



DEUTSCHES  
PATENTAMT

②1 Aktenzeichen: P 34 07 510.0  
②2 Anmeldetag: 1. 3. 84  
④3 Offenlegungstag: 5. 9. 85

DE 3407510 A1

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

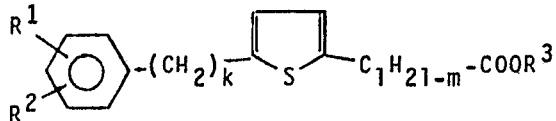
⑦4 Vertreter:  
Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Türk, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Gille, C., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 4000 Düsseldorf

⑦2 Erfinder:  
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.; Parnham, Michael John, Dr.; Leyck, Sigurd, Dipl.-Biol. Dr., 5024 Pulheim, DE; Winkelmann, Johannes, Dr., 5000 Köln, DE; Brekle, Axel, Dipl.-Chem. Dr., 5010 Bergheim, DE

Behördeneigentum

⑤4  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die Erfindung betrifft neue  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren und ihre Alkalisalze und Ester der allgemeinen Formel



Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

DE 3407510 A1

1

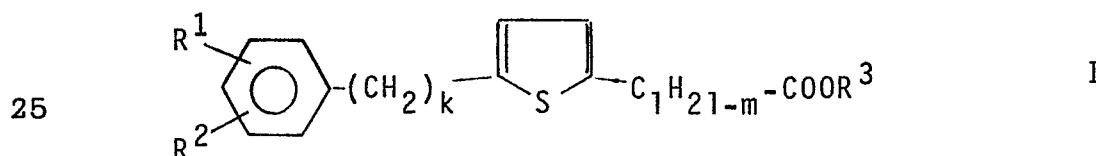
5 Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10 Titel:  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren  
und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer  
Herstellung und diese enthaltende phar-  
mazeutische Präparate.

15

20 Patentansprüche

1.  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren und ihre Derivate  
der allgemeinen Formel I



worin

k eine ganze Zahl von 1 - 10

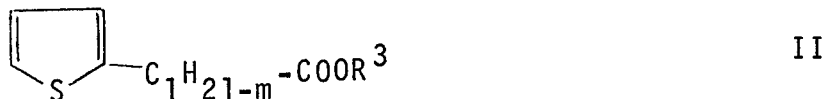
l eine ganze Zahl von 2 - 10, mit Ausnahme von  
30 l = 2 wenn m = Null ist,

m Null oder 2,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sein können und unabhän-  
gig voneinander Fluor, Chlor, Brom oder eine

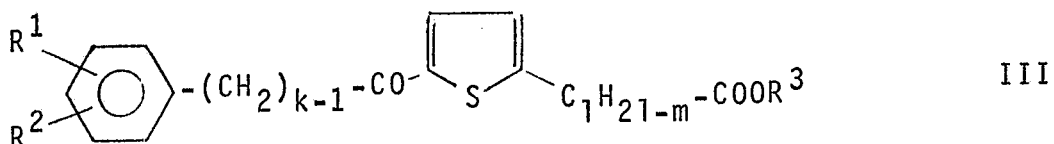
35 C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-  
Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino oder Dialkylami-  
no-, C<sub>1-4</sub>-Acylamino-, Nitro-Gruppe,

- 1  $R^3$  Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder einen Benzylrest bedeuten.
- 5 2.  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I, worin
- k eine ganze Zahl von 1 - 10,  
 l eine ganze Zahl von 2 - 10, mit Ausnahme von  $l = 2$ , wenn  $m = \text{Null}$  ist,  
 10 m Null oder 2,  
 $R^1, R^2$  gleich oder voneinander verschieden sein können und unabhängig voneinander Fluor, Chlor, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, Acetylamino-Gruppe,  
 15  $R^3$  Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine Alkylgruppe wie Methyl, Ethyl, Isopropyl bedeuten.
- 20 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man  $\omega$ -(2-Thienyl)-alkansäureester der Formel II



25

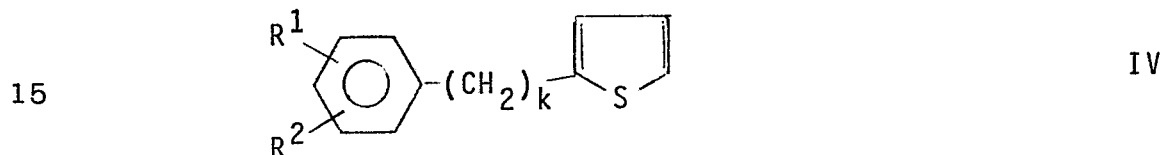
- in der  $m$  Null ist und  $l$  und  $R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter den üblichen Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktion mit  $\omega$ -Phenylalkansäurechloriden oder -anhydriden zu 5-( $\omega$ -Phenylalkanoyl)-thien-2-ylalkansäureestern der Formel III umsetzt,
- 30



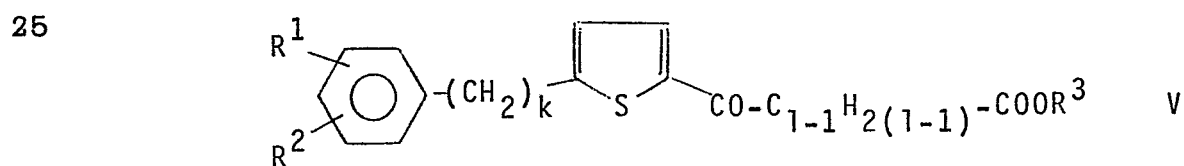
35

1 worin  $m$  Null ist und  $k$ ,  $l$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  die in Formel I  
 angegebenen Bedeutungen haben, und die Verbindungen III  
 mit Hydrazin in Gegenwart von Alkalihydroxid unter den  
 üblichen Bedingungen der Wolff-Kishner- bzw. Huang-Minlon-  
 5 Reduktion zu den erfindungsgemäßen Verbindungen I mit  
 $R^3 = H$  reduziert und verseift, die ihrerseits nach den  
 gebräuchlichen Verfahren verestert oder in die Alkalisalze  
 überführt werden.

10 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I  
 gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,  
 daß man  $\omega$ -Phenylalkylthiophene der Formel IV,

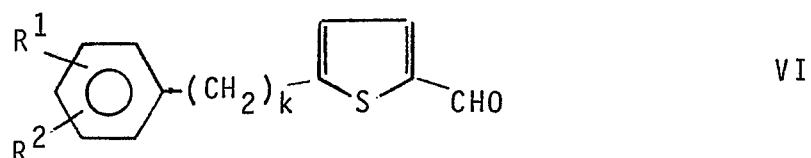


worin  $k$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen  
 haben, unter den üblichen Bedingungen der Friedel-Crafts-  
 20 Reaktion mit Dicarbonsäuredichloriden, Dicarbonsäuremono-  
 esterchloriden, Dicarbonsäureanhydriden zu  $\omega$ -Oxo- $\omega$ -  
 [5-( $\omega'$ -phenylalkyl)-thien-2-yl]-alkansäuren bzw. deren  
 Estern der Formel V umsetzt,



30 worin  $k$ ,  $l$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeu-  
 tungen haben, und die Verbindungen V in Gegenwart von  
 Alkalihydroxid unter den üblichen Bedingungen der Wolff-  
 Kishner-Reduktion zu den erfindungsgemäßen Verbindungen  
 35 I mit  $R^3 = H$  und  $m = 0$  reduziert.

- 1 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß man die  $\omega$ -Phenylalkylthiophene der Formel IV unter  
den üblichen Bedingungen der Vilsmeier-Synthese zu den  
5 Aldehyden der Formel VI formyliert,



- 10 in der  $k$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen  
haben, und die erhaltene Aldehyde nachfolgend unter den  
Bedingungen der Knoevenagel-Reaktion mit Malonsäure oder  
Malonsäuremonoestern zu den Verbindungen der Formel I  
mit  $l = 2$  und  $m = 2$  kondensiert.

- 15 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
gemäß den Ansprüchen 1 und 2, mit  $l = 2-10$  und  $m = 2$ ,  
dadurch gekennzeichnet, daß man Aldehyde der Formel VI  
20 mit  $\omega$ -Hydroxycarbonylalkyl- oder  $\omega$ -Alkoxycarbonylalkyl-  
phosphoniumsalzen bzw. -phosphonsäureestern unter den  
Bedingungen der Wittig- bzw. Wittig-Horner-Synthese um-  
setzt, wobei die Säuren oder Ester der Verbindungen I  
entstehen.

- 25 7. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß  
sie eine Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen  
1 und 2 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeuti-  
schen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

30

35

15

1

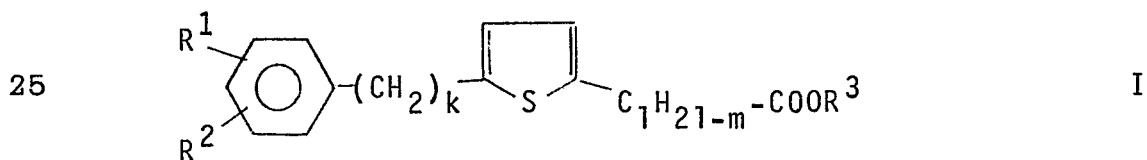
5 Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10 Titel:  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren  
und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer  
Herstellung und diese enthaltende phar-  
maceutische Präparate.

15

20 Beschreibung

Die Erfindung betrifft  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren  
und ihre Derivate der allgemeinen Formel I



worin

- k eine ganze Zahl von 1 - 10,  
30 l eine ganze Zahl von 2 - 10, mit Ausnahme von l = 2  
wenn m = Null ist,  
m Null oder 2,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sein können und unabhängig  
voneinander Fluor, Chlor, Brom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
35 Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Amino-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Dialkylamino-, C<sub>1-4</sub>-Acylamino-,  
Nitro-Gruppe,

26

1 R<sup>3</sup> Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine geradkettige oder  
 verzweigte Alkylgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder  
 einen Benzylrest  
 bedeuten.

5

Die erfindungsgemäßen  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren  
 und ihre Derivate zeigen eine starke entzündungshemmende  
 Wirksamkeit, die sich insbesondere für die Behandlung chro-  
 nisch entzündlicher Prozesse (z.B. Erkrankungen des rheuma-  
 10 tischen Formenkreises) eignet. Hierbei ergab sich überra-  
 schend, daß die Wirkung - anders als bei üblichen nichtste-  
 roidalen Entzündungshemmern - nicht auf eine Hemmung der  
 Cyclooxygenaseaktivität, sondern auf immunmodulatorische,  
 d. h. das Immunsystem sowohl gezielt anregende als auch hem-  
 15 mende Eigenschaften zurückzuführen ist. So zeigen die Sub-  
 stanzen z.B. einerseits eine Hemmung des Komplementsystems  
 und andererseits eine stimulierende Wirkung auf Lymphocyten;  
 im Tiermodell der Adjuvans-Arthritis können z.B. sowohl  
 bei prophylaktischer als auch therapeutischer Applikation  
 20 je nach Rahmenbedingungen stimulierende oder hemmende Effekte  
 beobachtet werden.

Die Substanzen lassen sich darüberhinaus auch zur Ulcuster-  
 rapie und Krebstherapie nutzen.

25 Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen gehören z.B.

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-propensäure

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-butansäure

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-pentansäure

30  $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-hexansäure

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-heptansäure

$\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure

35

- 1  $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-nonansäure  
 $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure
- 5  $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(Phenylmethyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-propensäure
- 10  $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-butansäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-pentansäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-hexansäure
- 15  $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure
- 20  $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-nonansäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-undecansäure
- 25  $\omega$ -[5-(2-Phenylethyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-butansäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-pentansäure
- 30  $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure



- 1  $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure
- 5  $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-nonansäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-undecansäure
- 10  $\omega$ -[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-butansäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-pentansäure
- 15  $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure
- 20  $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-nonansäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-decansäure
- 25  $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(4-Phenylbutyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-butansäure
- 30  $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-pentansäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure

5/9

- 1  $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure
- 5  $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-nonansäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-decansäure
- 10  $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-butansäure
- 15  $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-pentansäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure
- 20  $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-nonansäure
- 25  $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure
- 30  $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-butansäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure

- 1  $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-pentansäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure
- 5  $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-nonansäure
- 10  $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(7-Phenylheptyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure
- 15  $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-butansäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-pentansäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure
- 20  $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-octansäure
- 25  $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-nonansäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure
- 30  $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(8-Phenylloctyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-butansäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure

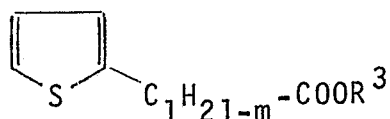
- 1  $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-pentansäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure
- 5  $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-octansäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-nonansäure
- 10  $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(9-Phenylnonyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure
- 15  $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-propensäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-butansäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-but-3-ensäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-pentansäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-pent-4-ensäure
- 20  $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-hexansäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-heptansäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-hept-6-ensäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-octansäure
- 25  $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-oct-7-ensäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-nonansäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-non-8-ensäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-decansäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-dec-9-ensäure
- 30  $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-undecansäure  
 $\omega$ -[5-(10-Phenyldecyl)-thien-2-yl]-undec-10-ensäure.

- 1 Die Wasserstoffatome der Phenylreste der oben genannten Verbindungen können durch geeignete Substituenten (Reste  $R^1$  und  $R^2$  in Formel I) substituiert sein, z.B.:
- 5- $\{5-[/math>3-(4-Fluorphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure  
 5 5- $\{5-[/math>3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure  
 5- $\{5-[/math>3-(3,4-Dichlorphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure  
 5- $\{5-[/math>3-(4-Methylphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure  
 5- $\{5-[/math>3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure  
 5- $\{5-[/math>3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentan-  
 10 säure  
 5- $\{5-[/math>3-(4-Hydroxyphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure  
 5- $\{5-[/math>3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure  
 5- $\{5-[/math>3-(4-Acetylaminophenyl)-propyl]-thien-2-yl $\}$ -pentansäure.$$$$$$$$$

- 15 Erfindungsgemäße Verbindungen sind neben den genannten Säuren die entsprechenden Derivate wie z.B. Natriumsalze, Kaliumsalze, Methyl ester, Ethylester, Isopropylester, Benzylester, z.B.:
- 5- $[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]$ -pentansäure-Natriumsalz,  
 20 5- $[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]$ -pentansäure-Kaliumsalz  
 5- $[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]$ -pentansäure-methylester  
 5- $[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]$ -pentansäure-ethylester  
 5- $[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]$ -pentansäure-isopropylester  
 5- $[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]$ -pentansäure-benzylester.

- 25 Die  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalk(a,e)nsäuren und ihre Derivate lassen sich nach mehreren Verfahren herstellen. So können die gesättigten Verbindungen synthetisiert werden, indem man bekannte  $\omega$ -(2-Thienyl)-alkansäureester der Formel II

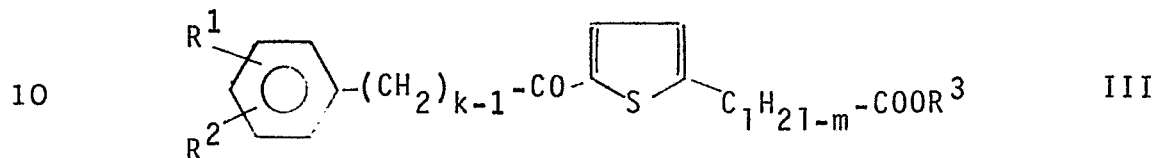
30



II

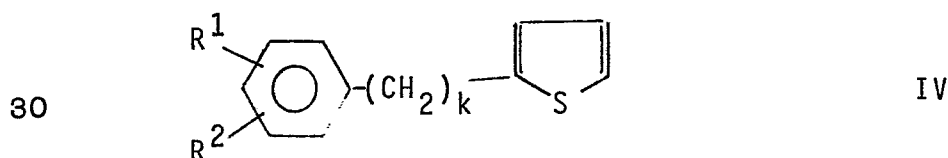
- 35 in der  $m = \text{Null}$  ist und 1 sowie  $R^3$  die in Formel I angege-

1 benen Bedeutungen haben, in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren, wie z.B. Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid, Polyphosphorsäure usw., in indifferenten Lösungsmitteln, wie z.B. Schwefelkohlenstoff, Dichlorethan, Trichlorethan, 5 Nitrobenzol usw., mit  $\omega$ -Phenylalkansäurechloriden oder -anhydriden zu 5-( $\omega$ -Phenylalkanoyl)-thien-2-yl-alkansäureestern der Formel III



worin  $m = 0$  und  $k, 1, R^1, R^2, R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und die Verbindungen III mit 15 Hydrazin, vorzugsweise in Gegenwart von Alkalihydroxid und hochsiedenden Lösungsmitteln, wie z.B. Diglykol oder Triglykol, bei Temperaturen von  $150 - 220^\circ\text{C}$  zu den erfindungsgemäßen Verbindungen I mit  $R^3 = \text{H}$  reduziert und verseift. Die 20 Verbindungen I mit  $R^3 = \text{H}$  lassen sich ihrerseits nach den gebräuchlichen Verfahren verestern oder in die Alkalisalze überführen.

Eine weitere Möglichkeit, die Verbindungen I zu synthetisieren, besteht darin, daß man  $\omega$ -Phenylalkylthiophene der Formel IV 25

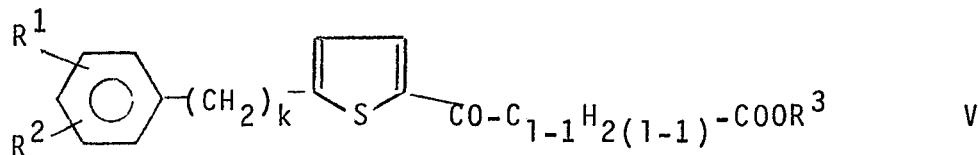


worin  $k, R^1, R^2$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren, wie z.B. 35 Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid, Polyphosphorsäure usw., in indifferenten Lösungsmitteln, wie z.B. Schwefelkohlenstoff,

10/14

1 Dichlorethan, Trichlorethan, Nitrobenzol usw., mit Dicarbon-  
säuredichloriden, Dicarbonsäuremonoesterchloriden, Dicar-  
bonsäureanhydriden zu  $\omega$ -Oxo- $\omega$ -[5-( $\omega'$ -phenylalkyl)-thien-  
2-yl]-alkansäuren bzw. deren Estern der Formel V

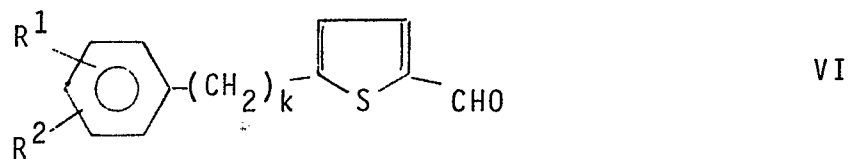
5



10

worin  $k$ ,  $l$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeutun-  
gen haben, umgesetzt und die Verbindungen V mit Hydrazin, vor-  
zugsweise in Gegenwart von Alkalihydroxid und hochsiedenden  
15 Lösungsmitteln, wie z.B. Diglykol, Triglykol, bei Tempera-  
turen von 150 - 220°C zu den erfindungsgemäßen Verbindun-  
gen I mit  $R^3 = H$  reduziert und verseift.

Zur Herstellung der  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalkensäuren werden  
20 die Arylalkylthiophene IV mit einem Vilsmeier-Komplex, z.B.  
hergestellt aus Dimethylformamid/Phosgen, Dimethylformamid/  
Phosphoroxytrichlorid, N-Methylformanilid/Phosphoroxytri-  
chlorid, - evtl. unter Zusatz eines Lösungsmittels, wie Di-  
methylformamid - zu den Aldehyden der Formel VI formyliert,  
25



30

in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $k$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen  
haben, und die erhaltenen Aldehyde ihrerseits mit Malonsäure  
oder Malonsäuremonoestern in einem geeigneten Medium, wie  
z.B. Pyridin oder Pyridin/ Piperidin zu den Alkansäuren I  
35 bzw. deren Ester mit  $l = 2$  und  $m = 2$  kondensiert.

- 1 Die Alkensäuren bzw. -ester I mit  $l > 2$  und  $m = 2$  werden ebenfalls aus den Aldehyden VI gewonnen, indem man diese mit  $\omega$ -Hydroxycarbonylalkyl- oder  $\omega$ -Alkoxycarbonylalkylphosphoniumsalzen bzw. -phosphonsäureestern in Gegenwart starker Basen, wie z.B. Natriumhydrid, Natriumamid, Natriumethylsulfinylmethanid, n-Butyllithium, Kalium-tert.-butylat in inerten Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, umsetzt.
- 5
- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel I enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder
- 15
- 20 Suspensionen. Die Dosierung der Verbindungen liegt üblicherweise zwischen 0,1 - 500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 1 - 150 mg je Dosis und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich, verabreicht werden.
- 25 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. 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 MAT-311A aufgenommen.
- 30



1 Beispiel 1

5- $\gamma$ -(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-valeriansäure.

5 a) 5- $\gamma$ -(1-Oxo-3-phenylpropyl)-thien-2-yl]-valeriansäure-  
methylester.

200 ml 1,2-Dichlorethan werden mit 40 g gepulvertem Aluminiumchlorid versetzt und 50 g 5-(2-Thienyl)-valeriansäuremethylester unter Eiskühlung zugetropft. Anschließend werden 44,3 g 3-Phenylpropionsäurechlorid so zugegeben,  
10 daß die Temperatur nicht über 20°C steigt. Die Mischung wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegossen und etwas konz. Salzsäure zur Lösung von ausgefallenem Aluminiumchlorid hinzugefügt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlor-  
15 ethan extrahiert, die organischen Extrakte vereinigt, mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform) gereinigt.

20 Ausbeute: 42 g Öl  
IR (Film): 1740, 1655  $\text{cm}^{-1}$

b) 5- $\gamma$ -(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-valeriansäure.

14 g 5- $\gamma$ -(1-Oxo-3-phenylpropyl)-thien-2-yl]-valeriansäuremethylester, 100 ml Triethylenglykol, 7,8 g Kaliumhydroxid und 4,8 g Hydrazinhydrat werden gemischt, die Mischung 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und danach langsam ein Gemisch aus Hydrazin und Wasser abdestilliert, bis die Temperatur im Reaktionsgemisch 195°C beträgt.  
30 Nach Ende der Stickstoffentwicklung wird die Lösung abgekühlt, mit 100 ml Wasser verdünnt, angesäuert und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform) gereinigt.

35 Ausbeute: 2,8 g Öl  
IR (Film): 1710  $\text{cm}^{-1}$   
MS  $\gamma$ m/e $\gamma$ : 302 ( $M^+$ , 100%), 215 (56%), 198 (72%), 111 (41%)

13/17

1 Beispiel 2

5-[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-valeriansäure-Natriumsalz.  
3 g 5-[5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl]-valeriansäure werden  
mit 50 %igen Ethanol und der äquivalenten Menge Natriumhy-  
5 droxid gemischt, die Mischung 1 Stunde gerührt und die Lö-  
sungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird gepul-  
vert.

Ausbeute: quantitativ

IR (in KBr): 1565  $\text{cm}^{-1}$ 

10

Beispiel 3

5-[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-valeriansäure.

15

a) 5-[5-(1-Oxo-5-phenylpentyl)-thien-2-yl]-valeriansäure-  
methylester.

Analog Beispiel 1a aus:

100 ml 1,2-Dichlorethan

21 g Aluminiumchlorid

26 g 5-(2-Thienyl)-valeriansäuremethylester

20

27 g 5-Phenylvaleriansäurechlorid

Ausbeute: 31 g Öl

IR (Film): 1740, 1660  $\text{cm}^{-1}$ 

25

b) 5-[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-valeriansäure.

Analog Beispiel 1b aus:

15 g 5-[5-(1-Oxo-5-phenylpentyl)-thien-2-yl]-valerian-  
säuremethylester

7,6 g Kaliumhydroxid

100 ml Triethylenglykol

30

5 g Hydrazinhydrat

Ausbeute: 7,4 g mit Schmp. 33°C

IR (in KBr): 1712  $\text{cm}^{-1}$ MS  $\overline{m/e}$ : 330 ( $M^+$ , 100 %), 243 (86%), 197 (93%), 91 (40%)

35

14/18

1 Beispiel 4

5-[5-(5-Phenylpentyl)-thien-2-yl]-valeriansäure-Natriumsalz.

Analog Beispiel 2:

IR (in KBr): 1565  $\text{cm}^{-1}$ 

5

Beispiel 5

5-[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-valeriansäure.

a) 5-[5-(1-Oxo-6-phenylhexyl)-thien-2-yl]-valeriansäuremethylester.

10 Analog Beispiel 1a aus:

100 ml 1,2 Dichlorethan

24,2 g Aluminiumchlorid

30,6 g 5-(2-Thienyl)-valeriansäuremethylester

15 34,0 g 5-Phenylvaleriansäurechlorid

Ausbeute: 40,1 g

b) 5-[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-valeriansäure.

Analog Beispiel 1b aus:

20 22,8 g 5-[5-(1-Oxo-6-phenylhexyl)-thien-2-yl]-valeriansäuremethylester

11,1 g Kaliumhydroxid

250 ml Triethylenglykol

7,0 g Hydrazinhydrat

25 Ausbeute: 14,5 g mit Schmp. 54°C

IR (in KBr): 1705  $\text{cm}^{-1}$ MS [m/e]: 344 ( $\text{M}^+$ , 83%), 257 (68%), 197 (100%), 91 (72%)Beispiel 6

30 5-[5-(6-Phenylhexyl)-thien-2-yl]-valeriansäure-Natriumsalz.

Analog Beispiel 2:

IR (in KBr): 1565  $\text{cm}^{-1}$ 

35

1 Beispiel 7

6-[5-(Benzyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure.

a) 5-Benzyl-thiophen-2-aldehyd.

5 139 g 2-Benzylthiophen werden in 204 ml Dimethylformamid  
gelöst und in die Lösung 143 g Phosphoroxotrichlorid un-  
ter Kühlung (Temperatur nicht über 20°C) eingetropft.  
Die Mischung wird 3 Stunden auf 80°C erwärmt, abgekühlt,  
mit Eis versetzt, mit 20%iger Natronlauge auf pH 6 einge-  
10 stellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlö-  
sung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrock-  
net und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchro-  
matographie (Kieselgel/Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 22 g Öl

15 IR (Film): 2800, 1660  $\text{cm}^{-1}$

b) 6-[5-(Benzyl)-thien-2-yl]-hex-5-ensäure.

6,4 g Natriumhydrid ( $\approx$  8 g 80%ige Mineralölsuspension)  
werden mit n-Pentan gewaschen und in 180 ml trockenem  
20 Dimethylsulfoxid bei 80°C unter Wasserstoffentwicklung  
aufgelöst. In diese Lösung wird unter Stickstoff und Eis-  
kühlung eine Lösung von 59,5 g 4-Hydroxycarbonylbutyl-  
triphenylphosphoniumbromid in 180 ml Dimethylsulfoxid  
eingetropft. Die Mischung wird 10 Minuten gerührt und  
25 tropfenweise mit einer Lösung von 22 g 5-Benzyl-thiophen-  
2-aldehyd versetzt, wobei die Temperatur nicht über 20°C  
steigt, und nochmals 1 Stunde gerührt. Danach wird die  
Reaktionsmischung auf Eis gegossen, angesäuert und aus-  
geethert. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen, über  
30 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der  
Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//  
Hexan/Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 20 g Öl, cis-trans-Gemisch

IR (Film): 1708  $\text{cm}^{-1}$

1 Beispiel 8

6- $\gamma$ 5-(4-Chlorbenzyl)-thien-2-yl $\gamma$ -hex-5-ensäure.

a) 5-(4-Chlorbenzyl)-thiophen-2-aldehyd.

5 Analog Beispiel 7a aus:

62,3 g 2-(4-Chlorbenzyl)-thiophen

76 ml Dimethylformamid

55 g Phosphoroxotrichlorid

Ausbeute: 19,3 g Öl

10 IR (Film): 2800, 1665  $\text{cm}^{-1}$

b) 6- $\gamma$ 5-(4-Chlorbenzyl)-thien-2-yl $\gamma$ -hex-5-ensäure.

Analog Beispiel 7b aus:

6,3 g Natriumhydrid ( $\approx$  7,8 g 80%ige Mineralölsuspension)

15 in 180 ml Dimethylsulfoxid

57,9 g 4-Hydroxycarbonylbutyl-triphenylphosphoniumbromid

in 180 ml Dimethylsulfoxid

25,0 g 5-(4-Chlorbenzyl)-thiophen-2-aldehyd in 20 ml Dimethylsulfoxid

20 Ausbeute: 11 g Öl, cis-trans-Gemisch

IR (Film): 1710  $\text{cm}^{-1}$

Prinzipiell lassen sich die in den Beispielen 7 und 8 beschriebenen cis-trans-Gemische der  $\omega$ -Aryl-alkylthienylalkensäuren auch säulenchromatisch (z.B. auf Kieselgel) trennen; um die Trennung zu vereinfachen ist es jedoch zweckmäßiger, die Säuren vorher in die Ester zu überführen.

Beispiel 9

30 5- $\gamma$ 5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl $\gamma$ -valeriansäureethylester.

3 g 5- $\gamma$ 5-(3-Phenylpropyl)-thien-2-yl $\gamma$ -valeriansäure werden

in 10 ml Ethanol gelöst und die Lösung mit HCl-Gas gesättigt.

Die Lösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt

und im Vakuum eingeengt. Reinigung durch Säulenchromatographie

35 (Kieselgel//Hexan/Essigester).

Ausbeute: 2,95 g Öl

IR (Film): 1735  $\text{cm}^{-1}$