

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 233 A5

4(51) A 61 K 31/275
A 61 K 31/215
A 61 K 31/19

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 61 K / 300 831 4

(22) 16.03.87

(44) 28.12.88

(31) 57061/86

(32) 17.03.86

(33) JP

65963/86

26.03.86

(71) siehe (73)

(72) Yamagishi, Youji; Akasaka, Kozo; Suzuki, Takeshi; Miyamoto, Mitsuki; Nakamoto, Kouji; Okano, Kazuo; Abe, Shinyo; 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

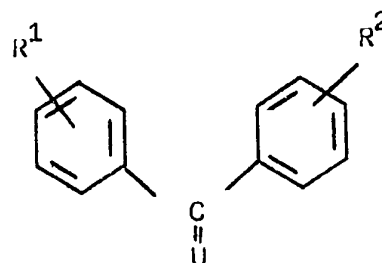
(54) Verfahren zur Herstellung eines substituierten Diphenylethylenderivates

(55) starke inhibierende Wirkung auf Agglutination von Blutplättchen, Anwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Verhütung cerebrovaskulärer Krankheiten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines substituierten Diphenylethylenderivates.

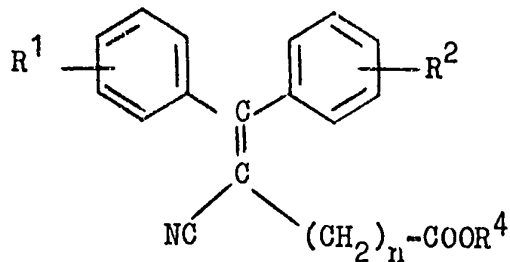
Erfindungsgemäß wird ein Diphenylethylenderivat und ein Benzophenonoximetherderivat hergestellt, welche von der allgemeinen Formel umfaßt werden, worin R^1 und R^2 jeweils Wasserstoff, Hydroxy oder Niederalkoxy sind, U ist =CXY oder =N-O-W, X ist Wasserstoff, Cyan oder COR^6 , R^6 ist Hydroxy oder Amino, Y ist $-R^{10}-COOR^3$, R^3 ist Wasserstoff oder Niederalkoxy, R^{10} ist Alkyl mit 1 bis 3

Kohlenstoffatomen, geradkettig oder verzweigt, $-CO-NR^4R^5$, R^4 und R^5 sind jeweils Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederarylalkyl, $-CH_2-NHSO_2-C_6H_5$ oder $-C(R^8)=NR^7$, R^7 ist Niederalkoxy oder Aryl, R^8 ist $-VR^9$, V ist Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, R^9 ist Alkyl oder Aryl, W ist $-CH_2-CO-CH_2-COOR^{13}$, R^{13} ist Wasserstoff oder Niederalkyl, $-CH_2-C(=NOR^{14})-CH_2-COOR^{15}$, H^{15} ist Wasserstoff oder Niederalkyl, R^{14} ist Niederalkyl, $-CH(CN)-(CH_2)_q-COOR^{16}$, R^{16} ist Wasserstoff oder Niederalkyl, q ist eine ganze Zahl von 1 bis 3, oder $-(CH_2)_p-Z$, Z ist $-SH$, $-SCN$ oder eine monovalente Gruppe, abgeleitet von einem fünf- oder sechsgliedrigen Ring, der durch einen Ring substituiert sein kann, der ein oder mehrere Schwefelatome im Ring enthält, p ist 1 oder 2. Formel

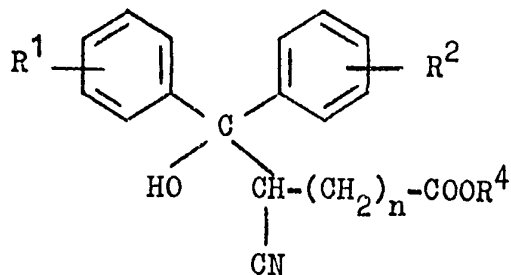


Patentansprüche:

Verfahren zur Darstellung eines substituierten Diphenylethylenderivats der allgemeinen Formel,



(worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine niedere Alkoxygruppe sein können, R^4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist), oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes desselben, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel,



(worin R^1 , R^2 , n und R^4 wie oben definiert sind) dehydratisiert wird, wobei ein substituiertes Diphenylethylenderivat gebildet wird, das durch die obige allgemeine Formel wiedergegeben wird, und gegebenenfalls das genannte substituierte Diphenylethylenderivat gebildet wird, das durch die obige allgemeine Formel wiedergegeben wird, und gegebenenfalls das genannte substituierte Diphenylethylenderivat in ein pharmazeutisch verträgliches Salz desselben umgewandelt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines substituierten Diphenylethylenderivats mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit inhibierender Wirkung auf die Agglutination von Blutplättchen. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden pharmazeutisch verwendet als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von cerebrovaskulärer Krankheiten. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Diphenylethylenderivat und ein Benzophenonoximether-Derivat.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

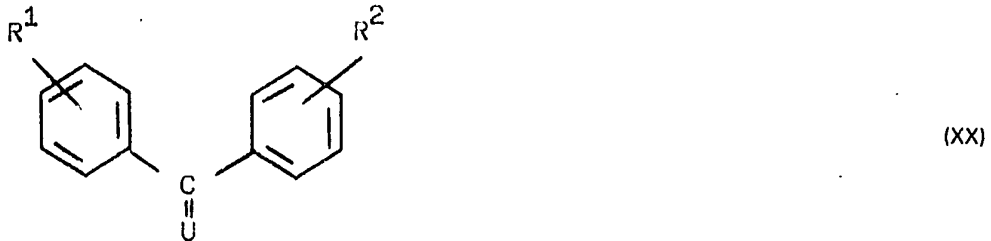
Zu den gegenwärtig am zahlreichsten vertretenen menschlichen Krankheiten gehören akute Gefäßkrankungen wie Herzinfarkt, zerebrale Apoplexie, zerebrale Thrombose, Hirninfarkt, Lungenembolie, Tiefenvenenthrombose und periphere Arteriothrombose. Neue antithrombozytische Mittel haben das öffentliche Interesse 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, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.
Erfindungsgemäß wird ein Diphenylmethanderivat der Formel (XX) und ein pharmakologisch annehmbares Salz dieser Verbindung



hergestellt,

worin R¹ und R² jeweils Wasserstoff, Hydroxyl oder niederes Alkoxy darstellen und U ist =CXY oder =N-O-W; X ist Wasserstoff, Cyan oder -COR⁶, wobei R⁶ Hydroxyl oder Amino ist; Y ist -R¹⁰-COOR³, wobei R³ Wasserstoff oder niederes Alkoxy ist und R¹⁰ ist Alkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, geradkettig oder verzweigt, -CO-NR⁴R⁵, wobei R⁴ und R⁵ jeweils Wasserstoff sind, Niederal kyl oder Niederal kylalkyl, -CH₂-NHSO₂-C₆H₅ oder -C(R⁷)=NR⁷, worin R⁷ Niederal kyl oder Aryl, R⁸ die Bedeutung -VR⁹ hat, V Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff darstellt und R⁹ Alkyl oder Aryl ist.
W ist -CH₂-CO-CH₂-COOR¹³, worin R¹³ Wasserstoff oder Niederal kyl ist, -CH₂C(=NOR¹⁴)-CH₂-COOR¹⁵, worin R¹⁵ Wasserstoff oder Niederal kyl und R¹⁴ Niederal kyl ist, -CH(CN)-(CH₂)_q-COOR¹⁶, worin R¹⁶ Wasserstoff oder Niederal kyl und q eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, oder -(CH₂)_p-Z, worin Z die Bedeutung -SH, -SCN oder einer monovalenten Gruppe hat, die von einem fünf- oder sechsgliedrigen Ring abgeleitet ist, der durch einen Ring substituiert sein kann, der ein oder mehrere Schwefelatome im Ring aufweisen kann, und p ist 1 oder 2.

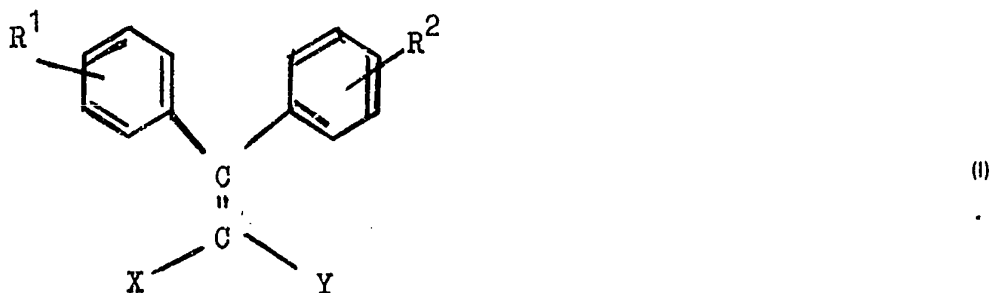
In der Formel (XX) kann R¹⁰ durch -(CH₂)_n- definiert werden, worin n eins, zwei oder drei ist.

Das oben definierte Diphenylmethanderivat weist zwei Ausführungsformen auf. Eine davon ist ein Diphenylmethanderivat der Formel (XX), in der U die Bedeutung =CXY hat, auch als Diphenylethylen-Derivat bezeichnet. Das andere ist ein Diphenylmethanderivat der Formel (XX), worin U die Bedeutung =N-O-W hat, auch als Benzophenonoximetherderivat bezeichnet. Die Erfindung wird nun detailliert im Hinblick auf diese zwei Ausführungsformen beschrieben. Darüber hinaus sieht die Erfindung eine Vielzahl von Herstellungsverfahren der oben definierten Diphenylmethanderivate vor. Jedes Verfahren ist nachfolgend im Detail erläutert. Weiterhin betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die aus einer pharmakologisch wirksamen Menge einer Diphenylmethanderivates besteht, wie es oben definiert wurde, oder einem pharmakologisch annehmbaren Salz davon und einem pharmakologisch annehmbaren Träger.

In diesem Zusammenhang betrifft die Erfindung eine Methode zur Behandlung einer Krankheit, die durch Blutstromunregelmäßigkeiten hervorgerufen worden ist, unter Verabreichung des Diphenylmethanderivates, wie es oben definiert wurde, oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon.

Die erfindungsgemäße Verbindung wird nun detaillierter entsprechend den oben genannten Ausführungsformen beschrieben.

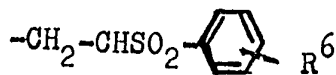
Die Zielverbindung der vorliegenden Erfindung ist ein substituiertes Diphenylethylenderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon



worin R¹ und R² gleich oder voneinander verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder Niederal kyl bedeuten; X ist ein Wasserstoffatom oder eine Cyangruppe; und Y ist eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-COOR³ (worin R³ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe ist und n eine ganze Zahl von 1 bis 3), eine Gruppe der Formel



(worin R⁴ und R⁵ gleich oder voneinander verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, Niederal kyl oder Arylalkyl darstellen) oder eine Gruppe der Formel

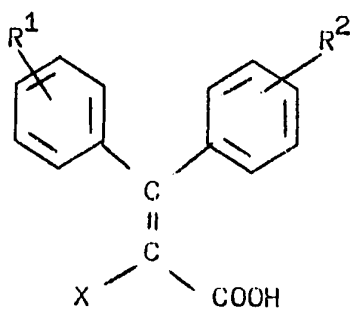


(worin R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe ist, und Y kann weiterhin -C(R⁶)=NR⁷ sein. In der obigen Definition gehören zum Begriff Niederalkylgruppe, wie er für R³, R⁴ und R⁵ genannt wurde, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, Isopropyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl-, 1-Ethylpropyl, Isoamyl und n-Hexyl. Eine Alkoxygruppe, wie sie für R¹ und R² genannt wurde, erfaßt eine beliebige Niederalkoxygruppe, abgeleitet aus den obigen Niederalkylgruppen. Unter diesen Gruppen sind Methyl- und Ethylgruppen die wünschenswertesten Niederalkylgruppen, während eine Methoxygruppe die wünschenswerteste Niederalkoxygruppe ist.

Eine Arylalkylgruppe, wie sie im Hinblick auf R⁴ und R⁵ genannt wurde, ist Benzyl, 2-Chlorbenzyl, 3-Chlorbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl, 2-Methoxybenzyl, 3-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl und Phenethylgruppen, sowie Heteroarylgruppen wie 2-Picolyl, 3-Picolyl und 4-Picolyl. Zu pharmazeutisch annehmbaren Salzen der aufgabengemäßen Verbindung, worin R³ ein Wasserstoffatom ist, gehören Metallsalze wie Na-, K-, Ca- und Mg-Salze.

Es gibt verschiedene Herstellungsverfahren der erfindungsgemäßen Verbindung (I). Typische Beispiele sind die folgenden. (1) Die Verbindung der Formel (I), worin Y eine Gruppe der Formel -CO-NR⁴R⁵ ist (worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkyl- oder Arylalkylgruppe darstellen).

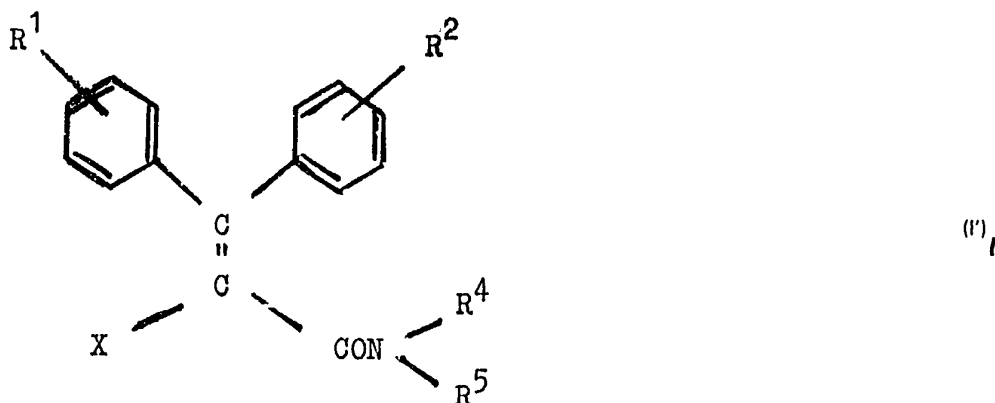
Eine Karbonsäure der allgemeinen Formel (II):



worin R¹, R² und X die oben genannte Bedeutung haben, oder ein reaktionsfähiges Säurederivat davon, wird in ein Amid durch Umsetzen mit einem Amin der allgemeinen Formel



umgewandelt, worin R⁴ und R⁵ die oben genannte Bedeutung haben. Dabei erhielt man eine Verbindung (I'), die eine der Zielverbindungen der vorliegenden Erfindung ist:



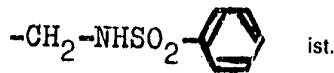
worin R¹, R², X, R⁴ und R⁵ die obige Bedeutung haben.

Ein reaktionsfähiges Säurederivat der Verbindung (III) schließt beispielsweise ein: ein Halogenid, ein Anhydrid oder ein Gemisch von Säureanhydriden der Verbindung (III). Diese Reaktion kann erforderlichenfalls in Anwesenheit von dehydrierenden Mittel(n) wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diethylcarbodiimid, Trialkylphosphaten, Polyphosphat oder Tosylchlorid durchgeführt werden.

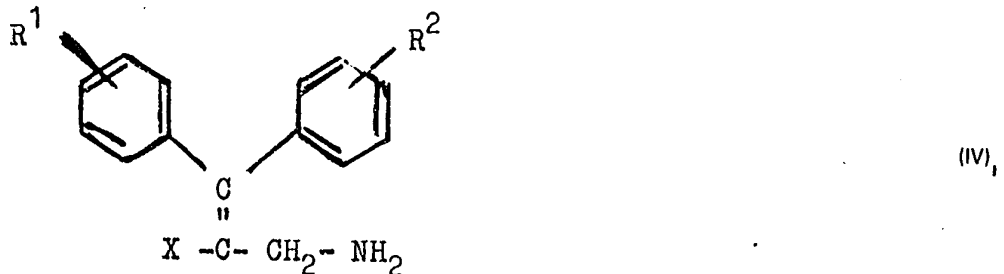
Wenn als reaktionsfähiges Derivat ein Halogenid eingesetzt wird, können Base(n) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben werden, um den während der Reaktion gebildeten Halogenwasserstoff zu binden und somit die Reaktion zu beschleunigen. Beispiele für diese Basen sind anorganische Salze wie Kaliumhydroxid,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

Diese Reaktion kann üblicherweise in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Es kann ein beliebiges Lösungsmittel eingesetzt werden, solange wie es keine für die Reaktion abträgliche Wirkung zeigt. Beispiele eines derartigen Lösungsmittels sind Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylalkohol und deren Gemische.

Die Reaktion kann üblicherweise bei einer Temperatur von -50°C bis 200°C durchgeführt werden, wenn sie nicht wegen Besonderheiten begrenzt ist. Nach Abschluß der Reaktion kann die Zielverbindung auf konventionelle Weise isoliert werden.
 (2) Die Zielverbindung der Formel (I), worin Y eine Gruppe der Formel



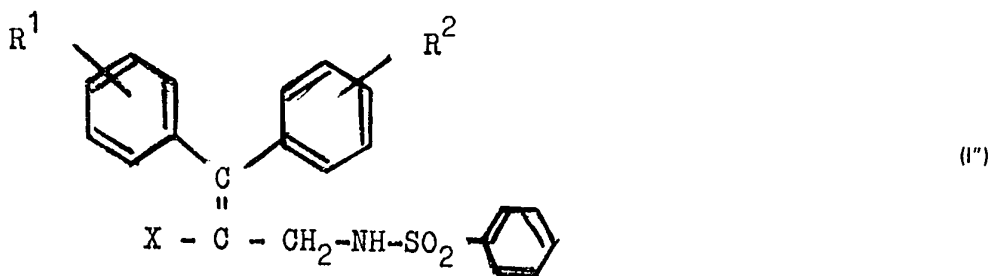
Ein Amin der allgemeinen Formel (IV)



worin R^1 , R^2 und X die oben genannte Bedeutung haben, wird mit einem Sulfonylhalogenid der allgemeinen Formel (V) in üblicher Weise umgesetzt



worin Hal ein Halogenatom darstellt, wobei sich leicht die Zielverbindung (I'') in Form des Sulfonamids ergibt

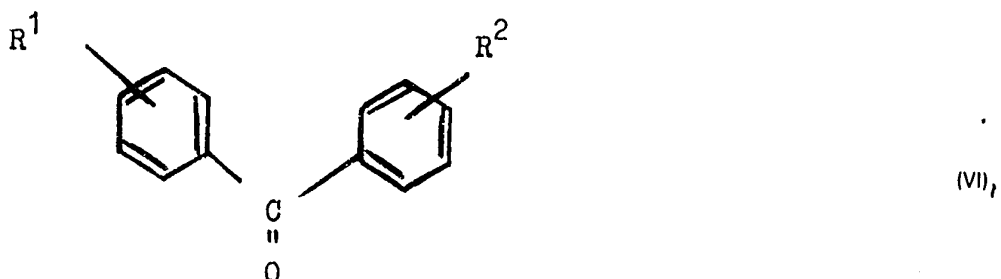


Diese Reaktion kann üblicherweise in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Es kann ein beliebiges Lösungsmittel eingesetzt werden, solange wie es keine für die Reaktion abträgliche Wirkung zeigt. Beispiele für derartige Lösungsmittel sind Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Ethylether, Pyridin, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglycoldimethylether, Benzen, Toluol und deren Gemische.

Die Temperatur, bei der diese Reaktion durchgeführt wird, ist nicht besonders begrenzt. Üblicherweise wird eine Temperatur von -50°C bis 150°C bevorzugt. Nach vollständiger Reaktion kann die Zielverbindung in üblicher Weise isoliert werden.

(3) Die Zielverbindung der Formel (I), worin Y eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^3$ ist (worin n und R^3 die oben definierte Bedeutung aufweisen).

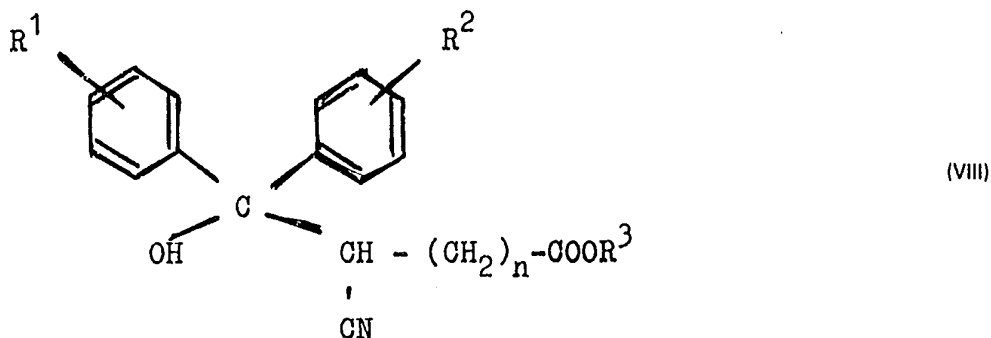
Ein Keton der allgemeinen Formel (VI):



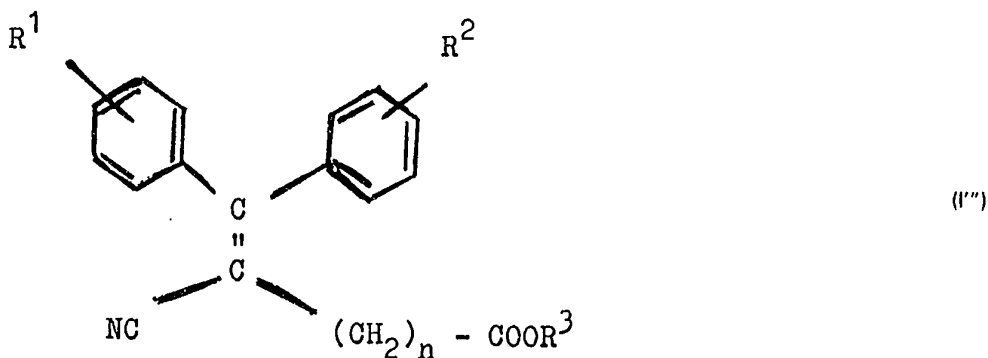
worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, wird mit einem Halogenid der allgemeinen Formel (VII)



worin Hal ein Halogenatom ist und n und R³ die obige Bedeutung haben, beispielsweise in Gegenwart von Zink in Tetrahydrofuran in üblicher Weise umgesetzt, wobei man eine Hydroxyverbindung der Formel (VIII) erhält (Reformatsky's Reaktion)



Beispiele für Lösungsmittel, die für die obige Reaktion einsetzbar sind, sind Tetrahydrofuran, Benzen und Ether. Man kann auch ein Lösungsmittelgemisch verwenden, das beispielsweise Trimethylborat oder Triethylborat mit Metrahydrofuran enthält. Diese Reaktion kann üblicherweise bei einer Temperatur zwischen -70°C bis 150°C durchgeführt werden. Die auf diese Weise erhaltene Hydroxyverbindung (VIII) kann in üblicher Weise dehydriert werden, wobei man eine Verbindung der Formel (I'') erhält, die eine der Zielverbindungen der vorliegenden Erfindung ist.



Beispiele von für diese Reaktion einsetzbare Lösungsmittel sind Benzen, Toluol, Tetrahydrofuran, Ether und Dioxan, während Beispiele von dafür einsetzbaren Katalysatoren p-Toluensulfonsäure, Thionylchlorid, Phosphorpentoxid, Iod und Salzsäure sind. Diese Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen etwa -70°C und 150°C durchgeführt werden. Die erfindungsgemäße Verbindung ist so zu definieren, daß sie eine Verbindung der Formel (I) einschließt, in der Y die Bedeutung -C(R⁹)=NR⁷ hat, d. h. -(VR⁹)=NR⁷, die unter den Schutzzumfang der ersten Ausführungsform fallen. R⁹ ist ein Alkylrest, substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Aryl.

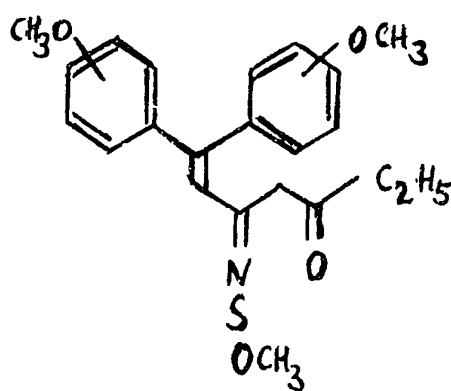
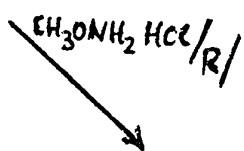
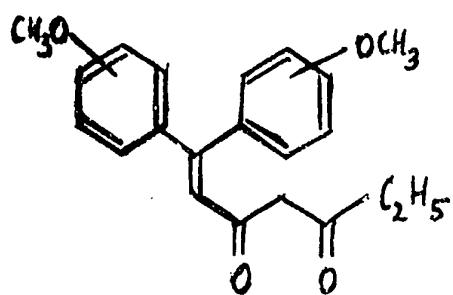
Die Verbindung wird durch die unten wiedergegebenen Verfahren hergestellt.

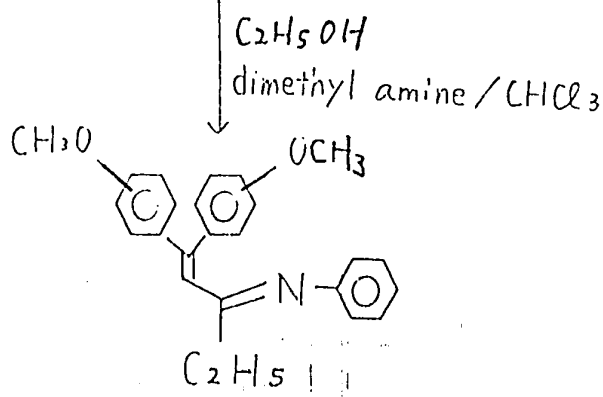
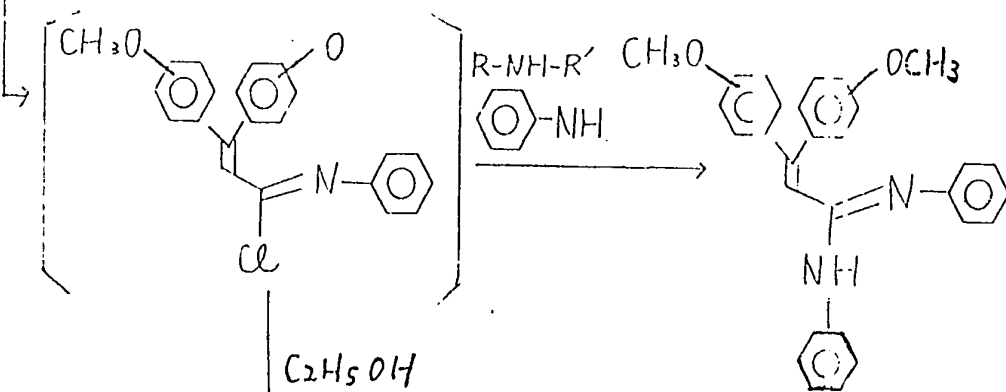
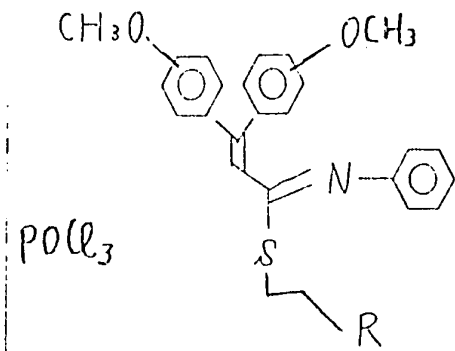
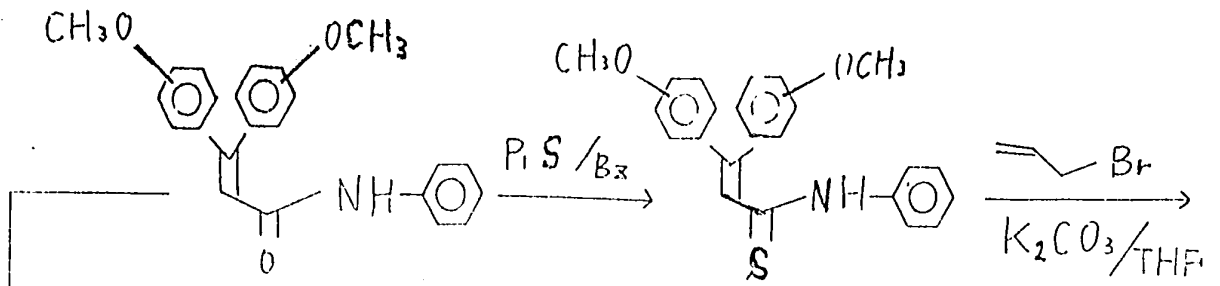
(7) Eine Verbindung der Formel (I), in der Y die Bedeutung -CONHR⁷ hat, wird mit einer Verbindung umgesetzt, die die Formel HVR⁹ aufweist, mit Hilfe eines Halogenierungsmittels wie Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid und Thionylchlorid, um zu einer Verbindung der Formel (I) zu gelangen, in der Y die Bedeutung -C(VR⁹)=NR⁷ hat. Die Reaktion erfolgt in einem Lösungsmittel wie Benzen, Toluol und Chloroform und kann in Anwesenheit einer organischen Base wie Dimethylanilin, Triethylamin und Pyridin oder einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat durchgeführt werden.

(8) Die gleiche Ausgangsverbindung wie bei der Herstellung (7) wird mit einem sulfurisierenden Mittel wie Phosphorpentasulfid in einem Lösungsmittel wie Benzen und Toluol umgesetzt, wobei man ein entsprechendes Thioamid der Formel (I) erhält, worin Y die Bedeutung -C(=S)-NH-R⁷ hat. Anschließend wird das Thioamid mit einem Halogenid der Formel R⁹-Hal umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, in der Y die Bedeutung -C(SR⁹)=NR⁷ hat. Ein Lösungsmittel und eine Base können in gleicher Weise wie bei der Herstellung (7) verwendet werden.

(9) Eine Verbindung der Formel (I), in der Y die Bedeutung -C(VR⁹)=NR⁷ hat, worin R⁹ Alkyl oder substituiertes Alkyl und R⁷ Niederalkoxy ist, wird weiter unten erhalten. Eine Verbindung der Formel (I), in der Y die Bedeutung -CO-VR⁹ hat, wird mit H₂N-R⁷ umgesetzt, um die oben gewünschte Verbindung zu erhalten.

Die oben dargestellten Verfahren werden weiter unten erläutert.
(siehe Seite 11, folgend, und Gleichung:





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-Chlorbenzyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

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

N-(4-Chlorbenzyl)-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-Methoxyphenyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

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

N-(4-Methoxybenzyl)-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

N-[3,3-bis(4-methoxyphenyl)allyl]benzonsulfonamid

N-[3,3-bis(4-methoxyphenyl)allyl]-p-toluensulfonamid

Ethyl-4-cyan-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentenoat

4-Cyan-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentensäure

Methyl-5-cyan-6,6-bis(4-methoxyphenyl)-5-hexenoat

Ethyl-3-cyan-4,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-butenat

Ethyl-4-cyan-5,5-bis(4-ethoxyphenyl)-4-pentenoat

Methyl-4-cyan-5,5-bis(4-ethoxyphenyl)-4-pentenoat

4-Cyan-5,5-bis(4-ethoxyphenyl)-4-pentensäure

5-Cyan-6,6-bis(4-ethoxyphenyl)-5-hexensäure und

3-Cyan-4,4-bis(4-ethoxyphenyl)-3-butenensäure

Zusätzlich zu den Verbindungsarten und in den Beispielen zur ersten Ausführungsform der Erfindung erhaltenen Verbindungen, liegen die folgenden Verbindungen im Schutzzumfang der Erfindung.

N-Phenyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid, worin der Phenylrest in der 2, 3 oder 4-Stellung durch Chlor substituiert sein kann,

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-Phenyl-N-methyl- oder Isopropyl-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-(2-(N,N-Dialkylamino)ethyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid, worin Alkyl Methyl oder Ethyl ist.

N-(3-(N,N-Dialkylamino)propyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid, worin Alkyl Methyl oder Ethyl ist.

N,N-bis(2-(N,N-Dimethylamino)ethyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid.

N-(2-(N,N-Diethylamino)ethyl)-N-benzyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

N-Phenyl-3,3-bis(4-ethoxyphenyl)acrylamid, worin der Phenylrest durch 2-Chlorphenyl, 3-Pyridyl, Benzyl, 2-Chlorbenzyl oder (3-Pyridyl)methyl ersetzt sein kann.

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

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

N-(2-(N,N-Dimethylamino)ethyl)-3,3-bis(4-ethoxyphenyl)acrylamid

N-(2-(N,N-Diethylamino)ethyl)-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-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

N-(2-(N,N-Dimethylamino)ethyl)-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)acrylamid

3,3-bis(4-methoxy-, 4-ethoxy oder 4-hydroxyphenyl)-N-phenylacryliminosäure-Ethylester

3-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)-N-phenylacryliminosäure-Ethylester

3,3-bis(4-Methoxyphenyl)-N-benzylacryliminosäure-Ethylester

3,3-bis(4-Methoxyphenyl)-N-(3-pyridyl)acryliminosäure-Methylester

3,3-bis(4-Methoxy-, 4-Ethoxy- oder 4-Hydroxyphenyl)-N,N'-diphenylacrylamidin

3-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)-N,N'-diphenylacrylamidin

3,3-bis(4-Methoxy- oder 4-Ethoxyphenyl)-N,N'-dibenzylacrylamidin

3,3-bis(4-Methoxyphenyl)-N-phenyl-N'-benzylacrylamidin

3,3-bis(4-Methoxy-, 4-Ethoxy- oder 4-Hydroxyphenyl)-N-phenylacrylthioiminosäure-Allylester

3-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)-N-phenylacrylthioiminosäure-Allylester

3,3-bis(4-Methoxyphenyl)-N-benzylacrylthioiminosäure-Allylester

3,3-bis(4-Methoxyphenyl)-N-(3-pyridyl)acrylthioiminosäure-Ethylester

Methyl-3-methoxyimino-5,5-bis(4-ethoxyphenyl)-4-pentenoat

3-Methoxyimino-5,5-bis(4-methoxy- oder 4-ethoxyphenyl)-4-pentensäure

3-Methoxyimino-5-(4-methoxyphenyl)-5-(4-ethoxyphenyl)-4-pentensäure

N-(3,3-bis(4-ethoxy- oder 4-hydroxyphenyl)allyl)-methansulfonamid

N-(3-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)allyl)-methansulfonamid

N-(3,3-bis(4-ethoxy- oder 4-hydroxyphenyl)allyl)-benzonsulfonamid

N-(3-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)allyl)-benzonsulfonamid

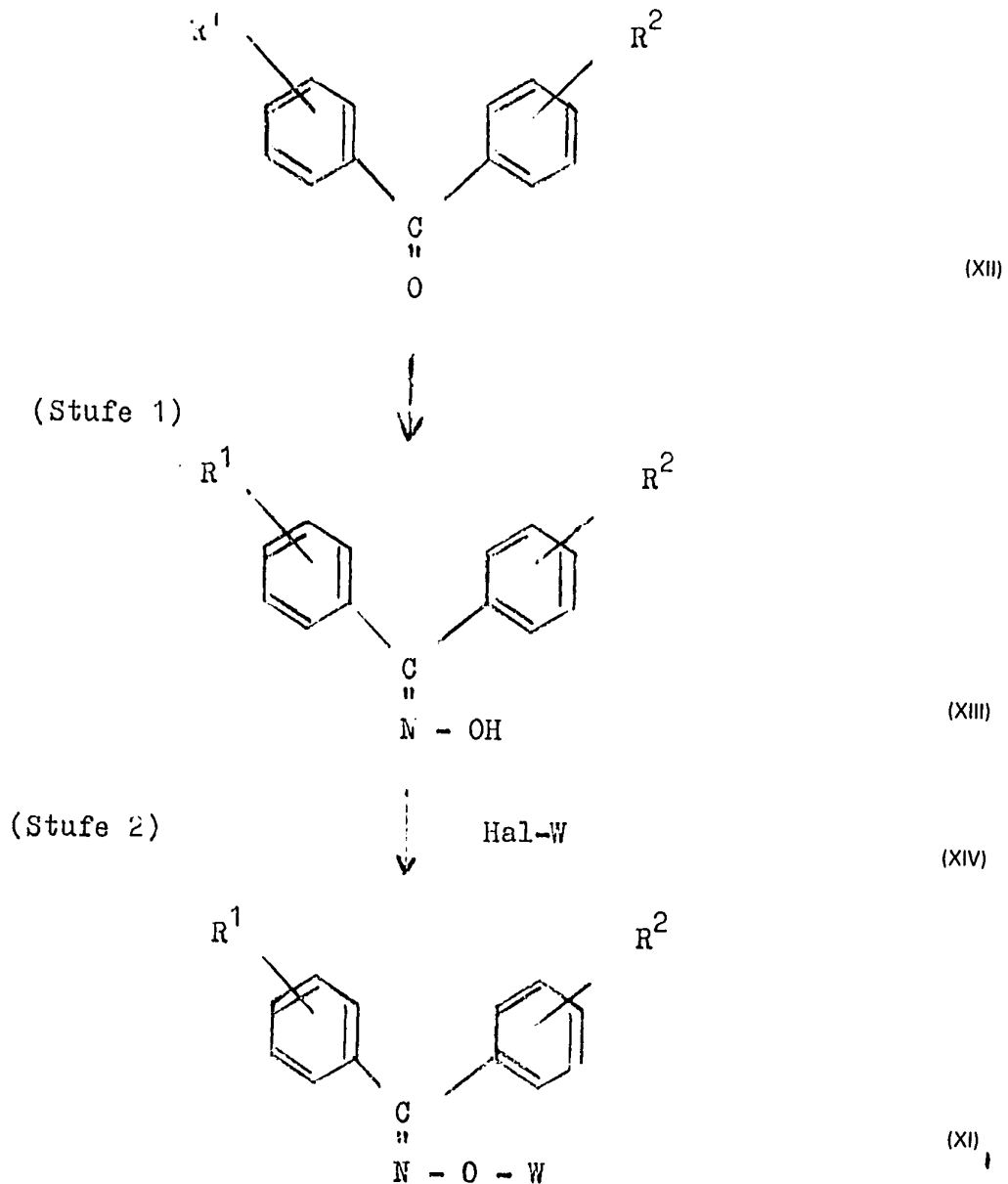
N-(3,3-bis(4-ethoxy- oder 4-hydroxyphenyl)allyl)-beta-toluensulfonamid

N-(3-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)allyl)-beta-toluensulfonamid

Unter die monovalente Gruppe, abgeleitet von einem fünf- oder sechsgliedrigen Ring, der gegebenenfalls durch einen Ring substituiert ist, der ein oder mehrere Schwefelatome im Ring enthält, wie für YZ der Verbindung (XI) der Erfindung definiert, fällt beispielsweise 1-Pyrrolyl, 1-(1,2,3,4-Tetrazoly), 1-Pyrrolidinyl, 1,3-Dithianyl und 3-Allylmercapto-1,2,4-triazoly. Ein pharmazeutisch annehmbares Salz der Zielverbindung der Formel (XI), in der R^{13} , R^{15} und/oder R^{16} Wasserstoffatome sind, erfaßt Metallsalze wie Na-, K-, Ca- und Mg-Salze.

Weiterhin können einige der Zielverbindungen in Säureadditionssalze umgewandelt werden durch Umsetzen derselben mit einer pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säure. Beispiele für solche anorganischen Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoff, Iodwasserstoff und Schwefelsäure. Beispiele für solche organischen Säuren sind Malein-, Fumar-, Succin-, Essig-, Malon-, Zitronen-, Benzoe-, Oxal- und Methansulfonsäure. Es gibt verschiedene Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung (XI). Typische Beispiele sind die folgenden.

Herstellungsverfahren 4



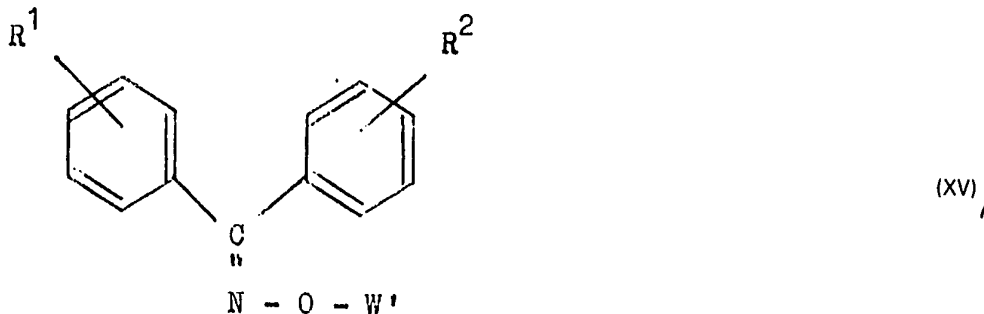
worin R^1 , R^2 und W die oben genannte Bedeutung haben und Hal ein Halogenatom ist. Es wird eine Benzophenonverbindung der Formel (XII) mit einem Hydroxylamin umgesetzt, um ein Benzophenonoxim der Formel (XIII) zu erhalten (Stufe 1). Dann wird die Verbindung der Formel (XIII) mit einem Halogenid der Formel (XIV) kondensiert, wobei man die Zielverbindung der Formel (XV) erhält (Stufe 2). Das erhaltene Produkt kann in üblicher Weise erforderlichenfalls in ein pharmazeutisch annehmbares Salz umgewandelt werden. Die Stufe I kann überlicherweise bei Temperaturen von annähernd 0 bis 200°C ausgeführt werden, vorzugsweise bei Zimmertemperatur bis 100°C unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, Propanol, Benzen, Toluol oder Wasser.

Die Stufe 2 kann üblicherweise bei einer Temperatur von annähernd 0 bis 100°C durchgeführt werden mit Hilfe eines Lösungsmittels wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Methanol, Ethanol, Propanol, Benzen oder Toluol. Die Reaktion kann in Gegenwart einer Base durchgeführt werden, wie Natriumhydrid (NaH), Triethylamin, Dimethylanilin, Kaliumhydroxid, Methoxynatrium (NaOMe), Ethoxynatrium (NaOEt) oder tert.-Butoxykalium, um ein Vorzugsergebnis zu erhalten.

Herstellungsverfahren 5

Zielverbindung der Formel (XI), worin R¹³, R¹⁵ und R¹⁶ im Rest W Wasserstoffatome darstellen.

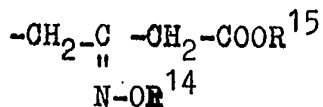
Ein Ester der Formel



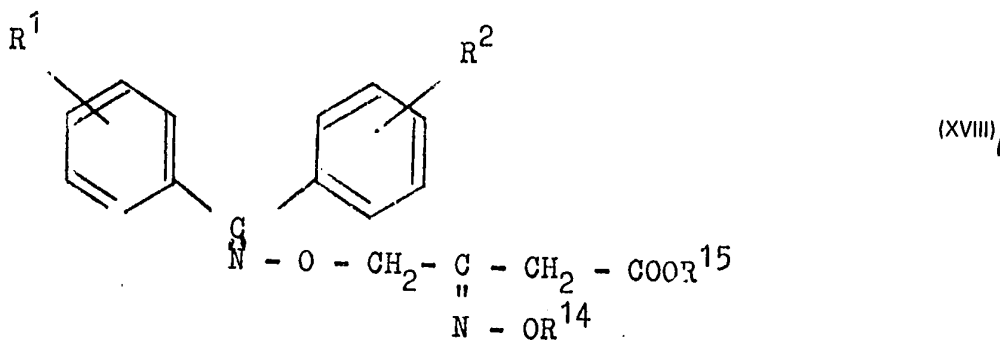
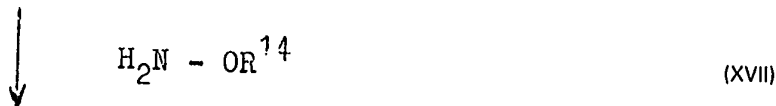
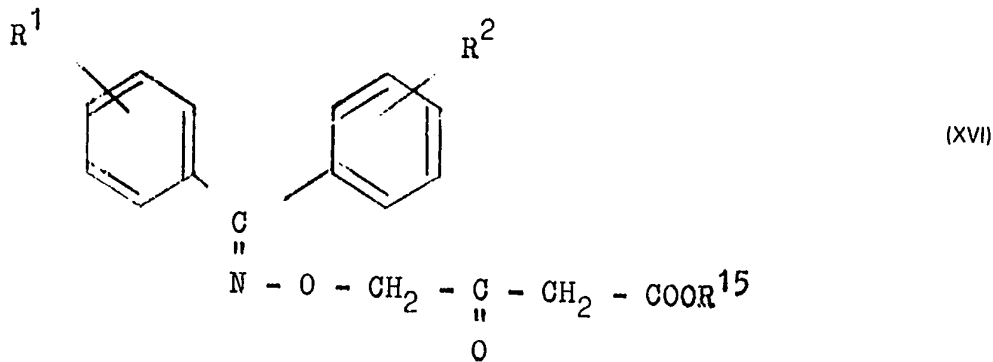
worin W' die gleich Bedeutung wie W in der allgemeinen Formel (XI) hat, mit der Ausnahme, daß R¹³, R¹⁵ und R¹⁶ Wasserstoffatome sind, d. h. also Niederalkylgruppen, wird in üblicher Weise, beispielsweise mit einem Alkali wie kaustischer Soda, hydrolysiert, um zur Zielverbindung zu gelangen.

Herstellungsverfahren 6

Zielverbindung der allgemeinen Formel (XI), worin W eine Gruppe der Formel



darstellt, worin R¹⁴ eine niedere Alkylgruppe ist und R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe.



worin R¹, R², R¹⁴ und R¹⁵ die oben genannte Bedeutung haben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) wird mit einem Amin der allgemeinen Formel (XVII) umgesetzt, um zu einer Verbindung der Formel (XVIII) zu gelangen, die eine der Zielverbindungen ist. Diese Reaktion kann vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa -20°C bis 200°C in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanol, Benzen, Toluol durchgeführt werden.

Um die vorliegende Erfindung weiter zu erläutern, nicht jedoch, um sie zu beschränken, werden nachfolgend typische Beispiele von erfindungsgemäßen Verbindungen angeführt. Jede Verbindung wird in ihrer freien Form angegeben.

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-methoxycarbonyl-2-oxopropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-oxopropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-methoxycarbonyl-2-methoxyiminopropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-methoxyiminopropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-carboxy-2-methoxyiminopropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-methoxycarbonylpropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-ethoxycarbonylpropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-carboxypropyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-4-methoxycarbonylbutyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-4-carboxybutyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(2-[3-allylmercapto-1,2,4-triazolyl])ethyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(2-[1-(1,2,3,4-tetrazolyl)]ethyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(2-[2-(1,3-dithianyl)]ethyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(2-(1-pyrrolidinyl)ethyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(2-thiocyanatethyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(2-mercaptoethyl)oxim,
 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(2-(1-pyrrolyl)ethyl)oxim,
 4,4'-Diethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-oxopropyl)oxim,
 4,4'-Diethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-methoxyiminopropyl)oxim,
 4,4'-Diethoxybenzophenon-0-(3-carboxy-2-methoxyiminopropyl)oxim,
 4,4'-Diethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-ethoxycarbonylpropyl)oxim,
 4,4'-Diethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-carboxypropyl)oxim,
 4-Methoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-oxopropyl)oxim,
 4-Methoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-methoxyiminopropyl)oxim,
 4-Methoxybenzophenon-0-(3-carboxy-2-methoxyiminopropyl)oxim,
 4-Methoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-ethoxycarbonylpropyl)oxim und
 4-Methoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-carboxypropyl)oxim.

Die Diphenylmethanderivate der Erfindung, sowohl die Diphenylenderivate als auch die Benzophenonoxim-Etherderivate, zeigen einen ausgezeichneten Effekt in pharmakologischer Hinsicht. Sie inhibieren wirksam die Agglutination von Blutplättchen und sind schließlich für ein Arzneimittel nützlich in Form eines Mittels gegen die Blutplättchenagglutination und eines antithrombotischen Mittels. Insbesondere ist ein solches Mittel nützlich 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 Gefäßoperationen und extrakorporaler Zirkulation; chronischen Arterienverschlüssen wie Buerger' Krankheit, obstruktive Arteriosklerose, periphere Arteriosklerose, SLE und Raynaud' Krankheit; und ischämischen kardinalen Krankheiten wie Stenokardie und Myokardinfarkt. Es ist weiterhin nützlich für die Verhütung des Wiederauftretens dieser Krankheiten und für die Verbesserung von deren Prognose.

Die Wirkung des erfindungsgemäßen Produktes wird durch die unten aufgeführten pharmakologischen Tests unterstrichen, beginnend mit dem Diphenylethylenderivat.

Versuchsbeispiel

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

Das Blut wurde aus einer Human-Elfenbogensvene 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 blutplättchenreiche 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 jeder erfindungsgemäßen Verbindung (A bis E) 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. Tabelle 1 zeigt das Ergebnis.

Tabelle 1

Testverbindung	Inhibierungswirkung der Kollagenagglutination IC ₅₀ (µM)	Inhibierungswirkung der Agglutination durch		
		Arachidonsäure IC ₅₀ (µM)	ADP IC ₅₀ (µM)	PAF IC ₅₀ (µM)
Vdbg. A (Bsp. 1)	20	5	5	15
Vdbg. B (Bsp. 2)	1,4	0,9	2,0	2,5
Vdbg. C (Bsp. 3)	0,2	0,07	0,2	1,8
Vdbg. D (Bsp. 4)	1,7	0,8	1,9	2,8
Vdbg. E (Bsp. 5)	0,15	0,06	0,2	1,3

Bemerkung: Die oben aufgeführten Verbindungen A bis E entsprechen den in den Beispielen 1 bis 5 erhaltenen Zielverbindungen (A = Bsp. 1 usw.)

2. Inhibierungswirkung auf die Blutplättchenagglutination (ex vivo)

Die Verbindungen der Bezeichnungen A bis E, die typische Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen darstellen, wurden Guinea-Schweinen oral verabreicht. Nach zwei Stunden wurde das Blut jedes Tieres aus dessen Abdominalaorta unter Ether abgenommen. Danach wurde die Wirkung jeder Verbindung auf eine durch Kollagen (3 µg/ml) und Arachidonsäure (50 µM) induzierte Agglutination der Blutplättchen überprüft. Tabelle 2 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.

Tabelle 2

Testverbindung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch Kollagen ED ₅₀ (mg/kg)	Arachidonsäure ED ₅₀ (mg/kg)
Verbindung A (Beispiel 1)	100	100
Verbindung B (Beispiel 2)	20	20
Verbindung C (Beispiel 3)	0,05	0,03
Verbindung D (Beispiel 4)	0,05	0,03
Verbindung E (Beispiel 5)	1	0,3
Ticlopidin	≤ 200	150

3. Akute Toxizität

Die akuten Toxizitäten der Verbindungen A bis E, die typische Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen darstellen, wurden durch Verabreichungen dieser Verbindungen an männliche Wistar-Ratten mit 300 bis 400 g Körpermasse überprüft. Das Ergebnis war, daß die LD₅₀ jeder Verbindung höher als 500 mg pro kg war.

Die erfindungsgemäße Wirkung wird auch durch die unten aufgeführten Testergebnisse für die Benzophenonoxim-Etherderivate gestützt.

Die Testverbindungen L bis R entsprechen den jeweiligen Produkten der Beispiele 11 bis 17.

Die Tests wurden in gleicher Weise wie vorher für die Diphenylethylenderivate dargestellt durchgeführt. Ergebnisse für die Inhibierung der Agglutination sind in der Tabelle 3 für den in-vitro-Test und in der Tabelle 4 für den ex-vivo-Test aufgeführt. Der Test zur akuten Toxizität zeigte die gleichen Ergebnisse wie sie für die Diphenylethylenderivate erhalten wurden.

Tabelle 3

Testverbindung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch			
	Kollagen	Arachidonsäure (jeweils IC ₅₀ in µM)	ADP	PAF
Verbind. L (Beisp. 11)	0,5	0,1	0,8	1,2
Verbind. M (Beisp. 12)	14,0	12,5	13,2	20,0
Verbind. N (Beisp. 13)	2,8	0,7	5,0	4,1

Fortsetzung der Tabelle 3

Testver- bindung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch			
	Kollagen	Arachidon- säure (jeweils IC ₅₀ in µM)	ADP	PAF
Verbind. O (Beisp. 14)	14,0	7,0	20,0	14,5
Verbind. P (Beisp. 15)	1,1	0,4	2,7	1,5
Verbind. Q (Beisp. 16)	36,0	12,0	35,0	37,0
Verbind. R (Beisp. 17)	80,0	50,0	85,0	79,0

Tabelle 4

Testver- bindung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch	
	Kollagen ED ₅₀ (mg/kg)	Arachidonsäure ED ₅₀ (mg/kg)
Verbindung L (Beispiel 11)	30	30
Verbindung M (Beispiel 12)	55	55
Verbindung N (Beispiel 13)	1,3	0,3
Verbindung O (Beispiel 14)	1,0	0,3
Verbindung P (Beispiel 15)	1,1	0,3
Verbindung Q (Beispiel 16)	88	50
Ticlopidin	≤ 200	150
Verbindung R (Beispiel 17)	≤ 100	≤ 100

Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung als ein Mittel gegen die Blutplättchenaggregation und als antithrombotisches Mittel eingesetzt wird, 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 Erwachsenem 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, CaCO₃, CaHCO₃, 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 Cinnamonpulver. 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.

Ausführungsbeispiel

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 (0,01 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 (CDCl_3) δ : 6,7–7,3 (13H), 6,3 (1H), 5,5 (1H), 4,3 (2H) und 3,8 (6H).

Beispiel 2

N-[3,3-bis(4-Methoxyphenyl)allyl]benzonsulfonamid

2,69 g 3,3-bis(4-Methoxyphenyl)allylamin wurden in 5 ml Pyridin gelöst. Zu der erhaltenen Lösung wurden 1,9 g Benzonsulfonylchlorid unter Eiskühlung gegeben, und das Gemisch wurde 5 Stunden gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in Ethylacetat gelöst und mit 5%iger Salzsäure und gesättigter Salzlösung nacheinander gewaschen. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wurde durch Silicagel-Chromatografie auf übliche Weise gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 3,6 g der Titelverbindung in Form eines farblosen, öligen Produktes.

NMR (CDCl_3) δ : 7,8 (2H), 7,5 (3H), 6,7–7,1 (8H), 5,8 (1H), 4,4 (1H), 3,8 (6), 3,7 (2H).

Beispiel 3

Ethyl-4-cyan-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentenoat

2,42 g (0,01 M) 4,4-Dimethoxybenzophenon, 1 g Zink und 2,1 g Trimethylborat wurden in 15 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Zu der erhaltenen Suspension wurden 2,2 g Ethyl-4-brom-4-cyanbutyrat und eine katalytische Menge IOD gegeben, und dann ließ man das Gemisch fünf Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach vollständiger Reaktion wurden 10 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung dazugegeben und das Gemisch eine Stunde gerührt. Nach Abfiltrieren des Zinks wurde das Filtrat mit Ethylacetat filtriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Silicagelchromatografie gereinigt, wobei man 1,5 g Kristalle erhielt. Die erhaltenen Kristalle wurden in 10 ml Benzen gelöst und 1 ml Thionylchlorid zu der erhaltenen Lösung zugegeben. Nach Rühren bei Zimmertemperatur über eine Stunde wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum aufkonzentriert und in Eis/Wasser dispergiert. Dann wurde es mit Benzen extrahiert, mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Auf diese Weise erhielt man 1,3 g der Titelverbindung in Form eines farblosen öligen Produktes.

NMR (CDCl_3) δ : 6,7–7,3 (8H), 4,1 (2H), 3,8 (6H), 2,7 (4H) und 1,3 (3H).

Beispiel 4

4-Cyan-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentensäure

3,6 g Ethyl-4-cyan-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentenoat wurden in 10 ml Dioxan gelöst und 3 ml einer 5 N wäßrigen NaOH-Lösung dazugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 60°C fünf Stunden gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch sauer gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Auf diese Weise erhielt man 3,2 g der Titelverbindung mit den folgenden physikochemischen Eigenschaften. Dieses Produkt konnte weiter durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan gereinigt werden.

Schmelzpunkt 124–125°C

NMR (CDCl_3) δ : 9,5 (1H), 6,8–7,4 (8H), 3,8 (6H), 2,7 (4H).

Beispiel 5

Methyl-5-cyan-6,6-bis(4-methoxyphenyl)-5-hexenoat

Das Verfahren von Beispiel 3 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß das Ethyl-4-brom-4-cyanbutyrat durch 2,2 g Methyl-5-brom-5-cyanpentoat ersetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung mit den folgenden physikochemischen Eigenschaften.

NMR (CDCl_3) δ : 6,7–7,3 (8H), 3,8 (6H), 3,6 (3H) und 1,8–2,6 (6H).

Beispiel 6 bis 13

6. N-Phenyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

7. N-(3-Pyridyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

8. N-(4-Pyridyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

9. N-(2-Chlorbenzyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

10. N-(3-Pyridylmethyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

11. N-Benzyl-N-methyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

12. N-Benzyl-N-isopropyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

13. N-(2-(N,N-Dimethylamino)ethyl)-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-3,3-bis(4-methoxyphenyl)acrylamid

Jede der oben aufgeführten Verbindungen erhielt man in gleicher Weise wie im Beispiel 1 genannt, mit der Ausnahme, daß Benzylamin durch die entsprechende, unten aufgeführte Verbindung ersetzt wurde.

6. Anilin; 7. 3-Aminopyridin; 8. 4-Aminopyridin; 9. 2-Chlorbenzylamin; 10. 3-Aminomethylpyridin; 11. N-Methylbenzylamin; 12. N-Isopropylbenzylamin; und 13. N,N-Dimethyl-N'-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)ethylendiamin.

Beispiel 14

Ethyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)-N-phenyl-acrylimid

Ein Gramm (2,8 mMol) der in Beispiel 6 erhaltenen Amids wurden mit 10 ml Phosphoroxchlorid bei 60°C über 2 Stunden umgesetzt. Das Produktgemisch wurde kondensiert und mit 50 ml Chloroform, 5 ml Ethanol und 5 ml N,N-Dimethylanilin vermischt, woran sich eine weitere Reaktion bei 60°C über 2 Stunden anschloß. Man erhielt 0,2 g der oben genannten Verbindung.

Beispiel 15

3,3-bis(4-Methoxyphenyl)-N,N'-diphenylacrylamidin

Diese Verbindung wurde durch Reaktion zwischen 1 g des in Beispiel 6 erhaltenen Amids und 0,3 ml Anilin mit 0,3 ml Phosphoroxychlorid in 20 ml Toluol über 3 Stunden unter Rückfluß gebildet. Man erhielt 80 mg.

Beispiel 16

Allyl-3,3-bis(4-methoxyphenyl)-N-phenyl-acrylthioimid

Eine Gramm des in Beispiel 6 erhaltenen Amids wurde mit 1,2 g Phosphorpentasulfid in 50 ml Benzen bei 50°C über eine Stunde umgesetzt. Das Produktgemisch wurde kondensiert und in Chloroform gelöst und danach mit Wasser gewaschen. Man erhielt 0,6 g des Thioamids aus dem Produktgemisch mittels Silicagel-Chromatografie. 0,6 g (1,6 mMol) des Thioamids wurden mit 2,0 g (16 mMol) Allylbromid mit 0,5 g Kaliumcarbonat in 50 ml Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur über eine Nacht umgesetzt. Das Reaktionsproduktgemisch wurde kondensiert und in Chloroform gelöst und anschließend in Wasser gewaschen. Man erhielt mit Chromatografie über Silicagel 0,45 g der oben genannten Verbindung.

Beispiel 17

Ethyl-3-methoxyimino-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentenoat

4,0 g (11,3 mMol) Ethyl-3-oxy-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentenoat wurden mit 2,0 g (24,0 mMol) des Salzsäuresalzes von Methoxyamin in 50 ml Pyridin bei 60°C über 2 Stunden umgesetzt. Man erhielt 3,2 g der beabsichtigten Verbindung.

Beispiel 18

3-Methoxyimino-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentensäure

2,0 g der oben beabsichtigten Verbindung erhielt man durch die gleiche Reaktion wie in Beispiel 4 aus dem aus Beispiel 17 erhaltenen Ester.

Beispiel 19

N-(3,3-bis(4-Methoxyphenyl)allyl)-methansulfonamid

Beispiel 20

N-(3,3-bis(4-methoxyphenyl)allyl)-4-carboxybenzonsulfonamid

Diese Verbindungen erhielt man durch die gleiche Reaktion wie in Beispiel 2, mit der Ausnahme, daß anstelle von Benzonsulfonchlorid entsprechend Methansulfonchlorid und 4-(Chlorsulfonyl)-benzoesäure eingesetzt wurden.

Beispiel 21

4-Cyan-5,5-bis(4-ethoxyphenyl)-4-pentensäure

Beispiel 3 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß 4,4'-Diethoxybenzophenon und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel eingesetzt wurden. Das Produktgemisch wurde mit Thionylchlorid dehydriert und in gleicher Weise wie im Beispiel 4 aufgeführt hydrolysiert.

Beispiel 22

4-Cyan-5-(4-hydroxyphenyl)-(Z)-5-(4-methoxyphenyl)-4-pentensäure und deren (E)-Verbindung

Es wurde nach Beispiel 3 gearbeitet, mit der Ausnahme, daß 4-Methoxy-4'-methoxymethoxybenzophenon verwendet wurde. Das Produktgemisch wurde mit Salzsäure behandelt und in gleicher Weise wie im Beispiel 4 hydrolysiert. Die Eluierung des Produktgemisches mit einem Gemisch aus Methanol und Chloroform im Verhältnis 5:95 aus der Chromatografie unter Verwendung von Silicagel ergab die (Z)-Verbindung. Die Eluierung mit dem Gemisch bei einem Verhältnis von 10:90 ergab die (E)-Verbindung.

Beispiel 23

4-Cyan-5-(4-hydroxyphenyl)-(Z)-5-(4-ethoxyphenyl)-4-pentensäure und die (E)-Verbindungen davon

Es wurde nach Beispiel 22 gearbeitet, mit der Ausnahme, daß 4-Ethoxy-4'-methoxymethoxybenzophenon eingesetzt wurde.

Beispiel 24

4-Cyan-5,5-bis(4-hydroxyphenyl)-4-pentensäure

Beispiel 25

4-Cyan-2-methyl-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentensäure

Es wurde nach Beispiel 22 gearbeitet, mit der Ausnahme, daß 4,4'-Dimethoxymethoxybenzophenon und 4,4'-Dimethoxybenzophenon eingesetzt wurden. Das Hydrolyseprodukt war die oben beabsichtigte Verbindung.

Beispiel 26

4-Carboxy-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentensäure

Es wurde nach Beispiel 3 gearbeitet, mit der Ausnahme, daß Diethyl-2-bromglutarat für Ethyl-4-brom-4-cyanbutyrat eingesetzt wurde. Die Hydrolyse wurde in gleicher Weise wie im Beispiel 4 durchgeführt.

Beispiel 27

4-Carbamoyl-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentensäure

Zwei Gramm der in Beispiel 4 erhaltenen Säure wurde mit 10 ml einer 5N wäßrigen Lösung von NaOH in 50 ml Ethylenglycol bei 150°C über 12 Stunden erhitzt. Das Produktgemisch wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Silicagel chromatografiert, und man erhielt 0,5 g der oben beabsichtigten Verbindung.

Beispiel 28

5-Cyan-6,6-bis(4-methoxyphenyl)-5-hexensäure

260mg des in Beispiel 5 erhaltenen Esters wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 4 behandelt, wobei man 250mg der oben beabsichtigten Verbindung erhielt.

Die Daten der NMR-Analyse für die Verbindungen der in den Beispielen 6 bis 28 erhaltenen Produkte sind unten aufgeführt. Die Analyse wurde mit CDCl_3 , δ , durchgeführt.

Beispiel	Analyse
6	6,8-7,4 (14H); 6,4 (1H), 3,9 (6H)
7	7,9-8,4 (3H), 6,8-7,4 (10H), 6,4 (1H), 3,8 (6H)
8	8,3 (3H), 6,7-7,3 (10H), 6,3 (1H), 3,8 (6H)
9	7,0-7,3 (8H), 6,7-6,9 (4H), 6,3 (1H), 5,7 (1H), 4,4 (2H), 3,8 (6H)
10	8,5 (1H), 8,3 (1H), 7,0-7,5 (6H), 6,8 (4H), 6,3 (1H), 5,6 (1H)
11	6,7-7,4 (13H), 6,3 (1H), 4,5 (2H), 3,8 (6H), 2,7 (3H)
12	6,6-7,5 (13H), 6,4 (1H), 4,8 (1H), 4,5 (2H), 3,8 (6H), 1,0 (6H)
13	6,6-7,4 (11H), 6,2 (1H), 3,8 (12H), 3,2-3,7 (4H), 2,1-2,8 (10H)
14	6,5-7,6 (13H), 5,9 (1H), 4,0 (2H), 3,8 (6H), 0,9 (3H)
15	6,6-7,4 (19H), 6,1 (1H), 3,8 (6H)
16	6,5-7,3 (13H), 6,2 (1H), 5,8 (1H), 5,1 (2H), 3,5-3,8 (8H)
17	6,7-7,3 (8H), 6,6 (1H), 4,0 (2H), 3,9 (3H), 3,8 (6H), 2,9 (2H), 1,2 (3H)
18	10,0 (1H), 6,7-7,3 (9H), 3,9 (3H), 3,8 (6H), 2,9 (2H)
19	6,6-7,4 (8H), 5,9 (1H), 4,4 (1H), 3,8 (8H), 2,9 (3H)
20	10,0 (1H), 7,6-8,2 (4H), 6,5-7,1 (8H), 5,7 (1H), 4,4 (1H), 3,4-3,9 (8H)
21	9,5 (1H), 6,6-7,2 (8H), 4,0 (4H), 2,6 (4H), 1,4 (6H)
22	8,0-9,5 (2H), 7,1-7,5 (2H), 6,7-7,0 (6H), 3,8 (3H), 2,7 (4H)
23	7,5-9,5 (2H), 7,0-7,3 (2H), 6,6-6,9 (6H), 4,0 (2H), 2,6 (4H), 1,4 (3H)
24	8,5-10,0 (3 ⁺); 6,7-7,4 (8H), 2,6 (4H),
25	9,0 (1H), 7,1-7,3 (3H), 6,6-7,0 (6H), 3,8 (6H), 2,3-2,1 (3H), 1,2 (3H),
26	8,0-9,5 (2H), 6,7-7,4 (8H), 3,8 (6H), 2,7 (4H)
27	8,2 (1H), 6,6-7,2 (10H), 3,7 (6H), 2,3 (4H)
28	8,0-9,0 (1H) 7,1-7,3 (2H), 6,7-7,0 (6H), 3,8 (6H), 2,2-2,5 (4H), 1,8-2,2 (2H)

Die oben angeführten Beispiele betreffen die erste Gruppe der Erfindung. Die zweite Ausführungsform wird nachfolgend erläutert.

Beispiel 29

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-oxopropyl)oxim

(1) Synthese des 4,4'-Dimethoxybenzophenonoxims

242g (1 Mol) 4,4'-Dimethoxybenzophenon wurden in 2000ml Ethanol suspendiert und 210g (3 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 300ml (3 Mol) einer 10N wäßrigen Lösung von NaOH wurden hinzugegeben. Danach wurde das erhaltene Gemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach zwei oder drei Stunden wurde das Ethanol im Vakuum abdestilliert und im Anschluß daran wurde dazu eine Salzlösung gegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Chloroform. Die Chloroformphase wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms, wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man 240g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln.

Schmelzpunkt 131-132°C

NMR (CDCl_3) δ : 9,60 (b-s, 1H), 7,50 (m, 8H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)

(2) Synthese von 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-oxopropyl)oxim

2,57g (0,01 Mol) des 4,4'-Dimethoxybenzophenonoxims, das in Stufe 1 erhalten wurde, wurde in 5ml Dimethylformamid gelöst, und dazu wurden 1,2g Kalium-tert-butoxid unter Eiskühlung gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 10 Minuten gerührt. Im Anschluß daran wurden 1,8g Ethyl-4-chloroacetat hinzugegeben und das erhaltene Gemisch bei Zimmertemperatur gerührt. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch in verdünnte Salzsäure gegossen und mit Ethanol extrahiert. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wurde durch Silicagel-Chromatografie gereinigt, wobei man 3,1g der Titelverbindung erhielt.

NMR (CDCl_3) δ : 6,7-7,4 (8H), 4,6 (2H), 3,9-4,4 (2H), 3,8 (6H), 3,5 (2H), 1,2 (3H)

Beispiel 30

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-methoxyiminopropyl)oxim

3,85g des 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-oxopropyl)oxims von Beispiel 1 wurden in 5ml Pyridin gelöst, und 1g Methoxylamin-Hydrochlorid wurde dazugegeben. Dann wurde das erhaltene Gemisch bei Zimmertemperatur gerührt. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch in Ethylacetat gegossen, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und anschließend mit gesättigter Salzlösung und dann durch Silicagel-Chromatografie gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 4g der Titelverbindung als ein farbloses öliges Produkt.

NMR (CDCl_3) δ : 6,7-7,4 (8H), 5,0, 4,7 (2H), 3,8-4,2 (2H), 3,8 (9H), 3,3, 3,4 (2H), 1,0-1,2 (3H)

Beispiel 31

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-carboxy-2-methoxyiminopropyl)oxim

4,14g des in Beispiel 30 erhaltenen 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(3-ethoxycarbonyl-2-methoxyiminopropyl)oxims wurden in 20ml Methanol gelöst und 3ml einer 5N wäßrigen Lösung kaustischer Soda hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur fünf Stunden gerührt. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Auf diese Weise erhielt man 3,8g der Titelverbindung in Form eines farblosen öligen Produktes.

NMR (CDCl_3) δ : 9,50 (1H), 6,8-7,5 (8H), 5,0, 6,8 (2H), 3,8-3,9 (9H), 3,5, 3,3 (2H)

Beispiel 32

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-ethoxycarbonylpropyl)oxim

Die Verfahrensweise von Beispiel 29 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß das 4-Chloracetoacetat durch 2,2 g Ethyl-4-brom-4-cyanbutyrat ersetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man 3,6 g der Titelverbindung mit den folgenden Eigenschaften

NMR (CDCl₃) δ : 6,8–7,5 (8H), 5,0 (1H), 4,0–4,3 (2H), 3,8 (6H), 2,2–2,6 (4H), 1,2 (3H)

Beispiel 33

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-carboxypropyl)oxim

3,96 g des 4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-3-ethoxycarbonylpropyl)oxims wurden in 20 ml Dioxan gelöst und 3 ml einer 5 N wäßrigen Lösung von kaustischer Soda wurde hinzugegeben. Dann ließ man das Gemisch fünf Stunden bei 60°C reagieren. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Auf diese Weise erhielt man 3,6 g der Titelverbindung in Form eines farblosen öligen Produktes.

NMR (CDCl₃) δ: 6,7–7,5 (8H), 5,0 (1H), 3,8 (6H), 2,1–2,7 (4H),

Beispiel 34

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-4-methoxycarbonylbutyl)oxim

Die Verfahrensweise von Beispiel 29 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß das Ethyl-4-chloracetoacetat durch 2,2 g Methyl-5-brom-5-cyanpentanoat ersetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man 3,7 g der Titelverbindung mit den folgenden Eigenschaften.

NMR (CDCl₃) δ: 6,8–7,6 (8H), 4,9 (1H), 3,8 (6H), 3,6 (3H), 2,4 (2H), 1,6–2,2 (4H)

Beispiel 35

4,4'-Dimethoxybenzophenon-0-(1-cyan-4-carboxybutyl)oxim

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 33 erhielt man die Titelverbindung mit den folgenden Eigenschaften

NMR (CDCl₃) δ: 6,7–7,5 (8H), 4,9 (1H), 3,8 (6H), 2,4 (2H), 1,6–2,2 (4H)