



(12) Ausschließungspatent

erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **278 780 A5**

4(51) **C 07 C 121/70**
A 61 K 31/275

PATENTAMT der DDR

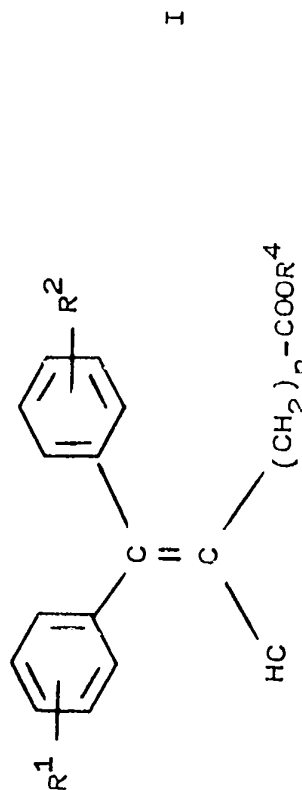
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 324 892 3	(22)	16.03.87	(44)	16.05.90
(31)	57061/86 65963/86	(32)	17.03.86 26.03.86	(33)	JP

- (71) siehe (73)
 (72) Yamagishi, Yougji; Akasaka, Kozo; Suzuki, Takeshi; Miyamoto, Mitsuaki; Nakamoto, Kouji; Okano, Kazua; Abe, 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

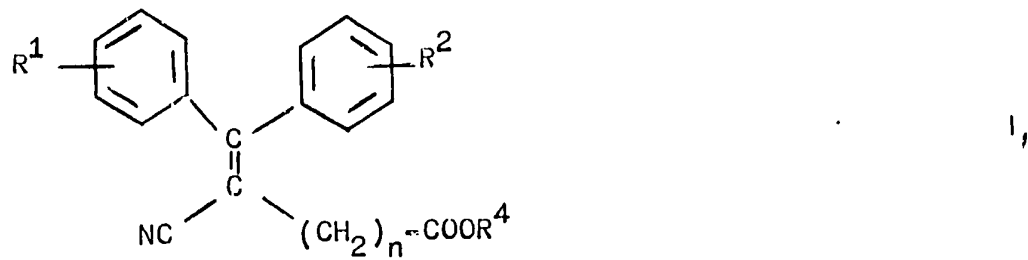
(54) Verfahren zur Herstellung eines substituierten Diphenylethylenderivates

(55) substituierte Diphenylethylenderivate;
 Arzneimittelwirkstoff; Agglutination von Blutplättchen;
 inhibierende Wirkung; akute Gefäßerkrankung
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituiertes Diphenylethylenderivate der allgemeinen Formel I, worin R¹, R², R⁴ und n die in den Beschreibungsunterlagen angegebene Bedeutung haben. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Wirkstoff in Arzneimitteln eingesetzt. Sie zeigen eine gute inhibierende Wirkung auf die Agglutination von Blutplättchen. Formel I



Patentanspruch:

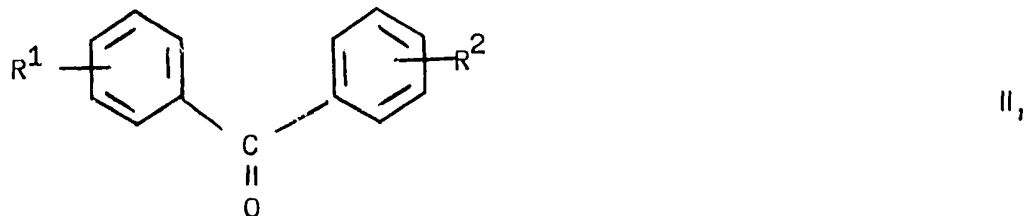
Verfahren zur Darstellung eines substituierten Diphenylethylenderivates der allgemeinen Formel I



worin R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe

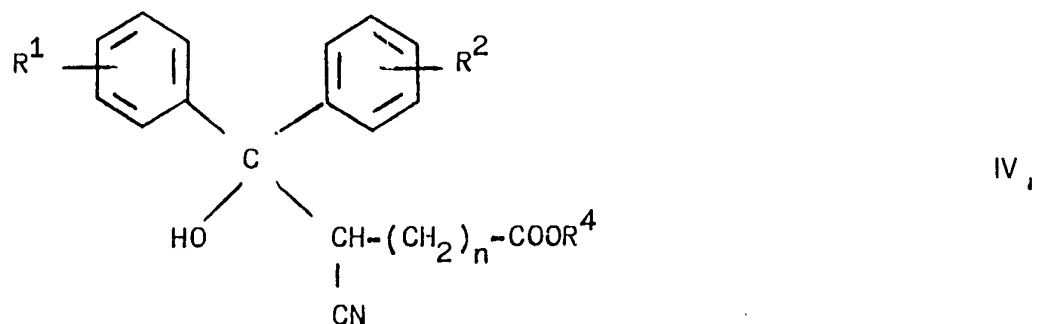
n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, oder eines pharmakologisch verträglichen Salzes desselben, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Keton der allgemeinen Formel II



worin R¹ und R² wie oben definiert sind mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin Hal ein Halogenatom ist und n und R⁴ wie oben definiert sind, in Gegenwart von Zink umgesetzt wird und die entstehende Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin R¹, R², R⁴ und n wie oben definiert wird, dehydratisiert wird und gegebenenfalls Umwandlung des genannten substituierten Diphenylethylenderivates in ein pharmakologisch verträgliches Salz desselben erfolgt.

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 in Arzneimitteln, beispielsweise zur Behandlung von cerebrovasculären Krankheiten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zu den gegenwärtig am häufigsten 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.

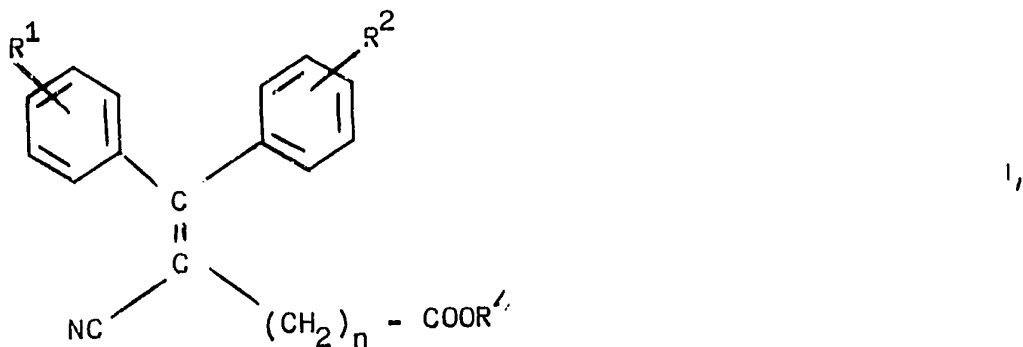
Ziel der Erfindung

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

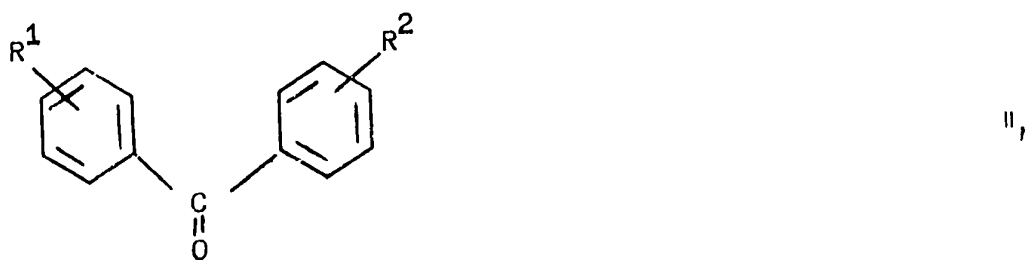
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 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



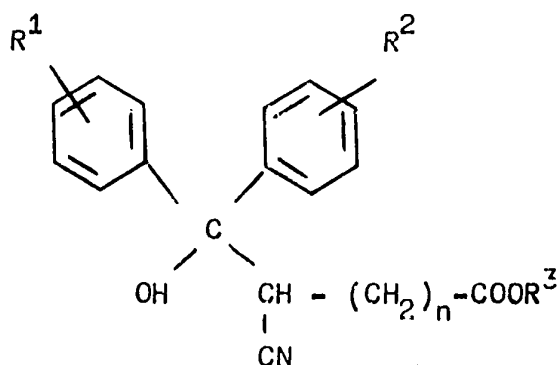
worin R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe, R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeuten, ein Keton der allgemeinen Formel II



worin R¹ und R² wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



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



IV

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

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.

