



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 08 349 T2 2007.04.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 497 274 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 08 349.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/FR03/01134

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 745 842.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/084943

(86) PCT-Anmeldetag: 10.04.2003

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 16.10.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.01.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 13.09.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.04.2007

(51) Int Cl.⁸: C07D 295/22 (2006.01)

C07C 233/65 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 63/72 (2006.01)

C07C 63/331 (2006.01)

C07C 65/24 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0204567 11.04.2002 FR

(73) Patentinhaber:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

BARTH, Francis, F-34680 Saint-Georges d'Orques,
FR; MARTINEZ, Serge, F-34000 Montpellier, FR;
RINALDI-CARMONA, Murielle, F-34680
Saint-Georges d'Orques, FR

(54) Bezeichnung: TERPHENYLDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIESE ENT-HALTEN

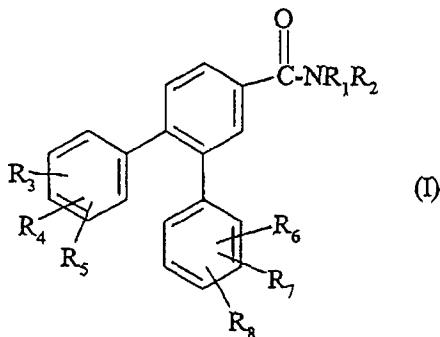
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Terphenylderivate, ihre Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten. In der Patentanmeldung FR 2 800 375 werden tricyclische Pyrazolcarbonäuredederivate beschrieben, die auf CB₁-Cannabinoidrezeptoren wirken.

[0002] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Verbindungen der Formel:



worin:

- R₁ für Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe steht;
- R₂ für eine C₃-C₇-Alkylgruppe,
- eine Indan-1-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalingruppe, wobei diese Gruppen gegebenenfalls durch ein Halogenatom und/oder eine Methylgruppe substituiert sind;
- einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5–7 Atomen und einem Stickstoffatom, welches durch eine C₁-C₄-Alkyl-, Benzyl-, C₁-C₃-Alkoxy carbonyl- oder C₁-C₄-Alkanoylgruppe substituiert ist;
- eine NR₉R₁₀-Gruppe;
- eine (CH₂)_nR₁₁-, CH(CH₃)R₁₁- oder (CH₂)_mN(CH₃)R₁₁-Gruppe;
- einen nichtaromatischen carbocyclischen C₃-C₁₂-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine Methylgruppe substituiert ist;
- steht;
- oder R₁ und R₂ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen in 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe substituierten Piperazin-1-ylrest oder einen in 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe und eine C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkanoylgruppe disubstituierten Piperidin-1-ylrest bilden, wobei die Phenyl- oder Benzylgruppensubstituenten an dem Piperazin-1-ylrest oder Piperidin-1-ylrest gegebenenfalls durch ein Halogenatom und/oder eine Methylgruppe substituiert sind;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe stehen;
- R₉ und R₁₀ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Atomen bilden, der gegebenenfalls ein zweites unter O und N ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine C₁-C₄-Alkyl-, Hydroxyl- oder C₁-C₄-Alkoxygruppe substituiert ist;
- R₁₁ für gegebenenfalls durch einen oder mehrere unter einem Halogenatom und einer Methylgruppe ausgewählte Substituenten substituiertes Phenyl einen Heteroarylrest mit 6 bis 10 Atomen und einem oder mehreren Stickstoffatomen steht;
- n für 1, 2 oder 3 steht;
- m für 0, 2 oder 3 steht;

und Salze, Solvate und Hydrate davon.

[0003] Die Verbindungen der Formel (I) können in Form von Basen oder Säureadditionssalzen existieren. Diese Salze werden vorteilhafterweise mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren hergestellt, jedoch gehören auch Salze anderer Säuren, die beispielsweise zur Reinigung oder Isolierung von Verbindungen der Formel (I) verwendet werden können, zur Erfindung.

[0004] Unter einer Alkylgruppe versteht man einen linearen oder verzweigten Rest, wie insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, N-Pentyl, Isopentyl, N-Hexyl und Isohexyl, wobei für eine C₁-C₄-Alkylgruppe die Methylgruppe bevorzugt ist und für eine C₁-C₆-Alkylgruppe tert.-Butyl-, 2-Methylbut-2-yl- und 3,3-Dimethylbut-2-ylgruppen bevorzugt sind.

[0005] Unter einer C₁-C₆-Alkoxygruppe versteht man einen linearen oder verzweigten Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxygruppe bevorzugt ist.

[0006] Unter einem Halogenatom versteht man ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, wobei Fluor-, Chlor- oder Bromatome bevorzugt sind.

