

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501902

(P2005-501902A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 317/20

A61K 31/045

A61K 45/00

A61P 3/04

A61P 3/10

F I

C07C 317/20

A61K 31/045

A61K 45/00

A61P 3/04

A61P 3/10

テーマコード (参考)

4C084

4C206

4H006

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-524966 (P2003-524966)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月17日 (2002.8.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月27日 (2004.2.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/009203
 (87) 国際公開番号 W02003/020695
 (87) 国際公開日 平成15年3月13日 (2003.3.13)
 (31) 優先権主張番号 101 42 663.1
 (32) 優先日 平成13年8月31日 (2001.8.31)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 397056695
 アベンティス・ファーマ・ドイチュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー65929フラン
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
 ユトラーセ50
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

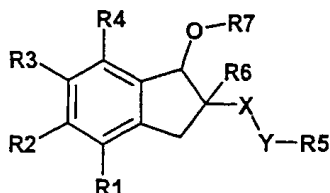
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C2-ジ置換インダン-1-オール系化合物、その製造方法および医薬としてのその使用

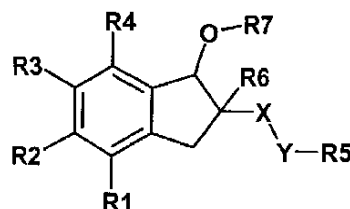
(57) 【要約】

本発明は、C2-ジ置換インダン-1-オール、並びにその生理学的に適合可能な塩および生理学的に機能性の誘導体に関する。本発明はまた、式 (I)

【化1】



(I)



(II)

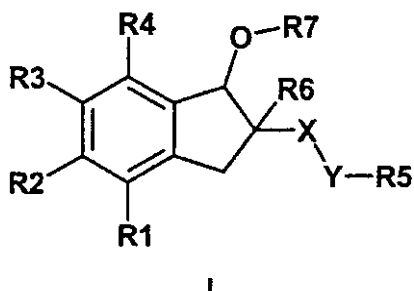
〔式中の基は、明細書本文に記載のとおりである〕の化合物、その生理学的に適合可能な塩、およびその製造方法に関する。該化合物は、例えば食欲抑制物質としての使用に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

〔式中、

A)

R1、R2、R3、R4は互いに独立して、

H、F、Cl、Br、I、CN；N₃、NO₂、OH、O(C₁–C₈)–アルキル、O(C₃–C₈)–シクロアルキル、O–CH₂–フェニル、O–フェニル、O–CO–(C₁–C₈)–アルキル、O–CO–(C₃–C₈)–シクロアルキル、S(O)₀₋₂(C₁–C₈)–アルキル、S(O)₀₋₂(C₃–C₈)–シクロアルキル、NH₂、NH–(C₁–C₈)–アルキル、NH–(C₃–C₈)–シクロアルキル、N[(C₁–C₈)–アルキル]₂、N[(C₃–C₈)–シクロアルキル]₂、NH–CO(C₁–C₈)–アルキル、NH–CO(C₃–C₈)–シクロアルキル；SO₃H、SO₂–NH₂、SO₂–NH–(C₁–C₈)–アルキル、SO₂–NH–(C₃–C₈)–シクロアルキル、NH–SO₂–NH₂、NH–SO₂–(C₁–C₈)–アルキル、NH–SO₂–(C₃–C₈)–シクロアルキル、O–CH₂–COOH、O–CH₂–CO–O(C₁–C₈)–アルキル、COOH、CO–O(C₁–C₈)–アルキル、CO–O–(C₃–C₈)–シクロアルキル、CO–NH₂、CO–NH(C₁–C₈)–アルキル、CO–N[(C₁–C₈)–アルキル]₂、(C₁–C₈)–アルキル、(C₃–C₈)–シクロアルキル、(C₂–C₈)–アルケニル、(C₂–C₈)–アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく；

20

30

または、1個の水素は、OH、OC(O)CH₃、O–CH₂–Ph、NH₂、NH–CO–CH₃、もしくはN(COOCH₂Ph)₂で置換されていてよい)；

フェニル、1–もしくは2–ナフチル、

5–テトラゾリル、1–[(C₁–C₆)–アルキル]–5–テトラゾリル、2–[(C₁–C₆)–アルキル]–5–テトラゾリル；

1–イミダゾリル、

1–、または4–[1,2,4]–トリアゾリル、

2–、または、3–チエニル、

2–、または3–フリル、

2–、3–、または、4–ピリジル、

2–、4–、または、5–オキサゾリル、

3–、4–、または、5–イソオキサゾリル、

2–、4–、または、5–チアゾリル、

3–、4–、または、5–イソチアゾリル、

(ここで、アリール基または複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、(C₁–C₄)–アルキル、CF₃、O–(C₁–C₄)–アルキル、S(O)₀₋₂(C₁–C₆)–アルキル、NH₂、NH–SO₂–(C₁–C₄)–アルキル、COOH、CO–O–(C₁–C₄)–アルキル、CO–NH₂で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり；

Xは、S、SO、SO₂であり；

40

50

Yは、 $(CH_2)_p$ （ここでpは0、1、2または3であってよい）であり；

R 5は、 CF_3 、 (C_1-C_{18}) －アルキル、 $(C_3-C_4$ および $C_6-C_8)$ －シクロアルキル（ここでアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

$(CH_2)_r-COR 16$ （ここで $r=1\sim 6$ であり、そしてR 16はOH、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキルまたは NH_2 であってよい）；

$CH_2-CH(NHR 13)-COR 8$ （ここでR 13はHまたは $C(O)-(C_1-C_4)$ －アルキルであってよく、そして、R 8はOH、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキルまたは NH_2 であってよい）；

フェニル、1－もしくは2－ナフチル、ビフェニルまたは複素環式基、（ここで、これら環または環系は、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $O(C_1-C_8)$ －アルキル、 $O(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 $O-CO-(C_1-C_8)$ －アルキル、 $O-CO-(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_8)$ －アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)$ －アルキル、 $NH-(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 $N[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 $N[(C_3-C_8)-シクロアルキル]_2$ 、 $NH-CO-(C_2-C_8)$ －アルキル、 $NH-CO-(C_3-C_8)$ －シクロアルキル； SO_3H 、 SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)$ －アルキル、 $SO_2-NH-(C_3-C_8)$ －シクロアルキル； $NH-SO_2-NH_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1-C_8)$ －アルキル、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)$ －アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O(C_1-C_8)$ －アルキル、 $CO-O-(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NH(C_1-C_8)$ －アルキル、 $CO-N[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 (C_1-C_8) －アルキル、 (C_3-C_8) －シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

R 6は、F、Cl、Br、CN、 (C_1-C_{18}) －アルキル、 (C_3-C_8) －シクロアルキル、（ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

$(CH_2)_s-CH(NHR 9)-COR 10$ （ここで、 $s=1\sim 6$ であり、そしてR 9はHまたは $C(O)-(C_1-C_6)$ －アルキルであってよく、そしてR 10はOH、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキルまたは NH_2 であってよい）；

$(CH_2)_u$ －アリールまたは $(CH_2)_u$ －ヘテロアリール、（ここで、 $u=0\sim 6$ であり、そしてアリールはフェニル、1－もしくは2－ナフチル、またはビフェニルであってよく、そして、アリールまたはヘテロアリール環は、非置換であるか、または、例えばF、Cl、Br、I、CN、OH、 $O(C_1-C_8)$ －アルキル、 $O-CO-(C_1-C_8)$ －アルキルのような置換基で、少なくとも1回、そして2回まで置換されていてよく、ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

$S(O)_{0-2}(C_1-C_8)$ －アルキル、

NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)$ －アルキル、 $NH-CO-(C_1-C_8)$ －アルキル、

SO_3H 、 SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)$ －アルキル、

$NH-SO_2-(C_1-C_8)$ －アルキル、

$O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)$ －アルキル、

$COOH$ 、 $CO-O(C_1-C_8)$ －アルキル、 $CO-NH_2$ 、

(C_1-C_8) －アルキル（ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

R 7は、Hである；

または、

B)

R 1、R 2、R 3、R 4は互いに独立して、

H、F、Cl、Br、I、CN； N_3 、 NO_2 、OH、 $O(C_1-C_8)$ －アルキル、 $O(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 $O-CH_2$ －フェニル、 O －フェニル、 $O-CO-(C_1-C_8)$ －アルキル、 $O-CO-(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_8)$ －アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_3-C_8)$ －シクロアルキル、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)$ －アルキル、 $NH-$

10

20

30

40

50

(C_3-C_8) -シクロアルキル、 $N[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 $N[(C_3-C_8)$ -シクロアルキル] $_2$ 、 $NH-CO(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-CO(C_3-C_8)$ -シクロアルキル；
 SO_3H 、 SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $SO_2-NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $NH-SO_2-NH_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $CO-O-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NH(C_1-C_8)$ -アルキル、 $CO-N[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル、 (C_1-C_8) -アルケニル、 (C_1-C_8) -アルキニル、（ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく；
 または、1個の水素は、 OH 、 $OC(O)CH_3$ 、 $O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、 $NH-CO-CH_3$ 、もしくは $N(COOCH_2Ph)_2$ で置換されていてよい）；
 フェニル、1-もしくは2-ナフチル、
 5-テトラゾリル、1- $[(C_1-C_6)$ -アルキル]-5-テトラゾリル、2- $[(C_1-C_6)$ -アルキル]-5-テトラゾリル；
 1-イミダゾリル、
 1-、または4-[1,2,4]-トリアゾリル、
 2-、または、3-チエニル、
 2-または3-フリル、
 2-、3-、または、4-ピリジル、
 2-、4-、または、5-オキサゾリル、
 3-、4-、または、5-イソオキサゾリル、
 2-、4-、または、5-チアゾリル、
 3-、4-、または、5-イソチアゾリル、
 （ここで、アリール基または複素環は、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 (C_1-C_4) -アルキル、 CF_3 、 $O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ -アルキル、 NH_2 、 $NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $CO-NH_2$ で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；
 X は、 S 、 SO 、 SO_2 であり；
 Y は、 $(CH_2)_p$ （ここで p は0、1、2または3であってよい）であり；
 R_5 は、 CF_3 、 (C_1-C_{18}) -アルキル、 (C_3-C_4) -シクロアルキル、 (C_6-C_8) -シクロアルキル、（ここでアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；
 $(CH_2)_r-COR_{16}$ （ここで $r=1\sim6$ であり、そして R_{16} は OH 、 $O-(C_1-C_6)$ -アルキルまたは NH_2 であってよい）；
 $CH_2-CH(NHR_{13})-COR_8$ （ここで R_{13} は H または $C(O)-(C_1-C_4)$ -アルキルであってよく、そして、 R_8 は OH 、 $O-(C_1-C_6)$ -アルキルまたは NH_2 であってよい）；
 フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ビフェニルまたは複素環式基、（ここで、これら環または環系は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 $O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $O(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $O-CO-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $O-CO-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_8)$ -アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $N[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 $N[(C_3-C_8)$ -シクロアルキル] $_2$ 、 $NH-CO-(C_2-C_8)$ -アルキル、 $NH-CO-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル；
 SO_3H ；
 SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $SO_2-NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル；
 $NH-SO_2-NH_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $CO-O-(C_3$

10

20

30

40

50

—C₈)—シクロアルキル、CO—NH₂、CO—NH(C₁—C₈)—アルキル、CO—N[(C₁—C₈)—アルキル]₂、(C₁—C₈)—アルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり；

R 6は、F、Cl、Br、CN、(C₁—C₁₈)—アルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル、(ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

(CH₂)_t—COR 8 (ここで、t = 0～6であり、そしてR 8はOH、O—(C₁—C₆)—アルキルまたはNH₂であってよい)；

(CH₂)_s—CH(NHR 9)—COR 10 (ここで、s = 1～6であり、そしてR 9はHまたはC(O)—(C₁—C₆)—アルキルであってよく、そしてR 10はOH、O—(C₁—C₆)—アルキルまたはNH₂であってよい)； 10

(CH₂)_u—アリールまたは(CH₂)_u—ヘテロアリール、(ここで、u = 0～6であり、そしてアリールはフェニル、1—もしくは2—ナフチル、またはビフェニルであってよく、そして、アリールまたはヘテロアリール環は、非置換であるか、または、例えばF、Cl、Br、I、CN、OH、O(C₁—C₈)—アルキル、O—CO—(C₁—C₈)—アルキルのような置換基で、少なくとも1回、そして2回まで置換されていてよく、ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

S(O)₀₋₂(C₁—C₈)—アルキル、NH₂、NH—(C₁—C₈)—アルキル、NH—CO—(C₁—C₈)—アルキル、SO₃H、SO₂—NH₂、SO₂—NH—(C₁—C₈)—アルキル、NH—SO₂—(C₁—C₈)—アルキル、O—CH₂—COOH、O—CH₂—CO—O(C₁—C₈)—アルキル、COOH、CO—O(C₁—C₈)—アルキル、CO—NH₂、(C₁—C₈)—アルキル、(ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり； 20

R 7は、(C₁—C₁₂)—アルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル、(ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

CO—O(C₁—C₆)—アルキル、CO—O(C₃—C₈)—シクロアルキル、C(O)—(C₁—C₈)—アルキル、C(O)(C₃—C₈)—シクロアルキル、C(O)—フェニル、C(O)—CH(NHR 12)—(C₁—C₈)—アルキル、フェニル、1—もしくは2—ナフチル、ビフェニル、2—、3—もしくは4—ピリジル、(ここで、アリールまたはヘテロアリール基は、F、Cl、Br、CN、OH、(C₁—C₄)—アルキル、CF₃、O—(C₁—C₄)—アルキル、S(O)₀₋₂(C₁—C₆)—アルキル、NH₂、NH—SO₂—(C₁—C₄)—アルキル、—CH₂—COOH、O—CH₂—CO—O(C₁—C₈)—アルキル、COOH、CO—O—(C₁—C₄)—アルキル、CO—NH₂で2回まで置換されていてよい)； 30

(CH₂)—R 10；

(CH₂)_s—R 11 (ここでs = 2または3である)であり；

R 10は、(C₁—C₁₂)—アルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル(ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

