

① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 29 46 810 A 1**

⑤ Int. Cl. 3:
C 07 D 333/24
A 61 K 31/38

⑰ Aktenzeichen: P 29 46 810.8
⑱ Anmeldetag: 21. 11. 79
⑲ Offenlegungstag: 2. 5. 81



⑦ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

⑧ Erfinder:
Lautenschläger, Dipl.-Chem. Dr., Hans-Heiner, 5000 Köln, DE;
Betzing, Dipl.-Chem. Dr., Hans, 5014 Kerpen, DE;
Winkelmann, Johannes, Dr., 5000 Köln, DE; Probat,
Dipl.-Chem. Dr., Manfred, 5020 Frechen, DE

⑤ Alkenyl-thienyl-alkancarbonsäure und ihre Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

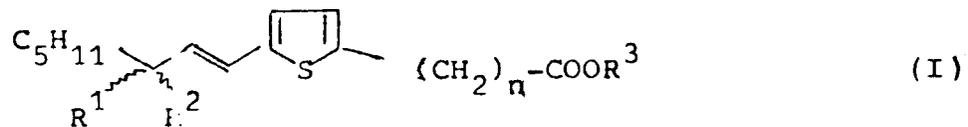
DE 29 46 810 A 1

DE 29 46 810 A 1

2946810

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I:



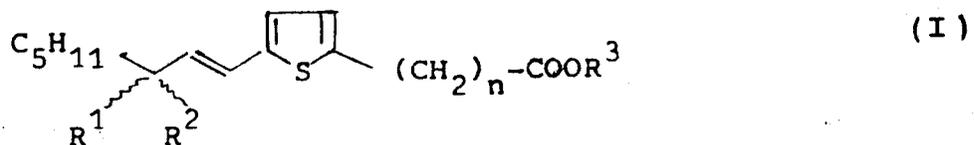
in der

- n : eine ganze Zahl von 1 - 9 ist,
 R^1 : einen Wasserstoff und R^2 eine Hydroxylgruppe bedeutet, oder R^1 und R^2 zusammen ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen
 R^3 : Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet.
2. 2-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
 3. 3-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-propionsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
 4. 4-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
 5. 5-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-valeriansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

130022/0388

ORIGINAL INSPECTED

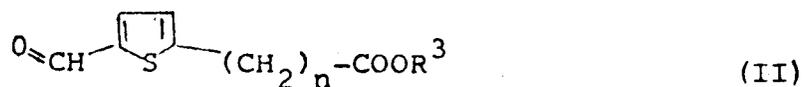
6. 6-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-capronsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
7. 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
8. 8-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
9. 9-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
10. 10-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
11. 7-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäuremethylester.
12. 8-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprylsäuremethylester.
13. 9-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäuremethylester.
14. 10-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäuremethylester.
15. Verfahren zur Herstellung der ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäuren und ihrer Derivate der Formel I



in der

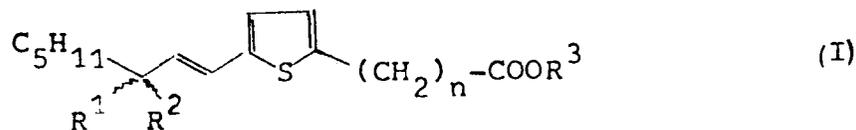
- n : eine ganze Zahl von 1 - 9 ist,
 R^1, R^2 : zusammen ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen
 R^3 : Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenwasserstoffatomen bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeine Formel II



worin n und R^3 die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem organischen Lösungsmittel mit einem 2-Oxoheptylphosphonsäuredialkylester in Gegenwart einer Base umgesetzt und gegebenenfalls die Estergruppe in einem Lösungsmittel durch Reaktion mit Alkalihydroxiden verseift werden und anschliessend die freien Säuren durch Zusatz von Mineralsäure gewinnt.