[0007] Die nichtaromatischen carbocyclischen C₃-C₁₂-Reste umfassen mono- oder polycyclische, kondensierte oder verbrückte Reste. Zu den monocyclischen Resten gehören Cycloalkylgruppen, beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, wobei Cyclohexyl und Cyclopentyl bevorzugt sind. Zu den di- oder tricyclischen kondensierten Resten, verbrückten Resten oder Spiroresten gehören beispielsweise Norbornyl-, Bornyl-, Isobornyl-, Noradamantyl-, Adamantyl-, Spiro[5.5]undecanyl- und Bicyclo[2.2.1]heptanylreste, wobei Spiro[5.5]undecanyl und Bicyclo[2.2.1]heptanyl bevorzugt sind.

[0008] Unter einem gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Atomen, der gegebenenfalls ein zweites Heteroatom wie O oder N enthält, versteht man Reste wie Morpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3,6-Dihydropyridin-1-yl und Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yl, wobei Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- und Morpholin-4-yl-Reste bevorzugt sind.

[0009] Bevorzugt sind unter den erfindungsgemäßen Verbindungen die Verbindungen der Formel (I), worin:

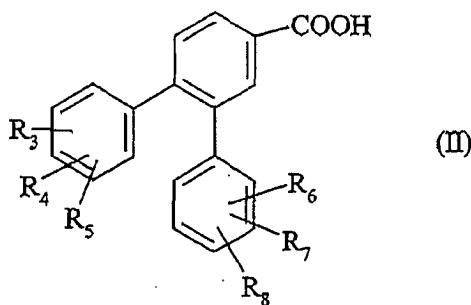
- R₁ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe steht;
- R₂ für eine NR₉R₁₀-Gruppe oder einen nichtaromatischen carbocyclischen C₃-C₁₂-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine Methylgruppe substituiert ist, steht;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe stehen;
- R₉ und R₁₀ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Atomen bilden, der gegebenenfalls ein zweites unter O und N ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe substituiert ist;

und Salze, Solvate und Hydrate davon.

[0010] Unter den Gegenstand der Erfindung bildenden Verbindungen seien die bevorzugten Zusammensetzungen genannt, die durch die folgenden Werte für die Substituenten definiert sind:

- R₁ steht für ein Wasserstoffatom und/oder
- R₂ steht für eine unter Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Cyclohexyl, Spiro[5.5]undecanyl, 1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl ausgewählte Gruppe und/oder
- mindestens einer der Substituenten R₃, R₄ und R₅ steht für ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe und/oder
- mindestens einer der Substituenten R₆, R₇ und R₈ steht für ein Halogenatom.

[0011] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I). Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein funktionelles Derivat von Terphenylsäure der



worin R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ die für (I) definierte Bedeutung besitzen, mit einem Amin der Formel HNR₁R₂ (III), worin R₁ und R₂ die für (I) definierte Bedeutung besitzen, umgesetzt. Gegebenenfalls wird die so erhaltene Verbindung in eines ihrer Salze und/oder Solvate umgewandelt.

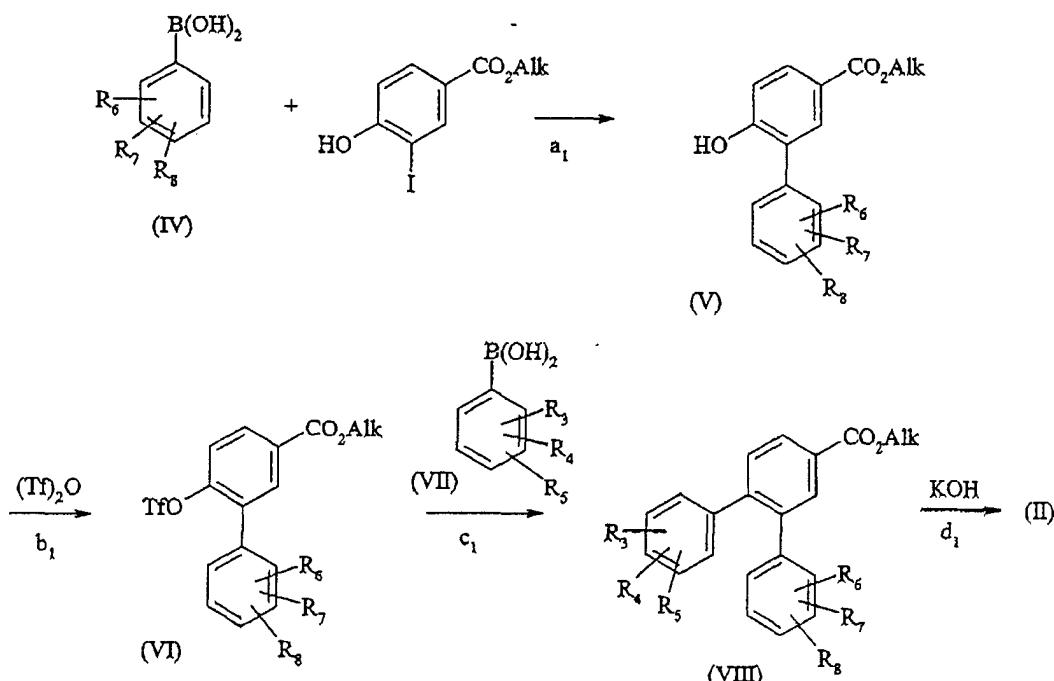
[0012] Als funktionelles Derivat der Säure (II) kann man das Säurechlorid, das Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid, einen C₁-C₄-Alkylester mit gerader oder verzweigter Alkylgruppe, einen aktivierten Ester, beispielswei-

