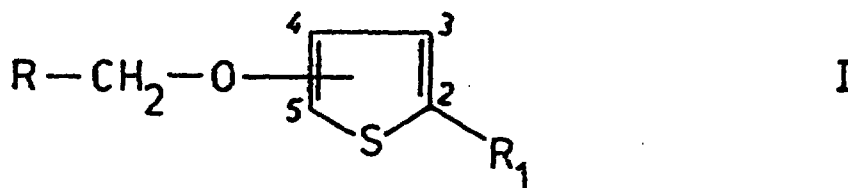


Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel



in der

die Gruppe $R-CH_2O-$ in Position 4 oder 5 des Thiophenrings steht,

R eine Gruppe 2-Pyridinyl oder 2-Chinolinyl und

R1 eine Gruppe $-COO-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeuten,

sowie ihre Hydrate und/oder ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten, sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

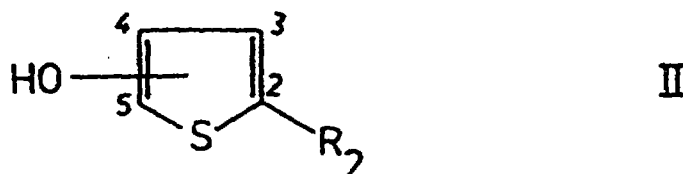
Der Ausdruck $(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bezeichnet geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl.

In einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel I bedeutet R1 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_4-CH_3$, $-CH(OH)-(CH_2)_4-CH_3$ oder $-COOCH_3$.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen 1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon und Alpha-pentyl-5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol.

Die Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze können dadurch hergestellt werden, daß man

a) eine Verbindung der Formel



in der

die Hydroxylgruppe in Position 4 oder 5 des Thiophenrings steht und R2 eine Gruppe $-COO-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder eine Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeutet,

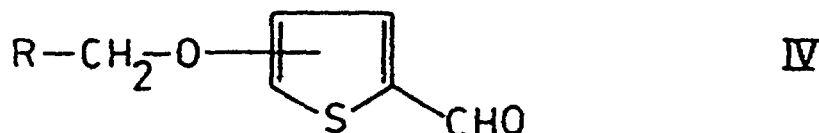
in Gegenwart von Alkalicarbonat in einem niedersiedenden polaren organischen Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



in der

R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, oder mit deren Hydrochlorid umgesetzt und, falls R2 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, gegebenenfalls mit einem Reduktionsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R1 die Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, reduziert, oder

b) falls R1 der Formel I den Rest $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CO(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, eine Verbindung der Formel



in der

R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel



in der

n eine ganze Zahl 2 bis 6 bedeutet und

Y die Gruppe Li oder Mg X, wobei

X Brom oder Jod darstellt, bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der R₁ die Gruppe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung mit einem Oxidationsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R₁ die Gruppe -CO-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, oxidiert und

c) gegebenenfalls nach a) oder b) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.

Die Alkylierung von Verbindungen der Formel II mit den Halogenverbindungen der Formel III nach Weg a) kann in einem polaren, niedrig siedenden organischen Lösungsmittel, beispielsweise in Aceton oder Butanon, in Gegenwart von mindestens 1 Mol wasserfreiem Natrium- oder Kaliumcarbonat erfolgen. Bevorzugterweise wird die Reaktion in siedendem 2-Butanon durchgeführt. Bei Einsatz der Hydrochloride von Verbindungen der Formel III ist ein weiteres Mol Alkalicarbonat notwendig. Die Reaktionszeit beträgt ca. 5-12 Stunden, kann aber auch in Abhängigkeit von den Einsatzstoffen, den Lösungsmitteln und der Temperatur darüber oder darunter liegen.

Die fallweise Reduktion der so erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CO-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, zu Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, kann mit Reduktionsmitteln, die zur Reduktion einer Ketogruppe zur Alkoholgruppe geeignet sind, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, durchgeführt werden. Sie erfolgt beispielsweise in ca. 1 Stunde glatt, wenn man NaBH₄ in geringem molaren Überschuß in einem Alkohol mit 1-4 C-Atomen, bevorzugt in Ethanol als Lösungsmittel einsetzt und unter Rückfluß erhitzt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV mit den metallorganischen Verbindungen der Formel V nach Weg b) kann nach den bei Grignardreaktionen üblichen Bedingungen erfolgen. Bewährt hat sich hierbei, die metallorganischen Verbindungen, gelöst in Ether oder THF, bei einer Temperatur von -20 bis +20°C, bevorzugt bei etwa 0°C, vorzulegen und die Lösung des Aldehyds der Formel IV in einem inerten organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Ether oder Tetrahydrofuran, bevorzugt in THF, unter Kühlung zuzutropfen.

Die fallweise Oxidation der so erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, zu den Ketonen der Formel I kann mit üblichen Oxidationsmitteln wie Manganoxid oder sechswertigen Chromverbindungen, bevorzugt mit verschiedenen sechswertigen Chromverbindungen erfolgen, beispielsweise mit Chromtrioxid in Eisessig oder Pyridin oder mit Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid.

Die Verbindungen der Formel I haben schwachbasische Eigenschaften. Man kann sie daher auch mit entsprechenden starken Protonensäuren in kristalline pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze überführen, die sich wie z.B. die Hydrochloride gut durch Umkristallisieren reinigen lassen. Dazu löst man die rohe Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol, gibt eine mindestens äquivalente Menge starker Protonensäure dazu, dampft im Vakuum das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand beispielsweise aus Methanol oder Ethanol, gegebenenfalls unter Zusatz von Ether, um.

Beispiele für derartige pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze sind neben dem Salz der Salzsäure das der Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure sowie Additionssalze mit organischen Säuren wie Essigsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salicylsäure, Methansulfonsäure u.ä. Diese Säureadditionssalze besitzen eine ebenso große pharmakologische Wirkung wie die entsprechenden freien Basen der Formel I.

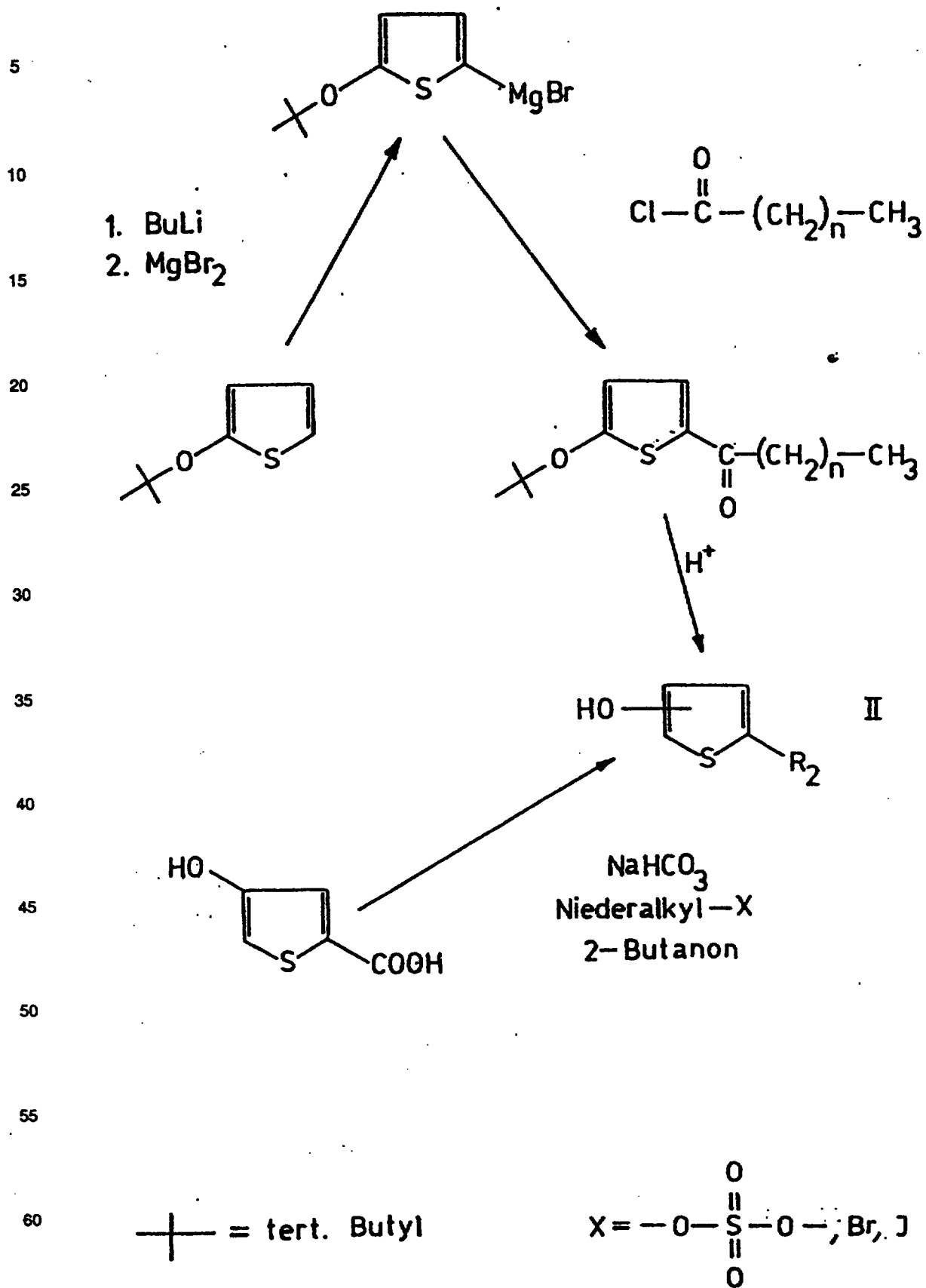
Die Verbindungen der Formel III und V sind literaturbekannt. Die Verbindungen der Formeln II und IV können, ausgehend von bekannten Produkten, in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IV können aus Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe -COO-(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, hergestellt werden. Hierzu reduziert man diese Verbindungen, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Kühlen auf eine Temperatur von unter 10°C.

