

(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 283 373 A5**



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

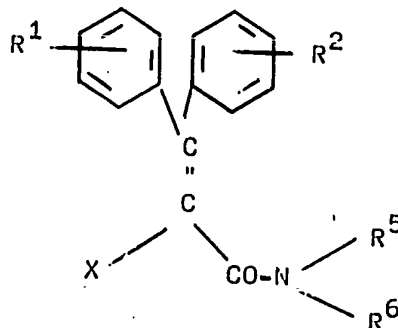
4(51) C 07 C 103/22 A 61 K 31/275
C 07 C 103/76 A 61 K 31/165
C 07 C 121/70
C 07 C 103/24
C 07 D 213/72

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

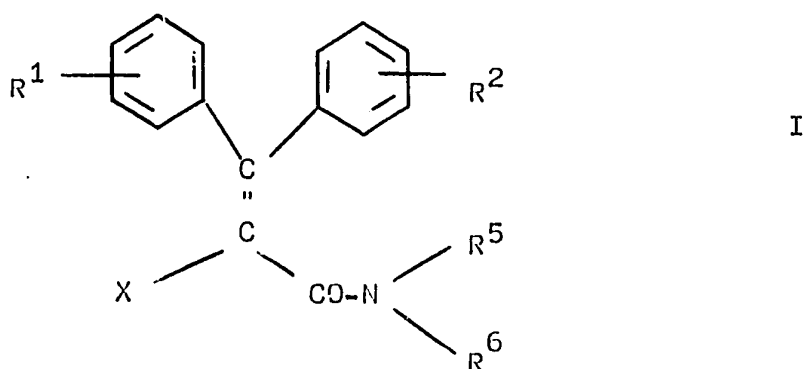
(21)	DD C 07 C / 324 891 5	(22)	16.03.87	(44)	10.10.90
(31)	57061/83	(32)	17.03.86	(33)	JP
	65963/86		26.03.86		
(71)	siehe (73)				
(72)	Yamagishi, Youji; Akasaka, Kozo; Suzuki, Takoshi; Miyamoto, Mitsuaki; Nakamoto, Kouji; Okano, Kazuo; Ape, Shinya; Ikuta, Hironori; Hayashi, Kenji; Yoshimura, Hiroyuki; Fujimori, Tohru; Harada, Koukichi; Yamatsu, Isao, JP				
(73)	Eisai Co., Ltd., Tokyo, JP				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von substituierten Diphenylethylenderivaten				

(55) substituierte Diphenylethylenderivate;
Arzneimittelwirkstoff; Agglutination von Blutplättchen;
inhibierende Wirkung; akute Gefäßerkrankungen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
substituierter Diphenylethylenderivate der allgemeinen
Formel I, worin R¹, R², R⁵, R⁶ und X die in den
Beschreibungsunterlagen angegebene Bedeutung haben.
Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden
als Wirkstoff in Arzneimitteln eingesetzt auf Grund ihrer
inhibierenden Wirkung auf die Agglutination von
Blutplättchen. Formel

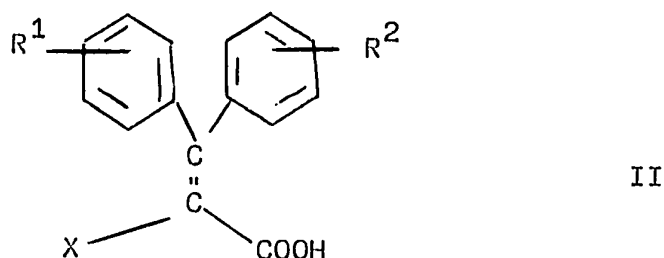


Patentanspruch

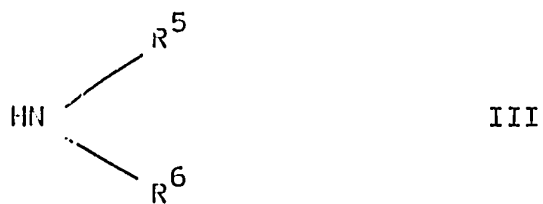
Verfahren zur Darstellung eines substituierten Diphenyl-
ethylderivats der allgemeinen Formel I



worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine niedere Alkoxygruppe sein können, R^5 und R^6 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Hetarylalkylgruppe sein können und X ein Wasserstoffatom, eine Cyangruppe oder eine Gruppe der Formel $-CO-R^3$ sein kann, wobei R^3 eine Hydroxygruppe oder eine Aminogruppe ist, dadurch gekennzeichnet, daß eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



worin R^1 , R^2 und X oben definiert sind, oder eines reaktionsfähigen Derivats derselben mit einem Amin der allgemeinen Formel III



• worin R^5 und R^6 wie oben definiert sind, umgesetzt wird.

Berlin, den 21. 12. 88

71 582 18

2. Ausscheidung aus

AP A 61 II/300 831-4

Verfahren zur Herstellung von substituierten Diphenylethylen-derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines substituierten Diphenylethylenderivates mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit inhibierender Wirkung auf die Agglutination von Blutplättchen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden pharmazeutisch verwendet als Wirkstoff im Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von cerebrovaskulären Krankheiten.

Charakteristik der bekannten Standes der Technik

Zu den gegenwärtig am zahlreichsten vertretenen menschlichen Krankheiten gehören akute Gefäßerkrankungen wie Herzinfarkt, zerebrale Apoplexie, zerebrale Thrombose, Hirninfarkt, Lungenembolie, Tiefenvenenthrombose und periphere Arteriothrombose.

Neue antithrombozytische Mittel haben das öffentliche Interesse erregt und sind klinisch für die Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt worden. Allerdings ist deren Anwendung erst kürzlich realisiert worden. Es wird daher erwartet, in Zukunft bessere Arzneimittel zu entwickeln.

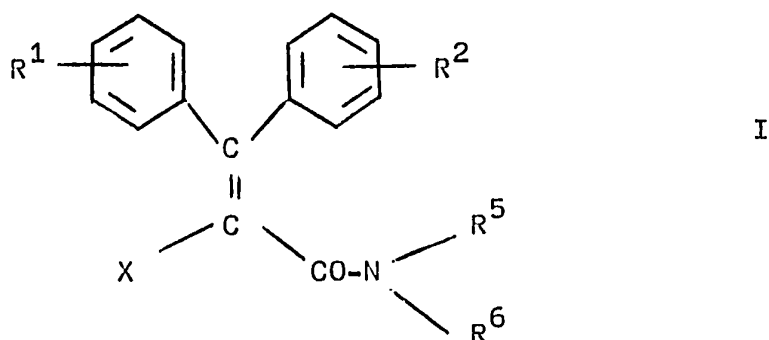
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit starker inhibierender Wirkung auf die Agglutination von Blutplättchen.

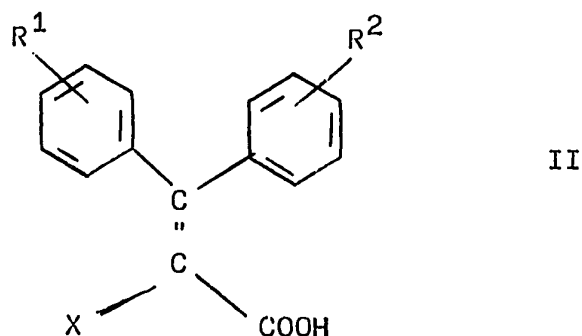
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß zur Herstellung von substituierten Diphenylethylenderivaten der allgemeinen Formel I



worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine niedere Alkoxygruppe sein können, R^5 und R^6 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Hetarylalkylgruppe sein können und X ein Wasserstoffatom, eine Cyangruppe oder eine Gruppe der Formel $-CO-R^3$ sein kann, wobei R^3 eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe ist, eine Karbonsäure der allgemeinen Formel (II):



worin R^1 , R^2 und X die oben genannte Bedeutung haben, oder ein reaktionsfähiges Säurederivat davon, mit einem Amin der allgemeinen Formel



umgesetzt wird, worin R^5 und R^6 die oben genannte Bedeutung haben.

Ein reaktionsfähiges Säurederivat der Verbindung (II) schließt beispielsweise ein: ein Halogenid, ein Anhydrid oder ein Gemisch von Säureanhydriden der Verbindung (II).

Die Reaktion kann erforderlichenfalls in Anwesenheit von dehydrierenden Mittel(n) wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diethylcarbodiimid, Trialkylphosphaten, Polyphosphat oder Tosylchlorid durchgeführt werden.

Wenn als reaktionsfähiges Derivat ein Halogenid eingesetzt wird, können Base(n) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben werden, um den während der Reaktion gebildeten Halogenwasserstoff zu binden und somit die Reaktion zu beschleunigen. Beispiele für diese Basen sind anorganische Salze wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat sowie tertiäre Amine wie Pyridin und Triethylamin.

Die Reaktion wird üblicherweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Es kann ein beliebiges Lösungsmittel eingesetzt werden, solange wie es keine für die Reaktion abträg-

liche Wirkung zeigt. Beispiele eines uerartigen Lösungsmittels sind Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylalkohol und deren Gemische.

Die Reaktion wird üblicherweise bei einer Temperatur von -50°C bis 200°C durchgeführt, wenn sie nicht wegen Besonderheiten begrenzt ist. Nach Abschluß der Reaktion können die gewünschten Verbindungen auf konventionelle Weise isoliert werden.

- Um die vorliegende Erfindung weiter zu erläutern, nicht jedoch um sie zu beschränken, folgen nun typische Beispiele für die erfindungsgemäßen Verbindungen. Jede Verbindung wird in ihrer freien Form angegeben.

N-Benzyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
N-(2-Methylbenzyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
N-(3-Methylbenzyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
N-(4-Methylbenzyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
N-(2-Picolyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
N-(3-Picolyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
N-(4-Picolyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

Zusätzlich zu den vorgenannten Verbindungen und den in den Beispielen genannten Verbindungen liegen auch die folgenden Verbindungen im Schutzzumfang.

N-(2-, 3- oder 4-pyridyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
N-(2-, 3- oder 4-pyridyl)methyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)-acrylamid
N-(2-, 3- oder 4-pyridyl)-N-methyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)-acrylamid

N-(2-, 3- oder 4-pyridyl)-N-isopropyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)-acrylamid

N-Phenyl-3,3-bis(4-ethoxyphenyl)acrylamid, worin der Phenylrest durch 3-Pyridyl, Benzyl oder (3-Pyridyl)methyl ersetzt ist.

N-Phenyl-N-methyl-3,3-bis(4-ethoxyphenyl)acrylamid, worin der Phenylrest durch 3-Pyridyl oder Benzyl ersetzt ist.

N-Benzyl-N-isopropyl-3,3-bis(4-ethoxyphenyl)acrylamid

N-Benzyl-3,3-bis(4-hydroxyphenyl)acrylamid

N-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)acrylamid

• N-Benzyl-N-methyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)acrylamid.

Weiterhin können einige der Verbindungen in Säureadditionssalze umgewandelt werden durch Umsetzen derselben mit einer pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säure. Beispiele für solche anorganischen Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoff, Jodwasserstoff und Schwefelsäure. Beispiele für solche organischen sind Malein-, Fumar-, Succin-, Essig-, Malon-, Zitronen-, Benzoe-, Oxal- und Methansulfonsäure.

Die Diphenylenderivate der Erfindung zeigen einen ausgezeichneten Effekt in pharmakologischer Hinsicht. Sie inhibieren wirksam die Agglutinierung von Blutplättchen und werden deshalb als Wirkstoff in Arzneimitteln gegen die Blutplättchenagglutination und in antithrombotischen Mitteln eingesetzt. Insbesondere sind solche Mittel einsetzbar bei der Behandlung und/oder Verhütung cerebrovaskulärer Krankheiten, wie flüchtige ischämische Attacken (TIA), Herzinfarkt (Thrombus und Embolus) und zerebrale Arteriosklerose; postoperativer Thrombus, Embolus und Blutstromunregelmäßigkeiten bei Gefäß-

operationen und extrakorporaler Zirkulation; chronischen Arterienverschlüssen wie Buerger' Krankheit, obstruktive Arteriosklerose, periphere Arteriosklerose, SLE und Raynaud' Krankheit; und ischämischen kardialen Krankheiten wie Stenokardie und Myokardinfarkt. Es ist weiterhin nützlich für die Verhütung des Wiederauftretens dieser Krankheiten und für die Verbesserung bei deren Prognose.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Die angegebenen Beispiele sollen die Erfindung nicht beschränken.

Beispiel 1

N-Benzyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

2,84 g (/ ,01 M) 3,3-bis(4-Methoxyphenyl)acrylsäure wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Zu der erhaltenen Lösung wurden 1,2 g (0,012 M) Triethylamin und 1,2 g Ethylchlorcarbonat unter Eiskühlung gegeben. Nach einer Stunde wurden 1,2 g Benzylamin hinzugesetzt, und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur eine Stunde gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in 50 ml Ethylacetat gelöst, nacheinander mit 10%iger Salzsäure, einer gesättigten wäßrigen NaHCO_3 -Lösung und einer Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es schloß sich eine Silicagel-Säulenchromatografie an, wonach man 3,3 g der Titelverbindung mit den folgenden physikochemischen Eigenschaften erhielt:

Schmelzpunkt 99 bis 100 °C

NMR (CDCl₃) δ : 6,7-7,3 (13H), 6,3 (1H), 5,5(1H), 4,3 (2H),
und 3,8 (6H).

Weitere Verbindungen werden in gleicher Weise hergestellt mit der Ausnahme, daß Benzylamin durch die entsprechende, unten aufgeführte Verbindung ersetzt wurde.

2. 3-Aminopyridin; 3. 4-Aminopyridin; 4. 3-Aminomethylpyridin; 5. N-Methylbenzylamin; 6. N-Isopropylbenzylamin.

Man erhält:

2. N-(3-Pyridyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
3. N-(4-Pyridyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
4. N-(3-Pyridyl)methyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
5. N-Benzyl-N-methyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid
6. N-Benzyl-N-isopropyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die unten aufgeführten pharmakologischen Tests unterstrichen.

Versuchsbeispiel

1. Inhibierende Wirkung auf die Agglutination von Blutplättchen (in vitro)

Das Blut wurde aus einer Human-Ellenbogenvene in der Weise gesammelt, daß es eine 3,8 %ige Lösung von Natriumcitrat in einer Menge vom 1,10fachen des Blutvolumens enthielt. Daraus wurde anschließend das Blutplättchen-reiche Plasma (PRP) nach der Methode von Packham gewonnen (Packham, M. A. et al.,

J. Exp. Med., 126, 171 - 189 (1967). Zu 0,2 ml des erhaltenen PRP wurden 25 Mikroliter-Portionen von Lösungen von der erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen gegeben und bei 37 °C drei Minuten inkubiert. Dann wurde die Agglutination der Blutplättchen durch Arachidonsäure, Kollagen, ADP und PAF induziert. Die Agglutination der Blutplättchen wurde nach der Methode eingeschätzt, die von Mustard et al. berichtet wurde (Mustard, J. F., et al., J. Lab. Clin. Med., 64, 548 - 559 (1964)) unter Verwendung eines Aggregometers. Mit anderen Worten, der Test wurde ausgeführt, um die Blutplättchenaggregation (in vitro) zu überprüfen.

Test- ver- bin- dung	Inhibierungs- wirkung der Kollagen- agglutination IC ₅₀ (µM)	Inhibierungswirkung der Agglutina- tion durch		
		Arachidon- säure IC ₅₀ (µM)	ADP IC ₅₀ (µM)	PAF IC ₅₀ (µM)
Vbdg. Bsp. 1	20	5	5	15

2. Inhibierungswirkung auf die Blutplättchenagglutination (ex vivo)

Die Verbindung des Beispiels 1 wurde Guines-Schweinen oral verabreicht. Nach zwei Stunden wurde das Blut jedes Tieres aus dessen Abdominalaorta unter Ether abgenommen. Danach wurde die Wirkung der Verbindung auf eine durch Kollagen (3 µg/ml) und Arachidonsäure (50 µM) induzierte Agglutination der Blutplättchen überprüft. Die Tabelle zeigt die zu 50 % wirksamen Dosen, bestimmt aus den Verabreichungsverhältnissen des Lösungsmittels. Mit anderen Worten, der Test wurde ausgeführt, um die Blutplättchenaggregation (ex vivo) zu überprüfen.

Testver- bindung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch	
	Kollagen ED ₅₀ (mg/kg)	Arachidonsäure ED ₅₀ (mg/kg)
Verbindung A		
Beispiel 1	100	100
Piclopidin (Vergleichsver- bindung)	< = 200	150

3. Akute Toxizität

Die akute Toxizität der Verbindung aus Beispiel 1 wurde durch Verabreichung dieser Verbindung an männliche Wistar-Ratten mit 300 bis 400 g Körpermasse überprüft. Das Ergebnis war, daß die LD₅₀ der Verbindung höher als 500 mg pro kg war.

Die Testverbindungen L und M entsprechen den Produkten der Beispiele 5 und 6.

Die Tests wurden in gleicher Weise wie vorher für die Verbindung aus Beispiel 1 dargestellt, durchgeführt. Ergebnisse für die Inhibierung der Agglutination sind in der Tabelle 1 für den invitro-Test und in der Tabelle 2 für den ex vivo-Test aufgeführt. Der Test zur akuten Toxizität zeigt die gleichen Ergebnisse wie sie für die Diphenylethylen-derivate erhalten wurden.

Tabelle 1

Testverbin- dung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch			
	Kollagen	Arachidonsäure	ADP	PAF
	(jeweils IC ₅₀ in µM)			
Verbindung L				
Beisp. 5	0,5	0,1	0,8	1,2
Verbindung M				
Beisp. 6	14,0	12,5	13,2	20,0

Testverbindung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch	
	Kollagen ED ₅₀ (mg/kg)	Arachidonsäure ED ₅₀ (mg/kg)
Verbindung L		
Beispiel 5	30	30
Verbindung M		
Beispiel 6	55	55

Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Wirkstoff in Arzneimitteln gegen die Blutplättchenaggregation und als antithrombotisches Mittel eingesetzt werden, kann es oral oder parenteral, beispielsweise intramuskulär, subkutan oder intravenös verabreicht werden. Die Dosismengen können beispielsweise von der Krankheit, dem Zustand und dem Alter jedes Patienten abhängig gemacht werden. Wenn keine besondere Beschränkung vorliegt, kann es in einer Dosis von 0,1 bis 300 mg, vorzugsweise 0,1 bis 60 mg, insbesondere 0,3 bis 30 mg und besonders bevorzugt von 0,6 bis 10 mg pro Erwachsenen und pro Tag verabreicht werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann beispielsweise zu Tabletten, Granulaten, Pulvern, Kapseln, injizierbaren Flüssigkeiten oder Zäpfchen nach bekannten technischen Verfahren formuliert werden.

Wenn sie zu festen Präparationen für die orale Verabreichung formuliert werden soll, sind Träger und erforderlichenfalls andere Additive wie Bindemittel, Verteilungsmittel, Gleitmittel, Farbstoffe und Korrigens zu der Base hinzuzugeben,

und das erhaltene Gemisch wird dann zum Beispiel zu Tabletten, Granulaten, Pulvern oder Kapseln in üblicher Weise formuliert.

Beispiele für Trägerstoffe sind Lactose, Maisstärke, Weißzucker, Glucose, Sorbitol und kristalline Zellulose. Beispiele für Bindemittel sind Polyvinylalkohol, Polyvinylether, Ethylzellulose, Methylzellulose, Gummiarabicum, Tragacanth, Gelatine, Schellack, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylstärke und Polyvinylpyrrolidon. Beispiele für Verteilungsmittel sind Stärke, Agar, pulverförmige Gelatine, kristalline Zellulose, Calciumcarbonat, Calciumhydrogencarbonat, Calciumcitrat, Dextrin und Pektin. Beispiele für Gleitmittel sind Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylenglykol, Siliciumdioxid und gehärtete Pflanzenöle. Beispiele für Farbstoffe sind solche, wie sie als Additive für Arzneimittel verwendet werden. Beispiele für Korrigens sind Kakaopulver, Methol, aromatische Säuren, Pfefferminzöl, Borneokampher und Cinnamompulver. Diese Tabletten und Granulate können natürlich mit beispielsweise Zucker oder Gelatine erforderlichenfalls überzogen werden.

Wenn eine injizierbare Flüssigkeit herzustellen ist, werden verschiedene Additive wie pH-Einsteller, Puffer, Stabilisatoren und Schutzmittel zu der Base hinzugegeben, und das erhaltene Gemisch wird zu einer injizierbaren Flüssigkeit für die subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung formuliert.