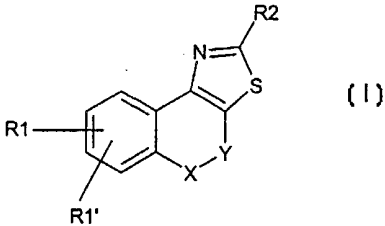


PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/51579 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. September 2000 (08.09.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00928 (22) Internationales Anmeldedatum: 5. Februar 2000 (05.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 08 535.8 26. Februar 1999 (26.02.99) DE (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder: JÄHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22, D-65929 Frankfurt (DE). GEISEN, Karl; Jahnstrasse 43, D-60318 Frankfurt (DE). LANG, Hans-Jochen; Rüdesheimer Strasse 7, D-65719 Hofheim (DE). BICKEL, Martin; Mittelstedter Weg 3, D-61348 Bad Homburg (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: USE OF POLYCYCLIC THIAZOLE SYSTEMS FOR PRODUCING MEDICAMENTS FOR PREVENTING OR TREATING OBESITY		
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON POLYCYCLISCHEN THIAZOL-SYSTEMEN ZUR HERSTELLUNG VON MEDIKAMENTEN ZUR PROPHYLAXE ODER BEHANDLUNG VON OBESITAS		
 (I)		
(57) Abstract		
The invention relates to the use of polycyclic thiazole systems and their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives for producing medicaments for preventing or treating obesity. According to the invention, compounds of formula (I), wherein the radicals have the meanings given and their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives are used for producing a medicament for preventing or treating obesity.		
(57) Zusammenfassung		
Die Erfindung betrifft die Verwendung polycyclischer Thiazol-Systeme sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas. Es wird die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas beschrieben.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Verwendung von polycyclischen Thiazol-Systemen zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung polycyclischer Thiazol-Systeme sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.

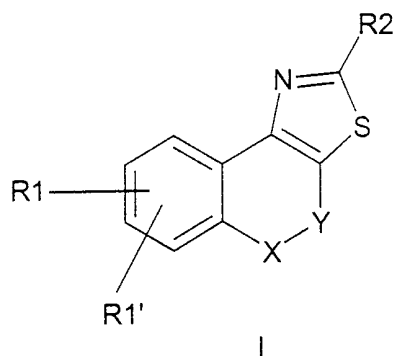
10

In EP 0 749 966 sind polycyclische Thiazolsysteme mit 5-HT₃-Rezeptor agonistischen Eigenschaften als Wirkstoffe für die Behandlung von ZNS-Störungen beschrieben.

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare anorektische Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



20

worin bedeuten

Y CH₂, CH₂-CH₂;

X eine direkte Bindung, CH₂, O , NR₃ oder S;

25

- R1, R1' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OCF₃, O-(C₂-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylresten ein, mehrere, oder alle
- 5 Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, CN, OC(O)CH₃, OC(O)H, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-CH₃ oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann;
- 10 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
- 15 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 20 1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 25 R2 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, C(CN)=C(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃, (C₄-C₇)-Cycloalkenyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, CN, oder O-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt sein kann;
- 30 (CH₂)_n-NR₆R₇, wobei n = 1-6 sein kann und R₆ und R₇ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl,

CHO oder CO-Phenyl sein können, oder –NR₆R₇ stellt einen Ring wie Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, N-4-Methyl-piperazin-1-yl, N-4-Benzyl-piperazin-1-yl, Phthalimidyl dar;

(CH₂)_n-Aryl, wobei n = 0 – 6 sein kann und Aryl Phenyl, Biphenylyl, 1-

oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-

Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-

oder 5-Isoxazolyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder

5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, (1,3,5-Triazin)-2-, 2- oder 5-Benzimidazolyl,

2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl,

Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann

und der Arylrest oder Heteroarylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH,

CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-

Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH,

COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl,

CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-

Alkyl, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Piperidin-1-yl,

Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-

Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3,

substituiert sein kann;

