(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 30 20 575 A 1**

(51) Int. Cl. 3:
C 07 D 333/38
A 61 K 31/38

(21) Aktenzeichen: P 30 20 575.5
(22) Anmeldetag: 30. 5. 80
(43) Offenlegungstag: 10. 12. 81

DE 30 20 575 A 1

(71) Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE; Betzing, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5014 Kerpen, DE; Winkelmann, Johannes, Dr., 5000 Köln, DE; Probst, Manfred, Dipl.-Chem. Dr., 5020 Frechen, DE; Stoll, Brigitte, 5024 Pulheim, DE

(54) **N-Alkylierte Acylaminothiophencarbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate**

DE 30 20 575 A 1

BUNDESDRUCKEREI BERLIN 10. 81 130 050/121 11/90

52 318-BR

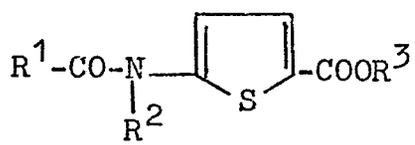
3020575

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

Titel: N-Alkylierte Acylaminothiophencarbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Patentansprüche:

1. N-Alkylierte 5-Acylamino-thiophen-2-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



I

in der

R^1: einen Kohlenwasserstoffrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch 1-3 Cl-, F-, CF_3-, CH_3O und/oder CH_3-Reste substituiertes Phenyl,

R^2: einen Kohlenwasserstoffrest mit 12-18 Kohlenstoffatomen,

R^3: H, Alkaliion bzw. ein Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

2. N-Acetyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

3. N-Hexadecyl-N-propionyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

4. N-Butyryl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

5. N-Hexadecyl-N-valeryl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

6. N-Hexadecyl-N-hexanoyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

7. N-Benzoyl-N-dodecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

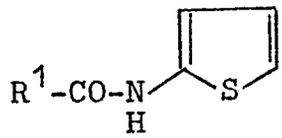
8. N-Benzoyl-N-tetradecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

9. N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

10. N-Benzoyl-N-octadecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

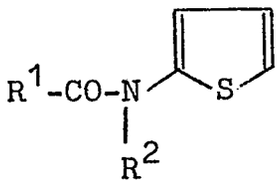
11. N-(4-Chlorbenzoyl)-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Anspruch 1.

12. Verfahren zur Herstellung der 5-Acylamino-thiophen-2-carbonsäure-Derivate gemäß Anspruch 1-11, dadurch gekennzeichnet, daß man ein N-(2-Thienyl)-carbonsäureamid der Formel II



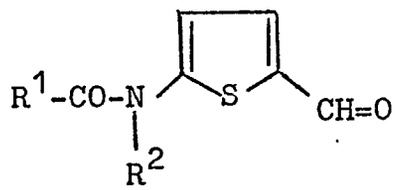
II

in an sich bekannter Weise N-alkyliert, das erhaltene N-Alkyl-N-(2-thienyl)-carbonsäureamid der Formel III



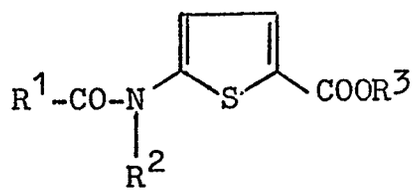
III

in an sich bekannter Weise in der 2-Stellung des Thiophenringes formyliert und den erhaltenen Aldehyd der Formel IV



IV

in an sich bekannter Weise zu der Carbonsäure der Formel



I

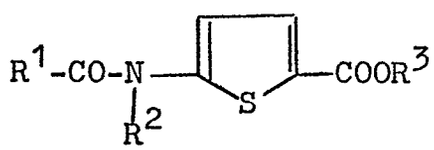
worin R^3 Wasserstoff ist, oxydiert, und die erhaltene 5-Acylamino-thiophen-2-carbonsäure gegebenenfalls in an sich bekannter Weise in ein Alkalisalz oder in einen Ester der Formel I überführt.

13. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine der in den Ansprüchen 1 - 11 genannten Verbindungen.

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

Titel: N-Alkylierte Acylaminothiophencarbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft N-alkylierte 5-Acylamino-thiophen-2-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



I

in der

R^1: einen Kohlenwasserstoffrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch 1-3 Cl-, F-, CF_3-, CH_3O- und/oder CH_3-Reste substituiertes Phenyl,

R^2: einen Kohlenwasserstoffrest mit 12-18 Kohlenstoffatomen,

R^3: ein Wasserstoffatom, ein Alkaliion bzw. ein Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese als Wirkstoffe enthaltende pharmazeutische Präparate.

Bei den Kohlenwasserstoffresten R^1, R^2 und R^3 kann es sich um geradkettige wie verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Reste handeln. Bei R^1 handelt es

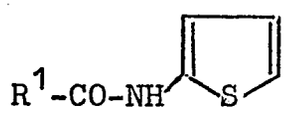
sich bevorzugt um geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste, insbesondere geradkettige Kohlenwasserstoffreste, oder um den durch ein Chlor- oder Fluoratom oder eine Trifluormethyl-, Methoxy- oder Methylgruppe substituierten oder insbesondere unsubstituierten Phenylrest. R^2 stellt vorzugsweise geradkettige gesättigte oder einfach olefinisch ungesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 12-18 Kohlenstoffatomen dar. R^3 ist vorzugsweise ein geradkettiger oder sekundäre-verzweigtkettiger, gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen interessante pharmakologische Eigenschaften. So zeigen die neuen Verbindungen sowohl entzündungshemmende als auch lipidsenkende Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Acylaminothiophencarbonsäuren wirken in vitro und in vivo entzündungshemmend. Sie zeigen zudem auch noch eine vorteilhafte Hemmung des Komplementsystems.
Daneben beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen außerdem die Plättchenaggregation im Sinne einer Hemmung günstig. Diese an sich schon wertvollen pharmakologischen Eigenschaften werden ergänzt durch eine signifikante Plaques-Reduktion im Tiermodell, eine Abnahme des Gesamtcholesterins, eine Zunahme der α-Lipoproteine und eine Reduktion der ß-Lipoproteine.

Die erfindungsgemäßen N-alkylierten Acylaminothiophencarbonsäurederivate lassen sich daher insbesondere zur Behandlung entzündlicher, arteriosklerotischer und thrombotischer Krankheiten einsetzen. Sie werden dabei in Dosen im Bereich von 1-500 mg/kg, insbesondere 10-300 mg/kg und besonders bevorzugt 20-200 mg/kg angewandt.

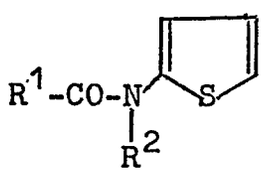
Die erfindungsgemäßen Acylaminothiophencarbonsäure-Derivate können in Form ihrer freien Säuren oder als Alkalisalze oder in Form von Esterverbindungen von C_{1-6}-Alkanolen als Wirkstoff in Arzneimitteln zusammen mit üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln verwendet werden. Die Ester der niederen Alkohole mit 1-6 Kohlenstoffatomen sind besonders bei oraler Anwendung geeignet.

Die Acylaminothiophencarbonsäuren und ihre Derivate werden nach größtenteils an sich bekannten Verfahren hergestellt. Ausgangssubstanzen sind die bekannten Carbonsäureamide der Formel II