16. Verfahren zur Herstellung der ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkanocarbonsäuren und ihrer Derivate der Formel I



in der

- n : eine ganze Zahl von 1 - 9 ist,
 R^1 : ein Wasserstoff
 R^2 : eine Hydroxylgruppe und
 R^3 : Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige verzweigte ge-

sättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenwasserstoffatomen bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R^1 und R^2 zusammen ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen, in einem Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel umsetzt, das in an sich bekannter Weise die Ketogruppe in die Hydroxylgruppe umwandelt.

17. Arzneimittel enthaltend die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 14 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial.

5.
PATENTANWÄLTE
WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GOETZ

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

DR.-ING. FRANZ WUESTHOFF
DR. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)
DIPL.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)
DIPL.-CHEM. DR. E. FREIHERR VON PECHMANN
DR.-ING. DIETER BEHRENS
DIPL.-ING.; DIPL.-WIRTSCH.-ING. RUFERT GOETZ

2946810

NACHGERICHT

*1. Hauptanmeldung 1-18
Besonderheit Seite 5-15
14. APR. 1980*

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON: (089) 66 20 51
TELEGRAMM: PROTECTPATENT
TELEX: 524 070
1A-52 996

P a t e n t a n m e l d u n g

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: Alkenyl-thienyl-alkancarbonsäure und ihre Derivate,
Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende
Arzneimittel

130022/0388

1A-52 996
A. Nattermann....

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON: (089) 66 20 51
TELEGRAMM: PROTECTPATENT
TELEX: 524 070

B e s c h r e i b u n g

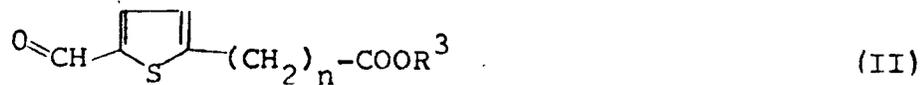
Viele Arzneimittel rufen besonders bei oraler Applikation Störungen im Magen-Darm-Trakt hervor. So ist von vielen wirksamen analgetischen oder antipyretischen bzw. antiphlogistisch wirksamen Verbindungen bekannt, dass sie die unangenehme Nebewirkung besitzen, magenschleimhautreizend zu sein und sogar bei längerer Anwendung Magenulcus hervorrufen können. Das gilt sowohl für Acetylsalicylsäure als auch für andere Analgetica, vgl. Cooke, "Drugs and Gastric Damage" in Drugs, Bd. 11, 36-44 (1976) und Rainsford "The Comparative Gastric Ulcerogenic Activities of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs" in Agents and Actions, Bd. 7, 573-577 (1977).

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, dass eine neue Gruppe von alkenylsubstituierten Thienyl-alkancarbonsäuren der im Hauptanspruch angegebenen Formel I antiphlogistische Eigenschaften besitzen, ohne eine Reizwirkung auf die Magenschleimhäute auszuüben.

Die neuen Thienylalkan-carbonsäuren-Derivate können in Form ihrer freien Säuren oder als Salze mit pharmakologisch verträglichen Basen oder in Form der Esterverbindungen mit üblicher alkoholischer Komponente als Wirkstoff in Arzneimitteln zusammen mit üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln verwendet werden. Die Ester der

niederen Alkohole mit 1 - 6 C-Atomen sind besonders bei oraler Anwendung geeignet. Der am Thiophenring in 2-Stellung substituierte Fettsäurerest kann bis zu 10 C-Atome, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atome, aufweisen.

Die Alkenyl-thienyl-alkancarbonsäure und ihre Derivate können nach mehreren an sich dem Fachmann bekannten Verfahrensmethoden hergestellt werden. Ein erfindungsgemässes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit der Ketogruppe im Alkenylrest, worin somit R¹ und R² zusammen ein Sauerstoffatom darstellen, besteht darin, dass man Aldehyde der allgemeinen Formel

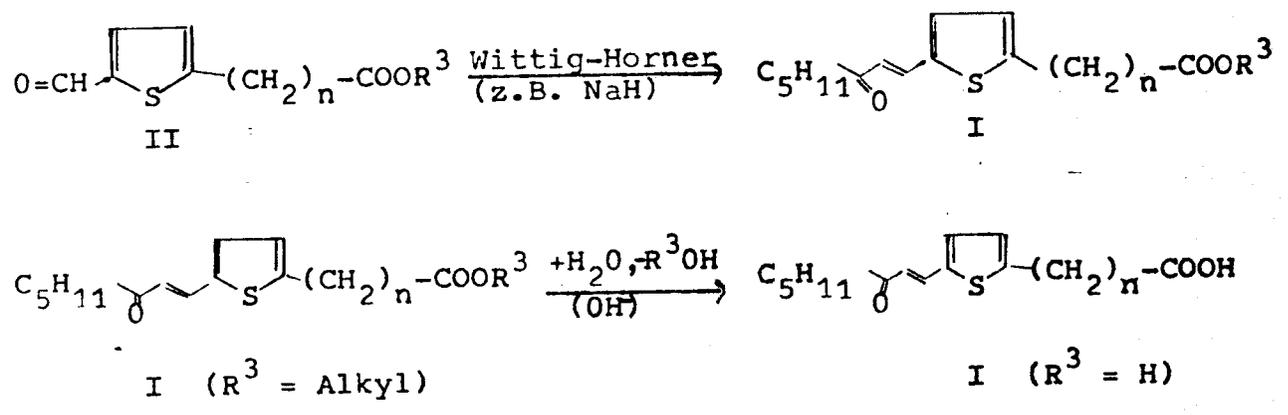


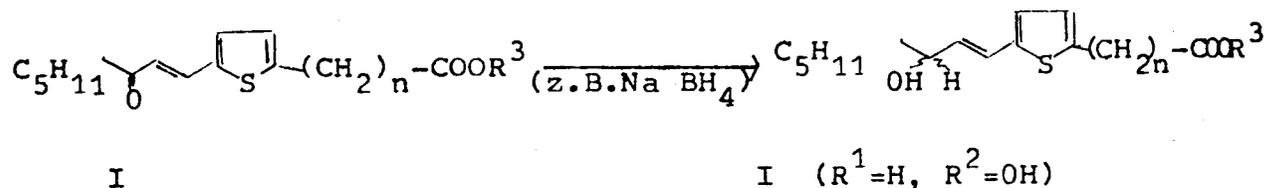
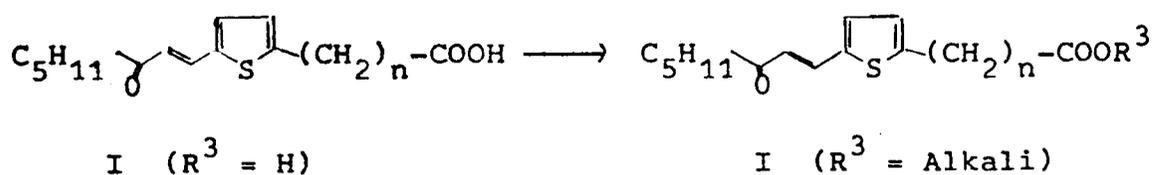
worin n und R³ die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen in einem für Wittig-Horner-Reaktionen geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Glykoldimethyläther, mit einem 2-Oxoheptylphosphonsäuredialkylester, z.B. dem 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester, unter Zuhilfenahme einer für derartige Reaktionen gängigen Hilfsbase, wie z.B. Natriumhydrid umgesetzt. Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R¹ und R² zusammen ein Sauerstoffatom und R³ ein Wasserstoffatom ist, können die entsprechenden Ester der Formel (I), worin R³ ein Alkylrest ist, bei Raumtemperatur durch Reaktion mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten in wässriger, alkoholischer oder alkoholisch-ätherischer Lösung in die Alkalisalze der Formel (I), worin R³ = Alkaliion ist, umgewandelt werden, die dann durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der Formel (I), worin R³ ein Wasserstoffatom ist, übergeführt werden

Die Salze können auch dadurch erhalten werden, dass man die entsprechenden Säuren der allgemeinen Formel (I), worin R³ ein Wasserstoffatom ist, mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten in wässriger oder alkoholisch wässriger Lösung umsetzt, worauf man die Salze durch anschliessendes Einengen der Lösungen gewinnt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R¹ ein Wasserstoffatom und R² eine Hydroxylgruppe ist, bei dem ausgehend von den entsprechenden Ketoverbindungen in einem geeigneten Medium, wie z. B. einem alkoholisch-wässrigen Lösungsmittelsystem mit einem Reduktionsmittel, wie z. B. Natriumborhydrid, die Ketogruppe reduziert wird.

Diese erfindungsgemässen, besonders geeigneten Verfahren zur Herstellung der neuen Thiophenderivate der allgemeinen Formel (I) seien noch durch das folgende Formelschema veranschaulicht, bei dem von den Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgehend diese zunächst mit einer 2-Oxoheptenylverbindung nach Wittig-Horner zur Umsetzung gebracht werden:





Als Ausgangsverbindungen der Formel (II) kommen z.B. die Ester oder Alkalisalze der folgenden Säuren in Frage:

- 2-(5-Formyl-thien-2-yl)-essigsäure
- 3-(5-Formyl-thien-2-yl)-propionsäure
- 4-(5-Formyl-thien-2-yl)-buttersäure
- 5-(5-Formyl-thien-2-yl)-valeriansäure
- 6-(5-Formyl-thien-2-yl)-capronsäure
- 7-(5-Formyl-thien-2-yl)-önanthsäure
- 8-(5-Formyl-thien-2-yl)-caprylsäure
- 9-(5-Formyl-thien-2-yl)-pelargonsäure
- 10-(5-Formyl-thien-2-yl)-caprinsäure

Die neuen Thiophenderivate der Formel (I) zeigen in sehr niedriger Dosierung wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie antiphlogistische und antiarteriosklerotische Wirksamkeit. Sie zeigen weiterhin antiulcerogene Eigenschaften und somit eine ausgezeichnete Magenverträglichkeit sowie eine geringe Toxizität. Sie können daher insbesondere zur Behandlung entzündlicher und arteriosklerotischer Krankheiten bei gleichzeitig günstigen gastro-intestinalen Eigenschaften verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel (I) können z.B. auf oralem Wege, durch Injektion oder rektal in geeigneten Formulierungen, die fest oder flüssig in Form von Suspensionen oder Lösungen vorliegen, verabreicht werden. Beispiele für derartige Formulierungen sind Tabletten, Pulver, Kapseln, Granulate, Pastillen, Ampullen, Sirupe und Suppositorien.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die als Ausgangssubstanzen benutzten Aldehyde der allgemeinen Formel II wurden nach literaturbekannten Methoden [Vilsmeier-Synthese, z.B.: B.P. Fabrichnyi et al., Zhur. Obsheei Khim, 28, 2520-30 (1958)] aus den entsprechenden ω -(2-Thienyl)-alkansäureestern hergestellt. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 aufgenommen.

Beispiel 1:

Darstellung von 5-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-valeriansäuremethylester.

1,6 g 80% NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen, in 260 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 11,1 g 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 110 ml Glykoldimethyläther - zugetropft. Die Mischung wird in 1,5 h bei 20°C gerührt, dann mit 10,3 g 5-(2-Formyl-thien-2-yl)-valeriansäuremethylester - gelöst in wenig Glykoldimethyläther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Toluol/Essigsäureäthylester) gereinigt.

Ausbeute: 7,1 g (48 %), Öl, IR (Film): 1740, 1665, 1600 cm⁻¹

130022/0388

-11-

Beispiel 2:

Darstellung von 6-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-capronsäuremethylester.

2,4 g 80% NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen, in 400 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 16 g 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 150 ml Glykoldimethyläther - zugetropft. Die Mischung wird 1,5 h bei 20°C gerührt, dann mit 15,7 g 6-(5-Formyl-thien-2-yl)-capronsäuremethylester - gelöst in ca. 100 ml Glykoldimethyläther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktionsmischung i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureäthylester) gereinigt.

Ausbeute: 4,4 g (20 %), Öl, IR (Film): 1730, 1660, 1605 cm⁻¹

Beispiel 3:

Darstellung von 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthensäuremethylester.

1,52 g 80 % NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen, in 300 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 10,5 g 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 100 ml Glykoldimethyläther - zugetropft. Die Mischung wird 1,5 h bei 20°C gerührt, dann mit 10,9 g 7-(5-Formyl-thien-2-yl)önanthsäuremethylester - gelöst in wenig Glykoldimethyläther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktionsmischung i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Petroläther/Essigsäureäthylester) gereinigt.

Ausbeute: 7,8 g (52 %), Öl, IR (Film): 1740, 1685 (Schulter), 1660, 1600 cm⁻¹

130022/0388

Beispiel 4:

Darstellung von 8-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprylsäuremethylester.

1,35 g 80 % NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen, in 220 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 9,1 g 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 90 ml Glykoldimethyläther - zugetropft. Die Mischung wird 1,5 h bei 20°C gerührt, dann mit 9,8 g 8-(5-Formyl-thien-2-yl)-caprylsäuremethylester - gelöst in 100 ml Glykoldimethyläther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureäthylester) gereinigt.

Ausbeute: 5,7 g (40 %), Öl, IR (Film): 1740,
1680 (Schulter), 1660, 1595 cm⁻¹

Beispiel 5:

Darstellung von 9-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäuremethylester.

3,3 g 80 % NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen, in 600 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 23,2 g 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 200 ml Glykoldimethyläther - zugetropft. Die Mischung wird 1,5 h bei 20°C gerührt, dann mit 26,8g 9-(5-Formyl-thien-2-yl)-pelargonsäuremethylester - gelöst in wenig Glykoldimethyläther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen, und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureäthylester) gereinigt.

Ausbeute: 18,2 g (51 %), mit Schmp. 29-31°C, IR (Film): 1740,
1685 (Schulter), 1660, 1600 cm⁻¹

Beispiel 6:

Darstellung von 10-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäuremethylester.

1,45 g 80 % NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan gewaschen, in 250 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 9,7 g 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 100 ml Glykoldimethyläther - zugetropft. Die Mischung wird 1,5 h bei 20°C gerührt, dann mit 11,2 g 10-(5-Formyl-thien-2-yl)-caprinsäuremethylester - gelöst in wenig Glykoldimethyläther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 8,6 g (58 %) mit Schmp. 45-47°C, IR (in KBr): 1740, 1690 (Schulter), 1660, 1600 cm⁻¹

Analog den Methylestern der Beispiele 1 - 6 werden die Ester der anderen Alkohole (C₂-C₆) hergestellt, z.B.:

7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäureäthylester, Öl, IR (Film): 1740, 1670, 1600 cm⁻¹

2-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-essigsäurehexylester, Öl, IR (Film): 1740, 1670, 1605 cm⁻¹

Beispiel 7:

Darstellung von 2-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-essigsäure. 3,5 g 2-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-essigsäurehexylester werden in 20 ml Äthanol gelöst und innerhalb von 4 h eine Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxid in 10 ml Äthanol portionsweise hinzugefügt. Die Lösung wird weiter 4 h gerührt, mit Wasser verdünnt und die wässrige Lösung mehrfach ausgeäthert, die Ätherphasen verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verd. HCl auf pH 5,5-6 eingestellt, mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der

Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Benzol/Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 1,2 g (45 %) mit Schmp. 51°C.

Beispiel 8:

Darstellung von 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanth-säure.

9 g 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäuremethyl-ester werden in 25 ml Äthanol gelöst und innerhalb von 4 h eine Lösung von 1,6 g Kaliumhydroxid in 25 ml Äthanol portionsweise hinzugefügt. Die Lösung wird weitere 4 h gerührt, mit Wasser verdünnt und die wässrige Lösung mehrfach ausgeäthert, die Ätherphasen verworfen. Die wässrige Lösung wird mit verd. HCl auf pH 5,5 - 6 eingestellt, mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Toluol/Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 6,5 g (74 %) mit Schmp. 69-70°C, IR (in KBr): 1725, 1620 cm⁻¹

Analog den Beispielen 7 und 8 werden die folgenden Säuren hergestellt:

- | | | |
|-----|-----------------------------------|----------------|
| 3- | [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] | -propionsäure |
| 4- | [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] | -buttersäure |
| 5- | [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] | -valeriansäure |
| 6- | [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] | -capronsäure |
| 8- | [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] | -caprylsäure |
| 9- | [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] | -pelargonsäure |
| 10- | [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] | -caprinsäure |

Beispiel 9:

Darstellung des 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäure-Natriumsalzes.

3,4 g 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäure werden in

2946810

Äthanol gelöst und mit alkoholischer Natronlauge titriert. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der feste Rückstand gepulvert.

Ausbeute: 3,6 g (100 %), IR (in KBr): 1655 und 1565 cm⁻¹

Analog dem Beispiel 9 werden folgende Natriumsalze hergestellt:

- 2- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -essigsäure-Natriumsalz,
- 3- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -propionsäure-Natriumsalz,
- 4- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -buttersäure-Natriumsalz,
- 5- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -valeriansäure-Natriumsalz,
- 6- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -capronsäure-Natriumsalz,
- 8- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -caprylsäure-Natriumsalz,
- 9- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -pelargonsäure-Natriumsalz
- 10- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -caprinsäure-Natriumsalz

Beispiel 10:

Darstellung von 8- [5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -caprylsäuremethylester.

1 g 8- [5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -caprylsäuremethylester werden in 25 ml Methanol gelöst und die Lösung auf ca. 0°C abgekühlt. Unter lebhaftem Rühren werden 0,9 g Natriumborhydrid hinzugefügt und die Reaktionsmischung nach 30 Min. langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach ca. 1 h wird mit Wasser verdünnt und mit verd. HCl auf pH 5,5 - 6 eingestellt. Die Lösung wird mit Äther extrahiert, die Äther-Phase mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die ätherische Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingeengt, der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Petroläther/Essigsäureäthylester) gereinigt.

Ausbeute: 0,9 g (90 %), Öl, IR (Film): 3450 (OH), 1740 (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=C)

Analog Beispiel 10 werden durch Reduktion anderer Ester die entsprechenden Hydroxylverbindungen hergestellt, z.B.:

- 7- [5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -önanthsäuremethylester (Öl)
- 9- [5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -pelargonsäuremethylester (Öl)
- 10- [5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl] -caprinsäuremethylester (Öl).

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von Verbindungen der Formel (I) mit in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, welche als Arzneimittel verwendet werden können.

Beispiel Tabletten

Ein Gemisch, bestehend aus 50 g 9-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäuremethylester, 50 g Lactose, 16 g Maisstärke, 2 g Cellulosepulver und 2 g Magnesiumstearat werden in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 50 mg des Wirkstoffes enthält.

Beispiel Dragees

Analog Beispiel werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant überzogen werden.

Beispiel Ampullen

Man löst 100 g des Natriumsalzes der 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäure in einem Gemisch aus 9,5 l zweifach destilliertem Wasser und 0,5 l Äthylenglykol, filtriert steril und füllt unter sterilen Bedingungen je 10 ml der erhaltenen Lösung in Ampullen, welche anschließend abgeschmolzen werden.