se den p-Nitrophenylester oder die beispielsweise mit N,N-Dicyclohexylcarbodiimid oder mit Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) entsprechend aktivierte freie Säure, verwenden.

[0013] So kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren durch Umsetzung von Thionylchlorid mit der Säure der Formel (II) erhaltenes Pyrazol-3-carbonsäurechlorid in einem inerten Lösungsmittel, wie einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan oder Chloroform), einem Ether (beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan) oder einem Amid (beispielsweise N,N-Dimethylformamid) unter Inertatmosphäre bei einer Temperatur zwischen 0°C und Umgebungstemperatur in Gegenwart eines tertiären Amins, wie Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin, mit einem Amin HNR₁R₂ umsetzen.

[0014] Bei einer Variante stellt man durch Umsetzung von Chlorameisensäureethylester mit der Säure der Formel (II) in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, das gemischte Anhydrid der Säure der Formel (II) her und setzt dieses in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, unter Inertatmosphäre bei Umgebungstemperatur und in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, mit einem Amin HNR₁R₂ um.

[0015] Die Säuren der Formel (II) können gemäß dem nachstehenden Schema hergestellt werden:



Alk = (C₁-C₄)-Alkyl

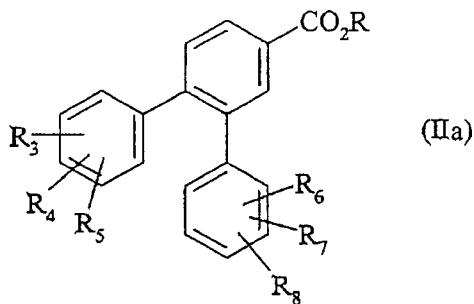
[0016] In Schritt a₁ wird die Umsetzung des Organoborats der Formel (IV) mit einem 4-Hydroxy-3-iodbenzosäureester gemäß Farmaco Ed. Sci., 1958, 13, 121, unter den von Suzuki in Helv. Chim. Acta, 1992, 75, 855, beschriebenen Bedingungen durchgeführt.

[0017] In Schritt b₁ wird die Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ((Tf)₂O) in Pyridin die Verbindung der Formel (VI) hergestellt. Diese Verbindung wird in Schritt c₁ unter den in J. Org. Chem., 1992, 57, 379, beschriebenen Bedingungen mit einem Organoborat der Formel (VII) gekuppelt.

[0018] Der so erhaltene Terphenylester wird dann nach bekannten Methoden, beispielsweise in Gegenwart von Kaliumhydroxid zur Säure der Formel (II) verseift.

[0019] Die Verbindungen der Formel (II), worin alle Substituenten R₃ bis R₈ für Wasserstoff stehen, werden in der US-PS 4,916,145 und in der Veröffentlichung von T. Sato et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 1971, 44(9), 2484-2490, beschrieben; die Verbindungen der Formel (II), worin die Substituenten R₃ und R₆ gleichzeitig für 3-Methoxy, 4-Methoxy oder 3-Fluor stehen und die anderen Substituenten R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ für Wasserstoff stehen, werden in der US-PS 4,916,145 beschrieben; die Verbindungen der Formel (II), worin die Substituenten R₃, R₄ und R₆, R₇ gleichzeitig für 3,4-Dimethoxy stehen und die Substituenten R₅ und R₈ für Wasserstoff stehen, werden in der Veröffentlichung von E. Brenna, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1998, 901-904, beschrieben.

[0020] Die anderen Säuren der Formel (II) und ihre Ester der Formel (VIII) sind neu und bilden eine letzte Ausgestaltung der Erfindung. Gegenstand der Erfindung sind somit auch Verbindungen der Formel:



worin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 die für (I) definierte Bedeutung besitzen und R für ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_4 -Alkylgruppe steht, mit der Maßgabe, daß R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen, und mit der Maßgabe, daß dann, wenn R_4 , R_5 , R_7 und R_8 für Wasserstoff stehen, R_3 und R_6 nicht gleichzeitig für ein Fluoratom in meta-Stellung oder eine Methoxygruppe in meta- oder para-Stellung stehen, und mit der Maßgabe, daß dann, wenn R_5 und R_8 für Wasserstoff stehen, R_3 , R_4 und R_5 , R_6 nicht gleichzeitig für 3,4-Dimethoxygruppen stehen.