R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl; CO-(C₁-C₅)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-cycloalkyl; SO₂-phenyl, p-Toluolsulfonyl;

sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen

Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

Y CH₂;

X eine direkte Bindung, CH₂;

R1, R1' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OCF₃, O-(C₂-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, CN, NH₂, ersetzt sein kann;
 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R2 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, C(CN)=C(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃, (C₄-C₇)-Cycloalkenyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, CN, oder O-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt sein kann;
 (CH₂)_n-NR₆R₇, wobei n = 1-6 sein kann und R₆ und R₇ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CHO oder CO-Phenyl sein können;
 (CH₂)_n-Aryl, wobei n = 0 – 6 sein kann und Aryl Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Benzothiazol-2-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas

- 5 Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

Y -CH₂-;

10 X -CH₂-, eine direkte Bindung;

R1 Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, OCF₃, O-(C₂-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

15 Phenyl, das bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, (C₁-C₆)-Alkyl;

R1' H oder R1;

20 R2 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CN, C(CN)=C(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃ ;
(CH₂)_n-Aryl, wobei n = 0 – 2 sein kann und Aryl gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Benzothiazol-2-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und der Arylrest oder Heteroarylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃,
25 NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl , substituiert sein kann;

sowie derer physiologisch verträgliche Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.

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

- 5 Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten R1, R1', R2 und R3 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für
10 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-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B.
15 Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isäthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorid verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium-
20 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
25 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
30 Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung von Prodrugs der Verbindungen der Formel I. Solche Prodrugs können in vivo zu einer Verbindung der Formel I metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

5

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.

10

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.

15

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 von 3 mg bis 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. Einzeldosen 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

25

30

verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. 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, in dem Sinne, daß er mit den
5 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 Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen
10 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.

15 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, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem
20 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
25 Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in
30 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 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, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden 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.

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 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 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 enthalten im
5 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
10 werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

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

20 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff
25 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 kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder
30 Iontophorese freigesetzt werden.

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel A

5 Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel:

		pro Kapsel
	Wirkstoff	100 mg
	aus Kokosfett fraktioniertes	
	Triglycerid-Gemisch	400 mg
10	Kapselinhalt	500 mg

Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml:

15		pro 100 ml Emulsion
	Wirkstoff	1,2 g
	Neutralöl	q.s.
	Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
	Polyoxyethylen-stearat	q.s.
20	Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
	Geschmacksstoff	q.s.
	Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

25 Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium:

		pro Suppositorium
	Wirkstoff	40 mg
	Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

Beispiel D

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

		pro Tablette
5	Lactose	600 mg
	Maisstärke	300 mg
	lösliche Stärke	20 mg
	Magnesiumstearat	40 mg
10		1000 mg

Beispiel E

Dragee, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragee:

		pro Dragee
	Wirkstoff	50 mg
15	Maisstärke	100 mg
	Lactose	60 mg
	sec. Calciumphosphat	30 mg
	lösliche Stärke	5 mg
	Magnesiumstearat	10 mg
20	kolloidale Kieselsäure	5 mg
		260 mg

Beispiel F

- 25 Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapiteln eignen sich die folgenden Rezepturen:

a)	Wirkstoff	100 mg
	Maisstärke	<u>300 mg</u>
		400 mg

b)	Wirkstoff	140 mg
	Milchzucker	180 mg
	Maisstärke	<u>180 mg</u>
		500 mg

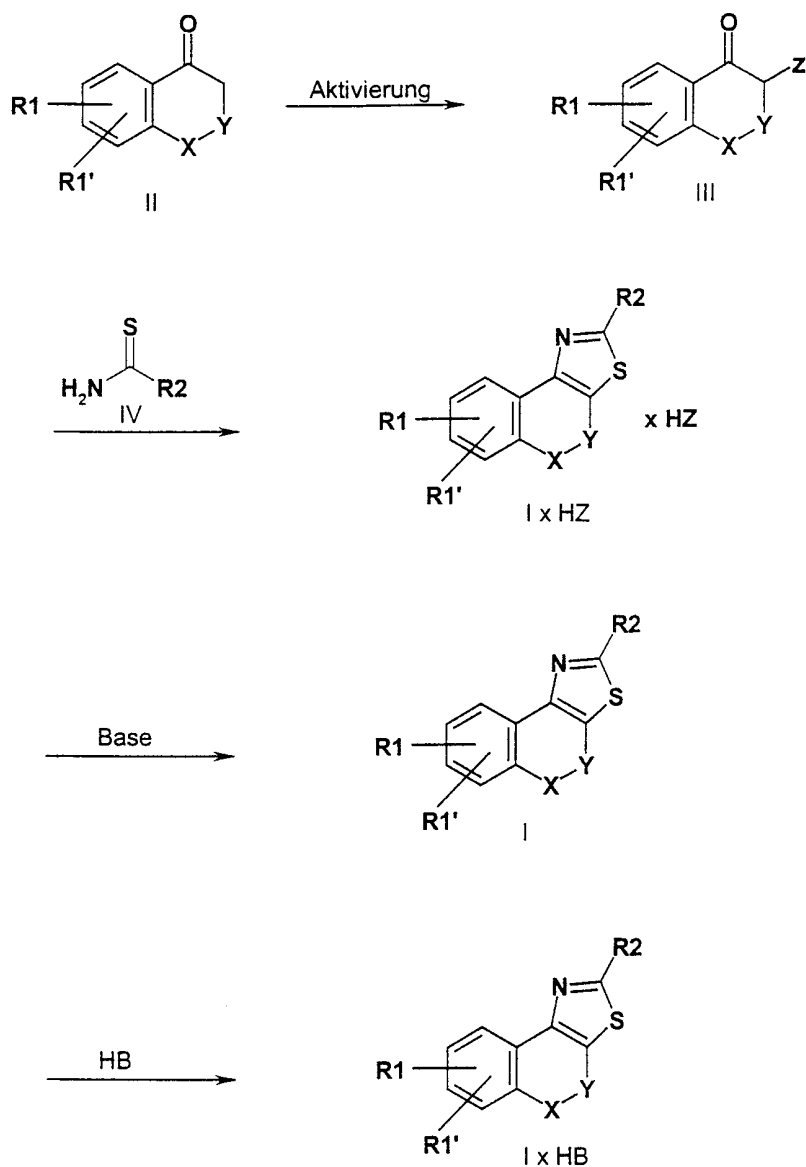
5 Beispiel G

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

	Wirkstoff	10 g
	Benzoessäuremethylester	0,07 g
10	Benzoessäureethylester	0,03 g
	Ethanol 96 %ig	5 ml
	entimineralisiertes Wasser	ad 100 ml

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der
15 Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man
Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß folgendem Reaktionsschema
darstellt:

14



Bicyclische Ketone der allgemeinen Formel II, worin R1, R1', X und Y die angegebenen Bedeutungen besitzen, sind entweder kommerziell erhältlich oder nach literaturbekannten Methoden herstellbar.

- 5 Bicyclische Ketone der Formel II, worin R1 oder R1' Arylreste darstellen, können durch Pd(0)-katalysierte Addition von Boronsäureestern an Verbindungen der Formel II, worin R1 und/oder R1' Brom, Jod oder Trifluormethylsulfonyloxy

darstellen, gewonnen werden (z.B.: N. Miyaura und A. Suzuki, Chem. Rev. 95, 2457-83 (1995) oder T. Oh-e, N. Miyaura und A. Suzuki, J. Org. Chem. 58, 2201-08 (1993)).