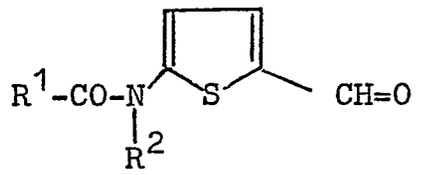
II

worin R^1 die bei Formel I genannte Bedeutung hat. Die Verbindungen II werden in Anlehnung an das Verfahren von W. Steinkoff, Liebigs Ann. 403, 17, am Stickstoff alkyliert, wobei man das dort benutzte Natrium jedoch zweckmäßig durch Natriumhydrid ersetzt und ein polares aprotisches Lösungsmittel, wie z.B. Methyläthylketon oder Dimethylformamid, verwendet. Bei langsam reagierenden Halogeniden ist der Zusatz eines Alkalijodids zweckmäßig. Die Reaktionsprodukte sind Verbindungen der Formel III



III

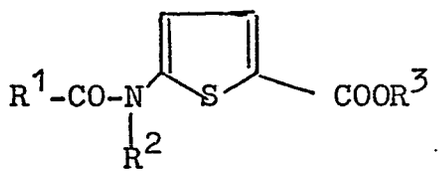
worin R^1 und R^2 die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel III werden dann unter den für Vilsmeyer-Formylierungen üblichen Bedingungen in die Aldehyde der Formel IV umgewandelt



IV

worin R^1 und R^2 die bei Formel I angegebenenen Bedeutungen besitzen.

Durch Oxidation der Aldehyde IV mit einem der üblichen Oxidationsmittel, wie z.B. Kaliumpermanganat, in einem wässrig-organischen Lösungsmittel erhält man die neuen Verbindungen der Formel I



I

R^3=H

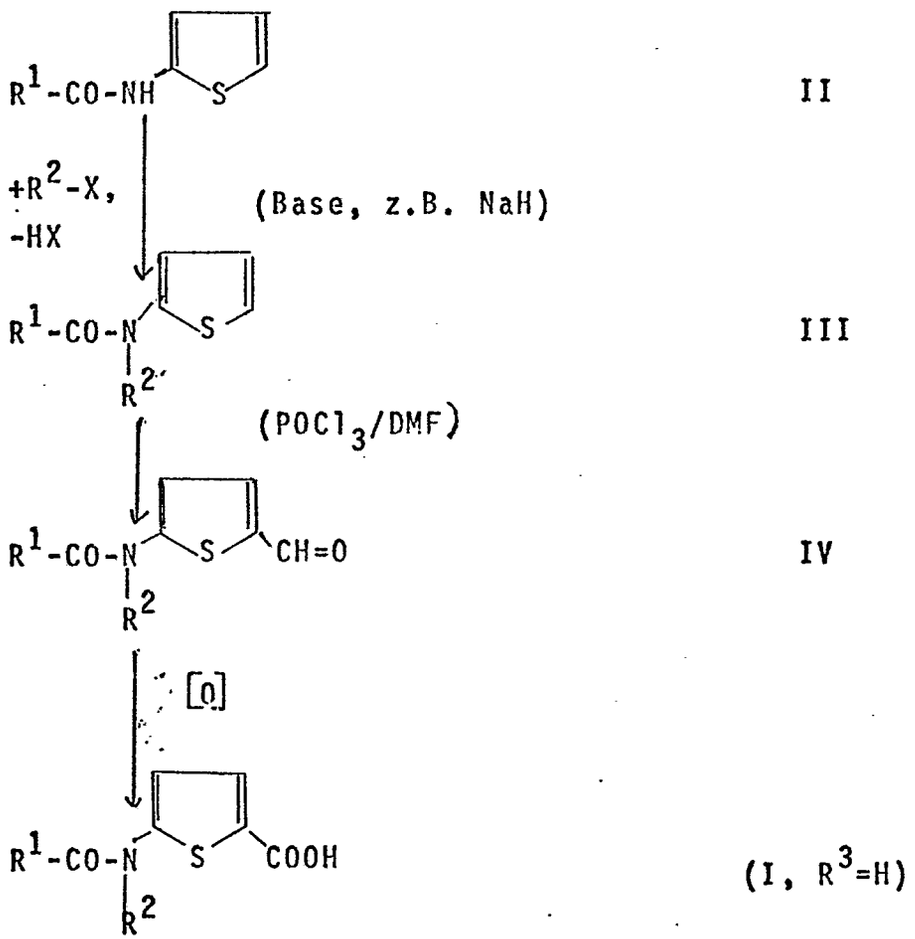
Aus den freien Säuren I lassen sich die Alkalisalze mit R^3=Alkali gewinnen, indem man die Säuren mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten in wässriger oder alkoholisch-wässriger Lösung umsetzt und die Salze durch anschließendes Einengen der Lösungen gewinnt.

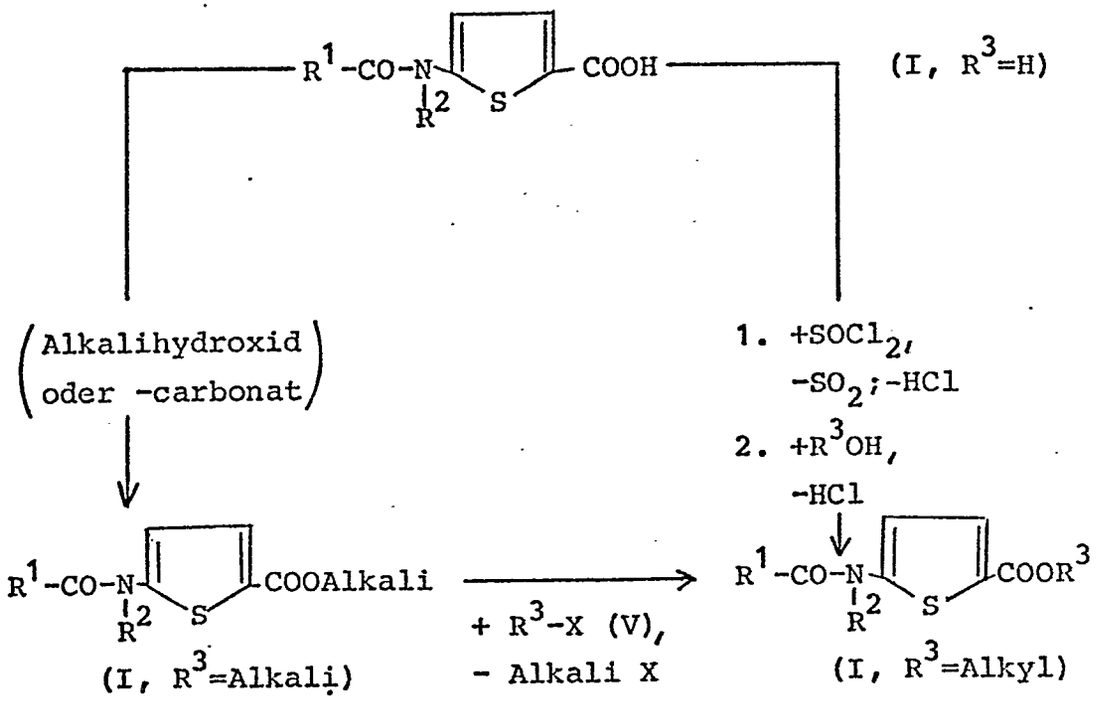
Die Salze I mit R^3=Alkali können in polaren aprotischen Lösungsmitteln durch Alkylierung mit einem Halogenid oder ähnlich wirkenden Alkylierungsmitteln der Formel

$$R^3\text{-}X \qquad \text{V}$$

worin R^3 ein geradkettiger oder verzweigter C_{1-6}-Alkylrest bedeutet und X ein Halogen wie Cl, Br, J oder eine andere übliche günstige Abgangsgruppe ist, in die entsprechenden Ester überführt werden. Andererseits lassen sich die Ester I (mit R^3=Alkyl) auch herstellen, indem man Säuren der Formel I (mit R^3=H) oder ihre Alkalisalze I (mit R^3=Alkali) zuerst mit Thionylchlorid unter evtl. Zusatz eines organischen Lösungsmittels und nachfolgend mit einem Alkohol der Formel R^3=OH, worin R^3 ein Alkylrest des Anspruchs 1 bedeutet, umsetzt.

Die Herstellung der Verbindungen I wird durch das folgende Schema veranschaulicht.





Als Ausgangsverbindung der Formel II kommen z.B. folgende Substanzen in Frage:

N-(2-Thienyl)-acetamid,
N-(2-Thienyl)-propionsäureamid,
N-(2-Thienyl)-buttersäureamid,
N-(2-Thienyl)-valeriansäureamid,
N-(2-Thienyl)-capronsäureamid,
N-(2-Thienyl)-benzamid,
2-Chlor-N-(2-thienyl)-benzamid,
3-Chlor-N-(2-thienyl)-benzamid,
4-Chlor-N-(2-thienyl)-benzamid,
2-Fluor-N-(2-thienyl)-benzamid,
3-Fluor-N-(2-thienyl)-benzamid,
4-Fluor-N-(2-thienyl)-benzamid,
2-Methoxy-N-(2-thienyl)-benzamid,

3-Methoxy-N-(2-thienyl)-benzamid,
4-Methoxy-N-(2-thienyl)-benzamid,
2-Methyl-N-(2-thienyl)-benzamid,
3-Methyl-N-(2-thienyl)-benzamid,
4-Methyl-N-(2-thienyl)-benzamid,
N-(2-Thienyl)-2-trifluormethyl-benzamid,
N-(2-Thienyl)-3-trifluormethyl-benzamid,
N-(2-Thienyl)-4-trifluormethyl-benzamid.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel III aus den Verbindungen der Formel II können z.B. folgende Alkylierungsmittel der Formel R^2-X benutzt werden: Bromdodecan, Bromtridecan, Bromtetradecan, Brompentadecan, Bromhexadecan, Bromheptadecan, Bromoctadecan bzw. die entsprechenden Chlor- und Jodverbindungen. Anhand einige der daraus resultierenden Verbindungen III und IV sowie den aus diesen synthetisierten und in Anspruch 1 genannten Verbindungen I wird der gesamte Syntheseweg im folgenden exemplarisch beschrieben. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311A (70eV) aufgenommen.

Beispiel 1

Darstellung von N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-acetamid.
21 g N-(2-Thienyl)-acetamid werden in 150 ml abs. Methyläthylketon gelöst. In diese Lösung werden 3,6 g Natriumhydrid gegeben. Nach Ende der Wasserstoffentwicklung werden 38,9 g Chlorhexadecan und 44,7 g trockenes Natriumjodid hinzugefügt und die Mischung 24h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasser und Äther verrührt. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen, über

Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 28 g (51 %) mit Smp. 34-36°C.
IR (KBr): 1675 cm^{-1}

Beispiel 2

Darstellung von N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-propionsäureamid.
7,9 g Natriumhydrid werden in eine Lösung von 46,5 g N-(2-Thienyl)-propionsäureamid in 600 ml abs. Dimethylformamid (DMF) gegeben und die Mischung bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Dann werden 78 g Chlorhexadecan und 9 g trockenes Natriumjodid hinzugefügt und der Ansatz 24h auf 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Wasser gegossen, die Mischung ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Hexan/Essigester) gereinigt,
Ausbeute: 75 g (66 %) mit Smp. 36°C.
IR (KBr): 1680 cm^{-1}

Beispiel 3

Darstellung von N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-buttersäureamid.
8,6 g Natriumhydrid werden in eine Lösung von 55 g N-(2-Thienyl)-buttersäureamid in 600 ml abs. DMF gegeben und die Mischung bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Dann werden 84,7 g Chlorhexadecan und 9,7 g Natriumjodid hinzugefügt,und der Ansatz 24 h auf 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Wasser gegossen, die Mischung ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 ge-

trocknet. Der Äther wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 78 g (61 %) mit Smp. 36°C.
IR (KBr): 1675 cm^{-1}.