Auch diese Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen etwa -70 und 150°C durchgeführt werden.

Weiterhin können die erhaltenen Verbindungen 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.

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

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

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

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

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

3-Cyan-4,4-bis(4-ethoxyphenyl)-3-butensäure.

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

3-Cyan-4,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-butensäure

3-Cyan-4-(4-methoxyphenyl)-4-(4-ethoxyphenyl)-3-butensäure

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

Ethyl-4-cyan-5-(4-methoxyphenyl)-5-(4-ethoxyphenyl)-4-pentenoat

4-cyan-5-(4-methoxyphenyl)-5-(4-ethoxyphenyl)-4-pentensäure.

Die Diphenylenderivate der Erfindung zeigen einen ausgezeichneten Effekt in pharmakologischer Hinsicht. Sie inhibieren wirksam die Agglutinerung 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 (TLA), Herzinfarkt (Thrombus und Embolus), und zerebrale Arteriosklerose; postoperativer Thrombus, Embolus und Blutstromunregelmäßigkeiten bei Gefäßoperationen und extrakorporaler Zirkulation; chronischen Arterienverschlüssen wie Buerger'sche Krankheit, obstruktive Arteriosklerose, periphere Arteriosklerose, SLE und Raynaudsche 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

Beispiel 1

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 dieser 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 2

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

3,6g Ethyl-4-cyan-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentenoat wurden in 10ml Dioxan gelöst und 3ml einer 5N 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 3,2g der Titelverbindung mit den folgenden physikochemischen Eigenschaften. Dieses Produkt konnte weiter durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan gereinigt werden. Schmelzpunkt 124–125°C
NMR (CDCl₃) δ: 9,5(1H), 6,8–7,4(8H), 3,8(6H), 2,7(4H).

Beispiel 3

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 in Beispiel 2 aufgeführt, hydrolysiert.

NMR (CDCl₃) δ: 9,5(1H), 6,6–7,2(8H), 4,0(4H), 2,6(4H), 1,4(6H).

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 blutplättchenreiche Plasma (PRP) nach der Methode von Packham gewonnen (Packham, M. A. et al., J. Exp. Med., **126**, 171–189 [1967]). Zu 0,2ml des erhaltenen PRP wurden 25 Mikroliter-Portionen von Lösungen von jeder erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 1 und 2 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-Verbindung	Inhibierungswirkung der Kollagenagglutination IC ₅₀ (µM)	Inhibierungswirkung der Agglutination durch		
		Arachidonsäure IC ₅₀ (µM)	ADP IC ₅₀ (µM)	PAF IC ₅₀ (µM)
Vbdg. Bsp. 1	0,2	0,07	0,2	1,8
Vbdg. Bsp. 2	1,7	0,8	1,9	2,8

2. Inhibierungswirkung auf die Blutplättchenagglutination (ex vivo)

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

Testverbindung	Inhibierungswirkung der Agglutination durch	
	Kollagen ED ₅₀ (mg/kg)	Arachidonsäure ED ₅₀ (mg/kg)
Verbindung Beispiel 3	0,05	0,03
Verbindung Beispiel 4	0,05	0,03
Vergleichsverbindung Piolopidin	≤ 200	150

Wenn die Verbindungen 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 Dosis kann 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 300mg, vorzugsweise 0,1 bis 60mg, insbesondere 0,3 bis 30mg und besonders bevorzugt von 0,6 bis 10mg 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 hinzuzugehen, 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. Beispielsweise 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. Beispiel für Korrigens sind Kakaopulver, Methol, aromatische Säuren, Pfefferminzöl, Borneckampher 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 hinzugeben, und das erhaltene Gemisch wird zu einer injizierbaren Flüssigkeit für die subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung formuliert.