[0021] Bevorzugt sind insbesondere die Verbindungen der Formel (IIa), worin

- R_3 in 4-Stellung steht und für ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe steht;
- R_6 in 2-Stellung steht und für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;
- R_7 in 4-Stellung steht und für ein Halogenatom steht;
- R_4 , R_5 und R_8 für Wasserstoff stehen.

[0022] Die Amine HNR_1R_2 (III) sind bekannt oder werden nach bekannten Methoden hergestellt; beispielsweise sei genannt: Chem. Ber. 1986, 119, 1413-1423.

[0023] Die Verbindungen der Formel (I) besitzen unter den von M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244) beschriebenen experimentellen Bedingungen eine sehr gute in vitro-Affinität ($IC_{50} \leq 10^{-7}$ M) zu CB_1 -Cannabinoidrezeptoren.

[0024] Daß es sich bei den Verbindungen der Formel (I) um Antagonisten handelt, wird durch die in Adenylyatcyclase-Inhibierungsmodellen gemäß M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878, erhaltenen Ergebnisse belegt.

[0025] Die Toxizität der Verbindungen der Formel (I) ist mit ihrer Verwendung als Medikament vereinbar.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft gemäß einer anderen ihrer Ausgestaltungen die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Solvats oder Hydrats davon zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung von Erkrankungen, an denen die CB_1 -Cannabinoidrezeptoren beteiligt sind.

[0027] Beispielsweise und nicht einschränkend eignen sich die Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als psychotrope Medikamente, insbesondere zur Behandlung von psychiatrischen Störungen einschließlich Angst, Depression, Gemütsstörungen, Schlaflosigkeit, delirante Störungen, obsessive Störungen, Psychosen im allgemeinen, Schizophrenie, sowie zur Behandlung von Störungen, die mit dem Gebrauch von psychotropen Substanzen verbunden sind, insbesondere im Fall des Mißbrauchs einer Substanz und/oder der Abhängigkeit von einer Substanz einschließlich Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.

[0028] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können als Medikamente zur Behandlung von Migräne, Streß, Krankheiten psychosomatischen Ursprungs, Panikattacken, Epilepsie, Bewegungsstörungen, insbesondere Dyskinasien oder Parkinson-Krankheit, Zittern und Dystonie, verwendet werden.

[0029] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können auch als Medikamente bei der Behandlung von Gedächtnisstörungen, kognitiven Störungen, insbesondere bei der Behandlung von seniler Demenz, Alzheimer-Krankheit sowie bei der Behandlung von Aufmerksamkeits- oder Vigilanzstörungen verwendet werden. Außerdem eignen sich die Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Neuroprotektiva bei der Behandlung von Ischämie, Schädeltraumata und bei der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen ein-

schließlich Chorea, Chorea Huntingdon und Tourrette-Syndrom.

[0030] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können als Medikamente bei der Behandlung von Schmerz verwendet werden: neuropathische Schmerzen, periphere akute Schmerzen und entzündungsbedingte chronische Schmerzen.

[0031] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können als Medikamente zur Behandlung von Appetitstörungen, Verlangen (nach Zuckern, Kohlenhydraten, Drogen, Alkohol oder appetitanregenden Substanzen) und/oder Ernährungsstörungen, insbesondere als Appetitzügler oder zur Behandlung von Adipositas oder Bulimie sowie zur Behandlung von Typ-II-Diabetes oder nichtinsulinabhängiger Diabetes verwendet werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) als Medikamente zur Behandlung von gastrointestinale Störungen, diarreischen Störungen, Geschwüren, Erbrechen, Blasen- und Harnstörungen, Störungen endokrinen Ursprungs, Herz-Kreislauf-Störungen, Hypotonie, hemorragischem Schock, septischem Schock, chronischer Leberzirrhose, Asthma, Raynaud-Syndrom, Glaukom, Fertilitätsstörungen, Entzündungsphänomenen, Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, reaktiver Arthritis, Erkrankungen mit Demyelinisierung, multipler Sklerose, Infektions- und Viruserkrankungen, wie Schlaganfällen, sowie als Medikamente für die Chemotherapie gegen Krebs und zur Behandlung von Guillain-Barré-Syndrom verwendet werden.

[0032] Erfindungsgemäß eignen sich die Verbindungen der Formel (I) insbesondere für die Behandlung von psychotischen Störungen, insbesondere Schizophrenie; zur Behandlung von Appetitstörungen und Adipositas; für die Behandlung von Gedächtnisstörungen und kognitiven Störungen und für die Behandlung von Alkohol- und Nikotinabhängigkeit, d. h. für die Alkohol- und Tabakentwöhnung.

[0033] Die vorliegende Erfindung betrifft gemäß einer ihrer Ausgestaltungen die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) und von pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und Solvaten oder Hydraten davon zur Behandlung der oben aufgeführten Störungen und Erkrankungen.