Beispiel 4

Darstellung von N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-benzamid.
6,3 g Natriumhydrid werden in eine Lösung von 48,7 g N-(2-Thienyl)-benzamid in 500 ml abs. DMF gegeben und die Mischung bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Dann werden 62 g Chlorhexadecan und 7,1 g Natriumjodid hinzugefügt und der Ansatz 24h auf 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Wasser gegossen, die Mischung ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 35,8 g (35 %) mit Smp. 53°C.
IR (KBr): 1650 cm^{-1}.

Beispiel 5

Darstellung von 4-Chlor-N-hexadecyl-N-(2-thienyl)-benzamid.
3,4 g Natriumhydrid werden in eine Lösung von 30,9 g 4-Chlor-N-(2-thienyl)-benzamid (D.Binder et al., Synthesis 1977, 487) in 250 ml abs. DMF gegeben und die Mischung bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Dann werden 33,9 g Chlorhexadecan und 3,9 g Natriumjodid hinzugefügt und der Ansatz 24h auf 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Wasser gegossen, die Mischung ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird i.Vak. abgedampft und der Rückstand durch Säulenchro-

matographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 17 g (28 %) mit Smp. 51°C.
IR (KBr): 1645 cm^{-1}

Analog den Beispielen 2-5 werden hergestellt:

N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-valeriansäureamid
N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-capronsäureamid
N-Dodecyl-N-(2-thienyl)-benzamid
N-Tetradecyl-N-(2-thienyl)-benzamid
N-Octadecyl-N-(2-thienyl)-benzamid

Beispiel 6

Darstellung von N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-acetamid.
27 g N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-acetamid werden in 22 ml abs. DMF gelöst und 14 g Phosphoroxidchlorid unter Eiskühlung so zugetropft, daß die Innentemperatur 20°C nicht überschreitet. Dann wird 1h bei 20°C gerührt und schließlich 3h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und mit 5 N Natronlauge auf pH 6 eingestellt. Die Mischung wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 25 g (86 %) mit Smp. 53°C.

Beispiel 7

Darstellung von N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-propionsäureamid.
75 g N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-propionsäureamid werden in 59 ml abs. DMF gelöst und 36,7 g Phosphoroxidchlorid unter Eiskühlung so zugetropft, daß die Innentemperatur 20°C nicht überschreitet. Dann wird 1h bei 20°C gerührt und schließlich 3h auf 80°C erhitzt. Die Reaktions-

mischung wird mit Eis versetzt und mit 5 N Natronlauge auf pH 6 eingestellt. Die Mischung wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das gewünschte Produkt kristallisiert bei niedriger Temperatur aus der ätherischen Lösung aus. Ausbeute: 57,8 g (72 %) mit Smp. 78°C.

Beispiel 8

Darstellung von N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-buttersäureamid.
78 g N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-buttersäureamid werden in 59 ml abs. DMF gelöst und 36,7 g Phosphoroxidchlorid unter Eiskühlung so zugetropft, daß die Innentemperatur 20°C nicht überschreitet. Dann wird 1h bei 20°C gerührt und schließlich 3h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und mit 5 N Natronlauge auf pH 6 eingestellt. Die Mischung wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das gewünschte Produkt kristallisiert bei niedriger Temperatur aus der ätherischen Lösung aus. Ausbeute: 58 g (70 %) mit Smp. 66-67°C.

Beispiel 9

Darstellung von N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-benzamid.
35,8 g N-Hexadecyl-N-(2-thienyl)-benzamid werden in 25 ml abs. DMF gelöst und 15,6 g Phosphoroxidchlorid unter Eiskühlung so zugetropft, daß die Innentemperatur 20°C nicht überschreitet. Dann wird 1h bei 20°C gerührt und schließlich 3h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und mit 5 N Natronlauge auf pH 6 eingestellt. Die Mischung wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird abgedampft und der Rückstand aus Äther/n-Hexan umkristallisiert.
Ausbeute: 32,3 g (86 %) mit Smp. 61°C.