COOH、CONH₂、CO—O(C₁—C₆)—アルキル、CO—O(C₃—C₈)—シクロアルキル； フェニル、1—もしくは2—ナフチル、ビフェニル、2—、3—もしくは4—ピリジル、2—もしくは3—フリル、または2—もしくは3—チエニル(ここで、アリールまたはヘテロアリール基は、F、Cl、Br、CN、OH、(C₁—C₄)—アルキル、CF₃、O—(C₁—C₄)—アルキル、S(O)₀₋₂(C₁—C₆)—アルキル、NH₂、NH—SO₂—(C₁—C₄)—アルキル、O—CH₂—COOH、O—CH₂—CO—O(C₁—C₈)—アルキル、COOH、CO—O—(C₁—C₄)—アルキル、CO—NH₂で2回まで置換されていてよい)であり； 40

R 11は、(C₁—C₁₂)—アルキル、(C₃—C₈)—シクロアルキル(ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

COOH、CONH₂、CO—O(C₁—C₆)—アルキル、CO—O(C₃—C₈)—シクロアルキル； フェニル、1—もしくは2—ナフチル、ビフェニル、2—、3—もしくは 50

4-ピリジル、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、または1-イミダゾリル、（ここで、アリールまたはヘテロアリール基は、F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) -アルキル、 CF_3 、 $O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ -アルキル、 NH_2 、 $NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $CO-NH_2$ で2回まで置換されていてよい）であり；

R12は、H、 $C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキルである]

の化合物、およびその生理学的に許容される塩。

【請求項2】

式Iにおいて、

10

R1、R2、R3、R4は互いに独立して、

H、F、Cl、Br、I、CN； N_3 、 NO_2 、OH、 $O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $O(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $O-CH_2$ -フェニル、 O -フェニル、 $O-CO-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $O-CO-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_8)$ -アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $N[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 $N[(C_3-C_8)-シクロアルキル]_2$ 、 $NH-CO-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-CO-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル； SO_3H ； SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $SO_2-NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル； $NH-SO_2-NH_2$ ； $NH-SO_2-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル； $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $CO-O-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NH(C_1-C_8)$ -アルキル、 $CO-N[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル、 (C_2-C_8) -アルケニル、 (C_2-C_8) -アルキニル、（ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく；または、1個の水素は、OH、 $OC(O)CH_3$ 、 $O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、 $NH-CO-CH_3$ 、もしくは $N(COOCH_2Ph)_2$ で置換されていてよい）；フェニル、1-または2-ナフチル、

20

5-テトラゾリル、1- $[(C_1-C_6)-アルキル]-5$ -テトラゾリル、2- $[(C_1-C_6)-アルキル]-5$ -テトラゾリル；

30

1-イミダゾリル、

1-または4-[1,2,4]-トリアゾリル、

2-または3-チエニル、

2-または3-フリル、

2-、3-または4-ピリジル、

2-、4-または5-オキサゾリル、

3-、4-または5-イソオキサゾリル、

2-、4-または5-チアゾリル、

3-、4-または5-イソチアゾリル

（ここで、アリール基または複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) -アルキル、 CF_3 、 $O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ -アルキル、 NH_2 、 $NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -アルキル； $COOH$ 、 $CO-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $CO-NH_2$ で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

40

Xは、S、SO、 SO_2 であり；

Yは、 $(CH_2)_p$ （ここでpは0、1、2または3であってよい）であり；

R5は、 CF_3 、 (C_1-C_{18}) -アルキル； (C_3-C_4) -および C_6-C_8 -シクロアルキル、（ここでアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

$(CH_2)_r-COR16$ （ここでr=1～6であり、そしてR16はOH、 $O-(C_1-C_6)$ -アルキルまたは NH_2 であってよい）；

50

$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHR}_{13})-\text{COR}_8$ (ここで R_{13} は H または $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルであってよく、そして、 R_8 は OH 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキルまたは NH_2 であってよい) ;

フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ビフェニルまたは複素環式基、(ここでこれら環または環系は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル、 $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル、 $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル] $_2$ 、 $\text{N}[(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル] $_2$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル; SO_3H ; SO_2-NH_2 、 $\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル; $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル; $\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 COOH 、 $\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキル、 $\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル] $_2$; (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) であり;

R_6 は、 F 、 Cl 、 Br 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -アルキル、(ここで、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) であり;

R_7 は、 H ;

である請求項1に記載の式Iの化合物、およびその生理学的に許容される塩。

【請求項3】

式Iにおいて、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は互いに独立して、

H 、 F 、 Cl 、 Br 、 (C_1-C_8) -アルキル、(ここで、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) ;

フェニル(ここで、フェニルは、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 (C_1-C_8) -アルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) であり;

X は、 S 、 SO_2 であり;

Y は、 $(\text{CH}_2)_p$ (ここで p は0または1であってよい) であり;

R_5 は、 CF_3 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_4$ および $\text{C}_6-\text{C}_8)$ -シクロアルキル、(ここでアルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) ;

フェニル(ここで、フェニルは、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -アルキル、 (C_1-C_8) -アルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) であり;

R_6 は、 F 、 Cl 、 Br 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -アルキル(ここで、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) であり;

R_7 は、 H ;

である請求項1または2に記載の式Iの化合物、およびその生理学的に許容される塩。

【請求項4】

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物の1種またはそれ以上を含む医薬。

【請求項5】

請求項1~3のいずれか1項に記載の1種またはそれ以上の化合物、および1種またはそれ以上の、哺乳類の減量のための活性化合物を含む医薬。

【請求項6】

哺乳類の減量用医薬として使用するための、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

10

20

30

40

50

肥満症の予防用または治療用医薬として使用するための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

II型糖尿病の予防用または治療用医薬として使用するための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

肥満症の予防用または治療用医薬として使用するための、哺乳類の減量に適する少なくとも一つの更なる活性化合物との組合せにおける、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

II型糖尿病の予防用または治療用医薬として使用するための、哺乳類の減量に適する少なくとも一つの更なる活性化合物との組合せにおける、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

活性化合物を、製薬的に許容できる担体と混合し、該混合物を投与に適当な形態にすることを特徴とする、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の 1 種またはそれ以上を含む医薬の製造方法。

【請求項 12】

哺乳類の減量用医薬を製造するための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

肥満症の予防用または治療用医薬を製造するための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

II型糖尿病の予防用または治療用医薬を製造するための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C2-ジ置換インダン-1-オール系化合物およびその誘導体、並びにまたその生理学的に許容される塩および生理学的に機能性の誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

WO98/55439は、炎症の治療のためのインダン-1-オール誘導体を開示している。

WO97/20806は、抗炎症作用を有する、2-シクロペンタンスルファニル-、-スルフィニル-、および-スルホニル-置換インダン-1-オール誘導体を開示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

哺乳類において体重の減少を引き起こす、そして、肥満症の予防および治療に好適な化合物を提供することを、本発明の目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0004】

従って、本発明は式 I ；

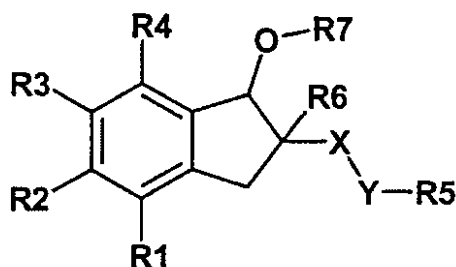
【化 1】

10

20

30

40



I

10

[式中、

A)

R1、R2、R3、R4は互いに独立して、

H、F、Cl、Br、I、CN； N_3 、 NO_2 、OH、 $O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $O(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $O-CH_2$ -フェニル、 O -フェニル、 $O-CO-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $O-CO-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_8)$ -アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $N[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 $N[(C_3-C_8)$ -シクロアルキル] $_2$ 、 $NH-CO(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-CO(C_3-C_8)$ -シクロアルキル； SO_3H 、 SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $SO_2-NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $NH-SO_2-NH_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル、 $CO-O-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NH(C_1-C_8)$ -アルキル、 $CO-N[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル、 (C_2-C_8) -アルケニル、 (C_2-C_8) -アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく；または、1個の水素は、OH、 $OC(O)CH_3$ 、 $O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、 $NH-CO-CH_3$ 、もしくは $N(COOCH_2Ph)_2$ で置換されていてよい)；

20

30

フェニル、1-もしくは2-ナフチル、

5-テトラゾリル、1- $[(C_1-C_6)$ -アルキル]-5-テトラゾリル、2- $[(C_1-C_6)$ -アルキル]-5-テトラゾリル、

1-イミダゾリル、

1-、または4-[1,2,4]-トリアゾリル、

2-、または、3-チエニル、

2-または3-フリル、

2-、3-、または、4-ピリジル、

2-、4-、または、5-オキサゾリル、

3-、4-、または、5-イソオキサゾリル、

2-、4-、または、5-チアゾリル、

3-、4-、または、5-イソチアゾリル、

40

(ここで、アリール基または複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) -アルキル、 CF_3 、 $O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ -アルキル、 NH_2 、 $NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $COOH$ 、 $CO-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $CO-NH_2$ で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり；

【0005】

Xは、S、SO、 SO_2 であり；

Yは、 $(CH_2)_p$ (ここでpは0、1、2または3であってよい)であり；

R5は、 CF_3 、 (C_1-C_{18}) -アルキル、 $(C_3-C_4$ および $C_6-C_8)$ -シクロアルキ

50

ル（ここでアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；
 $(\text{CH}_2)_r - \text{COR}16$ （ここで $r = 1 \sim 6$ であり、そして $R16$ は OH 、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルまたは NH_2 であってよい）；

$\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NHR}13) - \text{COR}8$ （ここで $R13$ は H または $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルであってよく、そして、 $R8$ は OH 、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルまたは NH_2 であってよい）；

フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ビフェニルまたは複素環式基、（ここで、これら環または環系は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{O}(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 NH_2 、 $\text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{NH} - (\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 $\text{N}[(\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}]_2$ 、 $\text{N}[(\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}]_2$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - (\text{C}_2 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{NH} - \text{CO} - (\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル； SO_3H 、 $\text{SO}_2 - \text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{SO}_2 - \text{NH} - (\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル； $\text{NH} - \text{SO}_2 - \text{NH}_2$ 、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - (\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 COOH 、 $\text{CO} - \text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 $\text{CO} - \text{NH}_2$ 、 $\text{CO} - \text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{CO} - \text{N}[(\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}]_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

10

20

【0006】

$R6$ は、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ - アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、（ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

$(\text{CH}_2)_s - \text{CH}(\text{NHR}9) - \text{COR}10$ （ここで、 $s = 1 \sim 6$ であり、そして $R9$ は H または $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルであってよく、そして $R10$ は OH 、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルまたは NH_2 であってよい）；

$(\text{CH}_2)_u$ - アリールまたは $(\text{CH}_2)_u$ - ヘテロアリール、（ここで、 $u = 0 \sim 6$ であり、そしてアリールはフェニル、1-もしくは2-ナフチル、またはビフェニルであってよく、そして、アリールまたはヘテロアリール環は、非置換であるか、または、例えば F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキルのような置換基で、少なくとも1回、そして2回まで置換されていてよく、ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

30

$\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、

NH_2 、 $\text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{NH} - \text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、

SO_3H 、 $\text{SO}_2 - \text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、

$\text{NH} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、

$\text{O} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、

COOH 、 $\text{CO} - \text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、

$\text{CO} - \text{NH}_2$ 、

$(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル（ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

40

$R7$ は、 H である；

または、

【0007】

B)

$R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 、 $R4$ は互いに独立して、

H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN ； N_3 、 NO_2 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{O}(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 $\text{O} - \text{CH}_2$ - フェニル、 O - フェニル、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_3 - \text{C}_8)$ - シクロアルキル、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ - アルキル

50

、 $S(O)_{0-2}(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $NH-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $N[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 $N[(C_3-C_8)-シクロアルキル]_2$ 、 $NH-CO(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $NH-CO(C_3-C_8)-シクロアルキル$ ； SO_3H 、 SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $SO_2-NH-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 $NH-SO_2-NH_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-CO-O(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $COOH$ 、 $CO-O(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $CO-O-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NH(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $CO-N[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 $(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 $(C_2-C_8)-アルケニル$ 、 $(C_2-C_8)-アルキニル$ 、（ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく；または、1個の水素は、 OH 、 $OC(O)CH_3$ 、 $O-CH_2-Ph$ 、 NH_2 、 $NH-CO-CH_3$ 、もしくは $N(COOCH_2Ph)_2$ で置換されていてよい）；

10

フェニル、1-もしくは2-ナフチル、

5-テトラゾリル、1- $[(C_1-C_6)-アルキル]-5$ -テトラゾリル、2- $[(C_1-C_6)-アルキル]-5$ -テトラゾリル、

1-イミダゾリル、

1-、または4-[1,2,4]-トリアゾリル、

2-、または、3-チエニル、

2-または3-フリル、

20

2-、3-、または、4-ピリジル、

2-、4-、または、5-オキサゾリル、

3-、4-、または、5-イソオキサゾリル、

2-、4-、または、5-チアゾリル、

3-、4-、または、5-イソチアゾリル、

（ここで、アリール基または複素環は、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 $(C_1-C_4)-アルキル$ 、 CF_3 、 $O-(C_1-C_4)-アルキル$ 、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_6)-アルキル$ 、 NH_2 、 $NH-SO_2-(C_1-C_4)-アルキル$ 、 $COOH$ 、 $CO-O-(C_1-C_4)-アルキル$ 、 $CO-NH_2$ で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

30

【0008】

X は、 S 、 SO 、 SO_2 であり；

Y は、 $(CH_2)_p$ （ここで p は0、1、2または3であってよい）であり；

R_5 は、 CF_3 ； $(C_1-C_{18})-アルキル$ ； $(C_3-C_4)-シクロアルキル$ 、 $(C_6-C_8)-シクロアルキル$ 、（ここでアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

$(CH_2)_r-COR_{16}$ （ここで $r=1\sim6$ であり、そして R_{16} は OH 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ または NH_2 であってよい）；

$CH_2-CH(NHR_{13})-COR_8$ （ここで R_{13} は H または $C(O)-(C_1-C_4)-アルキル$ であってよく、そして、 R_8 は OH 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ または NH_2 であってよい）；

40

フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ビフェニルまたは複素環式基、（ここで、これら環または環系は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 $O(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $O(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 $O-CO-(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $O-CO-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 $S(O)_{0-2}(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $S(O)_{0-2}(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $NH-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、 $N[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 $N[(C_3-C_8)-シクロアルキル]_2$ 、 $NH-CO-(C_2-C_8)-アルキル$ 、 $NH-CO-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ ； SO_3H ； SO_2-NH_2 、 $SO_2-NH-(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $SO_2-NH-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ ； $NH-SO_2-NH_2$ ； $NH-SO_2-(C_1-C_8)-アルキル$ 、 $NH-$

50

$\text{SO}_2 - (\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$; $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$, $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$, COOH , $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$, $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$, $\text{CO} - \text{NH}_2$, $\text{CO} - \text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$, $\text{CO} - \text{N} [(\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}]_2$; $(\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$, $(\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$ で 2 回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の 1 ～ 7 個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) であり;

【0009】

R 6 は、F、Cl、Br、CN、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{18}) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$ 、(ここで、アルキル基の 1 ～ 7 個の水素原子はフッ素で置換されていてよい); $(\text{CH}_2)_t - \text{COR} 8$ (ここで、 $t = 0 \sim 6$ であり、そして R 8 は OH、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル}$ または NH_2 であってよい);

$(\text{CH}_2)_s - \text{CH}(\text{NHR} 9) - \text{COR} 10$ (ここで、 $s = 1 \sim 6$ であり、そして R 9 は H または $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル}$ であってよく、そして R 10 は OH、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル}$ または NH_2 であってよい);

$(\text{CH}_2)_u - \text{アリール}$ または $(\text{CH}_2)_u - \text{ヘテロアリール}$ 、(ここで、 $u = 0 \sim 6$ であり、そしてアリールはフェニル、1-もしくは 2-ナフチル、またはビフェニルであってよく、そして、アリールまたはヘテロアリール環は、非置換であるか、または、例えば F、Cl、Br、I、CN、OH、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ のような置換基で、少なくとも 1 回、そして 2 回まで置換されていてよく、ここで、アルキル基の 1 ～ 7 個の水素原子はフッ素で置換されていてよい);

$\text{S}(\text{O})_{0-2} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $\text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 SO_3H 、 $\text{SO}_2 - \text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 COOH 、 $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、(ここで、アルキル基の 1 ～ 7 個の水素原子はフッ素で置換されていてよい) であり;

【0010】

R 7 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{12}) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$ 、(ここで、アルキル基の 1 ～ 7 個の水素原子はフッ素で置換されていてよい);

$\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{フェニル}$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}(\text{NHR} 12) - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、フェニル、1-もしくは 2-ナフチル、ビフェニル、2-、3-もしくは 4-ピリジル、(ここで、アリールまたはヘテロアリール基は、F、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 CF_3 、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2} - (\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 COOH 、 $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}_2$ で 2 回まで置換されていてよい);

$(\text{CH}_2) - \text{R} 10$;

$(\text{CH}_2)_s - \text{R} 11$ (ここで $s = 2$ または 3 である) であり;

【0011】

R 10 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{12}) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$ (ここで、アルキル基の 1 ～ 7 個の水素原子はフッ素で置換されていてよい);

COOH 、 CONH_2 、 $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_3 - \text{C}_8) - \text{シクロアルキル}$; フェニル、1-もしくは 2-ナフチル、ビフェニル、2-、3-もしくは 4-ピリジル、2-もしくは 3-フリル、または 2-もしくは 3-チエニル (ここで、アリールまたはヘテロアリール基は、F、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 CF_3 、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2} - (\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_8) - \text{アルキル}$ 、 COOH 、 $\text{CO} - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}_2$ で

10

20

30

40

50

2回まで置換されていてよい)であり;

【0012】

R11は、 (C_1-C_{12}) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル(ここで、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい);

COOH、CONH₂、CO-O (C_1-C_6) -アルキル、CO-O (C_3-C_8) -シクロアルキル; フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ビフェニル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、または1-イミダゾリル、(ここで、アリールまたはヘテロアリール基は、F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) -アルキル、CF₃、O- (C_1-C_4) -アルキル、S(O)₀₋₂ (C_1-C_6) -アルキル、NH₂、NH-SO₂- (C_1-C_4) -アルキル、O-CH₂-COOH、O-CH₂-CO-O (C_1-C_8) -アルキル、COOH、CO-O- (C_1-C_4) -アルキル、CO-NH₂で2回まで置換されていてよい)であり;

R12は、H、C(O)- (C_1-C_6) -アルキルである]

の化合物、およびその生理学的に許容される塩である。

【0013】

好ましい化合物は、式Iにおいて、

R1、R2、R3、R4は互いに独立して、

H、F、Cl、Br、CN; N₃、NO₂、OH、O (C_1-C_8) -アルキル、O (C_3-C_8) -シクロアルキル、O-CH₂-フェニル、O-フェニル、O-CO- (C_1-C_8) -アルキル、O-CO- (C_3-C_8) -シクロアルキル、S(O)₀₋₂ (C_1-C_8) -アルキル、S(O)₀₋₂ (C_3-C_8) -シクロアルキル、NH₂、NH- (C_1-C_8) -アルキル、NH- (C_3-C_8) -シクロアルキル、N[(C_1-C_8) -アルキル]₂、N[(C_3-C_8) -シクロアルキル]₂、NH-CO- (C_1-C_8) -アルキル、NH-CO- (C_3-C_8) -シクロアルキル; SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂-NH- (C_1-C_8) -アルキル、SO₂-NH- (C_3-C_8) -シクロアルキル、NH-SO₂-NH₂、NH-SO₂- (C_1-C_8) -アルキル、NH-SO₂- (C_3-C_8) -シクロアルキル、O-CH₂-COOH、O-CH₂-CO-O (C_1-C_8) -アルキル、COOH、CO-O (C_1-C_8) -アルキル、CO-O- (C_3-C_8) -シクロアルキル、CO-NH₂、CO-NH (C_1-C_8) -アルキル、CO-N[(C_1-C_8) -アルキル]₂、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル、 (C_2-C_8) -アルケニル、 (C_2-C_8) -アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく; または、1個の水素は、OH、OC(O)CH₃、O-CH₂-Ph、NH₂、NH-CO-CH₃、もしくはN(COOCH₂Ph)₂で置換されていてよい);

フェニル、1-または2-ナフチル、

5-テトラゾリル、1-[(C_1-C_6) -アルキル]-5-テトラゾリル、2-[(C_1-C_6) -アルキル]-5-テトラゾリル、

1-イミダゾリル、

1-または4-[1,2,4]-トリアゾリル、

2-または3-チエニル、

2-または3-フリル、

2-、3-または4-ピリジル、

2-、4-または5-オキサゾリル、

3-、4-または5-イソオキサゾリル、

2-、4-または5-チアゾリル、

3-、4-または5-イソチアゾリル

(ここで、アリール基または複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) -アルキル、CF₃、O- (C_1-C_4) -アルキル、S(O)₀₋₂ (C_1-C_6) -アルキル、NH₂、NH-SO₂- (C_1-C_4) -アルキル; COOH、CO-O- (C_1-C_4) -アルキル、CO-NH₂で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり;

10

20

30

40

50

【0014】

Xは、S、SO、SO₂であり；

Yは、(CH₂)_p（ここでpは0、1、2または3であってよい）であり；

R₅は、CF₃、(C₁-C₁₈)-アルキル；(C₃-C₄-およびC₆-C₈)-シクロアルキル、（ここでアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

(CH₂)_r-COR₁₆（ここでr=1～6であり、そしてR₁₆はOH、O-(C₁-C₆)-アルキルまたはNH₂であってよい）；

CH₂-CH(NHR₁₃)-COR₈（ここでR₁₃はHまたはC(O)-(C₁-C₄)-アルキルであってよく、そして、R₈はOH、O-(C₁-C₆)-アルキルまたはNH₂であってよい）；

10

フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ビフェニルまたは複素環式基、（ここでこれら環または環系は、F、Cl、Br、I、CN、OH、O(C₁-C₈)-アルキル、O(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-CO-(C₁-C₈)-アルキル、O-CO-(C₃-C₈)-シクロアルキル、S(O)₀₋₂(C₁-C₈)-アルキル、S(O)₀₋₂(C₃-C₈)-シクロアルキル、NH₂、NH-(C₁-C₈)-アルキル、NH-(C₃-C₈)-シクロアルキル、N[(C₁-C₈)-アルキル]₂、N[(C₃-C₈)-シクロアルキル]₂、NH-CO-(C₂-C₈)-アルキル、NH-CO-(C₃-C₈)-シクロアルキル；SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂-NH-(C₁-C₈)-アルキル、SO₂-NH-(C₃-C₈)-シクロアルキル；NH-SO₂-NH₂、NH-SO₂-(C₁-C₈)-アルキル、NH-SO₂-(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-CH₂-COOH、O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-アルキル、COOH、CO-O(C₁-C₈)-アルキル、CO-O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、CO-NH₂、CO-NH(C₁-C₈)-アルキル、CO-N[(C₁-C₈)-アルキル]₂、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

20

R₆は、F、Cl、Br、(C₁-C₁₈)-アルキル、（ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

R₇は、H；

である化合物、およびその生理学的に許容される塩である。

【0015】

30

特に好ましい化合物は、式Iにおいて、

R₁、R₂、R₃、R₄は互いに独立して、

H、F、Cl、Br、(C₁-C₈)-アルキル、（ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

フェニル（ここで、フェニルは、F、Cl、Br、OH、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

Xは、S、SO₂であり；

Yは、(CH₂)_p（ここでpは0または1であってよい）であり；

R₅は、CF₃、(C₁-C₁₈)-アルキル、(C₃-C₄およびC₆-C₈)-シクロアルキル、（ここでアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）；

40

フェニル（ここで、フェニルは、F、Cl、Br、OH、O(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

R₆は、F、Cl、Br、(C₁-C₁₈)-アルキル（ここで、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい）であり；

R₇は、H；

である化合物、およびその生理学的に許容される塩である。

【0016】

本発明は、ラセミ体、ラセミ混合物および純粋なエナンチオマーの形態の式Iの化合物、

50

並びにまたそのジアステレオマーおよびその混合物に関する。

【0017】

置換基 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9、R 10、R 11 および R 12 におけるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、直鎖状または分枝鎖状である。

【0018】

複素環または複素環式基とは、炭素に加えてまた、ヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を含む環系を意味するものとして理解される。この定義は、更に、複素環または複素環式基がベンゼン環と縮合している環系を含む。

【0019】

好ましい複素環または複素環式基は：

ヘテロアリール、例えば、

ベンズイミダゾリル、

1-[(C₁-C₆)-アルキル]ベンズイミダゾリル、

イミダゾリル、

2-または3-チエニル、

2-または3-フリル、

ベンズオキサゾリル、

ベンゾチアゾリル、

2-、3-または4-ピリジル、

ピリミジニル、

4-、5-または6-ピリダジン-2H-イル-3-オン、

4-、5-または6-ピリダジン-2-(C₁-C₈)-アルキル-2H-イル-3-オン

、

2-ベンジル-4-、-5-または-6-ピリダジン-2H-イル-3-オン、

3-または4-ピリダジニル、

2-、3-、4-または8-キノリニル、

1-、3-または4-イソキノリニル、

1-フタラジニル、

3-または4-シンノリニル、

2-または4-キナゾリニル、

2-ピラジニル、

2-キノキサリニル、

2-、4-または5-オキサゾリル、

3-、4-または5-イソオキサゾリル、

2-、4-または5-チアゾリル、

3-、4-または5-イソチアゾリル、

1-[(C₁-C₆)-アルキル]-2-、-4-または-5-イミダゾリル、

3-、4-または5-ピラゾリル、

1-[(C₁-C₆)-アルキル]-3-、-4-または-5-ピラゾリル、

1-または4-[1,2,4]-トリアゾリル、

4-または5-[1,2,3]-トリアゾリル、

1-[(C₁-C₆)-アルキル]-4-または-5-[1,2,3]-トリアゾリル、

3-、4-または7-インドリル、

N-[(C₁-C₆)-アルキル]-3-、-4-または-7-インドリル、

2-[(C₁-C₆)-アルキル]-3(2H)-インダゾリル、

1-[(C₁-C₆)-アルキル]-3(1H)-インダゾリル、

5-テトラゾリル、

1-[(C₁-C₆)-アルキル]-1H-テトラゾリル、

2-[(C₁-C₆)-アルキル]-2H-テトラゾリルである。

10

20

30

40

50

【0020】

薬学的に許容される塩は、出発化合物または基となる化合物と比較して水への溶解性が高いために、特に医学的用途に適している。該塩は、薬学的に許容されるアニオンまたはカチオンを有さなければならない。式 I の化合物の薬学的に許容される適当な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸のような無機酸の塩、並びにまた、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸、更に、L-アスコルビン酸、サリチル酸、1,2-ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン、および6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4(3H)-オン、2,2-ジオキシドのような有機酸の塩である。医薬目的に特に好ましいものは、塩素の塩の使用である。薬学的に許容される、適当な塩基の塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩およびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩およびカルシウム塩）である。

10

【0021】

薬学的に許容できないアニオンを有する塩も同様に、薬学的に許容される塩を製造するかまたは精製するための有用な中間体として、および／または、非治療用途（例えばインビトロ用途）における使用のために、本発明の範囲に含まれる。

【0022】

本願明細書において用いられる「生理学的に機能性の誘導体」という用語は、本発明の化合物の、任意の生理学的に許容される誘導体、例えば、哺乳類（例えばヒト）へ投与して、当該化合物またはその活性代謝産物を（直接または間接的に）形成することができる、例えばエステルに関するものである。

20

【0023】

生理学的に機能性の誘導体はまた、本発明の化合物のプロドラッグを含む。このようなプロドラッグは、生体内で本発明の化合物へと代謝され得る。これらのプロドラッグは、それ自体活性を有しても、有さなくてもよい。

【0024】

生理学的に機能性の誘導体は、更に、例えばグルクロニド、硫酸エステル、グリコシドおよびリポシドを含む。

30

【0025】

また、式 I の化合物は、様々な多形形態、例えばアモルファスおよび結晶多形形態として存在し得る。式 I の化合物の全ての多形形態は、本発明の範囲に含まれ、そして本発明のもう1つの態様である。

【0026】

「式 (I) の化合物」という全ての言及は、以下、上記の式 (I) の化合物／化合物群、並びにまた、その塩、溶媒和物および、本明細書で説明されるような生理学的に機能性の誘導体に関する。

【0027】

所望の生物学的作用を達成するために必要である式 (I) の化合物の量は、多くの因子、例えば選択される特定の化合物、意図された使用、投与のタイプおよび患者の臨床状態に依存する。一般に、日用量は、体重キログラムにつき1日当り0.3 mg ~ 100 mg（典型的には3 mg ~ 50 mg）の範囲、例えば3 ~ 10 mg / kg / 日である。静脈投与量は、例えば、0.3 mg ~ 1.0 mg / kg の範囲であることができ、キログラムにつき毎分10 ng ~ 100 ng の輸液として適当な方法で投与できる。これらの目的のための適当な輸液溶液は、ミリリットル当たり例えば0.1 ng ~ 10 mg、典型的には1 ng ~ 10 mg を含んでよい。個々の投与量は、例えば1 mg ~ 10 g の活性化合物を含んでよい。従って、注射用アンプルは、例えば1 mg ~ 100 mg を含むことができ、錠剤またはカプセル剤のような経口投与可能な個々の投与量の製剤は、例えば、1.0 ~ 1000 mg、典型的には10 ~ 600 mg を含むことができる。薬学的に許容される塩の場合、

40

50

上述された量は、塩が基づく遊離の塩基または酸の質量に関する。上述された症状の予防または治療のために使用する化合物は、式（I）の化合物それ自体であってよいが、好ましくは、許容される担体と共に医薬組成物の形態で存在する。該担体は、前記組成物の他成分と適合し、患者の健康に有害ではないという意味において、天然に許容されるものでなければならない。該担体は、固体または液体、またはその両方であってよく、そして、個々の投与量として、例えば0.05重量%～95重量%の活性化化合物を含む錠剤として、化合物と共に好ましく処方される。更に薬学的に活性な物質はまた、式（I）の化合物を更に含んで存在し得る。本発明の医薬組成物は、本質的に、成分を薬理学的に許容される担体および／または添加剤と混合することから成る、任意の既知の製薬方法に従って製造することができる。

10

【0028】

本発明の医薬組成物は、口、直腸、局所、経口（例えば舌下）および非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内または静脈内）での投与に適したものであるが、最も適当な投与方法は、個々の場合において、治療すべき症状の性質および重篤度、並びに各場合に使用される式（I）の化合物の性質に依存する。糖被覆製剤および糖被覆放出遅延製剤は、また本発明の範囲に含まれる。好ましいものは、耐酸性で腸溶性の製剤である。適当な腸溶性コーティング剤としては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、並びにメタクリル酸およびメタクリル酸メチルの陰イオンポリマーが挙げられる。

【0029】

経口投与に適当な医薬化合物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、トローチ剤または錠剤として、独立単位で存在し得、各場合において；粉末または顆粒として；水溶液または非水溶液中の溶液または懸濁液として；または、水中油型もしくは油中水型エマルジョンとして；特定量の式（I）の化合物を含む。既に言及されるように、前記組成物は、活性化化合物と担体（1種またはそれ以上の追加的な成分を含み得る）を接触させる工程を含む任意の適当な製薬方法によって製造できる。一般に、該組成物は、活性化化合物を液体および／または微細に分散した固体担体と均一に、および均質に混合すること、次いで必要ならば生成物を成形することにより製造される。従って、例えば錠剤は、化合物の粉末または顆粒を、必要に応じて、1種またはそれ以上の追加的な成分と共に、加圧または成形することにより製造され得る。加圧錠剤（pressed tablet）は、自由流動性（例えば粉末または顆粒）の化合物を、必要に応じて、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤および／または1種またはそれ以上の界面活性／分散剤と共に、適当な機械において混合し、錠剤化することにより製造できる。型押し錠剤（shaped tablet）は、適当な機械で不活性液状希釈剤で湿らせた粉末状化合物を成形することにより製造できる。

20

30

【0030】

経口（舌下）投与に適当な医薬組成物は、矯味矯臭剤（通常スクロースおよびアラビアガムまたはトラガカンタ）と共に式（I）の化合物を含むトローチ剤、並びにゼラチンおよびグリセロール、またはスクロースおよびアラビアガムのような不活性基材中に該化合物を含むパステル剤が挙げられる。

40

【0031】

非経口投与に適当な医薬組成物は、好ましくは、対象となる受容者の血液と望ましくは等張である、式（I）の化合物の滅菌水溶液製剤から成る。これらの製剤は好ましくは静脈内投与されるが、それらはまた、注射として皮下に、筋肉内に、または皮内に投与してもよい。前記製剤は、化合物と水を混合し、得られた溶液を滅菌し、血液と等張にすることによって好ましく製造できる。本発明の注射可能な組成物は、一般に0.1～5重量%の活性化化合物を含む。

【0032】

直腸投与に適当な医薬組成物は、好ましくは個々の投与量の坐剤として存在する。これらは、式（I）の化合物と、1種またはそれ以上の慣習的な固体担体、例えばカカオ脂とを

50

混合し、得られた混合物を成形することによって製造できる。

【 0 0 3 3 】

皮膚への局所使用に適当な医薬組成物は、好ましくは軟膏、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、噴霧剤、エアロゾル剤または油剤として存在する。用いることができる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質の２種またはそれ以上の組み合わせである。一般に、活性化合物は、組成物の重量で、 $0.1 \sim 15\%$ 、例えば $0.5 \sim 2\%$ の濃度で存在する。

【 0 0 3 4 】

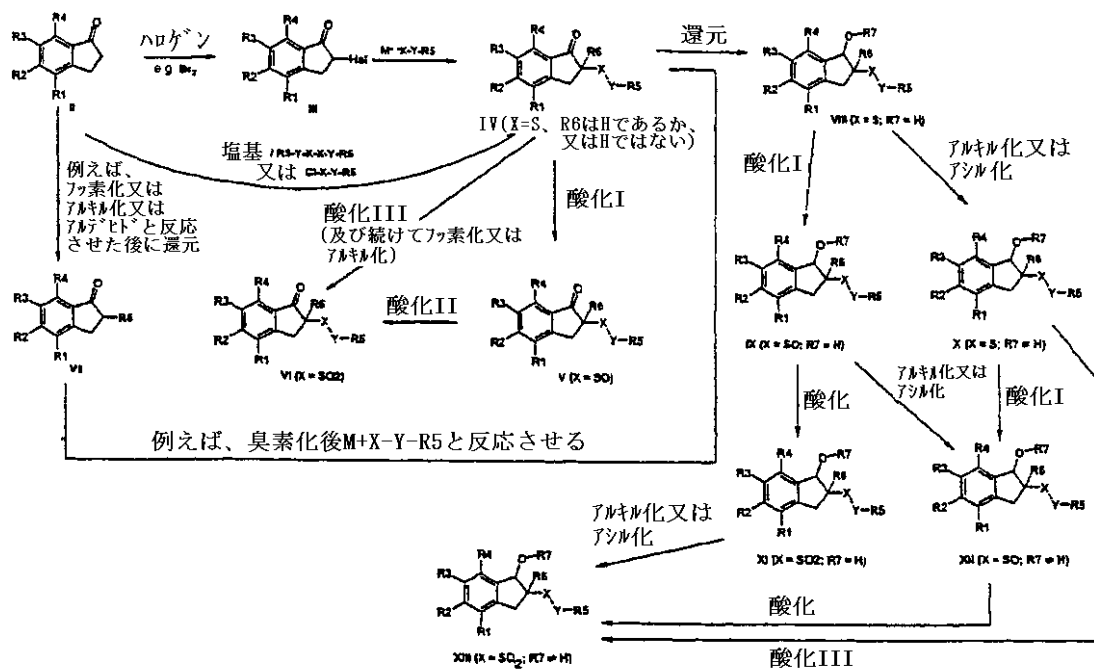
経皮投与もまた可能である。経皮投与に適当な医薬組成物は、患者の表皮と、長期間密接に接触するのに適する個々のパッチとして存在できる。このようなパッチは好ましくは、場合により緩衝水溶液中の、粘着剤中に溶解および／または分散した、またはポリマー中に分散した、活性化合物を含む。適当な活性化合物濃度は、約1%～35%、好ましくは約3%～15%である。特に、例えばPharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されるような、エレクトロトランスポート法またはイオン泳動法による活性化合物の放出が可能である。

【 0 0 3 5 】

本発明は、更に、以下の反応スキームに従う手順により、式 I の化合物を製造することを含む、式 I の化合物の製造方法を提供する。

【 0 0 3 6 】

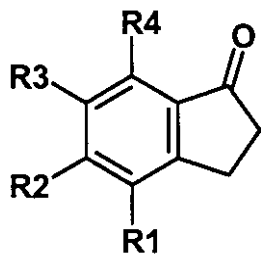
【化 2】



【 0 0 3 7 】

このために、式 II

【化 3】



式 II

〔式中、R 1、R 2、R 3 および R 4 は上記で定義したとおりである〕の化合物は、ハロゲン（例えば臭素または塩素）によって、式 III の化合物に変換される。更に式 III の化合物は、式 H-X-Y-R 5〔式中、X は硫黄であり、そして Y および R 5 は上記で定義したとおりである〕のチオールの金属塩によって、式 IV〔式中、X = S であり、そして R 6 = H である〕の化合物に変換される。該金属塩は、このようなものとして用いることができるが、またこれらは、チオールおよび塩基（例えば水酸化ナトリウム水溶液）から、溶液中で、反応の場所で生成させることができる。

【0038】

他方で、式 IV〔式中、X = S であり、そして R 6 = H である〕の化合物は、式 II の化合物を、例えばテトラヒドロフラン中で、例えばリチウムジイソプロピルアミドのような塩基と、そして、式 R 5-Y-X-X-Y-R 5〔式中、R 5 および Y は、上記で定義したとおりであり、X = S である〕のジスルフィドと反応させることにより得ることができ、また別法として、ジスルフィドの代わりに、式 Cl-X-Y-R 5〔式中、X = S であり、Y および R 5 は上記で定義したとおりである〕の塩化スルフェニルを用いることも可能である（例えば、D. Seebach ら；Chem. Ber. 109, 1601-1616 (1976) 参照）。

【0039】

式 IV〔式中、X = S であり、そして R 6 は水素ではない〕は、例えば、以下のようにして得ることができる： 式 II の化合物を、例えば、フッ素化、アルキル化またはアルデヒド縮合後、還元することにより、式 VII の化合物を得、これを、例えば式 M⁺-X-Y-R 5〔式中、X = S であり、そして Y および R 5 は上記で定義されたとおりである〕の化合物を用いて臭素化後に、部分的に式 IV〔式中、X = S であり、そして R 6 は水素ではない〕の化合物に変換することができる。

【0040】

式 V〔式中、X = SO であり、そして、R 6 は水素ではない〕の化合物は、例えば、1 当量のペルオキシトリフルオロ酢酸を使用して、X = S である式 IV の化合物を選択的に酸化することにより製造できる (C. G. Venier ら；J. Org. Chem. 47, 3773 (1982))。また、スルフィドからのスルホキシドの製造は、二酸化マンガンまたはクロム酸を使用しても行うことができる (D. Edwards ら；J. Chem. Soc. 1954, 3272)。またこの酸化反応には、無水酢酸中の過酸化水素が適している (A. V. Sviridova ら；J. Org. Chem (Russ), English Transl.; 7, 2577 (1971))。

【0041】

式 VI〔式中、X = SO₂ であり、そして R 6 は水素ではない〕の化合物は、例えば、2 KHSO₅ x KHSO₄ x K₂SO₄（オキソン（Oxone））を使用する酸化により、式 IV〔式中、X = S であり、そして R 6 は水素ではない〕の化合物、または式 V〔式中、X = SO であり、そして R 6 は水素ではない〕の化合物のどちらかから、得ることができる（例えば、M. Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, American Chemical Society, Washington, DC, 1990 参照）。

【0042】

式 V、VI または VII〔式中、X = S、SO、SO₂ であり、R 6 は水素ではなく（例えばフェニルであり）、そして Y は結合であり、R 5 は上記で定義されたとおりである〕の化合物はまた、式 V〔式中、X = S であり、R 6 = H であり、Y は結合であり、R 5 = フェニ

ルである]の化合物を、例えばジフェニルヨードニウムクロリドと反応させることにより得ることもできる。得られた化合物を、相当する $X = SO$ または SO_2 である化合物に段階的に変換することができ、またはそれらを亜鉛/酢酸で続けて脱硫し、次いで上記のスキームに従う更なる反応に利用することができる。

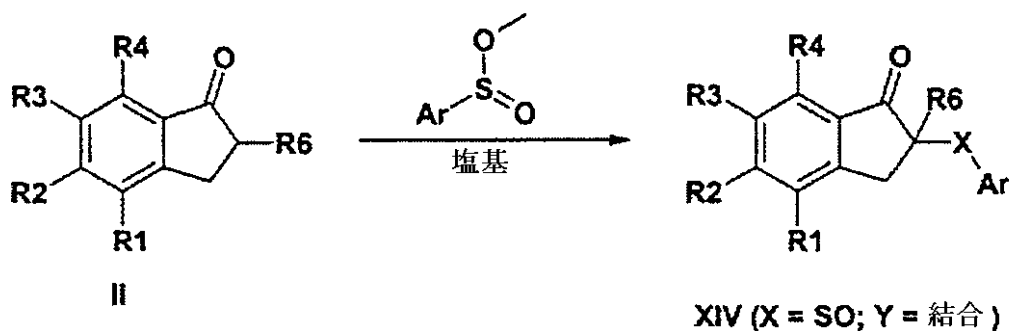
【0043】

式XIVおよびXV[式中、 $X = SO$ または SO_2 であり、 $R_6 = H$ であり、 $Y = 結合 (= (CH_2)_m)$ 、において $m = 0$ の場合)である]の化合物はまた、別法として、以下のスキームに従い製造することができる(アリールスルホキシド(H. J. Monteiroら; Tetrahedron Letters 11, 921-924 (1975))および、アリールスルホン(A. K. Maitiら; Tetrahedron 50, 10483-10490 (1994))の製造のために示される)：