Bicyclische Ketone der allgemeinen Formel II, worin R1 und/oder R1' Alkinylreste
5 oder Alkenylreste darstellen, können z.B. mit Methoden wie sie bei K. Sonagashira et al., Tetrahedron Lett. 4467 (1975) und S. Takahashi et al., Synthesis 627 (1980) (palladiumkatalysierte Umsetzung von z. B. Trimethylsilylacetylen oder Alkinen) oder bei E. Negishi et al., J. Org. Chem. 62, 8957-60 (1997) (Alkinylzinkbromide) oder bei A. Hassner et al., J. Org. Chem. 49,
10 2546 (1984) (Trialkylzinnalkine, Trialkylzinnvinyl- oder allylverbindungen, 1-Alkenylborverbindungen oder Vinylverbindungen) beschrieben sind, hergestellt werden.

Die Aktivierung der bicyclischen Ketone der allgemeinen Formel II erfolgt am einfachsten durch Umsetzung mit Brom zum alpha-Bromketon der allgemeinen
15 Formel III (Z = Br). Z in den aktivierten Verbindungen der allgemeinen Formel III kann jedoch auch vorteilhaft Cl, J. O-C(O)-C₆H₄-4-NO₂, O-SO₂-CH₃, O-SO₂-CF₃, O-SO₂-C₆H₄-4-CH₃ oder O-SO₂-C₆H₅ sein.

Verbindungen der allgemeinen Formel I xHZ werden gewonnen, indem man
20 Thioamide der allgemeinen Formel IV, worin R2 die angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt. Dabei wird vorteilhaft so verfahren, daß man die Verbindungen III mit den Thioamiden IV im molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:1,5 umsetzt. Die Reaktion wird vorteilhaft in einem inerten Lösemittel, z.B. in polaren organischen Lösemitteln wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon,
25 Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Nitromethan oder Diethylenglykoldimethylether durchgeführt. Als besonders vorteilhafte Lösemittel erweisen sich jedoch Essigsäuremethylester und Essigsäureethylester, kurzkettige Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, sowie niedere Dialkylketone, wie z.B. Aceton, Butan-2-on oder Hexan-2-on. Auch Gemische der
30 angeführten Reaktionsmedien können angewandt werden; so wie auch Gemische

der aufgeführten Lösemittel mit Solventien, die für sich alleine genommen weniger geeignet sind, verwendet werden können, wie z.B. Gemische aus Methanol mit Benzol, Ethanol mit Toluol, Methanol mit Diethylether oder mit tert. Butylmethylether, Ethanol mit Tetrachlormethan, Aceton mit Chloroform,

- 5 Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, wobei das jeweils polarere Lösemittel zweckmäßigerweise im Überschuß verwendet werden soll. Die Reaktionspartner können im jeweiligen Reaktionsmedium suspendiert oder gelöst vorliegen. Grundsätzlich können die Reaktionspartner auch ohne Lösemittel umgesetzt werden, insbesondere dann, wenn das jeweilige Thioamid einen tiefen
- 10 Schmelzpunkt hat. Die Reaktion verläuft nur wenig exotherm und kann zwischen – 10°C und 150°C, bevorzugt zwischen 50°C und 100°C, durchgeführt werden. Als besonders günstig erweist sich in der Regel ein Temperaturbereich zwischen 50°C und 80°C.

- 15 Die Reaktionsdauer ist weitgehend von der Reaktionstemperatur abhängig und liegt zwischen 2 Minuten und 3 Tagen bei höheren bzw. niedrigeren Temperaturen. Im günstigen Temperaturbereich liegt die Reaktionsdauer im allgemeinen zwischen 5 Minuten und 48 Stunden.
- Die erhaltenen Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I x HZ lassen sich
- 20 mit organischen oder anorganischen Basen in die freien basischen Verbindungen der Formel I überführen.