Beispiel 10

Darstellung von 4-Chlor-N-(5-formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-benzamid.

17 g 4-Chlor-N-hexadecyl-N-(2-thienyl)-benzamid werden in 100 ml abs. DMF gelöst und 6,9 g Phosphoroxidchlorid unter Eiskühlung so zugetropft, daß die Innentemperatur 20°C nicht überschreitet. Dann wird 1h bei 20°C gerührt und schließlich 3h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und mit 5 N Natronlauge auf pH 6 eingestellt. Die Mischung wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird abgedampft und der Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 17,0 g (94 %) mit Smp. 36°C.

Analog den Beispielen 6-10 werden hergestellt:

N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-valeriansäureamid
N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-capronsäureamid
N-Dodecyl-(5-formyl-thien-2-yl)-benzamid
N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-tetradecyl-benzamid
N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-octadecyl-benzamid

Beispiel 11

Darstellung von N-Acetyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure.

25 g N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecylacetamid werden in 20 ml Pyridin gelöst. Unter Rühren und Kühlen wird eine Lösung von 6,7 g Kaliumpermanganat in 90 ml Pyridin und 40 ml Wasser so zugetropft, daß die Innentemperatur -3°C nicht überschreitet. Dann wird weiter gerührt, bis sich alles $KMnO_4$ umgesetzt hat. Die Lösungsmittel werden abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure verrührt und die Mischung mit Chloroform extrahiert. Der $CHCl_3$-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und das zurück-

bleibende Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute: 8,4 g (32 %) mit Smp. 82°C.
MS (m/e): 409 (42 %), 367 (100 %), 156 (31 %), 43 (13 %)

Beispiel 12

Darstellung von N-Hexadecyl-N-propionyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure.
57,8 g N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-propionsäureamid werden in 300 ml Pyridin gelöst. Unter Rühren und Kühlen wird eine Lösung von 14,6 g $KMnO_4$ in 198 ml Pyridin und 85 ml Wasser so zugetropft, daß die Innentemperatur -3°C nicht überschreitet. Dann wird weiter gerührt, bis sich alles $KMnO_4$ umgesetzt hat. Die Lösungsmittel werden abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure verrührt und die Mischung mit $CHCl_3$ extrahiert. Der $CHCl_3$-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute: 14,5 g (24 %) mit Smp. 88-89°C.
MS (m/e): 423 (20 %), 367 (100 %), 156 (24 %), 57 (23 %).

Beispiel 13

Darstellung von N-Butyryl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure.
58 g N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-buttersäureamid werden in 300 ml Pyridin gelöst. Unter Rühren und Kühlen wird eine Lösung von 13,9 g $KMnO_4$ in 177 ml Pyridin und 82 ml Wasser so zugetropft, daß die Innentemperatur -3°C nicht überschreitet. Dann wird weiter gerührt, bis sich alles $KMnO_4$ umgesetzt hat. Die Lösungsmittel werden abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure

verrührt und die Mischung mit $CHCl_3$ extrahiert. Der $CHCl_3$-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute: 10,0 g (17 %) mit Smp. 79-81°C.
MS (m/e): 437 (14 %), 367 (100 %), 156 (17 %), 71 (16 %).