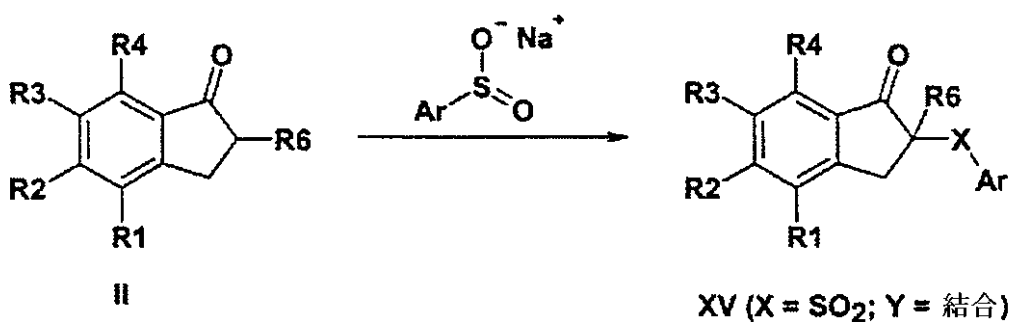
10

【0044】

【化4】



20



30

【0045】

式VI[式中、 $X = SO_2$ であり、 R_6 は水素ではなく、 Y および R_5 は上記で定義されたとおりである]の化合物はまた、式VI[式中、 $X = SO_2$ であり、 $R_6 = H$ であり、 Y および R_5 は上記で定義されたとおりである]の化合物を、例えばフッ素化またはアルキル化に付すことにより得ることができる。

【0046】

式VIII[式中、 $X = S$ であり、そして R_6 はHであるか、またはHではない]の化合物は、式IV[式中、 $X = S$ であり、そして R_6 はHであるか、またはHではない]の化合物を還元することにより得られる。式VIIIの化合物の酸化により、式IXまたはXI[式中、 $X = SO$ または SO_2 である]の化合物が得られる。式XI[式中、 $X = SO_2$ であり、そして $R_7 = H$ である]の化合物のアルキル化またはアシル化により、式XIII[式中、 $X = SO_2$ であり、そして R_7 はHではない]の化合物が得られる。式X[式中、 $X = S$ であり、 R_7 はHではない]の化合物は、式VIII[式中、 $X = S$ であり、 $R_7 = H$ である]の化合物のアルキル化またはアシル化により製造することができる。式XII[式中、 $X = SO$ であり、 R_7 はHではない]の化合物は、式Xの化合物の酸化によって、または式IXの化合物のアルキル化もしくはアシル化によって製造することができる。

40

【0047】

塩を形成するのに適当な無機酸は、例えば：塩酸および臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、並びにまた、硫酸、リン酸およびアミドスルホン酸である。

50

【0048】

塩形成のために適当な有機酸として挙げられるものには、例えば：ギ酸、酢酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、L-アスコルビン酸、サリチル酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、1,2-ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン、6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4(3H)-オン、2,2-ジオキシドである。

【0049】

以下で示す実施例は、本発明を説明するためのものであって、これを制限するものではない。測定した融点または分解点(m.p.)は、補正されておらず、一般に加熱速度に依存する。 10

【0050】

以下の表において示される保持時間は、以下の測定方法によるものである：

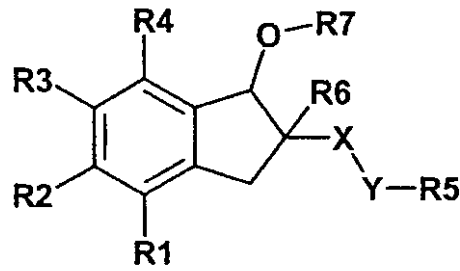
方法A： カラム： Merck、LiChroCart 55-2、PuroSpher STAR、RP 18 e； 254 nmで測定； 勾配： 溶媒A アセトニトリル／水 90：10+0.5%ギ酸； 溶媒B アセトニトリル／水 10：90+0.5%ギ酸； 流速： 0.750 ml／分； 時間(分)／溶媒B(%)： 0.00/95.0、0.50/95.0、1.75/5.0、4.25/5.0、4.50/95.0、5.00/95.0； 温度： 40℃：

方法B： カラム： YMC J'sphere, 33×2、ODS H 80 4 μ； 254 nmで測定； 勾配： 溶媒A アセトニトリル+0.5%ギ酸； 溶媒B 水+0.5%ギ酸； 流速： 1.0 20 0 ml／分； 時間(分)／溶媒B(%)： 0.00/90.0, 2.50/5.0, 3.30/5.0, 3.35/90.0； 温度： 30℃：

【0051】

【表1】

表 1 : 実施例



式 I

実施例	R1	R2	R3	R4	X	Y	R5	R6	R7	m.p.[°C]
1	H	Cl	H	H	SO ₂	-	CH ₃	F	H	101
										保持時間(分) (方法 A または B)
2	H	CF ₃	H	H	SO ₂	-	CH ₃	F	H	2.041 (B)
3	H	H	H	H	S	-	C ₆ H ₄ -4-Cl	F	H	2.594 (B)
4	H	H	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	H	SO ₂	-	CH ₃	F	H	2.438 (B)
5	Br	H	H	H	SO ₂	-	CH ₃	F	H	1.934 (B)

【0052】

式 I の化合物は、脂質代謝上の有益な作用によって特徴づけられ、そしてこれらは、哺乳類における減量に、減量後の減少した体重の維持に、そして食欲抑制剤として特に適している。該化合物は、その低い毒性およびその副作用がほとんど無いことによって特徴づけられる。該化合物は、単独で用いても、他の減量活性化合物または食欲抑制活性化合物と組み合わせて用いてもよい。更に、この種の食欲抑制活性化合物は、例えば、R o t e L i s t e の第 1 章、減量剤／食欲抑制剤に記載されており、また、生物のエネルギー代謝回転を増加させ、これにより体重の減少を導くような活性化合物、または生物の全体的な代謝を促して、カロリー摂取の増加が該生物の脂肪組織の肥大を引き起こさないようにする、そして通常のカロリー摂取が脂肪組織の減少につながるようにする活性化合物も含まれる。該化合物は、超過体重の問題または肥満症の予防および、特に、治療に適している。更に、該化合物は、II型糖尿病、動脈硬化の予防および、特に、治療に適しており、そして、脂質代謝の標準化および高血圧の治療に適している。

【0053】

本発明の更なる態様において、式 I の化合物は、例えば、抗糖尿病薬、抗脂肪剤、血圧降下性活性化合物、脂質減少剤、および糖尿病によって生じる、または糖尿病に関連する合併症の治療および／または予防のための活性化合物から成る群より選択され得る、薬理的に活性な物質の 1 種またはそれ以上と更に組み合わせて投与することができる。

【0054】

適当な抗糖尿病薬は、インシュリン、アミリン、GLP-1 および GLP-2 誘導体、例えば、Novo Nordisk A/S により、WO 98/08871 で開示された誘導体、並びにまた、経口血糖降下性活性化合物が挙げられる。

【0055】

該経口血糖降下性活性化合物は、好ましくはスルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネル開口薬（例えば、WO 97/26265およびWO 99/03861においてNovo Nordisk A/Sにより開示されたもの）、インシュリン増感剤、インシュリン受容体キナーゼの活性化剤、糖新生および／またはグリコーゲン分解の刺激に關与する肝酵素の阻害剤（例えば、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤）、グルコース取り込みおよびグルコース排出のモジュレーター、抗高脂血活性化合物および抗脂血活性化合物のような脂質代謝調整化合物（例えば、HMG Co A-レダクターゼ阻害剤）、コレステロール輸送／コレステロール取り込みの阻害剤、胆汁酸再吸収阻害剤またはミクロソームのトリグリセリド輸送タンパク質（MTP）の阻害剤、食物取り込みを減少させる化合物、PPARおよびPXRアゴニスト、並びにベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物を含む。

10

【0056】

本発明の1つの態様において、本発明の化合物はインシュリンと組み合わせて投与される。

他の態様において、本発明の化合物は、スルホニル尿素、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリメミリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド（glisoxepide）、グリボルヌリド（glibornuride）またはグリクラジドと組み合わせて投与される。

他の態様において、本発明の化合物は、ビグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与される。

20

他の態様において、本発明の化合物は、メグリチニド、例えばレパグリニドと組み合わせて投与される。

【0057】

更に他の態様において、本発明の化合物は、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、またはDr. Reddy's Research FoundationによりWO 97/41097に開示される化合物、特に5-[[4-[(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ)フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0058】

更に他の態様において、本発明の化合物は、例えば、WO 01/12176において開示されるようなモノアミンオキシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。特に、この目的に適当なものは、[3(S),3a(S)]-3-メトキシメチル-7-[4,4,4-トリフルオロプロトキシ]-3,3a,4,5-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]キノリン-1-オン、(R)-5-(メトキシメチル)-3-[6-(4,4,4-トリフルオロプロトキシ)ベンゾフラン-3-イル]オキサゾリジン-2-オン、または(R)-5-(メトキシメチル)-3-[6-シクロプロピルメトキシベンゾフラン-3-イル]オキサゾリジン-2-オンである。

30

【0059】

他の態様において、本発明の化合物は、α-グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトールまたはアカルボースと組み合わせて投与される。

40

【0060】

更に他の態様において、本化合物は、hCNTF（ヒト毛様体神経栄養因子）またはその誘導体、例えば、Lambertら、PNAS 98, 4652-4657で開示されるような、CNTF_{AX15}または改変CNTF_{AX15}と組み合わせて投与される。

【0061】

他の態様において、本発明の化合物は、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジドまたはレパグリニドと組み合わせて投与される。

【0062】

50

更に他の態様において、本発明の化合物は、抗高脂血活性化合物または抗脂血活性化合物、例えば、コレステラミン、コレステポール、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、プロブコール、エゼチミベまたはデキストロチロキシシンと組み合わせて投与される。

【0063】

他の態様において、本発明の化合物は、1より多くの上述した化合物と組み合わせて、例えば、スルホニル尿素とメトホルミン、スルホニル尿素とアカルボース、レパグリニドとメトホルミン、インシュリンとスルホニル尿素、インシュリンとメトホルミン、インシュリンとトログリタゾン、インシュリンとロバスタチン等、と組み合わせて投与される。

10

【0064】

更に、本発明の化合物を1種またはそれ以上の抗脂肪剤または食欲抑制活性化合物と組み合わせて投与してもよい。

【0065】

このような活性化合物は、CARTアゴニスト、NPYアンタゴニスト、メラノコルチン3もしくは4(MC3もしくはMC4)アゴニスト、メラニン凝集ホルモン(MCH)アンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、H3アゴニスト、TNFアゴニスト、CRFアゴニスト、CRF-BPアンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 β 3アドレナリン受容体アゴニスト、CCKアゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合セロトニンおよびノルアドレナリン再摂取阻害剤、5HTモジュレーター、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、糖質コルチコイド受容体モジュレーター、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、脱共役タンパク質2もしくは3モジュレーター、レプチン受容体アゴニスト、レプチンミメティクス、ドーパミンアゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシシン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、カンナビノイド受容体1アンタゴニスト、アシル化刺激タンパク質(ASP)のモジュレーター、PPARモジュレーター、RXRモジュレーターまたはTR- β アゴニストから成る群より選択され得る。

20

【0066】

本発明の一態様において、抗脂肪剤は、レプチンまたは改変レプチンである。

他の態様において、抗脂肪剤は、デキサメフェタミンまたはアンフェタミンである。

他の態様において、抗脂肪剤は、フェンフルラミンまたはデキサフェンフルラミンである。

30

【0067】

更に他の態様において、抗脂肪剤は、シブトラミンまたは、シブトラミンのモノーおよびビス-脱メチル化活性代謝産物である。

他の態様において、抗脂肪剤はオルリスタットである。

他の態様において、抗脂肪剤は、マジンドール、ジエチルプロピオンまたはフェンテルミンである。

【0068】

更に、本発明の化合物は、1種またはそれ以上の抗高血圧活性化合物と組み合わせて投与してよい。抗高血圧活性化合物の例としては、アルプレノロール、アテノール、チモロール、ピンドロール、プロパノロールおよびメトプロロールのようなベータ遮断剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、キナプリルおよびランプリルのようなACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害剤、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼムおよびベラパミルのようなカルシウムチャネル遮断剤、並びにまた、ドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシンおよびテラゾシンのようなアルファ遮断剤が挙げられる。更に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995が参照され得る。

40

【0069】

本発明の化合物と、1種またはそれ以上の上述した化合物、および場合により、1種また

50

はそれ以上の他の薬理学的に活性な物質との適当な組合せの全ては、本発明の保護の範囲に含まれるものとしてみなされるべきことは自明である。

【0070】

化合物の活性を以下のようにして評価した：

生物学的試験モデル：

食欲抑制作用は雌のNMR I マウスで試験された。餌の除去の24時間後、試験される製剤を腹腔内に（i p）、または強制飼養（p o）によって投与した。動物は、自由に水が摂取できるようにして単独で収容し、製剤投与の30分後に濃縮ミルクを与えた。濃縮ミルクの消費量を測定し、動物の一般行動を30分毎に7時間観測した。測定されたミルク消費量を、ビヒクル処理された対照動物のものと比較した。

10

【0071】

【表2】

表2：食欲抑制作用（対照動物と比較した、処理動物の累積ミルク消費量における減少として測定された）

化合物／実施例  式 I	投与量 [mg / kg]	処理動物の、動物数／累積ミルク消費量 N / [ml]	未処理対照動物の、動物数／累積ミルク消費量 N / [ml]	対照の%としての、累積ミルク消費量の減少
実施例 1	20	5/2.06	5/3.82	46

20

【0072】

表は、式 I の化合物が非常に優れた食欲抑制作用を示すことを表している。

【0073】

以下、いくつかの実施例の製造について詳細に記載する； 他の式 I の化合物は同様にし

30

【実施例 1】

【0074】

5-クロロ-2-フルオロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オール：

1. 5-クロロ-2-メチルスルファニルインダン-1-オン：

2-ブロモ-5-クロロインダン-1-オン 0.98 g (4 mmol) およびナトリウムチオメトキシド 0.42 g (6 mmol) をエタノール 5 ml に懸濁し、超音波浴で30分間処理し、次いで室温で90分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン／酢酸エチル 10／1を用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。溶出液を減圧下で濃縮し、融点90℃の、5-クロロ-2-メチルスルファニルインダン-1-オン 0.63 g を得た。

40

【0075】

2. 5-クロロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オン：

5-クロロ-2-メチルスルファニルインダン-1-オン 0.5 g (2.35 mmol) を、メタノール 10 ml に溶解し； 0℃で、水 10 ml 中の2 KHSO₅ x KHSO₄ x K₂SO₄ 4.33 g (7.05 mmol) の溶液を滴加した。混合物を室温で5時間攪拌し； メタノールを留去し、水溶性残留物をジクロロメタンで抽出した。有機相を分離し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。融点197℃の5-クロロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オン 0.5 g を得た。

【0076】

50

3. 5-クロロ-2-フルオロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オン:

5-クロロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オン 0.734 g (3 mmol) および N-フルオロ-N'-(クロロメチル) トリエチレンジアミン ビス (テトラフルオロボレート) 1.77 g (5 mmol) を水 2.5 ml とアセトニトリル 7.5 ml の混合物に懸濁し、還流下で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィーで、移動相にジクロロメタンを使用して精製した。融点 150 °C の 5-クロロ-2-フルオロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オンを得た。

【0077】

4. 5-クロロ-2-フルオロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オール:

5-クロロ-2-フルオロ-2-メタンスルホニルインダン-1-オン 0.461 g (2 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 0.095 g (2.5 mmol) をエタノール 5 ml に懸濁し、次いで超音波浴中に 90 分間置いた。反応混合物を 2 N 塩酸で酸性化し、水を加えた。アルコールを留去し、水性残留物をジクロロメタンで抽出した。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。融点 101 °C の 5-クロロ-2-メチルスルホニルインダン-1-オールを得た。

【0078】

実施例 2 ~ 5 の化合物は、各場合に相当する 2-置換インダン-1-オンから、同様の方法で製造された。

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020695 A1

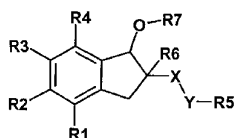
- (51) Internationale Patentklassifikation: C07C 317/20, 323/17, A61K 31/10, A61P 3/04 (81) Bestimmungsstaaten (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09203 (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 17. August 2002 (17.08.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 42 663.1 31. August 2001 (31.08.2001) DE
- (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).
- (72) Erfinder: JAEHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE); KRONE, Volker; Zu den Eichen 25, 65719 Hloheim (DE); RICKEL, Martin; Mittelstädter Weg 3, 61348 Bad Homburg (DE); GOSSEL, Matthias; Im Lorschachtal 17a, 65719 Hofheim (DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: C2-DISUBSTITUTED INDANE-1-OL SYSTEMS, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: C2-DISUBSTITUIERTE INDAN-1-OL-SYSTEME, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

WO 03/020695 A1



(I)

(57) Abstract: The invention relates to C2-disubstituted indane-1-ol systems and to their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention also relates to compounds of formula (I), wherein the groups are defined as per the description, to their physiologically compatible salts and to a method for the production of said compounds. The compounds are suitable for use e.g. as anorexians.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft C2-Disubstituierte Indan-1-ol-Systeme sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

1

Beschreibung

C2-Disubstituierte Indan-1-ol-Systeme, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft C2-disubstituierte Indan-1-ol-Systeme sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

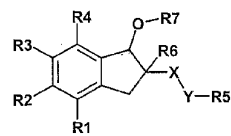
WO 98/55439 offenbart Derivate von Indan-1-olen zur Behandlung von Entzündungen.

10

WO 97/20806 offenbart 2-Cyclopentan-sulfanyl-, sulfinyl- und sulfonyl-substituierte Indan-1-ol-Derivate mit entzündungshemmender Wirkung.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Obesitas geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20

I

worin bedeuten

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

2

A)

- R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN; N₃, NO₂, OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-phenyl, O-phenyl, O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)_{0,2}(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH₃, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-CH₃ oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann; Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 5-Tetrazolyl, 1-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 2-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 1-Imidazolyl, 1- oder 4-[1,2,4]Triazolyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl
- wobei der Arylrest oder Heterocyclus bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

3

S(O)₀₋₂(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein kann und in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

5 X S, SO, SO₂;

Y (CH₂)_p, wobei p gleich 0, 1, 2 oder 3 sein kann;

10 R5 CF₃, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₄ und C₆-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

(CH₂)_r-COR₁₆, wobei r = 1-6 sein kann und R₁₆ gleich OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder NH₂ sein kann;

15 CH₂-CH(NHR₁₃)-COR₈, wobei R₁₃ gleich H oder C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl und R₈ gleich OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder NH₂ sein kann;

20 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, Biphenyl oder ein Heterocyclischer Rest, wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu zweifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₈)-Alkyl, O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₂-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

30

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

4

- R6 F, Cl, Br, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 5 (CH₂)_s-CH(NHR₉)-COR₁₀, wobei s = 1-6 sein kann und R₉ gleich H oder C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl und R₁₀ gleich OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
- 10 (CH₂)_u-Aryl oder (CH₂)_u-Heteroaryl, wobei u = 0-6 sein kann und Aryl oder Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl oder Biphenyl sein kann und der Aryl- oder Heteroarylring unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einem und bis zu zwei Substituenten wie
- 15 F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 20 S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl,
 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl,
 NH-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,
 O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl,
 COOH, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂,
 (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 25 sein kann;
- R7 H;
- oder
- 30

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

5

B)

- 5 R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN; N₃, NO₂, OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-phenyl, O-phenyl, O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH₃, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-CH₃ oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann;
- 10 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 5-Tetrazolyl, 1-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 2-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 1-Imidazolyl,
- 15 1- oder 4-[1,2,4]Triazolyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl,
- 20 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

6

- wobei der Arylrest oder Heterocyclus bis zu zweifach mit
F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-
Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein kann und in den Alkylgruppen ein bis
5 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- X S, SO, SO₂;
- Y (CH₂)_p, wobei p gleich 0, 1, 2 oder 3 sein kann;
- 10 R5 CF₃, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den
Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein
können;
- 15 (CH₂)_r-COR16, wobei r = 1-6 sein kann und R16 gleich OH, O-(C₁-C₆)-
Alkyl oder NH₂ sein kann;
- CH₂-CH(NHR13)-COR8, wobei R13 gleich H oder C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl und
R8 gleich OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
- 20 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, Biphenyl oder ein Heterocyclischer Rest,
wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu zweifach substituiert sein
können mit F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-
CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)_{0,2}(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-
25 C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₂-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-
Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-
Cycloalkyl; NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-
Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O(C₁-
30 C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH(C₁-C₈)-Alkyl, CO-
N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

7

Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

- R6
5 F, Cl, Br, CN, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
(CH₂)_t-COR8, wobei t = 0-6 sein kann und R8 gleich OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
10 (CH₂)_s-CH(NHR9)-COR10, wobei s = 1-6 sein kann und R9 gleich H oder C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl und R10 gleich OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
(CH₂)_u-Aryl oder (CH₂)_u-Heteroaryl, wobei u = 0-6 sein kann und Aryl Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl oder Biphenyl sein kann und der Aryl- oder Heteroarylring
15 unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einem und bis zu zwei Substituenten wie
F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
20 S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₃H; SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu
25 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
sein kann,
- R7
30 (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, C(O)-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, C(O)-Phenyl, C(O)-CH(NHR12)-(C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, wobei die Aryl- oder

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

8

Heteroarylreste bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, -CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein können;

5 (CH₂)-R10;

(CH₂)_s-R11, wobei s = 2 oder 3 sein kann;

- R10 (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben
 10 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
 COOH, CONH₂, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl;
 Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furyl
 oder 2- oder 3-Thienyl sein kann, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste bis
 zu zweifach mit
 15 F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
 O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 CO-NH₂ substituiert sein können;
- 20
- R11 (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben
 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
 COOH, CONH₂, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl;
 Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furyl,
 25 2- oder 3-Thienyl oder 1-Imidazolyl,
 wobei die Aryl- oder Heteroarylreste bis zu zweifach mit
 F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
 O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 30 CO-NH₂ substituiert sein können;
- R12 H, C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl;

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

9

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin bedeuten

- 5 R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN; N₃, NO₂, OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-phenyl, O-phenyl, O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis zu
- 10 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH₃, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-CH₃ oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann;
- 20 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 5-Tetrazolyl, 1-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 2-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 1-Imidazolyl,
- 25 1-oder 4-[1,2,4]Triazolyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl,
- 30 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

10

- wobei der Arylrest oder Heterocyclus bis zu zweifach mit
F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-
Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein kann und in den Alkylgruppen ein bis
5 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- X S, SO, SO₂;
- Y (CH₂)_p, wobei p gleich 0, 1, 2 oder 3 sein kann;
- 10 R5 CF₃, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₄ und C₆-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den
Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein
können;
- 15 (CH₂)_r-COR₁₆, wobei r = 1-6 sein kann und R₁₆ gleich OH, O-(C₁-C₆)-
Alkyl oder NH₂ sein kann;
- CH₂-CH(NHR₁₃)-COR₈, wobei R₁₃ gleich H oder C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl und
R₈ gleich OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
- 20 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, Biphenyl oder ein Heterocyclischer Rest,
wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu zweifach substituiert sein
können mit F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-
CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀-
2(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, N[(C₁-
25 C₆)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₂-C₃)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₆)-
Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₆)-
Cycloalkyl; NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₆)-
Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-O(C₁-
30 C₆)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH(C₁-C₆)-Alkyl, CO-
N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, wobei in den

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

11

Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

5 R6 F, Cl, Br, (C₁-C₁₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

R7 H;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin bedeuten

15 R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

20 Phenyl, wobei Phenyl bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, O(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

X S, SO₂;

25 Y (CH₂)_p, wobei p gleich 0 oder 1 sein kann;

R5 CF₃, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₄ und C₆-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

30 Phenyl, wobei Phenyl bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, O(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

12

R6 F, Cl, Br, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

5

R7 H;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7,

15 R8, R9, R10, R11 und R12 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Unter Heterocyclus bzw. Heterocyclischer Rest werden Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der

20 Heterocyclus bzw. der Heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

Bevorzugte Heterocyden bzw. Heterocyclische Reste sind:

Heteroaryl wie

Benzimidazolyl,

25 1-[(C₁-C₆)-Alkyl]-Benzimidazolyl,

Imidazolyl,

2- oder 3-Thienyl,

2- oder 3-Furyl,

Benzoxazolyl,

30

Benzthiazolyl,

2-, 3- oder 4-Pyridyl,

Pyrimidinyl,

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

13

- 4-, 5- oder 6-Pyridazin-2H-3-on-yl,
 4-, 5- oder 6-Pyridazin-2-(C₁-C₈)-Alkyl-2H-3-on-yl,
 4-, 5- oder 6-Pyridazin-2-benzyl-2H-3-on-yl,
 3- oder 4-Pyridazinyl,
 5 2-, 3-, 4- oder 8-Chinolinyll,
 1-, 3- oder 4-Isochinolinyll,
 1-Phthalazinyl,
 3- oder 4-Cinnolinyll,
 2- oder 4-Chinazolinyl,
 10 2-Pyrazinyl,
 2-Chinoxalinyll,
 2-, 4- oder 5-oxazolyl,
 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl,
 2-, 4- oder 5-Thiazolyl,
 15 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl,
 1-[(C₁-C₆)-Alkyl]-2-, 4- oder 5-Imidazolyl,
 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl,
 1-[(C₁-C₆)-Alkyl]-3-, 4- oder 5-Pyrazolyl,
 1- oder 4-[1,2,4]Triazolyl,
 20 4- oder 5-[1,2,3]Triazolyl,
 1-[(C₁-C₆)-Alkyl]-4- oder 5-[1,2,3]Triazolyl,
 3-, 4- oder 7-Indolyl,
 N-[(C₁-C₆)-Alkyl]-3-, 4- oder 7-Indolyl
 2-[(C₁-C₆)-Alkyl]-3(2H)-Indazolyl,
 25 1-[(C₁-C₆)-Alkyl]-3(1H)-Indazolyl,
 5-Tetrazolyl,
 1-[(C₁-C₆)-Alkyl]-1H-Tetrazolyl,
 2-[(C₁-C₆)-Alkyl]-2H-Tetrazolyl.

30

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

14

medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isäthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Tri-fluoressigsäure ferner L-Ascorbinsäure, Salizylsäure, 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on und 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen ferner z.B. auch Glucuronide, Schwefelsäureester, Glycoside und Riboside.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

15

Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel I gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

5

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 10 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise
- 15 von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Ein-
- 20 zeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten
- 25 Gewichtsangaben auf das Gewicht der vom Salz abgeleiteten freien Base oder Säure. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein,
- 30 in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

16

Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wovon die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

20

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

17

beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, 5 gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

10

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer Inerten Basis 15 wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers 20 sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen 25 enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen 30 festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

18

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im
5 allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

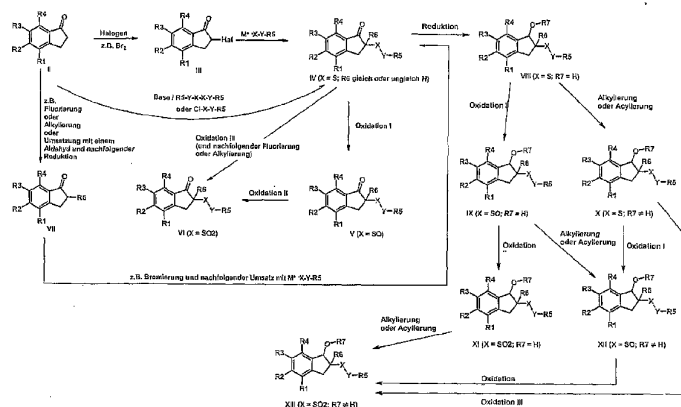
Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster
10 vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit
15 kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die
20 Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:

WO 03/020695

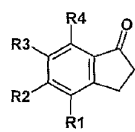
PCT/EP02/09203

19



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel II,

5



Formel II

worin R1, R2, R3 und R4 die angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Halogen wie
10 z. B. Brom oder Chlor in eine Verbindung der Formel III überführt.

Die Verbindungen der Formel III werden weiter mit Metallsalzen von Thiolen der allgemeinen Formel H-X-Y-R5, wobei X gleich Schwefel ist und Y und R5 die angegebenen Bedeutungen besitzen, in Verbindungen der Formel IV mit X = S und R6 = H überführt. Diese Metallsalze können als solche eingesetzt werden oder in Lösung

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

20

in situ aus dem Thiol und einer Base wie z. B. wässrigem Natriumhydroxid erzeugt werden.

Andererseits kann man Verbindungen der Formel IV mit $X = S$ und $R_6 = H$ durch Umsatz von Verbindungen der Formel II mit einer Base wie z.B.

- 5 Lithiumdiisopropylamid in z.B. Tetrahydrofuran und einem Disulfid der allgemeinen Formel $R_5-Y-X-Y-R_5$ erhalten, worin R_5 und Y die angegebenen Bedeutungen besitzen und $X = S$ ist; alternativ kann statt des Disulfids auch ein Sulfenylchlorid der allgemeinen Formel $Cl-X-Y-R_5$, wobei $X = S$ ist und Y und R_5 die angegebenen Bedeutungen haben, eingesetzt werden (siehe z.B. D. Seebach et al.; Chem. Ber. 109, 1601-1616 (1976)).

Verbindungen der Formel IV, worin $X = S$ und R_6 ungleich Wasserstoff ist, lassen sich z.B. folgendermassen gewinnen: Verbindungen der Formel II werden z.B. einer Fluorierung, Alkylierung oder einer Kondensation mit einem Aldehyd und

- 15 nachfolgender Reduktion unterzogen, so daß man zu Verbindungen der Formel VII gelangt, welche ihrerseits z.B. nach erfolgter Bromierung mit Verbindungen der Formel $M^+ \cdot X-Y-R_5$, wobei $X = S$ ist und Y und R_5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zu Verbindungen der Formel IV mit $X = S$ und R_6 ungleich Wasserstoff umgesetzt werden können.

20

Verbindungen der Formel V, worin $X = SO$ und R_6 ungleich Wasserstoff ist, können z.B. durch selektive Oxidation der Verbindung der Formel IV, worin $X = S$ ist, mit einem Äquivalent Peroxytrifluoressigsäure (C. G. Venier et al.; J. Org. Chem. 47, 3773 (1982)) hergestellt werden. Die Herstellung der Sulfoxide aus den Sulfiden kann auch

- 25 mittels Mangandioxid oder Chromsäure erfolgen (D. Edwards et al.; J. Chem. Soc. 1954, 3272). Für diese Oxidation ist weiterhin auch Wasserstoffperoxid in Essigsäureanhydrid geeignet (A. V. Sviridova et al.; J. Org. Chem (Russ), English Transl.; 7, 2577 (1971)).

- 30 Verbindungen der Formel VI, worin $X = SO_2$ und R_6 ungleich Wasserstoff ist, können durch Oxidation mit z.B. $2KHSO_5 \cdot xKHSO_4 \cdot K_2SO_4$ (Oxone) entweder aus Verbindungen der Formel IV, worin $X = S$ und R_6 ungleich Wasserstoff ist, oder aus

WO 03/020695

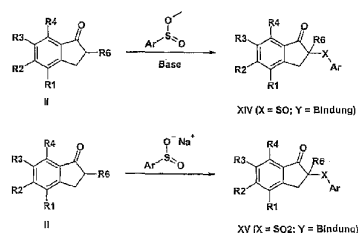
PCT/EP02/09203

21

Verbindungen der Formel V, worin X = SO und R6 ungleich Wasserstoff ist, gewonnen werden (siehe z.B. M. Hudlický, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, American Chemical Society, Washington, DC, 1990).

- 5 Verbindungen der Formel V, VI oder VII, worin X = S, SO oder SO₂ und R6 ungleich Wasserstoff, z.B. Phenyl, ist, und Y eine Bindung und R5 die beschriebene Bedeutung hat, können auch gewonnen werden, indem Verbindungen der Formel V, worin X = S und R6 = H ist und Y eine Bindung darstellt und R5 = Phenyl ist, z.B. mit Diphenyljodoniumchlorid umgesetzt werden. Die so erhaltenen Verbindungen können
- 10 entweder schrittweise zu den entsprechenden Verbindungen, worin X = SO oder SO₂ ist, umgesetzt werden; oder sie werden nachfolgend mit Zink / Essigsäure entschweifelt und stehen dann für weitere Umsetzungen im Sinne des obigen Schemas zur Verfügung.
- 15 Verbindungen der Formel XIV und XV, worin X = SO oder SO₂, R6 = H und Y = eine Bindung (= (CH₂)_m mit m = 0) ist, können auch alternativ nach dem folgenden Schema (gezeigt für die Darstellung der Arylsulfoxide (H. J. Monteiro et al.; Tetrahedron Letters 11, 921-924 (1975) und Arylsulfone (A. K. Maiti et al.; Tetrahedron 50, 10483-10490 (1994))) hergestellt werden:

20



WO 03/020695

PCT/EP02/09203

22

- Verbindungen der Formel VI, worin $X = SO_2$ und R_6 ungleich Wasserstoff ist und Y und R_5 die beschriebenen Bedeutungen haben, können auch gewonnen werden, indem Verbindungen der Formel VI, worin $X = SO_2$ und $R_6 = H$ ist und Y und R_5 die beschriebenen Bedeutungen haben, z.B. einer Fluorierung oder Alkylierung
- 5 unterzogen werden.
- Verbindungen der Formel VIII, worin $X = S$ und R_6 gleich oder ungleich H ist, können durch Reduktion von Verbindungen der Formel IV, worin $X = S$ und R_6 gleich oder ungleich H ist, gewonnen werden. Oxidation der Verbindungen der Formel VIII führt zu Verbindungen der Formel IX oder XI, worin $X = SO$ oder SO_2 ist. Alkylierung oder
- 10 Acylierung von Verbindungen der Formel XI, worin $X = SO_2$ und $R_7 = H$ ist, gibt Zugang zu Verbindungen der Formel XIII, worin $X = SO_2$ und R_7 ungleich H ist. Verbindungen der Formel X, worin $X = S$ und R_7 ungleich H ist, lassen sich durch Alkylierung oder Acylierung von Verbindungen der Formel VIII, worin $X = S$ und $R_7 = H$ ist, herstellen. Verbindungen der Formel XII, worin $X = SO$ und R_7 ungleich H ist, sind
- 15 herstellbar entweder durch Oxidation aus Verbindungen der Formel X oder durch Alkylierung oder Acylierung von Verbindungen der Formel IX.

- Zur Salzbildung kommen als anorganische Säuren beispielsweise in Betracht:
- 20 Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, sowie Schwefelsäure, Phosphorsäure und Amidosulfonsäure.

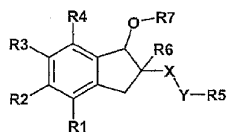
- Als organische Säuren zur Salzbildung seien beispielsweise genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Benzoesäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzoisulfonsäure, Bernsteinsäure,
- 25 Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, L-Ascorbinsäure, Salizylsäure, Isäthionsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on, 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid.

- Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne
- 30 diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Methode A: Säule: Merck, LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR, RP 18 e; Messung bei 254 nm; Gradient: Lösemittel A Acetonitril/Wasser 90:10 + 0.5% Ameisensäure; Lösemittel B Acetonitril/Wasser 10:90 + 0.5 % Ameisensäure; Fluss: 0.750 ml/min; Zeit (min)/Lösemittel B (%): 0.00/95.0, 0.50/95.0, 1.75/5.0, 4.25/5.0, 4.50/95.0, 5.00/95.0; Temperatur: 40°C;

10 Methode B: Säule: YMC J'sphere, 33x2, ODS H 80 4 µ; Messung bei 254 nm;
Gradient: Lösemittel A Acetonitril + 0.5% Ameisensäure; Lösemittel B Wasser + 0.5 %
Ameisensäure; Fluss: 1.00 ml/min; Zeit (min)/Lösemittel B (%): 0.00/90.0, 2.50/5.0,
3.30/5.0, 3.35/90.0; Temperatur: 30°C:

Tabelle 1: Beispiele



Formel (

[illegible]

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

24

										Min.(Met hode A oder B)
2	H	CF ₃	H	H	SO ₂	-	CH ₃	F	H	2,041 (B)
3	H	H	H	H	S	-	C ₆ H ₄ -4-Cl	F	H	2,594 (B)
4	H	H	C ₆ H ₄ -4- CF ₃	H	SO ₂	-	CH ₃	F	H	2,438 (B)
5	Br	H	H	H	SO ₂	-	CH ₃	F	H	1,934 (B)

- Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Obesitas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks.
- Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

25

Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

5

Geeignete Antidiabetika umfassen Insuline, Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

- 10 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin
- 15 Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-
- 20 Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesterotransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in

- 30 Kombination mit einem Sulphonylharnstoff wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glibornurid oder Glidazid verabreicht.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

26

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid wie z.B. Metformin verabreicht.

Bei wieder einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid wie z.B. Repaglinid verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Thiazolidindion wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Monoamine Oxidase Inhibitor, wie z.B. in WO 01/12176 offenbart, verabreicht. Besonders geeignet sind dabei [3(S),3a(S)]-3-methoxymethyl-7-[4,4,4-trifluorobutoxy]-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]quinolin-1-on, (R)-5-(methoxymethyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one oder (R)-5-(methoxymethyl)-3-[6-cyclopropylmethoxybenzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor wie z.B. Miglitol oder Acarbose verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem hCNTF (human ciliary neurotrophic factor) oder Derivaten davon wie z.B. CNTF_{AX15} oder modifiziertes CNTF_{AX15}, wie z.B. in Lambert et al., PNAS 98, 4652-4657 offenbart, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibendamid, Glimepirid, Glipizid, Glizolid oder Repaglinid.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

27

Bei noch einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem antihyperlipidämischen Wirkstoff oder einem antilipidämischen Wirkstoff wie z.B. Cholestyramin, Colestipol, Clofibrat, Gemfibrozil, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Probucol, Ezetimibe oder Dextrothyroxin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

Solche Wirkstoffe können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, Melanocortin 3 oder 4 (MC3 oder MC4) - Agonisten, Melanin-konzentrierendes Hormon (MCH) - Antagonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Adrenoceptor Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, 5HT-Modulatoren, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Glucocorticoid Rezeptor Modulatoren, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, Modulatoren der Entkopplungsproteine 2 oder 3, Leptin Rezeptor Agonisten, Leptinmimetika, Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, Antagonisten des Cannabinoid Rezeptors 1, Modulatoren des die Acylierung stimulierende Protein (ASP), PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist das Antiadiposikum Leptin oder modifiziertes Leptin.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

28

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Dexamphetamin oder Amphetamin.

5 Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

10

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Antiadiposum Orlistat.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Mazindol, Diethylpropion oder Phentermin.

15

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B.

20 Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 25 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als 30 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

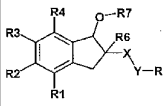
29

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

- 5 Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 24stündigem Futterentzug wurde das Testpräparat intraperitoneal (ip) oder über eine Schlundsonde (po) verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt
- 10 und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit dem unbehandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 2: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelte im Vergleich zu dem unbehandelten Tiere.

Verbindung/Beispiel	Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [ml]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der unbehandelten Kontrolltiere N / [ml]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
 Formel I				
Beispiel 1	20	5 / 2.06	5 / 3.82	46

15

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute anorektische Wirkung zeigen.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

30

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Beispiel 1:

5

5-Chlor-2-fluor-2-methansulfonyl-indan-1-ol:

1. 5-Chlor-2-methylsulfonyl-indan-1-on:

10 0.98 g (4 mmol) 2-Brom-5-chlor-indan-1-on und 0.42 g (6 mmol)
Natriumthiomethylat werden in 5 ml Ethanol suspendiert, 30 Minuten im
Ultraschallbad behandelt und anschließend 90 Minuten bei Raumtemperatur
gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel
mit Toluol/Essigsäureethylester 10/1 chromatographiert. Die Eluate werden im
15 Vakuum eingeeengt und liefern 0.63 g 5-Chlor-2-methylsulfonyl-indan-1-on mit
dem Schmelzpunkt 90°C.

2. 5-Chlor-2-methansulfonyl-indan-1-on:

20 0.5 g (2.35 mmol) 5-Chlor-2-methylsulfonyl-indan-1-on werden in 10 ml
Methanol gelöst; bei 0°C wird eine Lösung aus 4.33 g (7.05 mmol) 2KHSO₅ x
KHSO₄ x K₂SO₄ in 10 ml Wasser zugetropft. Die Mischung wird 5 h bei
Raumtemperatur gerührt; das Methanol wird abdestilliert und der wässrige
25 Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird
abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man
erhält 0.5 g 5-Chlor-2-methansulfonyl-indan-1-on mit dem Schmelzpunkt 197°C.

3. 5-Chlor-2-fluor-2-methansulfonyl-indan-1-on:

30 0.734 g (3 mmol) 5-Chlor-2-methansulfonyl-indan-1-on und 1.77 g (5 mmol) N-
Fluor-N'-(chloromethyl)triethylendiamin bis(tetrafluorborat) werden in einer

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

31

Mischung aus 2.5 ml Wasser und 7.5 ml Acetonitril suspendiert und 4 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, im Vakuum eingengt und über Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Man erhält 5-Chlor-2-fluor-2-methansulfonyl-indan-1-on mit dem Schmelzpunkt 150°C.

4. 5-Chlor-2-fluor-2-methansulfonyl-indan-1-ol:

0.461 g (2 mmol) 5-Chlor-2-fluor-2-methansulfonyl-indan-1-on und 0.095 g (2.5 mmol) Natriumborhydrid werden in 5 ml Ethanol suspendiert und anschließend 90 min. ins Ultraschallbad gestellt. Danach wird die Reaktionsmischung mit 2N Salzsäure angesäuert und mit Wasser versetzt. Der Alkohol wird abdestilliert, und der wässrige Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält 5-Chlor-2-fluor-2-methansulfonyl-indan-1-ol mit dem Schmelzpunkt 101°C.

Die Verbindungen der Beispiele 2 – 5 werden, ausgehend vom jeweiligen 2-substituierten Indan-1-on, in analoger Weise hergestellt.

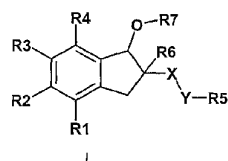
WO 03/020695

PCT/EP02/09203

32

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

A)

10

R1, R2, R3, R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN; N₃, NO₂, OH, O(C₁-C₈)-Alkyl, O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-phenyl, O-phenyl, O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH₃, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-CH₃ oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann; Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 5-Tetrazolyl, 1-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 2-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl,

25

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

33

- 1-Imidazolyl,
 1-oder 4-[1,2,4]Triazolyl,
 2- oder 3-Thienyl,
 2- oder 3-Furyl,
 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
 2-, 4- oder 5-Oxazolyl,
 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl,
 2-, 4- oder 5-Thiazolyl,
 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl
- 5
- 10 wobei der Arylrest oder Heterocyclus bis zu zweifach mit
 F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-
 Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein kann und in den Alkylgruppen ein bis
 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 15
- X S, SO, SO₂;
- Y (CH₂)_p, wobei p gleich 0, 1, 2 oder 3 sein kann;
- 20 R5 CF₃, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₄ und C₆-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den
 Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein
 können;
- 25 (CH₂)_r-COR₁₆, wobei r = 1-6 sein kann und R₁₆ gleich OH, O-(C₁-C₈)-
 Alkyl oder NH₂ sein kann;
- CH₂-CH(NHR₁₃)-COR₈, wobei R₁₃ gleich H oder C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl und
 R₈ gleich OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
- 30 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, Biphenyl oder ein Heterocyclischer Rest,
 wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu zweifach substituiert sein
 können mit F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₈)-Alkyl, O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-

- CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)_{0,2}(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₂-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- R6 F, Cl, Br, CN, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- (CH₂)_s-CH(NHR₉)-COR₁₀, wobei s = 1-6 sein kann und R₉ gleich H oder C(O)-(C₁-C₈)-Alkyl und R₁₀ gleich OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
- (CH₂)_u-Aryl oder (CH₂)_u-Heteroaryl, wobei u = 0-6 sein kann und Aryl Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl oder Biphenyl sein kann und der Aryl- oder Heteroarylring unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einem und bis zu zwei Substituenten wie
- F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl,
 NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl,
 SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl,
 NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl,
 O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl,

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

35

COOH, CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, CO-NH₂,
(C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis zu sieben
Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
sein kann;

5

R7 H;

oder

10 B)

R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN; N₃, NO₂, OH, O(C₁-
C₈)-Alkyl, O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-phenyl, O-phenyl, O-CO-
15 (C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₈)-Alkyl,
S(O)₀₋₂(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-
Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₁-
C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-
20 (C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-
(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-
CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl,
COOH, CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂,
CO-NH(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-
25 Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkyl-,
Alkenyl- und Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben
Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können, oder ein
Wasserstoff durch OH, OC(O)CH₃, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-CH₃
oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann;
Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl,
30 5-Tetrazolyl, 1-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 2-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-
Tetrazolyl,
1-Imidazolyl,

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

36

- 1-oder 4-[1,2,4]Triazolyl,
 2- oder 3-Thienyl,
 2- oder 3-Furyl,
 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
 2-, 4- oder 5-Oxazolyl,
 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl,
 2-, 4- oder 5-Thiazolyl,
 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl
- wobei der Arylrest oder Heterocyclus bis zu zweifach mit
 F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-
 Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein kann und in den Alkylgruppen ein bis
 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- S, SO, SO₂;
- (CH₂)_p, wobei p gleich 0, 1, 2 oder 3 sein kann;
- CF₃, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₃-C₄)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, wobei in den
 Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein
 können;
- (CH₂)_r-COR₁₆, wobei r = 1-6 sein kann und R₁₆ gleich OH, O-(C₁-C₆)-
 Alkyl oder NH₂ sein kann;
- CH₂-CH(NHR₁₃)-COR₈, wobei R₁₃ gleich H oder C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl und
 R₈ gleich OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
- Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, Biphenyl oder ein Heterocyclischer Rest,
 wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu zweifach substituiert sein
 können mit F, Cl, Br, J, CN, OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-
 CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀.

- $2(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, NH_2 , $NH\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-}(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, $N[(C_1-C_8)\text{-Alkyl}]_2$, $N[(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}]_2$, $NH\text{-CO}\text{-}(C_2-C_8)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-CO}\text{-}(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$; SO_3H , $SO_2\text{-}NH_2$, $SO_2\text{-}NH\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $SO_2\text{-}NH\text{-}(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$; $NH\text{-SO}_2\text{-}NH_2$, $NH\text{-SO}_2\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-SO}_2\text{-}(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, $O\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $O\text{-CH}_2\text{-CO}\text{-O}\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $COOH$, $CO\text{-O}\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $CO\text{-O}\text{-}(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, $CO\text{-NH}_2$, $CO\text{-NH}\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $CO\text{-N}[(C_1-C_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 5 F , Cl , Br , CN , $(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 10 $(CH_2)_t\text{-COR}_8$, wobei $t = 0-6$ sein kann und R_8 gleich OH , $O\text{-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ oder NH_2 sein kann;
- 15 $(CH_2)_s\text{-CH}\text{-}(NH\text{-}R_9)\text{-COR}_{10}$, wobei $s = 1-6$ sein kann und R_9 gleich H oder $C(O)\text{-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ und R_{10} gleich OH , $O\text{-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ oder NH_2 sein kann;
- 20 $(CH_2)_u\text{-Aryl}$ oder $(CH_2)_u\text{-Heteroaryl}$, wobei $u = 0-6$ sein kann und Aryl Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl oder Biphenyl sein kann und der Aryl- oder Heteroarylingring unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einem und bis zu zwei Substituenten wie
- 25 F , Cl , Br , J , CN , OH , $O\text{-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $O\text{-CO}\text{-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 30 $S(O)_{0-2}\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $NH\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-CO}\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, SO_3H , $SO_2\text{-}NH_2$, $SO_2\text{-}NH\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-SO}_2\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $O\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $O\text{-CH}_2\text{-CO}\text{-O}\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $COOH$, $CO\text{-O}\text{-}(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, $CO\text{-NH}_2$, $(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- sein kann,

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

38

- R7 (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 5 CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, C(O)-(C₁-C₈)-Alkyl, C(O)-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, C(O)-Phenyl, C(O)-CH(NHR¹²)-(C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, -CH₂-
- 10 COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein können;
(CH₂)_s-R10;
(CH₂)_s-R11, wobei s = 2 oder 3 sein kann;
- 15
- R10 (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O(C₃-C₈)-Cycloalkyl;
- 20 Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furyl oder 2- oder 3-Thienyl sein kann, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste bis zu zweifach mit
F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
S(O)₀₋₂(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl,
- 25 CO-NH₂ substituiert sein können;
- R11 (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 30 COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O(C₃-C₈)-Cycloalkyl;
Phenyl, 1-oder 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl oder 1-Imidazolyl,

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

39

wobei die Aryl- oder Heteroarylreste bis zu zweifach mit
 F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
 O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 CO-NH₂ substituiert sein können;

5

R12 H, C(O)-(C₁-C₈)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 dass darin bedeuten

15 R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN; N₃, NO₂, OH, O-(C₁-
 C₈)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-phenyl, O-phenyl, O-CO-
 (C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl,
 S(O)_{0,2}(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-
 Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₁-
 20 C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-
 (C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-
 (C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-
 CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-
 Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂,
 25 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl,
 wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis zu
 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können, oder
 ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH₃, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-
 CH₃ oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann;
 30 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl,
 5-Tetrazolyl, 1-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-Tetrazolyl, 2-[(C₁-C₈)-Alkyl]-5-
 Tetrazolyl,

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

40

- 1-Imidazolyl,
 1-oder 4-[1,2,4]Triazolyl,
 2- oder 3-Thienyl,
 2- oder 3-Furyl,
 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
 2-, 4- oder 5-Oxazolyl,
 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl,
 2-, 4- oder 5-Thiazolyl,
 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl
- 5
- 10 wobei der Arylrest oder Heterocyclus bis zu zweifach mit
 F, Cl, Br, CN, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 S(O)_{0,2}(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₄)-
 Alkyl, CO-NH₂ substituiert sein kann und in den Alkylgruppen ein bis
 sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- 15
- X S, SO, SO₂;
- Y (CH₂)_p, wobei p gleich 0, 1, 2 oder 3 sein kann;
- 20 R5 CF₃, (C₁-C₁₅)-Alkyl, (C₃-C₄ und C₆-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den
 Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein
 können;
- 25 (CH₂)_r-COR16, wobei r = 1-6 sein kann und R16 gleich OH, O-(C₁-C₈)-
 Alkyl oder NH₂ sein kann;
- CH₂-CH(NHR13)-COR8, wobei R13 gleich H oder C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl und
 R8 gleich OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder NH₂ sein kann;
- 30 Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, Biphenyl oder ein Heterocyclischer Rest,
 wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu zweifach substituiert sein
 können mit F, Cl, Br, J, CN, OH, O(C₁-C₈)-Alkyl, O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

41

CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, S(O)₀₋₂(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, NH-CO-(C₂-C₈)-Alkyl, NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl; NH-SO₂-NH₂, NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CH₂-COOH, O-CH₂-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

R6 F, Cl, Br, (C₁-C₁₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

R7 H;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

Phenyl, wobei Phenyl bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;

X S, SO₂;

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

42

- Y (CH₂)_p, wobei p gleich 0 oder 1 sein kann;
- R5 CF₃, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₄ und C₆-C₈)-Cycloalkyl, wobei in den
 5 Alkylgruppen ein bis sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- Phenyl, wobei Phenyl bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen jeweils ein
 10 bis zu sieben Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- R6 F, Cl, Br, (C₁-C₁₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein bis sieben
 15 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können;
- R7 H;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 20
4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.
- 25 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Wirkstoffe zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.
6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur
- 30 Anwendung als Medikament zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

43

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
- 5 8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in
- 10 Kombination mit mindestens einem weiteren zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren geeigneten Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
- 15 10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren geeigneten Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.
- 20
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form
- 25 gebracht wird.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.
- 30 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

WO 03/020695

PCT/EP02/09203

44

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

10

15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/09203
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C317/20 C07C323/17 A61K31/10 A61P3/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 44 547 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND) 30 March 2000 (2000-03-30) the whole document	1-14
A	DE 199 08 533 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND) 31 August 2000 (2000-08-31) the whole document	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *C* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *U* document referring to an oral disclosure, test, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 December 2002		Date of mailing of the international search report 13/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5316 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer English, R

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/EP 02/09203

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 19844547	A	30-03-2000	DE	19844547 A1	30-03-2000
			AU	5978799 A	17-04-2000
			BR	9915014 A	07-08-2001
			CA	2345359 A1	06-04-2000
			CN	1320120 T	31-10-2001
			WO	0018749 A1	06-04-2000
			EP	1119557 A1	01-08-2001
			HU	0103504 A2	29-07-2002
			JP	2002525363 T	13-08-2002
			NO	20011503 A	23-03-2001
			PL	347072 A1	11-03-2002
			TR	200100868 T2	21-09-2001
			US	6090833 A	18-07-2000
			US	6291486 B1	18-09-2001
DE 19908533	A	31-08-2000	DE	19908533 A1	31-08-2000
			AU	2441600 A	21-09-2000
			BR	0008511 A	02-04-2002
			CN	1341108 T	20-03-2002
			WO	0051997 A1	08-09-2000
			EP	1183247 A1	06-03-2002
			US	6187801 B1	13-02-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/09203
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C31/20 C07C32/17 A61K31/10 A61P3/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 198 44 547 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND) 30. März 2000 (2000-03-30) das ganze Dokument	1-14
A	DE 199 08 533 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND) 31. August 2000 (2000-08-31) das ganze Dokument	1-14
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen. ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere Bedeutung angesehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhafte erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *A* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 5. Dezember 2002		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 13/12/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 5010 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 51 551 990 nl, Fax (+31-70) 340-3010		Bevollmächtigter Beauftragter English, R

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT
 Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Abkürzungen
 PCT/EP 02/09203

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19844547 A	30-03-2000	DE 19844547 A1	30-03-2000
		AU 5978799 A	17-04-2000
		BR 9915014 A	07-08-2001
		CA 2345359 A1	06-04-2000
		CN 1320120 T	31-10-2001
		WO 0018749 A1	06-04-2000
		EP 1119557 A1	01-08-2001
		HU 0103504 A2	29-07-2002
		JP 2002525363 T	13-08-2002
		NO 20011503 A	23-03-2001
		PL 347072 A1	11-03-2002
		TR 200100868 T2	21-09-2001
		US 6090833 A	18-07-2000
		US 6291486 B1	18-09-2001
DE 19908533 A	31-08-2000	DE 19908533 A1	31-08-2000
		AU 2441600 A	21-09-2000
		BR 0008511 A	02-04-2002
		CN 1341108 T	20-03-2002
		WO 0051997 A1	08-09-2000
		EP 1183247 A1	06-03-2002
		US 6187801 B1	13-02-2001

Formblatt PCT/ISA/210 (Nichting Patentfamilien)(Juli 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 C 323/17	C 0 7 C 323/17	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ゲーアハルト・イエーネ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・ゼーバッハシュトラッセ 2 2

(72)発明者 フォルカー・クローネ
ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・ツーデンアイヒェン 2 5

(72)発明者 マルティーン・ビッケル
ドイツ連邦共和国 6 1 3 4 8 バートホムブルク・ミッテルシュテッターヴェーク 3

(72)発明者 マティーアス・ゴッセル
ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・イム・ロールスバッハタール 1 7 a

F ターム (参考) 4C084 AA17 MA02 MA17 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41
MA43 MA52 MA55 MA57 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA702
ZC352 ZC752
4C206 AA01 AA02 AA03 JA19 JA22 MA01 MA02 MA04 MA37 MA43
MA48 MA51 MA52 MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 MA75 MA77
MA80 MA83 MA86 NA05 NA14 ZA70 ZC35 ZC75
4H006 AA01 AA03 AB27 TA01 TA02