[0034] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird im allgemeinen als Dosiseinheit verabreicht.

[0035] Die Dosiseinheiten werden vorzugsweise in pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert, in denen der Wirkstoff mit einem pharmazeutischen Hilfsstoff vermischt ist.

[0036] Somit betrifft die Erfindung gemäß einer anderen ihrer Ausgestaltungen pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein Solvat davon enthalten.

[0037] Die obige Verbindung der Formel (I) und die pharmazeutisch unbedenklichen Salze oder Solvate davon können in Tagesdosen von 0,01 bis 100 mg pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Säugetiers, vorzugsweise in Tagesdosen von 0,02 bis 50 mg/kg, verwendet werden. Beim Menschen kann die Dosis je nach dem Alter des zu behandelnden Patienten oder der Behandlungsart, d. h. prophylaktisch oder heilend, vorzugsweise von 0,05 bis 4000 mg pro Tag und insbesondere von 0,1 bis 1000 mg pro Tag variieren. Diese Dosierungen sind Beispiele für durchschnittliche Situationen, jedoch kann es bestimmte Fälle geben, in denen höhere oder niedrigere Dosen angebracht sind, die ebenfalls zur Erfindung gehören. Gemäß üblicher Praxis wird die für jeden Patienten geeignete Dosis je nach Verabreichungsmodus, Alter, Gewicht und Reaktion des Patienten vom Arzt bestimmt.

[0038] In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, inhalativen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, transdermalen, lokalen oder rektalen Verabreichung kann der Wirkstoff in Dosierungseinheitsform in Abmischung mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern an Tiere und Menschen verabreicht werden. Geeignete Dosierungseinheitsformen umfassen Formen für die orale Verabreichung, wie Tabletten, Gelatinekapseln, Pulver, Granulate und orale Lösungen oder Suspensionen, Formen für die sublinguale und bukkale Verabreichung, Aerosole, Formen zur topischen Verabreichung, Implantate, Formen zur subkutanen, intramuskulären, intravenösen, intranasalen oder intraokularen Verabreichung und Formen für die rektale Verabreichung.

[0039] In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen ist der Wirkstoff im allgemeinen in Dosierungseinheiten formuliert, die 0,05 bis 1000 mg, vorteilhafterweise 0,1 bis 500 mg und vorzugsweise 1 bis 200 mg des Wirkstoffs pro Dosierungseinheit für die täglichen Verabreichungen enthalten.

[0040] In der vorliegenden Beschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

DCM: Dichlormethan
DMF: Dimethylformamid
AcOEt: Essigsäureethylester
RT: Raumtemperatur
Fp.: Schmelzpunkt.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch LC/UV-/MS-Kopplung (Flüssigkeitschromatographie/UV-Detektion/Massenspektrometrie) analysiert. Gemessen werden der Molekülpeak (M^+) und die Retentionszeit (t) in Minuten.

[0042] Es wird eine Säule der Bauart Xterra Waters[®] MS C18 von Waters mit den Abmessungen $2,1 \times 30$ mm, $3,5 \mu\text{m}$, bei Raumtemperatur und einer Durchflußrate von 1 ml/Minute verwendet.

[0043] Das Elutionsmittel hat die folgende Zusammensetzung:

- Lösungsmittel A: 0,025% Trifluoressigsäure (TFA) in Wasser
- Lösungsmittel B: 0,025% TFA in Acetonitril.

[0044] Gradient: der Prozentanteil von Lösungsmittel B ändert sich in zwei Minuten von 0 auf 100% mit einem Plateau bei 100% B über einen Zeitraum von einer Minute.

[0045] Die UV-Detektion erfolgt zwischen 210 nm und 400 nm und die Massendetektion im chemischen Ionsationsmodus bei Normaldruck.

[0046] Zur Interpretation der NMR-Spektren (NMR = kernmagnetische Resonanz) werden die folgenden Abkürzungen verwendet: s: Singulett; d: Dublett; m: nicht aufgelöstes Multiplett; bs: breites Singulett; dd: Dublett von Doublets.

Herstellung 1.1

(IIa): R₃, R₄, R₅ = 4-Cl; R₆, R₇, R₈ = 2,4-DiCl.
4,2",4"-Trichlor[1,1';2',1"]Terphenyl-4'-carbonsäuremethylester.

A) 4-Hydroxy-3-iodbenzoësäure.

[0047] 30 g 4-Hydroxybenzoësäure werden in 780 ml Wasser mit 18 g Natriumhydroxid versetzt, wonach 49,5 g Natriumiodid zugegeben werden, 675 ml 3,5%ige Natriumhypochloridlösung langsam zulaufen gelassen werden und 13 Stunden bei RT gerührt wird. Nach Zugabe von 60 ml konzentrierter H₂SO₄ und Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 32,46 g der erwarteten Verbindung, Fp. = 163°C.