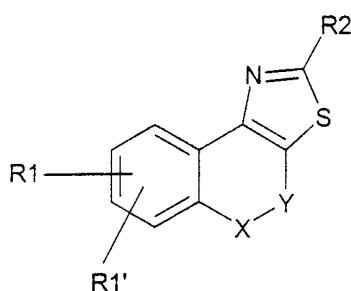
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsatz mit organischen oder anorganischen Säuren der Formel HB in ihre

- 25 Säureadditionssalze der allgemeinen Formel I x HB überführen. Als anorganische Säuren HB kommen beispielsweise in Betracht: Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, sowie Schwefelsäure, Phosphorsäure und Amidosulfonsäure. Als organische Säuren HB seien beispielsweise genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Benzoesäure, p-
- 30 Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Bernsteinsäure, 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.

Erfindungsgemäß wurden außer den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Derivaten auch die in den folgenden Tabellen zusammengestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionsprodukte erhalten:

Tabelle 1: Beispiele



Formel I

Beispiel	R ₁ ; R ₁ '	R ₂	X	Y	Salz	Fp. [°C]
1	6-Cl; H	CH ₃	-	CH ₂	HCl	227
2	7-(C ₆ H ₄ -4-CF ₃); H	CH ₃	-	CH ₂	-	137
3	5-(C ₆ H ₄ -4-CF ₃); H	CH ₃	-	CH ₂	-	159
4	6-Cl; H	C(CN)=C(CH ₃) ₂	-	CH ₂	-	Z. ab 132
5	6-Cl; H	C(O)OCH ₂ CH ₃	-	CH ₂	-	162
6	6-Cl; H	CH ₂ -CN	-	CH ₂	-	134
7	6-Cl; H	CH ₃	-	CH ₂	-	Z. ab 125
8	6-Cl; H	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	-	CH ₂	-	130
9	6-Cl; H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	-	106
10	6-(C ₆ H ₄ -4-Cl); H	CH ₃	-	CH ₂	-	173
11	6-(C ₆ H ₄ -3-Cl); H	CH ₃	-	CH ₂	-	112
12	6-Cl; H	CH ₂ -O-C(O)-C(CH ₃) ₃	-	CH ₂	-	105
13	6-O-CH ₂ -CF ₃ ; H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	222
14	6-O-CH ₂ -CF ₃ ; H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	252
15	6-O-C ₆ H ₄ -4-Cl; H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	234
16	6-O-C ₆ H ₄ -4-Cl; H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	253
17	6-O-C ₆ H ₄ -3-CH ₃ ; H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	271
18	6-O-C ₆ H ₄ -3-CH ₃ ; H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	240

19	5-Br; H	C ₆ H ₅	CH ₂	CH ₂	-	85
20	5,6-di-CH ₃ ; H	CH ₃	-	CH ₂	HBr	277
21	5,6-di-CH ₃ ; H	C ₆ H ₅	-	CH ₂	HBr	290
22	6-Cl; H	C ₆ H ₄ -4-OH	-	CH ₂	-	280
23	6-Cl; H	C ₆ H ₄ -2-OH	-	CH ₂	-	198
24	6-Cl; H	Pyrid-3-yl	-	CH ₂	-	169
25	6-Cl; H	CH ₂ -Indol-3-yl	-	CH ₂	-	186
26	6-Cl; H	CH ₂ - benzthiazol-2-yl	-	CH ₂	-	126
27	H; H	CH ₃	-	CH ₂	HCl	233

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie als Anorektika geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Obesitas. Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

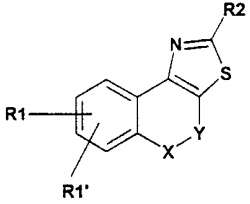
10

Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an männlichen NMRI Mäusen. Nach 24stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat 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 und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit dem unbehandelter Kontrolltieren verglichen.