Beispiel 14

Darstellung von N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure.
32 g N-(5-Formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-benzamid werden in 200 ml Pyridin gelöst. Unter Rühren und Kühlen wird eine Lösung von 7,1 g $KMnO_4$ in 90 ml Pyridin und 43 ml Wasser so zugetopft, daß die Innentemperatur -3°C nicht überschreitet. Dann wird weiter gerührt, bis sich alles $KMnO_4$ umgesetzt hat. Die Lösungsmittel werden abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure verrührt und die Mischung mit $CHCl_3$ extrahiert. Der $CHCl_3$-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute: 11 g (33 %) mit Smp. 78°C.
MS (m/e): 471 (7 %), 427 (11 %), 105 (100 %).

Beispiel 15

Darstellung von N-(4-Chlorbenzoyl)-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure.
17 g 4-Chlor-N-(5-formyl-thien-2-yl)-N-hexadecyl-benzamid werden in 100 ml Pyridin gelöst. Unter Rühren und Kühlen wird eine Lösung von 3,6 g $KMnO_4$ in 45 ml Pyridin und 21 ml Wasser so zugetropft, daß die Innentemperatur -3°C nicht überschreitet. Dann wird weiter gerührt, bis

sich alles $KMnO_4$ umgesetzt hat. Die Lösungsmittel werden abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure verrührt und die Mischung mit $CHCl_3$ extrahiert. Der $CHCl_3$-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute: 11 g (62 %) mit Smp. 96°C.
MS (m/e): 505 (5,4 %), 461 (24 %), 139 (100 %).

Analog den Beispielen 11-15 werden hergestellt:

N-Hexadecyl-N-valeryl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure
N-Hexadecyl-N-hexanoyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure
N-Benzol-N-dodecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure
N-Benzoyl-N-tetradecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure
N-Benzoyl-N-octadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure.

Beispiel 16

Darstellung des N-Acetyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalzes.
N-Acetyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure wird in Äthanol gelöst und mit alkoholischer Natronlauge titriert. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockene eingeengt und der feste Rückstand gepulvert.
IR (KBr): 1575, 1670 cm^{-1}.

Analog dem Beispiel 16 werden hergestellt:

N-Hexadecyl-N-propionyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz
N-Butyryl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz
N-Hexadecyl-N-valeryl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz
N-Hexadecyl-N-hexanoyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz
N-Benzoyl-N-dodecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-

Natriumsalz
N-Benzoyl-N-tetradecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz
N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz
N-Benzoyl-N-octadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure Natriumsalz
N-(4-Chlorbenzoyl)-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz

Beispiel 17

Darstellung von N-Hexadecyl-N-propionyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäuremethylester.

1 g N-Hexadecyl-N-propionyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure-Natriumsalz werden in 20 ml Aceton suspendiert und 0,8 g Methyljodid zugetropft. Die Mischung wird 5h unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen sowie über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 0,2 g (20 %) mit Smp. 52°C
IR (KBr): 1710 und 1665 cm^{-1}
MS (m/e): 437 (23 %), 406 (1 %), 381 (100 %), 170 (25 %).

Beispiel 18

Darstellung des N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäureäthylesters.

1 g N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure wird mit 5 ml Thionylchlorid versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit abs. Äthanol 4h verrührt, die Mischung eingeengt und das Rohprodukt

durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 0,8 g (76 %) mit Smp. 36°C.
IR (KBr): 1710 und 1660 cm^{-1}

Beispiel 19

Darstellung des N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäureisopropylesters.

1 g N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäure wird mit 5 ml Thionylchlorid versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit abs. Isopropanol 4h verrührt, die Mischung eingeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 0,7 g (65 %) mit Smp. 48°C.
IR (KBr): 1705 und 1660 cm^{-1}.

Beispiel 20

Darstellung des N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-yl-carbonsäurehexylesters.

1 g N-Benzoyl-N-hexadecyl-5-amino-thien-2-ylcarbonsäure wird mit 5 ml Thionylchlorid versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit abs. n-Hexanol 4h verrührt, die Mischung i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigester) gereinigt.
Ausbeute: 0,94 g (80 %), Öl.
IR (KBr): 1710 und 1665 cm^{-1}.