B) 4-Hydroxy-3-iodbenzoësäuremethylester.

[0048] 32,46 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Säure werden in eine 138 ml Methanol und 10,36 ml konzentrierte Schwefelsäure enthaltende Mischung gegeben, wonach dreieinhalb Stunden zum Rückfluß erhitzt wird. Nach Einengen des Lösungsmittels unter Vakuum wird der Rückstand in entmineralisiertem Wasser und Diethylether aufgenommen. Nach Neutralisation mit Na₂CO₃ wird die wäßrige Phase mit AcOEt extrahiert. Dann wird mit Wasser gefolgt von gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man erhält 32 g der erwarteten Verbindung.

C) 2',4'-Dichlor-6-hydroxy-(1,1'-biphenyl)carbonsäuremethylester.

[0049] 5,6 g 4-Hydroxy-3-iodbenzoësäuremethylester werden unter Argon in 50 ml wasserfreies DMF gegeben, wonach 4,2 g 2,4-Dichlorphenylboronsäure und 5,54 ml Triethylamin gefolgt von 240 mg Tri-ortho-tolylphosphin zugegeben werden und eine Stunde unter Argon gerührt wird. Nach Zugabe von 180 mg Palladiumacetat wird vier Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von 2 g 2,4-Dichlorphenylboronsäure, 5,54 ml Triethylamin, 120 mg Tri-ortho-tolylphosphin und 180 mg Palladiumacetat wird acht Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Einengen unter Vakuum wird der Rückstand in AcOEt aufgenommen und dann mit 10%iger NH₄OH-Lösung gewaschen. Nach Extraktion mit AcOEt wird mit Wasser gefolgt von gesättigter NaCl-Lösung gewaschen.

Der Rückstand wird getrocknet und dann unter Verwendung einer Mischung von Cyclohexan und AcOEt (82/18; v/v) als Elutionsmittel an Siliciumdioxid chromatographiert, was 3,4 g der erwarteten Verbindung ergibt.

D) 2',4'-Dichlor-6-((trifluormethylsulfonyl)oxy)(1,1'-biphenyl)-3-carbonsäuremethylester.

[0050] 3,27 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung werden zu 150 ml Pyridin gegeben, wonach das Medium auf eine Temperatur zwischen 0°C und 5°C abgekühlt wird und 2,8 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft werden. Nach Röhren über Nacht bei RT wird bis zu Trockne eingeengt. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Cyclohexan/AcOEt (90/10; v/v) als Elutionsmittel an Siliciumdioxid chromatographiert, was 3,2 g der erwarteten Verbindung ergibt.

E) 4,2",4"-Trichlor[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carbonsäuremethylester.

[0051] 3,2 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung werden zu 75 ml Toluol gegeben, wonach 2,33 g 4-Chlorphenylboronsäure gefolgt von 1,55 g Kaliumcarbonat zugegeben werden. Nach 30 Minuten unter Argon werden 1,38 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium zugegeben, wonach die Reaktionsmischung drei Stunden auf eine Temperatur zwischen 80°C und 85°C erhitzt wird. Die Mischung wird über Nacht bei RT stehengelassen und dann mit AcOEt verdünnt und mit 5%iger Na₂CO₃-Lösung (zweimal) gefolgt von gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung wird der Rückstand mit einer Mischung aus Cyclohexan/AcOEt (80/20; v/v) an Siliciumdioxid chromatographiert, was 1,83 g der erwarteten Verbindung ergibt, die aus Diisopropylether kristallisiert, Fp. = 136°C.

[0052] Nach der obigen Verfahrensweise werden die in der nachstehenden Tabelle zusammengestellten Methylester der Säuren der Formel (II) hergestellt.

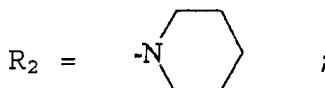
Tabelle 1

Herstellungen	(IIa)		
	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	Fp. °C/NMR
1.2	4-Cl	4-Cl	223 °C
1.3	4-F	2,4-DiCl	NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 6,9: m: 4H; 7,25: d: 1H; 7,35: dd: 1H; 7,55: m: 2H; 7,80: d: 1H; 8,00: dd: 1H; 13,20: bs: 1H
1.4	4-CF ₃	2,4-DiCl	206 °C

Beispiel 1: Verbindung 1

4,2",4"-Trichlor(N-1-piperidinyl)[1,1'; 2',1"]terphenyl-4'carbonsäureamid.

(I): R₁ = H;



R₃, R₄, R₅ = 4-Cl; R₆, R₇, R₈ = 2,4-DiCl

A) 4,2",4"-Trichlor[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carbonsäure.