15

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

Verbindung/Beispiel  Formel I	Orale 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
Beispiel 5	50	5 / 2,26	5 / 4,02	44
Beispiel 6	50	5 / 2,28	5 / 4,02	43
Beispiel 7	50	5 / 0,58	5 / 3,44	83
Beispiel 11	50	4 / 1,58	5 / 3,24	51
Beispiel 13	50	5 / 1,82	5 / 3,80	52
Beispiel 20	50	5 / 1,98	5 / 4,06	51

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung,
 5 ohne diese jedoch einzuschränken. Die angegebenen Zersetzungspunkte sind
 nicht korrigiert und generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Ausführungsbeispiel 1:

6-Chlor-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol Hydrochlorid (Verbindung des Beispiels

10 1):

a) 2-Brom-5-chlor-indan-1-on:

5-Chlor-indan-1-on wird mit Brom in Eisessig unter Einsatz einer katalytischen Menge 48%iger HBr-Lösung in Wasser bei Raumtemperatur umgesetzt. Man erhält 2-Brom-5-chlor-indan-1-on mit dem Schmelzpunkt 94-96°C.

5 b) 6-Chlor-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol Hydrochlorid:

1g 2-Brom-5-chlor-indan-1-on werden mit 0.31 g Thioacetamid in 100 ml Aceton 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrobromid wird in Essigester suspendiert, mit Triethylamin neutralisiert und die
10 Essigesterlösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die freie Base wird in Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung mit einem Überschuß etherischer HCl versetzt. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (Hydrochlorid des 6-Chlor-2-methyl-
15 8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ols) wird in 30 ml Eisessig 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Diisopropylether verrührt und man erhält 6-Chlor-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol Hydrochlorid mit dem Schmelzpunkt 135°C.

20 Ausführungsbeispiel 2:

(6-Chlor-8H-indeno[1,2-d]thiazol-2-yl)-acetonitril (Verbindung des Beispiels 6):

1g (4 mmol) 2-Brom-5-chlor-indan-1-on werden mit 450 mg (4.5 mmol) 2-Cyanothioacetamid und 0.55 ml (4 mmol) Triethylamin in 10 ml trockenem Ethanol 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im
25 Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester / n-Heptan 1 / 1 chromatographisch gereinigt. Man erhält (6-Chlor-8H-indeno[1,2-d]thiazol-2-yl)-acetonitril mit dem Schmelzpunkt 134°C.

Ausführungsbeispiel 3:

6-Chlor-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol (Verbindung des Beispiels 7):

Eine Suspension der Verbindung des Ausführungsbeispiels 1 in Essigsäureethylester wird mit einer konzentrierten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung mehrmals ausgeschüttelt; die Essigesterphase wird anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 6-Chlor-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol mit dem Schmelzpunkt 94°C.

10 Ausführungsbeispiel 4:

6-(3-Chlor-phenyl)-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol (Verbindung des Beispiels 11):

a) 5-(3-Chlor-phenyl)-indan-1-on:

3 g (14.2 mmol) 5-Brom-indan-1-on werden mit 2.22 g (14.2 mmol) 3-Chlorphenylboronsäure und 3 g (28.3 mmol) Natriumcarbonat in einer Mischung aus 100 ml Toluol, 20 ml Ethanol und 20 ml Wasser suspendiert. Unter Argonatmosphäre werden 160 mg (7.1 mmol) Palladium-II-acetat und 373 mg (14.2 mmol) Triphenylphosphin zugegeben. Die Mischung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, danach wird der Ethanolanteil des Lösemittelgemisches im Vakuum entfernt. Es werden 40 ml 0.5 N Natronlauge zugesetzt und das Gemisch wird 10 min. bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt; das Filtrat wird mit 40 ml Wasser neutral gewaschen und mit einer konzentrierten Kochsalzlösung (3 x 40 ml) nachgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit Toluol / Essigsäureethylester 20 / 1 chromatographisch gereinigt. Man erhält 5-(3-Chlor-phenyl)-indan-1-on mit dem Schmelzpunkt 113°C.

b) 2-Brom-5-(3-chlor-phenyl)-indan-1-on:

2.42 g (10 mmol) 5-(3-Chlor-phenyl)-indan-1-on werden in 30 ml Eisessig gelöst, mit 10 µl einer 48%igen HBr-Lösung in Wasser versetzt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0.77 ml (15 mmol) Brom in 7 ml Eisessig versehen. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in eine Mischung aus 100 g Eis mit 70 ml Wasser und 100 mg NaHSO₃ gegossen und gerührt. Die entstandene Suspension wird mit 200 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, und die organische Phase anschließend mit Wasser (3 x 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit Toluol / Essigsäureethylester 50 / 1 chromatographisch gereinigt. Man erhält, neben etwas 2,3-Dibrom-5-(3-chlor-phenyl)-indan-1-on, 2-Brom-5-(3-chlor-phenyl)-indan-1-on mit dem Schmelzpunkt 110°C.

c) 6-(3-Chlor-phenyl)-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol:

321 mg 2-Brom-5-(3-chlor-phenyl)-indan-1-on werden mit 83 mg Thioacetamid in 10 ml trockenem Aceton gelöst und 5 h bei 0°C gerührt. Der Niederschlag, bestehend aus 6-(3-Chlor-phenyl)-2-methyl-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol Hydrobromid wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen, im Vakuum getrocknet und anschließend in 20 ml trockenem Methanol gelöst. Die Lösung steht 2 Wochen bei Raumtemperatur. Man stellt mit Triethylamin basisch, engt ein und reinigt an Kieselgel mit Essigsäureethylester / n-Heptan 1 / 1. Man erhält 6-(3-Chlor-phenyl)-2-methyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol mit dem Schmelzpunkt 111-112°C neben 6-(3-Chlor-phenyl)-3a-methoxy-2-methyl-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]thiazol mit dem Schmelzpunkt 80-82°C.

Ausführungsbeispiel 5:

2-Methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-indeno[1,2-d]thiazol Hydrobromid (Verbindung des Beispiels 13):

5 a) 5-(2,2,2-Trifluorethoxy)-indan-1-on:

2,2 ml 2,2,2-Trifluorethanol werden zu einem rührenden Gemisch aus 3,5 g 5-Fluorindan-1-on, 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid und 4,1 g wasserfreien und gemahlenen Kaliumkarbonat gegeben und 10 Stunden bei 80°C gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel unter verminderten Druck ab, löst den Rückstand in Ethylacetat und wäscht die organische Phase mehrmals mit Wasser. Man erhält das Indanonderivat als bräunlich kristallinen Feststoff nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Ethylacetat und Toluol als Elutionsmittel. Schmelzpunkt 93 – 97 °C.

15 b) 2-Brom-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-indan-1-on:

Diese Verbindung erhält man durch Umsetzung von 0,9 g 5-(2,2,2-Trifluorethoxy)-indan-1-on mit 0,2 ml Brom in 25 ml Essigester. Die Verbindung wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

c) 2-Methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-indeno[1,2-d]thiazol Hydrobromid:

20 2-Brom-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-indan-1-on wird mit einer äquivalenten Menge Thioacetamid in Aceton 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag, bestehend aus 2-Methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol Hydrobromid, wird abgetrennt und in 15 ml Eisessig gekocht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck
25 abdestilliert und der Rückstand unter Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle, Schmelzpunkt 220-224°C.

Ausführungsbeispiel 6:

8-Brom-2-phenyl-4,5-dihydro-naphtho[1,2-d]thiazol (Verbindung des Beispiels 19):

0.3 g 2,7-Dibrom-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 140 mg Thiobenzamid versetzt und 5 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 10 ml 1 N Natronlauge suspendiert und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 8-Brom-2-phenyl-4,5-dihydro-naphtho[1,2-d]thiazol mit dem Schmelzpunkt 85°C.

10

Ausführungsbeispiel 7:

2,5,6-Trimethyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol Hydrobromid (Verbindung des Beispiels 20):

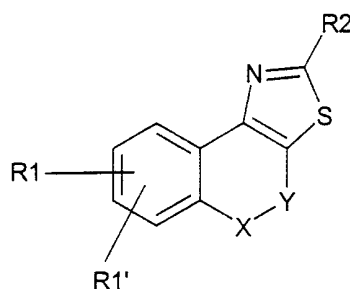
5,6-Dimethyl-indan-1-on wird wie vorstehend für die anderen Indan-1-one beschrieben in das 2-Brom-5,6-dimethyl-indan-1-on überführt. Dieses wird mit einer äquivalenten Menge Thioacetamid in Aceton zur Reaktion gebracht. Der Niederschlag, bestehend aus dem Hydrobromid des 2,5,6-Trimethyl-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ols, wird in Eisessig erhitzt und liefert nach dem Entfernen des Lösemittels und Behandlung mit Diisopropylether 2,5,6-Trimethyl-8H-indeno[1,2-d]thiazol Hydrobromid mit dem Schmelzpunkt 290°C.

15

20

Patentansprüche:

1. Verwendung der Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

Y CH₂, CH₂-CH₂;

X eine direkte Bindung, CH₂, O, NR₃ oder S;

R₁, R₁' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OCF₃, O-(C₂-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, CN, OC(O)CH₃, OC(O)H, O-CH₂-Ph, NH₂, NH-CO-CH₃ oder N(COOCH₂Ph)₂ ersetzt sein kann;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl

oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R2

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, C(CN)=C(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃, (C₄-C₇)-Cycloalkenyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, CN, oder O-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt sein kann;

(CH₂)_n-NR₆R₇, wobei n = 1-6 sein kann und R₆ und R₇ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CHO oder CO-Phenyl sein können, oder -NR₆R₇ stellt einen Ring wie Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, N-4-Methyl-piperazin-1-yl, N-4-Benzyl-piperazin-1-yl, Phthalimidyl dar;

(CH₂)_n-Aryl, wobei n = 0 – 6 sein kann und Aryl Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, (1,3,5-Triazinyl)-2, 2- oder 5-

Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und der Arylrest oder Heteroarylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-

C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl; CO-(C₁-C₅)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-cycloalkyl; SO₂-phenyl, p-Toluolsulfonyl;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.

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

Y CH₂;

X eine direkte Bindung, CH₂;

20 R1, R1' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OCF₃, O-(C₂-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylresten ein, mehrere, oder alle
25 Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, CN, NH₂, ersetzt sein kann;
NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-,
30 Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN,

OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R2 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl,
 5 C(CN)=C(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃,
 (C₄-C₇)-Cycloalkenyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle
 Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff
 durch OH, CN, oder O-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt sein kann;
 (CH₂)_n-NR₆R₇, wobei n = 1-6 sein kann und R₆ und R₇ unabhängig
 10 voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 CHO oder CO-Phenyl sein können;
 (CH₂)_n-Aryl, wobei n = 0 – 6 sein kann und Aryl Phenyl, Biphenyl, 1-
 oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Benzothiazol-2-yl, Indol-3-yl,
 Indol-5-yl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-,
 15 Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein
 bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN,
 OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-
 Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle
 Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von
 Obesitas.

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

Y -CH₂-;

X -CH₂-, eine direkte Bindung;

R1 Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, OCF₃, O-(C₂-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
Phenyl, das bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, (C₁-C₆)-Alkyl;

R1' H oder R1;

R2 (C₁-C₆)-Alkyl; (C₁-C₆)-Alkyl-CN, C(CN)=C(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃ ;
(CH₂)_n-Aryl, wobei n = 0 – 2 sein kann und Aryl gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Benzothiazol-2-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und der Arylrest oder Heteroarylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl , substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.

4. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem oder mehreren anorektischen Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.