 아세테이트 112mg과 트리페닐포스핀 262mg을 가한다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하에 비등시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 혼합

물 속의 에탄올 함유물을 진공 중에서 증류시켜 제거한다. 이어서, 0.5N 수산화나트륨 용액 50ml를 교반하면서 가하고, 유기 상을 분리한 후, 수성 상을 톨루엔으로 진탕시켜 추출한다. 합한 유기 상을 물과 포화 염수로 연속해서 진탕시켜 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 진공 중에서 농축시키고, 에틸 아세테이트/n-헵탄(1/1)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 융점이 103 내지 106℃인 5-피리딘-3-일-1-인단온을 수득한다.

b) 2-클로로-5-피리딘-3-일-1-인단온:

5-피리딘-3-일-1-인단온 3.22g을 디클로로메탄 160ml에 용해시키고, 디클로로메탄 40ml 속의 설푸릴 클로라이드 1.34ml의 용액을 0℃에서 15분에 걸쳐 적가한다. 0℃에서 30분 동안 교반하고 실온에서 60분 동안 교반한 후, 포화 중탄산나트륨 용액 50ml를 서서히 가한다. 유기 상을 분리하고, 물로 세척한 후, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨 후, 디클로로메탄/메탄올(50/1)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 정제시킨다. 융점이 103 내지 105℃인 2-클로로-5-피리딘-3-일-1-인단온을 수득한다(융점이 109℃인 2,2-디클로로-5-피리딘-3-일-1-인단온도 수득됨).

c) 메틸-(6-피리딘-3-일-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일)아민 하이드로클로라이드:

2-클로로-5-피리딘-3-일-1-인단온 366mg을 메탄올 5ml 속의 N-메틸티오우레아 203mg에 용해시키고, 7시간 동안 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 아세톤 20ml를 가한 후, 침전물을 흡인 여과하고, 아세톤으로 세척한 후, 진공 중에서 건조시킨다. 융점이 225℃인 메틸 (6-피리딘-3-일-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일)아민 클로라이드를 수득한다.

공정 실시예 6:

6-m-톨릴옥시-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일-아민 하이드로클로라이드(실시예 17의 화합물):

a) 5-m-톨릴옥시-1-인단온:

5-플루오로-1-인단온 5g을 무수 디메틸포름아미드 50ml에 용해시키고, 분쇄된 무수 탄산칼륨 18.2g과 m-크레졸 3.57g을 가한다. 반응 혼합물을 110℃에서 6시간 동안 교반한다. 용매를 진공 중에서 증류시켜 제거하고, 잔류물을 물 100ml와 혼합한 후, 2시간 동안 교반한다. 수성 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물로 3회 세척한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음, 진공 중에서 농축시킨다. 5-m-톨릴옥시-1-인단온을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 추가로 반응시킨다.

b) 2-브로모-5-m-톨릴옥시-1-인단온:

5-m-톨릴옥시-1-인단온의 브롬화를 5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-1-인단온(실시예 4)의 브롬화와 유사하게 수행하여 2-브로모-5-m-톨릴옥시-1-인단온을 담갈색 오일로서 수득한다.

c) 6-m-톨릴옥시-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드:

위의 브로모 케톤 1.4g을 아세톤 14ml에 용해시키고, 아세톤 20ml 속의 티오우레아 340mg을 가한 후, 실온에서 7시간 동안 교반한다. 결정 (2-아미노-6-m-톨릴옥시-8,8a-디하이드로인데노[1,2-d]티아졸-3a-올 하이드로브로마이드)를 분리하고, 흡인 여과한 후, 진공 중에서 건조시킨다. 실시예 4에 기재한 바와 같이, 당해 하이드로브로마이드를 유리 염기로 전환시키고, 추가로 하이드로클로라이드로 전환시킨다. 2-아미노-6-m-톨릴옥시-8,8a-디하이드로

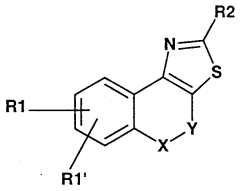
인데노[1,2-d]티아졸-3a-올의 하이드로클로라이드를 빙초산 30ml에 현탁시키고, 교반하면서 가열 환류시킨다. 2시간 후, 용액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 디이소프로필 에테르와 함께 교반하고, 흡인 여과한 후, 진공 중에서 건조시킨다. 융점이 174℃인 6-m-톨릴옥시-8H-인데노[1,2-d]티아졸-2일아민 하이드로클로라이드를 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적으로 작용하는 이의 유도체.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

Y는 직접 결합, CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,

X는 CH_2 또는 O이고,

R1은 CF_3, CN, COOH, COO(C_1-C_6)-알킬, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-알킬, CON[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, OC(O)CH_3, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 N($COOCH_2Ph$)$_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1-C_6)$-알킬, $SO_2N[(C_1-C_6)$-알킬]$_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(CH_2)n-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(CH_2)$_n$-페닐, SO_2-(C_1-C_6)-알킬 또는 SO_2-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, NH(C_1-C_7)-아실, 페닐, 비페닐릴 또는 O-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있다), 1-나프틸, 2-나프틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐(여기서, 페닐, 비페닐릴, 나프틸, 피리딜, 푸라닐 또는 티에닐 환은 각각 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다); 1,2,3-트리아졸-5-일(여기서, 트리아졸 환은 1위치, 2위치 또는 3위치가 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다); 또는 테트라졸-5-일(여기서, 테트라졸 환은 1위치 또는 2위치가 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다)이고,

R1'는 H, CF_3, CN, COOH, $COO(C_1-C_6)$-알킬, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$-알킬, $CON[(C_1-C_6)\text{-알킬}]_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, $OC(O)CH_3$, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 $N(COOCH_2Ph)_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1-C_6)$-알킬, $SO_2N[(C_1-C_6)\text{-알킬}]_2$, S-$(C_1-C_6)$-알킬, S-$(CH_2)_n$페닐, SO-$(C_1-C_6)$-알킬, SO-$(CH_2)_n$페닐, $SO_2-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $SO_2(CH_2)_n$페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, $NH(C_1-C_7)$-아실, 페닐, 비페닐릴, O-$(CH_2)_n$페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있다), 1-나프틸, 2-나프틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐(여기서, 페닐, 비페닐릴, 나프틸, 피리딜, 푸라닐 또는 티에닐 환은 각각 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다); 1,2,3-트리아졸-5-일(여기서, 트리아졸 환은 1위치, 2위치 또는 3위치가 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다); 또는 테트라졸-5-일(여기서, 테트라졸 환은 1위치 또는 2위치가 메틸 또는 벤질로 치환될 수 있다)이고,

R2는 NH_2, NHR3 또는 NR4R5이고,

R3은 (C_1-C_6)-알킬, CN, CH=NH, C(S)-NH_2 또는 C(=NH)-NH-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_2-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다); 비페닐릴, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-피리딜, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐 또는 5-테트라졸릴(여기서, 비페닐릴, 나프틸, 피리딜, 푸라닐 또는 티에닐 환은 각각 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 CH_2-페닐, CH_2-2-피리딜 또는 CH_2-4-피리딜(여기서, 페닐 또는 피리딜 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이고,

R4는 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이고,

R5는 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)\text{-알킬})_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이거나,

R4와 R5는 함께 그룹 $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$, $CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2$, $CH_2-CH_2-N(CH_2\text{-페닐})-CH_2-CH_2$, $CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$ 및 $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ 중의 하나를 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, Y가 직접 결합, CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고, X가 CH_2 또는 O이고, R1이 CF_3, CN, COOH, $COO(C_1-C_6)$-알킬, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$-알킬, $CON[(C_1-C_6)-알킬]_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, $OC(O)CH_3$, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 $N(COOCH_2Ph)_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1-C_6)$-알킬, $SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-$(CH_2)_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-$(CH_2)_n$-페닐, $SO_2-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $SO_2-(CH_2)_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, $NH(C_1-C_7)$-아실, 페닐 또는 O-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R1'가 H, CF_3, CN, COOH, $COO(C_1-C_6)$-알킬, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$-알킬, $CON[(C_1-C_6)-알킬]_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환되거나, 하나의 수소는 OH, $OC(O)CH_3$, OC(O)H, O-CH_2-Ph, NH_2, NH-CO-CH_3 또는 $N(COOCH_2Ph)_2$로 치환된다); SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1-C_6)$-알킬, $SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-$(CH_2)_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-$(CH_2)_n$-페닐, $SO_2-(C_1-C_6)$-알킬 또는 $SO_2-(CH_2)_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, $NH(C_1-C_7)$-아실, 페닐 또는 O-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R2가 NH_2, NHR3 또는 NR4R5이고, R3이 (C_1-C_6)-알킬, CN, CH=NH, C(S)-NH_2 또는 C(=NH)-NH-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_2-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 내지 3회 치환될 수 있다)이고, R4가 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)이고, R5가 C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-알키닐, 페닐 또는 CH_2-페닐(여기서, 페닐 환은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 1회 또는 2회 치환될 수 있다)인 화학식 I의 화합물, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적으로 작용하는 이의 유도체.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 직접 결합이고, X가 CH_2이고, R1이 CF_3, CN, COOH, COO(C_1-C_6)-알킬, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-알킬, CON[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환된다); SO_2-NH_2, SO_2NH(C_1-C_6)-알킬, SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(CH_2)$_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(CH_2)$_n$-페닐, SO_2-(C_1-C_6)-알킬 또는 SO_2-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 페닐 또는 O-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R1'가 H, CF_3, CN, COOH, COO(C_1-C_6)-알킬, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-알킬, CON[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐 또는 O-(C_1-C_6)-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼의 하나, 하나 이상 또는 모든 수소는 불소로 치환된다); SO_2-NH_2, SO_2NH(C_1-C_6)-알킬, SO_2N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(CH_2)$_n$-페닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(CH_2)$_n$-페닐, SO_2-(C_1-C_6)-알킬 또는 SO_2-(CH_2)$_n$-페닐(여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 또는 NH_2에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다); 또는 페닐 또는 O-페닐(여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6)-알킬)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있다)이고, R2가 NH_2, NHR3 또는 NR4R5이고, R3이 (C_1-C_6)-알킬이고, R4가 (C_1-C_6)-알킬이고, R5가 (C_1-C_6)-알킬인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 하나 이상 포함하는 약제.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 하나 이상과 식욕감퇴 활성 성분 하나 이상을 포함하는 약제.

청구항 6.

활성 성분을 약제학적으로 적합한 담체와 혼합하고, 당해 혼합물을 적합한 투여 형태로 전환시킴을 포함하는, 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 하나 이상 포함하는 약제의 제조방법.