[0053] 1,33 g der Verbindung aus Herstellung 1.1 werden in 30 ml Ethanol suspendiert, wonach eine Lösung von 0,95 g Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser zugegeben wird und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlen auf RT wird über Célite® filtriert und unter Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser aufgenommen und dann durch Zugabe von 1 N HCl bis pH = 1 angesäuert. Dann wird die Mischung auf einem Eisbad abgekühlt und dann mit AcOEt extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung erhält man 1,22 g der erwarteten Verbindung, Fp. = 237°C.

B) 4,2",4"-Trichlor[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carbonsäurechlorid.

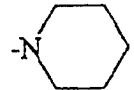
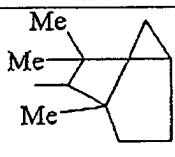
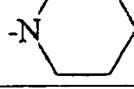
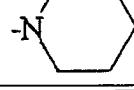
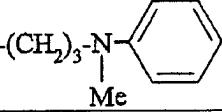
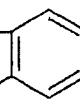
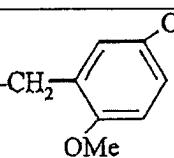
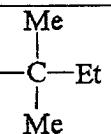
[0054] 500 mg der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Säure werden in 50 ml Toluol suspendiert, wonach 0,3 ml Thionylchlorid zugegeben werden und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt wird. Nach zweimaligem Einengen des Lösungsmittels erhält man 0,52 g der erwarteten Verbindungen in fester Form.

C) 4,2",4"-Trichlor(N-1-piperidinyl)[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carbonsäureamid.

[0055] Eine Lösung von 0,17 ml Aminopiperidin und 0,22 ml Triethylamin in 10 ml DCM wird auf eine Temperatur zwischen 0°C und 5°C abgekühlt und tropfenweise mit 0,52 g des im vorhergehenden Schritt erhaltenen Säurechlorids in 10 ml DCM versetzt. Die Mischung wird zwei Tage bei +4°C stehen gelassen. Dann wird die Mischung in Eiswasser gegossen, mit DCM extrahiert und mit 5%iger Na₂CO₃-Lösung gefolgt von gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen wird der Rückstand unter Verwendung einer Mischung aus Toluol und AcOEt (88/12; v/v) als Elutionsmittel an Siliciumdioxid chromatographiert. Man erhält 0,3 g der erwarteten Verbindung, Fp. = 182°C.

[0056] In Analogie zu Beispiel 1 werden die nachstehend beschriebenen erfindungsgemäßigen Verbindungen hergestellt.

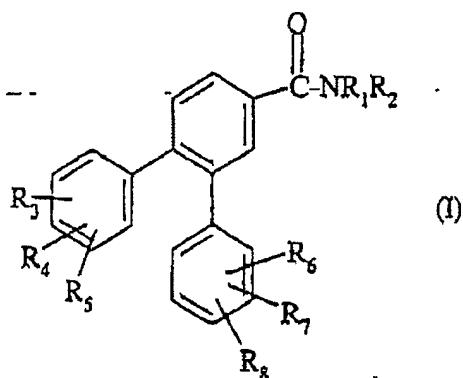
Tabelle 2

Verbin- dungen	R ₁	R ₂	R ₃ ,	R ₆ ,	Charakte- risierung
			R ₄ , R ₅	R ₇ , R ₈	
1	H	-N 	4-Cl	2,4-DiCl	F = 182°C
2	H	-N 	4-Cl	4-Cl	F = 233°C
3	H	Me Me Me  (1S) endo	4-Cl	2,4-DiCl	F = 98°C
4	H	-N 	4-Cl	2,4-DiCl	F = 168°C
5	H	-N 	4-F	2,4-DiCl	F = 175°C
6	H	-N 	4-CF ₃	2,4-DiCl	F = 177°C
7	H	-(CH ₂) ₃ -N Me 	4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 489, 49t = 1,95
8	H	-(CH ₂) ₂ 	4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 484, 95t = 2,33
9	H	OMe -CH ₂ OMe 	4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 492, 15t = 2,28
10	H	Me —C—Et Me 	4-Cl	4-Cl	M ⁺ = 411, 98t = 2,43

11	H		4-Cl	4-Cl	$M^+ = 450,50t$ $= 2,43$
12	$-NR_1R_2$		4-Cl	4-Cl	$M^+ = 514,42t$ $= 2,50$

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel:



worin:

- R₁ für Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe steht;
 - R₂ für
 - eine C₃-C₇-Alkylgruppe,
 - eine Indan-1-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalingruppe, wobei diese Gruppen gegebenenfalls durch ein Halogenatom und/oder eine Methylgruppe substituiert sind;
 - einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5–7 Atomen und einem Stickstoffatom, welches durch eine C₁-C₄-Alkyl-, Benzyl-, C₁-C₃-Alkoxy carbonyl- oder C₁-C₄-Alkanoylgruppe substituiert ist;
 - eine NR₉R₁₀-Gruppe;
 - eine (CH₂)_nR₁₁-, CH(CH₃)R₁₁- oder (CH₂)_mN(CH₃)R₁₁-Gruppe;
 - einen nichtaromatischen carbocyclischen C₃-C₁₂-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine Methylgruppe substituiert ist;
 steht;
 - oder R₁ und R₂ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen in 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe substituierten Piperazin-1-ylrest oder einen in 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe und eine C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkanoylgruppe disubstituierten Piperidin-1-ylrest bilden, wobei die Phenyl- oder Benzylgruppensubstituenten an dem Piperazin-1-ylrest oder Piperidin-1-ylrest gegebenenfalls durch ein Halogenatom und/oder eine Methylgruppe substituiert sind;
 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe stehen;
 - R₉ und R₁₀ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Atomen bilden, der gegebenenfalls ein zweites unter O und N ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine C₁-C₄-Alkyl-, Hydroxyl- oder C₁-C₄-Alkoxygruppe substituiert ist;
 - R₁₁ für
 - gegebenenfalls durch einen oder mehrere unter einem Halogenatom und einer Methylgruppe ausgewählte Substituenten substituiertes Phenyl
 - einen Heterarylrest mit 6 bis 10 Atomen und einem oder mehreren Stickstoffatomen steht;
 - n für 1, 2 oder 3 steht;
 - m für 0, 2 oder 3 steht;
- und Salze, Solvate und Hydrate davon.

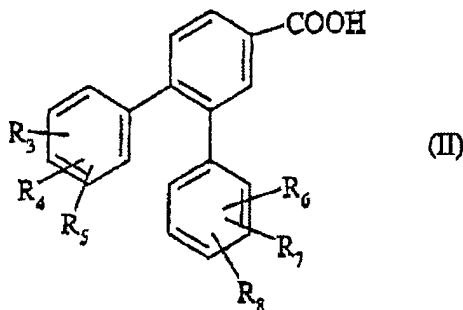
2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin:

- R₁ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe steht;
 - R₂ für eine NR₉R₁₀-Gruppe oder einen nichtaromatischen carbocyclischen C₃-C₁₂-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine Methylgruppe substituiert ist, steht;
 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe stehen;
 - R₉ und R₁₀ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Atomen bilden, der gegebenenfalls ein zweites unter O und N ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine C₁-C₄-Alkylgruppe substituiert ist;
- und Salze, Solvate und Hydrate davon.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin:

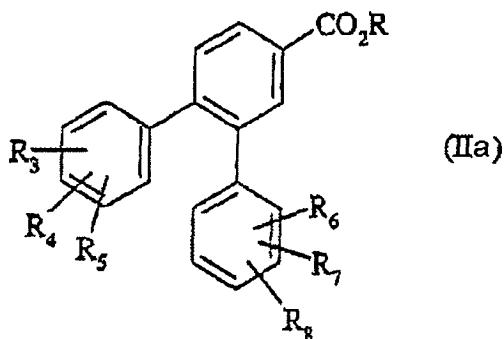
- R₁ für ein Wasserstoffatom steht und/oder
- R₂ für eine unter Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Cyclohexyl, Spiro[5.5]undecanyl, 1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl steht und/oder
- mindestens einer der Substituenten R₃, R₄ und R₅ für ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe steht und/oder
- mindestens einer der Substituenten R₆, R₇ und R₈ für ein Halogenatom steht.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein funktionelles Derivat von Terphenylsäure der Formel:



worin R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ die für eine Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definierte Bedeutung besitzen, mit einem Amin der Formel HNR₁R₂ (III), worin R₁ und R₂ die für eine Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definierte Bedeutung besitzen, umsetzt.

5. Verbindungen der Formel:



worin R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ die für eine Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definierte Bedeutung besitzen und R für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe steht, mit der Maßgabe, daß R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen, und mit der Maßgabe, daß dann, wenn R₄, R₅, R₇ und R₈ für Wasserstoff stehen, R₃ und R₆ nicht gleichzeitig für ein Fluoratom in meta-Stellung oder eine Methoxygruppe in meta- oder para-Stellung stehen, und mit der Maßgabe, daß dann, wenn R₅ und R₈ für Wasserstoff stehen, R₃, R₄ und R₅, R₆ nicht gleichzeitig für 3,4-Dimethoxygruppen stehen.

6. Verbindung der Formel (IIa) nach Anspruch 5, worin:

- R₃ in 4-Stellung steht und für ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe steht;
- R₆ in 2-Stellung steht und für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;
- R₇ in 4-Stellung steht und für ein Halogenatom steht;

– R₄, R₅ und R₈ für Wasserstoff stehen.

7. Medikament, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Hydrat oder Solvat davon enthält.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Hydrat oder Solvat davon sowie mindestens einen pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff enthält.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Erkrankungen, an denen der CB₁-Cannabinoidezeptor beteiligt ist.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von psychotischen Störungen, Gedächtnisstörungen, kognitiven Störungen, Appetitstörungen und Adipositas oder für die Tabak- oder Alkoholentwöhnung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen