

0029247

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. RUPERT GOETZ

D-8000 MÜNCHEN 90
 SCHWEIGERSTRASSE 2

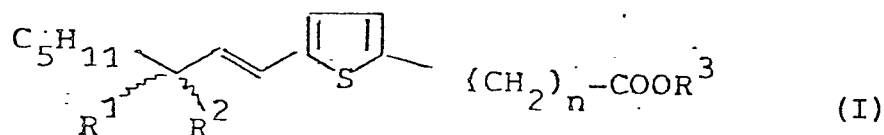
TELEFON: (089) 66 20 51
 TELEGRAMM: PROTECTPATENT
 TELEX: 524 070

EP-53 728

Alkenyl-thienyl-alkancarbonsäuren und ihre Derivate, Ver-
fahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arznei-
mittel

- 5 Viele Arzneimittel rufen besonders bei oraler Applikation
 Störungen im Magen-Darm-Trakt hervor. So ist von vielen
 wirksamen analgetischen oder antipyretischen bzw. antiphlo-
 gistisch wirksamen Verbindungen bekannt, daß sie die unan-
 genehme Nebenwirkung besitzen, magenschleimhautreizend zu
 10 zu sein und sogar bei längerer Anwendung Magenulcus hervor-
 rufen 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
 15 Anti-Inflammatory Drugs" in Agents and Actions, Bd. 7,
 573-577 (1977).

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß eine neue
 Gruppe von alkenylsubstituierten Thienylalkancarbonsäuren
 20 und deren funktionelle Derivate der allgemeinen Formel I:



- 25 in der n eine ganze Zahl von 1 - 9 ist, R¹ einen Wasserstoff
 und R² eine Hydroxylgruppe bedeutet, oder R¹ und R² zusammen
 ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen und R³ Wasserstoff,

Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, antiphlogistische Eigenschaften besitzen ohne dabei eine Reizwirkung auf die Magenschleimhäute auszuüben.

5

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. Sie werden offensichtlich im Organismus schnell zu den freien Säuren durch hydrolytische Enzyme gespalten und wirken daher wie die Säuren oder deren Salze. Der am Thiophenring in 2-Stellung substituierte Carbonsäurerest kann bis zu 10 C-Atome aufweisen. Es hat sich gezeigt, daß die Verbindungen mit einem längeren Carbonsäurerest besonders wirksam sind, insbesondere die Verbindungen, bei denen in der Formel I $n = 6 - 9$ ist. Auch sind die Verbindungen, bei denen R^1 und R^2 zusammen ein zweivalentes Sauerstoffatom bilden, d.h. also die Verbindungen mit einer Ketogruppe in 3-Stellung des Alkenylrestes bevorzugt. Es sind dies insbesondere die nachfolgenden Verbindungen:

25

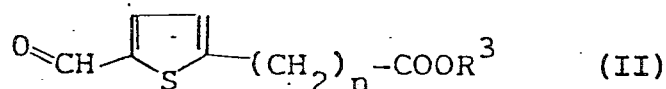
2-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-essigsäure,
3-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-propionsäure,
4-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-buttersäure,
5-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-valeriansäure,
30 6-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-capronsäure,
7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäure,
8-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprylsäure,
9-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäure,
10-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäure und die
35 pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester dieser Verbindungen.

Von den hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen, d.h. den Verbindungen, bei denen $R^1 = H$ und $R^2 = OH$ ist, seien als besonders geeignet folgende Substanzen genannt:

- 5 7-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-öranthsäuremethyl-
ester,
- 8-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprylsäuremethyl-
ester,
- 9-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäure-
methylester und der
- 10 10-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäuremethyl-
ester.

Die Alkenyl-thienyl-alkancarbonsäure und ihre Derivate können nach mehreren an sich dem Fachmann bekannten Verfahrens-
15 methoden hergestellt werden. Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit der Ketogruppe im Alkenylrest, worin somit R^1 und R^2 zusammen ein Sauerstoffatom darstellen, besteht darin, daß man Aldehyde der allgemeinen Formel

20



worin n und R^3 die bei Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen in einem für Wittig-Horner-Reaktionen geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Glykoldimethyl-
25 äther, mit einem 2-Oxoheptylphosphonsäuredialkylester, z.B. dem 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester, unter Zuhilfenahme einer für derartige Reaktionen gängigen Halbsbase, wie z.B. Natriumhydrid umgesetzt. Zur Herstellung der Verbindungen
30 der allgemeinen Formel (I), worin R^1 und R^2 zusammen ein Sauerstoffatom und R^3 ein Wasserstoffatom ist, können die entsprechenden Ester der Formel (I), worin R^3 ein Alkylrest ist, bei Raumtemperatur durch Reaktion mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten in wässriger, alkoholischer oder alkoholisch-
35 ätherischer Lösung in die Alkalisalze der Formel (I), worin $R^3 = \text{Alkaliion}$ ist, umgewandelt werden, die dann durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der Formel (I), worin R^3 ein Wasserstoffatom ist, übergeführt werden.

40

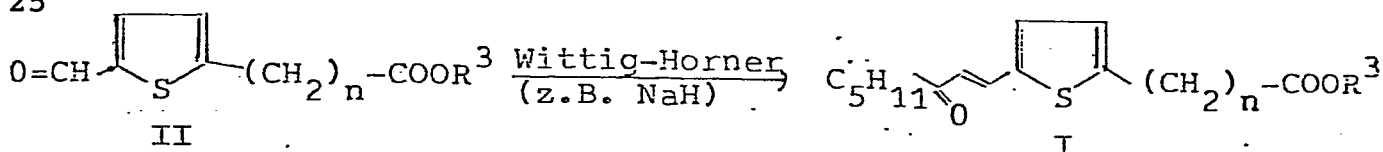
Die Salze können auch dadurch erhalten werden, daß man die entsprechenden Säuren der allgemeinen Formel (I), worin R³ ein Wasserstoffatom ist, mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten in wässriger oder alkoholisch wässriger Lösung umsetzt, worauf man die Salze durch anschließendes Einengen der Lösungen gewinnt. Durch Umsetzen von Calciumcarbonat oder Ammoniak erhält man das Calcium- bzw. Ammoniumsalz.

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.

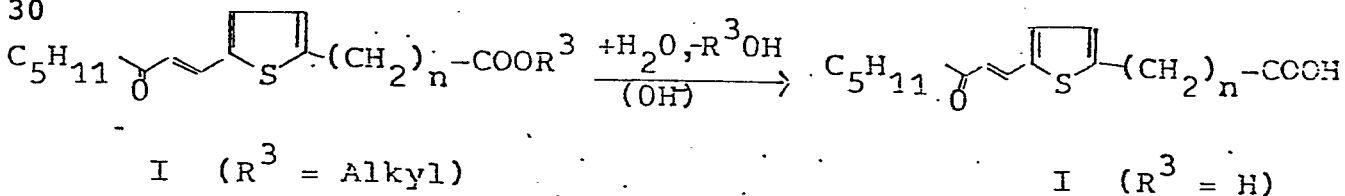
15

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:

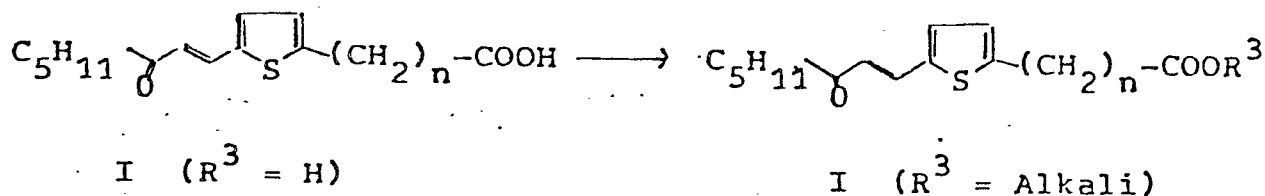
25



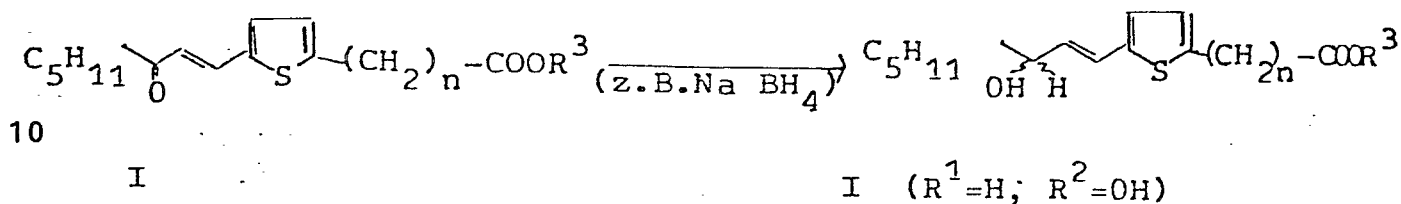
30



35



5



10

15 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,
- 20 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,
- 25 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 gastrointestinalen Eigenschaften verwendet werden.

35

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 Suspen-
sionen oder Lösungen vorliegen, verabreicht werden. Bei-
5 spiele für derartige Formulierungen sind Tabletten, Pul-
ver, Kapseln, Granulate, Pastillen, Ampullen, Sirupe und
Suppositorien. Als Träger eignen sich Lactose, Stärke usw.

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

20 Beispiel 1:

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

1,6 g 80% NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan ge-
waschen, in 260 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 11,1 g
25 2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 110 ml
Glykoldimethyläther - zuge tropft. Die Mischung wird in 1,5 h
bei 20°C gerührt, dann mit 10,3 g 5(2-Formyl-thien-2-yl)-va-
leriansäuremethylester - gelöst in wenig Glykoldimethyläther -
versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach wird mit
30 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 abge-
zogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kiesel-
gel//Toluol/Essigsäureäthylester) gereinigt.
35 Ausbeute: 7,1 g (48 %), Öl, IR (Film): 1740, 1665, 1600 cm⁻¹

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
5 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* und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Danach
10 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) gerei-
15 nigt.

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
25 20°C gerührt, dann mit 10,9 g 7-(5-Formyl-thien-2-yl)önanthensäuremethylester - 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
30 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

35

* - gelöst in ca. 100 ml Glykoldimethyläther -
versetzt

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
5 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 Glykoldimethyl-
10 äther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Da-
nach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktions-
mischung i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ auf-
genommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lö-
sungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchroma-
15 tographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureäthylester) gereinigt.
Ausbeute: 5,7 g (40 %), Öl, IR (Film): 1740,
1680 (Schulter), 1660, 1595 cm⁻¹

Beispiel 5:

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

3,3 g 80 % NaH (Mineralölsuspension) werden mit n-Pentan ge-
waschen, in 600 ml Glykoldimethyläther suspendiert und 23,2 g
2-Oxoheptylphosphonsäuredimethylester - gelöst in 200 ml Gly-
25 koldimethyläther - zugetropft. Die Mischung wird 1,5 h bei
20°C gerührt, dann mit 26,8 g 9-(5-Formyl-thien-2-yl)-pelar-
gonsäuremethylester - 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.
30 eingeengt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen, die CH₂Cl₂-
Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen,
und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//He-
xan/Essigsäureäthylester) gereinigt.
Ausbeute: 18,2 g (51 %), mit Schmp. 29-31°C, IR (Film): 1740,
35 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
5 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 Glykoldimethyl-
10 äther - versetzt und nochmals 1,5 h bei 25°C gerührt. Da-
nach wird mit verd. H₂SO₄ bis pH 6 angesäuert, die Reaktions-
mischung i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ auf-
genommen, die CH₂Cl₂-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, das Lö-
sungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchroma-
15 tographie (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
20 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

25

Beispiel 7:

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

3,5 g 2-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-essigsäurehexyl-
30 ester werden in 20 ml Äthanol gelöst und innerhalb von 4 h
eine Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxid in 10 ml Äthanol portions-
weise 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.
35 HCl auf pH 5,5-6 eingestellt, mit Äther extrahiert, die äthe-
rische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und

i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Benzol/Essigester) gereinigt.

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

5 Beispiel 8:

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

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
10 eine Lösung von 1,6 g Kaliumhydroxid in 25 ml Äthanol por-
tionsweise hinzugefügt. Die Lösung wird weitere 4 h gerührt,
mit Wasser verdünnt und die wässrige Lösung mehrfach aus-
geäthert, die Ätherphasen verworfen. Die wässrige Lösung wird
mit verd. HCl auf pH 5,5 - 6 eingestellt, mit Äther extra-
15 hiert, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄
getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird durch
Säulenchromatographie (Kieselgel//Toluol/Essigester) ge-
reingt.

Ausbeute: 6,5 g (74 %) mit Schmp. 69-70°C, IR(in KBr): 1725,
20 : 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
25 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
30 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.

35 3,4 g 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäure werden

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

Ausbeute: 3,6 g (100 %), IR (in KBr): 1655 und 1565 cm^{-1}

5

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,
10 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,
15 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.

- 20 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
25 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 Na_2SO_4 getrocknet. Die ätherische Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Petroläther/Essigsäureäthylester) gereinigt.
30

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

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

- 7-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäuremethyl-
ester (Öl)
9-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäuremethyl-
ester (Öl)
5 10-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäuremethyl-
ester (Öl)

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

Beispiel Tabletten

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

20 Beispiel Dragees

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

25 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 ste-
ril und füllt unter sterilen Bedingungen je 10 ml der erhal-
30 tenen Lösung in Ampullen, welche anschließend abgeschmolzen
werden.

Zum Nachweis des therapeutischen Fortschritts wurde die Ver-
bindung des Beispiels 5, d.h. der 9-[5-(3-Oxo-oct-enyl)-
35 thien-2-yl]-pelargonsäuremethylester in einer Reihe von phar-
makologischen Vergleichsversuchen unter Anwendung bekannter
Standart-Untersuchungsmethoden gegenüber Indemetacin als be-
kannter Vergleichswirkstoff untersucht.

Die Ergebnisse dieser vier Untersuchungen sind in der nachfolgenden Aufstellung angegeben:

1. Rattenpfotenödem-Test

5 nach Hillebrecht, Arzneim.-Forsch. 1954 (4) 607

| | Verbindung aus <u>Beispiel 5</u> | | <u>Indometacin</u> | |
|-------------------|-------------------------------------|-----|--------------------|-----|
| Dosis mg/kg p.o. | 0,1 | 1,0 | 3,2 | 5,6 |
| 10 Hemmeffekt (%) | -26 | -38 | -25 | -45 |

2. Granulomtest (Cotton-Pellet-Test)

nach R. Meier et al, Experientia 6, 469 (1950)

| | Verbindung aus <u>Beispiel 5</u> | | <u>Indometacin</u> | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-----|--------------------|-----|
| Dosis mg/kg p.o. | 0,1 | 1,0 | 0,1 | 3,2 |
| Ratte | | | | |
| 20 Abnahme des Granulomgewichtes in % | -24 | -13 | -21 | -27 |

3. Adjuvans-Arthritis, Ratte p.o.

nach C.M. Pearson, Proc. Soc. exp. Biol. 91, 95-101 (1956)

| | Verbindung aus <u>Beispiel 5</u> | | <u>Indometacin</u> | |
|----------------------|-------------------------------------|--|--------------------|--|
| Dosis mg/kg p.o. | 0,1 | | 0,1 | |
| Hemmeffekt (%) | . | | | |
| 14. Tag p.infect. | -28 | | -29 | |
| 30 17 Tage p.infect. | -35 | | -37 | |

4. Ulcusinduzierende Wirkung an der Ratte

nach W.J.R. Whittle, Brit., J. Pharmacol. 1975 (55),
S. 242-43

| 5 | Verbindung aus | | | Indometacin | | |
|------------------|-------------------|----|-----|-------------|-----|-----|
| | <u>Beispiel 5</u> | | | | | |
| Dosis mg/kg p.o. | 1 | 10 | 100 | 3,2 | 5,6 | 7,5 |
| Effekt | 0 | 0 | 0 | ++ | +++ | +++ |

Hierbei bedeuten:

- 10 0 = keine Ulcusinduktion
- + = mäßige Ulcusinduktion
- ++ = starke Ulcusinduktion
- +++ = sehr starke Ulcusinduktion

15 Diese Vergleichsversuche zeigen die vorteilhafte antiphlogistische Wirkung und fehlende Ulcusreizwirkung der Verbindung gemäß der Erfindung gegenüber einer bisher als besonders wirksam angesehenen Vergleichssubstanz, die schon bei geringen Dosen einen Ulcus hervorruft.

20 Die gleichartigen Ergebnisse wurden erhalten, wenn man andere erfindungsgemäße Verbindungen den gleichen pharmakologischen Tests unterwirft, auch diese Verbindungen haben sowohl bei dem Rattenpfotenödem-Test als auch im Granulomtest sowie

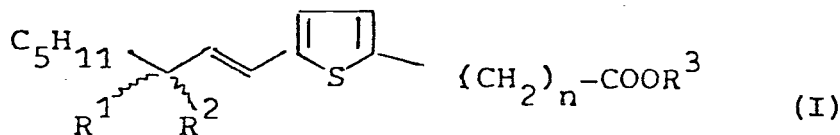
25 Adjuvans-Arthritis-Test die vorteilhafte Wirkung gegenüber der Vergleichsverbindung erkennen lassen, ohne daß eine Ulcusreizung im Rattentest erkennbar war.

30 Im allgemeinen beträgt die Dosierung 50 mg bis 5 g, die einmal oder mehrmals täglich appliziert werden. Vorzugsweise werden 100 bis 500 mg zwei- oder dreimal am Tag verabreicht.

Patentansprüche:

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

5



in der

10

- n: eine ganze Zahl von 1 - 9 ist,
- R¹: einen Wasserstoff und R² eine Hydroxylgruppe bedeutet, oder R¹ und R² zusammen ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen
- R³: Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

15

2. ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäuren und ihre Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel I n = 7 - 9 ist.

20

3. ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäuren und ihre Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² zusammen ein zweiwertiges Sauerstoffatom sind.

25

4. 2-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-essigsäure und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester.

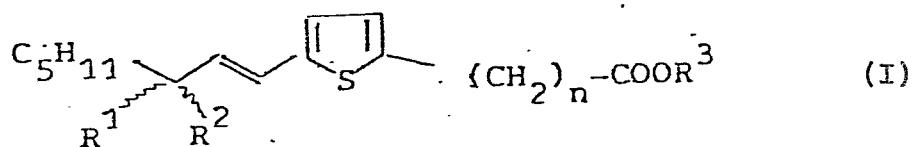
30

5. 3-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-propionsäure und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester.

6. 4-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-buttersäure und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester.

35

7. 5-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-valeriansäure
und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
8. 6-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-capronsäure und
deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
9. 7-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäure und
deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
10. 8-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprylsäure und
deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
11. 9-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäure und
deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
12. 10-[5-(3-Oxo-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäure und
deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
13. 7-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-önanthsäuremethyl-
ester.
14. 8-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprylsäure-
methylester.
15. 9-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-pelargonsäure-
methylester.
16. 10-[5-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-thien-2-yl]-caprinsäure-
methylester.
17. Verfahren zur Herstellung der ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-
alkancarbonsäuren und ihre Derivate der Formel I



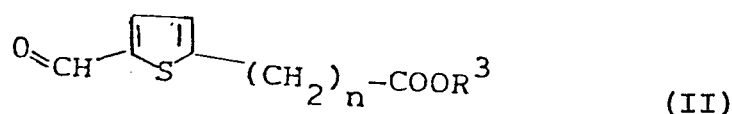
in der

n: eine ganze Zahl von 1 - 9 ist,

R¹, R²: zusammen ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen,

R³: Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

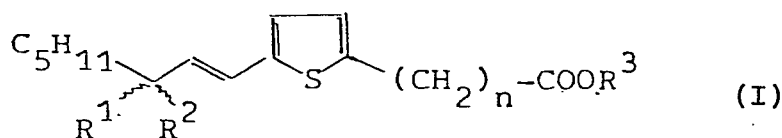
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



15 worin n und R³ 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

20 Mineralsäure gewinnt.

18. Verfahren zur Herstellung der ω-(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäuren und ihre Derivate der Formel I



in der

n: eine ganze Zahl von 1 - 9 ist,

30 R¹: ein Wasserstoff

R²: eine Hydroxylgruppe und

R³: Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

35

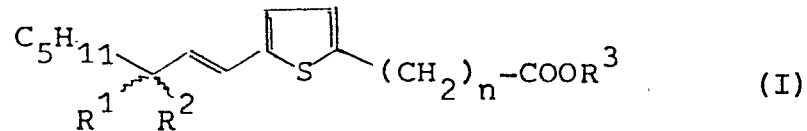
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R^1 und R^2 zusammen ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen, in einem Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel umsetzt, das in
5 an sich bekannter Weise die Ketogruppe in die Hydroxylgruppe umwandelt.

19. Arzneimittel enthaltend die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 14 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial.
10

Patentansprüche:Österreich

1. Verfahren zur Herstellung der ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäuren und ihre Derivate der Formel I

5

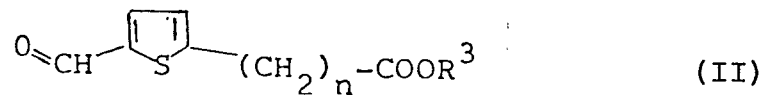


in der

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

15

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

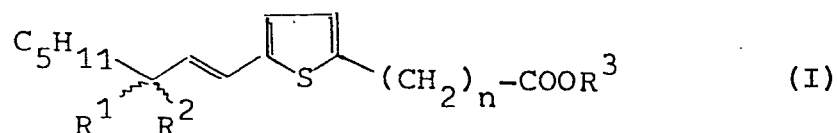


20

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.

2. Verfahren zur Herstellung der ω -(5-Alkenyl-thien-2-yl)-alkancarbonsäuren und ihre Derivate der Formel I

30



35

Österreich

in der

- n: eine ganze Zahl von 1 - 9 ist,
- R¹: ein Wasserstoff
- R²: eine Hydroxylgruppe und
- R³: Wasserstoff, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R¹ und R² zusammen ein zweibindiges Sauerstoffatom darstellen, in einem Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel umsetzt, das in an sich bekannter Weise die Ketogruppe in die Hydroxylgruppe umwandelt.



| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³) | |
|---|--|---|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | betrifft Anspruch | |
| | <p>Chemical Abstracts, Band 87, Nr. 21, 21. November 1977 Columbus, Ohio, USA W.J. VLOON et al. "The synthesis of 2-substituted 3-ketotetrahydrothiophenes using a highly active Dieckmann catalyst. 11-Desoxy-9-thiaprostaglandin". Seite 535, Spalte 1, Abstract Nr. 167577b * Formel IV *</p> <p>& Heterocycles, Band 6, Nr. 8, 1977 Seiten 1097 bis 1100 (Eng)</p> <p style="text-align: center;">--</p> <p><u>DE - A - 2 422 498</u> (CIBA-GEIGY) * Anspruch 1 *</p> <p style="text-align: center;">--</p> <p><u>DE - A1 - 2 521 517</u> (GYOGYSZERKUTATO INTEZET) * Anspruch 5 *</p> <p style="text-align: center;">----</p> | <p>1,17</p> <p>17</p> <p>17</p> | <p>C 07 D 333/24 A 61 K 31/38</p> <p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.³)</p> <p>A 61 K 31/38 C 07 D 333/24</p> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument</p> |
| <p>X Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p> | | | |
| Recherchenort | Abschlußdatum der Recherche | Prüfer | |
| Berlin | 25-02-1981 | FROELICH | |