Die Oxidation der so erhaltenen Alkohole zu den gewünschten Aldehyden wird vorzugsweise mit überschüssigem Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel II können insbesondere gemäß dem folgenden Reaktionsschema und den spezifischen Angaben in den Beispielen synthetisiert werden.

Reaktionsschema



Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere besitzen sie eine spezifische Hemmwirkung auf bestimmte Enzyme, deren Substrat die Arachidonsäure ist. Diese Enzyme regeln in Enzymkaskaden die Biosynthese der Prostaglandine (PG), des Thromboxan A₂ (TX A₂) und der Leukotriene (LT).

Vor allem die 5-Lipoxygenase, die die Arachidonsäure in die 5-Hydroperoxyeikosatetraensäure – einer Vorstufe der Leukotriene – umwandelt, wird von den Verbindungen der Formel I spezifisch gehemmt. Daneben hemmen die Verbindungen der Formel I, in denen R₁ den Rest –CO-niederalkyl bedeutet, auch die Cyclooxygenase, ein Enzym, das die Arachidonsäure in das Prostaglandin G₂ – einer Vorstufe für andere Prostaglandine und des TXA₂ – verwandelt.

Aufgrund dieser wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können die Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Additionssalze in der Humanmedizin bei Erkrankungen, die durch eine Störung des Prostaglandin-, Thromboxan A₂ – oder Leukotrienstoffwechsels hervorgerufen werden, verwendet werden. Bei solchen Erkrankungen handelt es sich beispielsweise um rheumatische Arthritis, allergische Erkrankungen und Asthma.

Zur Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen wurde deren Hemmwirkung auf die durch den Kalzium-Ionophor A 23-187 induzierte Leukotrien B₄-(LTB₄) Bildung gemessen. Hierzu wurden Human-Granulozyten gewaschen, die Zellzahl auf 10⁷ Zellen pro ml eingestellt und die Zellen für 10 Minuten bei 37°C mit den erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel 1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon (Verbindung nach Beispiel 3) oder alpha-Pentyl-5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol (Verbindung gemäß Beispiel 5) die in DMSO auf 10⁻² M gelöst und mit physiologischer NaCl auf die gewünschte Konzentration verdünnt worden waren, inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach Zusatz von A 23 187 (Endkonzentration 1 µM) weitere 10 Minuten inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zusatz von Eisessig gestoppt. Es wurde zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und Prostaglandin B₂ als interner Standard zugesetzt.

Die Lipidfraktion wurde über HPLC aufgetrennt, wobei LTB₄ sowie seine 20-OH- und 20-COOH-Metabolite bei 280 nm photometrisch bestimmt wurden.

Für jeden Konzentrationswert der erfindungsgemäßen Substanzen wurden 2 Versuche durchgeführt und für jede Substanz die Konzentration, die zu einer 50%-igen Hemmung (IC₅₀) der LTB₄-Bildung führte, ermittelt. Hierbei betrug beispielsweise die IC₅₀ 0,2 µM für die Verbindung gemäß Beispiel 3 und 1,0 µM für die Verbindung gemäß Beispiel 5.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z.B. als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen verabreicht werden.

Beispiel 1:

5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester

8,0 g (50,6 mmol) 5-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester, 9,0 g (50,6 mmol) 2-Chlormethylchinolin und 7,0 g (50,6 mmol) Kaliumcarbonat werden unter Stickstoff in 100 ml abs. 2-Butanon 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (14 g braunes Öl) wird in wenig Methanol gelöst und mit überschüssiger methanolischer Salzsäure versetzt. Es wird eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Die so erhaltenen Kristalle werden zwischen gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,9 g farblose Kristalle (26%)

Schmp: 82–3°C (Ethanol)

Beispiel 2:

5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester, Hydrochlorid

1,0 g (3,34 mmol) 5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester wird in Methanol gelöst,

mit 3,5 ml 1n methanolischer Salzsäure versetzt und die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,88 g farblose Kristalle (78%)

Schmp.: 136–9°C (Methanol)

Beispiel 3:

1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

20,0 g (0,101 mol) 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon werden mit 13,9 g (0,101 mol) Kaliumcarbonat und 17,9 g (0,101 mol) 2-Chlormethylchinolin in 220 ml abs. 2-Butanon 8 Stunden unter Stickstoff unter Rückfluß erhitzt.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen Ether und gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Das Rohprodukt (20,0 g, 58%) wird mit Diisopropylether digeriert und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 12,2 g farblose Kristalle (36%)

Schmp.: 86–8°C (Aceton)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

1-(5-(1,1-Dimethyl-ethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

96,0 g (0,614 mol) 2-(1,1-Dimethyl-ethoxy)-thiophen werden in 600 ml abs. Ether gelöst und bei einer Temperatur unter 5°C 280 ml 2,5 molare Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (0,700 mol) innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und noch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird abgekühlt und Magnesiumbromid in Ether (hergestellt aus 117,9 g (0,738 mol) Brom und 26,8 g (1,102 g.äq) Magnesium in 500 ml abs. Ether) bei einer Temperatur unter 10°C zugetropft. Es wird noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Die oben hergestellte Lösung wird bei 17°C innerhalb von 2 Stunden zu einer Lösung von 82,7 g (0,614 mol) Capronsäurechlorid in 250 ml abs. Ether zugetropft. Es wird noch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und auf 1 l gesättigte Natriumbicarbonatlösung geleert, wobei ein dicker Niederschlag entsteht. Die organische Phase wird abdekantiert und der Rückstand gut mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (141,8 g rotes Öl, 91%) wird im Feinvakuum destilliert.

Ausbeute: 59,2 g hellgelbes Öl (38%)

Kp.: 120–130°C/0,12–0,16 mbar.

1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon

55,0 g (0,216 mol) 1-(5-(1,1-Dimethyl-ethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon werden in 400 ml Methanol und 24 ml konz. Salzsäure 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 500 ml Ether aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (42,4 g dunkelbraune Kristalle, 99%) wird mit Petrolether : Diisopropylether = 7:3 digeriert.

Ausbeute: 27,0 g beige Kristalle (63%)

Schmp.: 70–1°C (Diisopropylether/Petrolether)

Beispiel 4:

1-(5-(2-Pyridinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

1,0 g (5,04 mmol) 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon wird mit 0,75 g (4,60 mmol) 2-Chlormethylpyridin, Hydrochlorid und 1,4 g (10,1 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml abs. 2-Butanon unter Stickstoff 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Ether verteilt. Es wird noch mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether digeriert.

Ausbeute: 0,76 g farblose Kristalle (57%)

Schmp.: 58–9°C.

Beispiel 5:

Alpha-pentyl-5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol

- 5 Zu 7,5 g (0,022 mol) 1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon in 100 ml Ethanol wird 1,0 g (0,027 mol) NaBH₄ zugegeben und 40 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.
- 10 Ausbeute: 6,5 g farblose Kristalle (86%)
Schmp.: 87–90°C (Ethanol)

Beispiel 6:

15 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester

- 4,70 g (29,7 mmol) 4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester, 5,28 g (29,7 mmol) 2-Chlormethylchinolin und 4,11 g (29,7 mmol) Kaliumcarbonat werden unter Stickstoff in 150 ml abs. 2-Butanon 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit je 80 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (8,87 g rötliche Kristalle, 100%) wird aus Methanol umkristallisiert.
- 20 Ausbeute: 4,98 g farblose Kristalle (56%)
Schmp.: 123–4°C (Methanol)

- 25 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester

- 30 50,0 g (0,347 mol) 4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäure und 58,3 g (0,694 mol) Natriumbicarbonat werden in 900 ml abs. 2-Butanon unter Stickstoff zum Sieden erhitzt und 43,7 g (0,347 mol) Dimethylsulfat innerhalb von 20 Minuten zugegeben. Es wird noch 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumcarbonatlösung und Ether verteilt. Die wäßrige Phase wird noch fünfmal mit je 80 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.
- 35 Ausbeute: 49,6 g gelbliche Kristalle (90%)
Schmp.: 84–5°C (Diisopropylether/Petrolether)

Beispiel 7:

40 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester, Hydrochlorid

- 1,0 g (3,34 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester wird in 50 ml Methanol unter gelindem Erwärmen gelöst, 4 ml 1n methanolische Salzsäure zugesetzt und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.
- 45 Ausbeute: 1,03 g farblose Kristalle (92%)
Schmp.: 162–5°C (Zers. ab 155°C, Methanol)

Beispiel 8:

50 4-(2-Pyridinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester

- 3,00 g (19,0 mmol) 4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester, 3,11 g (19,0 mmol) 2-Chlormethylpyridin, Hydrochlorid und 5,24 g (37,9 mmol) Kaliumcarbonat werden unter Stickstoff in 60 ml abs. 2-Butanon 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether digeriert.
- 55 Ausbeute: 3,12 g farblose Kristalle (66%)
Schmp.: 65–6°C
- 60

Beispiel 9:

65 Alpha-pentyl-4-(2-chinolinmethoxy)-2-thiophenmethanol

Zu 1,46 g (0,0601 gr.at) Magnesium in 50 ml abs. Ether werden 8,20 g (0,0543 mol) 1-Brompentan, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß leichter Rückfluß erhalten bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf -5°C gekühlt und unter trockenem Stickstoff 7,31 g (27,1 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenaldehyd, gelöst in 60 ml abs. THF, so zugetropft, daß die Temperatur 0°C nicht übersteigt. Es wird noch 30 Minuten bei 0°C gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch auf 100 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung und 100 g Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird über Hyflo abgesaugt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Diisopropylether kristallisiert und aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 5,26 g hellgelbe Kristalle (57%)

Schmp.: $46-8^{\circ}\text{C}$ (Diisopropylether)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol

25,0 g (83,5 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester werden in 500 ml abs. THF gelöst und im Stickstoffgegenstrom unter Kühlen 2,54 g (66,8 mmol) LiAlH_4 portionsweise so zugegeben, daß die Temperatur 5°C nicht übersteigt. Es wird noch 10 Minuten bei 5°C gerührt und anschließend tropfenweise 10 ml Eiswasser zugegeben. Es wird über Hyflo abgesaugt und der Hydroxidniederschlag mehrmals mit Ether gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige mit Natriumchlorid gesättigt. Es wird noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 21,0 g farblose Kristalle (93%)

Schmp.: $126-8^{\circ}\text{C}$ (Methanol)

4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenaldehyd

11,7 g (54,2 mmol) Pyridiniumchlorochromat werden in 60 ml abs. Methylenchlorid suspendiert und unter heftigem Rühren 9,8 g (36,1 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol in 110 ml abs. Methylenchlorid bei Raumtemperatur auf einmal zugegeben. Es wird noch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Hyflo abgesaugt und der Rückstand vielmals mit trockenem Ether gewaschen. Das Filtrat wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit insgesamt 400 ml Diisopropylether ausgekocht, die Lösung mit Aktivkohle filtriert, auf 80 ml eingeeengt und auf -20°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig kaltem Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 4,67 g gelbliche Kristalle (48%)

Schmp.: $88-91^{\circ}\text{C}$ (Diisopropylether)

Beispiel 10:

1-(4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

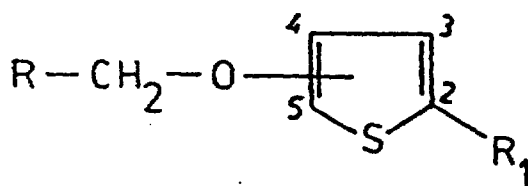
2,20 g (6,44 mmol) Alpha-pentyl-4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol werden in 10 ml Eisessig gelöst und unter Kühlen eine Lösung von 1,40 g (14,0 mmol) CrO_3 in 30 ml Eisessig bei 20°C zugetropft. Es wird noch 30 Minuten gerührt und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Es wird dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (1,40 g, 64%) wird mit Methanol kristallisiert und zweimal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,78 g gelbliche Kristalle (36%)

Schmp.: $53-5^{\circ}\text{C}$ (Methanol)

Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Neue Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel



Zu 1,46 g (0,0601 gr.at) Magnesium in 50 ml abs. Ether werden 8,20 g (0,0543 mol) 1-Brompentan, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß leichter Rückfluß erhalten bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf -5°C gekühlt und unter trockenem Stickstoff 7,31 g (27,1 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenaldehyd, gelöst in 60 ml abs. THF, so zuge-

tröpfelt, daß die Temperatur 0°C nicht übersteigt. Es wird noch 30 Minuten bei 0°C gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch auf 100 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung und 100 g Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird über Hyflo abgesaugt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Diisopropylether kristallisiert und aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 5,26 g hellgelbe Kristalle (57%)

Schmp.: $46-8^{\circ}\text{C}$ (Diisopropylether)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol

25,0 g (83,5 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester werden in 500 ml abs. THF gelöst und im Stickstoffgegenstrom unter Köhlen 2,54 g (66,8 mmol) LiAlH_4 portionsweise so zugegeben, daß die Temperatur 5°C nicht übersteigt. Es wird noch 10 Minuten bei 5°C gerührt und anschließend tropfenweise 10 ml Eiswasser zugegeben. Es wird über Hyflo abgesaugt und der Hydroxidniederschlag mehrmals mit Ether gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige mit Natriumchlorid gesättigt. Es wird noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 21,0 g farblose Kristalle (93%)

Schmp.: $126-8^{\circ}\text{C}$ (Methanol)

4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenaldehyd

11,7 g (54,2 mmol) Pyridiniumchlorochromat werden in 60 ml abs. Methylenchlorid suspendiert und unter heftigem Rühren 9,8 g (36,1 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol in 110 ml abs. Methylenchlorid bei Raumtemperatur auf einmal zugegeben. Es wird noch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Hyflo abgesaugt und der Rückstand viermal mit trockenem Ether gewaschen. Das Filtrat wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit insgesamt 400 ml Diisopropylether ausgekocht, die Lösung mit Aktivkohle filtriert, auf 80 ml eingeeengt und auf -20°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig kaltem Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 4,67 g gelbliche Kristalle (48%)

Schmp.: $88-91^{\circ}\text{C}$ (Diisopropylether)

Beispiel 10:

1-(4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

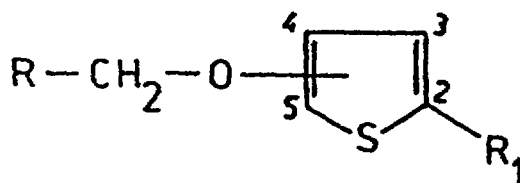
2,20 g (6,44 mmol) Alpha-pentyl-4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol werden in 10 ml Eisessig gelöst und unter Köhlen eine Lösung von 1,40 g (14,0 mmol) CrO_3 in 30 ml Eisessig bei 20°C zugetropft. Es wird noch 30 Minuten gerührt und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Es wird dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (1,40 g, 64%) wird mit Methanol kristallisiert und zweimal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,78 g gelbliche Kristalle (36%)

Schmp.: $53-5^{\circ}\text{C}$ (Methanol)

Patentsprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Neue Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel



I



in der

die Gruppe $R-CH_2O-$ in Position 4 oder 5 des Thiophenrings steht,

R eine Gruppe 2-Pyridinyl oder 2-Chinolinyl und

R_1 eine Gruppe $-COO-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt,

bedeuten,

sowie ihre Hydrate und/oder ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.

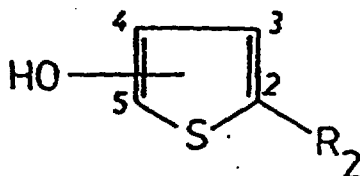
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R_1 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_4-CH_3$, $-CH(OH)-(CH_2)_4-CH_3$ oder $-COOCH_3$ bedeutet.

3. Die Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2 1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon.

4. Die Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2 Alpha-pentyl-5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der im Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



II

in der

die Hydroxylgruppe in Position 4 oder 5 des Thiophenrings steht und

R_2 eine Gruppe $-COO-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder eine Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeutet,

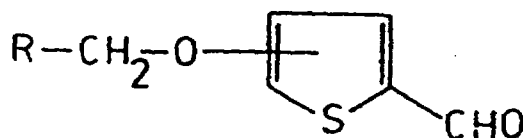
in Gegenwart von Alkalicarbonat in einem niedersiedenden polaren organischen Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



in der

R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, oder mit deren Hydrochlorid, umgesetzt und, falls R_2 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, gegebenenfalls mit einem Reduktionsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, reduziert, oder

b) falls R_1 der Formel I den Rest $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, eine Verbindung der Formel



IV

in der

R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel



in der

n eine ganze Zahl 2 bis 6 bedeutet und

Y die Gruppe Li oder Mg X, wobei

X Brom oder Jod darstellt, bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der R_1 die Gruppe

$-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung mit einem Oxidationsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, oxidiert und

c) gegebenenfalls nach a) oder b) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Reduktion der Verbindungen der Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, Natriumborhydrid in Ethanol verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß



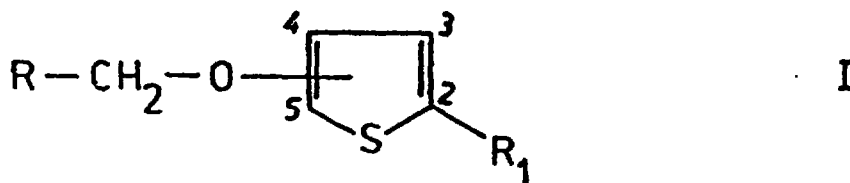
man Verbindungen der Formel IV mit Lithiumalkylen oder Grignard-Verbindungen in Ether oder THF zu Verbindungen der Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, umgesetzt und diese gegebenenfalls mit sechswertigen Chromverbindungen zu Verbindungen der Formel I des Formelblattes, in der R_1 eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, oxidiert.

8. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Störungen des Arachidonsäurestoffwechsels hervorgerufen werden.

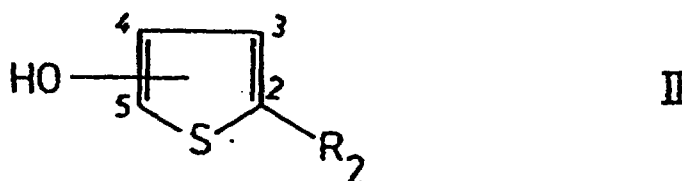
Patentansprüche für die Vertragsstaaten: AT, GR, ES

1. Verfahren zur Herstellung neuer Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel



in der die Gruppe $\text{R}-\text{CH}_2\text{O}-$ in Position 4 oder 5 des Thiophenringes steht, R eine Gruppe 2-Pyridinyl oder 2-Chinolinyl und R_1 eine Gruppe $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeuten, sowie ihrer Hydrate und/oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

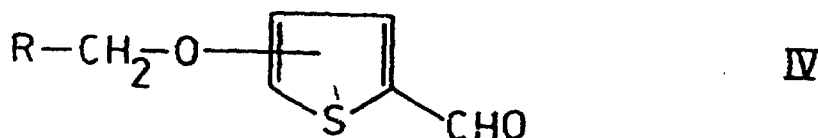


in der die Hydroxylgruppe in Position 4 oder 5 des Thiophenringes steht und R_2 eine Gruppe $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeutet, in Gegenwart von Alkalicarbonat in einem niedersiedenden polaren organischen Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



in der

R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, oder mit deren Hydrochlorid, umgesetzt und, falls R_2 eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, gegebenenfalls mit einem Reduktionsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, reduziert, oder b) falls R_1 der Formel I den Rest $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ oder $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, eine Verbindung der Formel



in der

R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel



in der

n eine ganze Zahl 2 bis 6 bedeutet und

Y die Gruppe Li oder Mg X, wobei

X Brom oder Jod darstellt, bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der R₁ die Gruppe
 5 -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung mit einem Oxidationsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R₁ die Gruppe -CO-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, oxidiert und

c) gegebenenfalls nach a) oder b) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.

10 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R₁ eine Gruppe -CO-(CH₂)₄-CH₃ oder -COOCH₃ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II, in der R₂ eine Gruppe -CO-(CH₂)₄ oder -COOCH₃ bedeutet, mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

15 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)₄-CH₃ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II, in der R₂ eine Gruppe -CO-(CH₂)₄-CH₃ bedeutet, mit Verbindungen der Formel III umsetzt und anschließend zu Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)₄-CH₃ bedeutet, reduziert.

20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon mit 2-Chlormethylchinolin umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon mit 2-Chlormethylchinolin umsetzt und anschließend die Ketogruppe zum sekundären Alkohol reduziert.

25 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III in siedendem 2-Butanon in Gegenwart von mindestens 1 Mol wasserfreiem Natrium- oder Kaliumcarbonat durchführt.

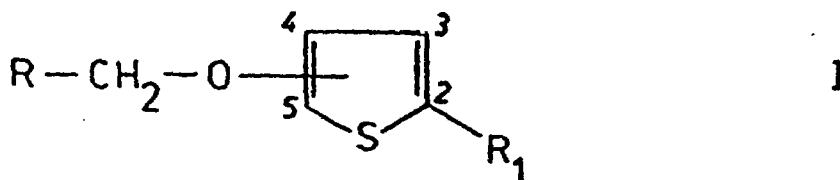
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 3 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man zur
 30 Reduktion der Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CO-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid verwendet.

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ oder -CO-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß
 35 man Verbindungen der Formel IV mit Lithiumalkylen oder Grignard-Verbindungen in Ether oder THF zu Verbindungen der Formel I des Formelblattes, in der R₁ eine Gruppe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, umsetzt und diese gegebenenfalls mit sechswertigen Chromverbindungen zu Verbindungen der Formel I des Formelblattes, in der R₁ eine Gruppe -CO(CH₂)_n-CH₃ bedeutet, oxidiert.

9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß man
 40 Verbindungen der allgemeinen Formel I mit für die orale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen und gegebenenfalls anderen pharmazeutischen Wirkstoffen zu festen, halbfesten oder flüssigen Arzneiformen verarbeitet.

Claims for the Contracting States: BE, CH, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

45 1. New nitrogen-arylmethoxy-thiophene derivatives of the general formula



55 in which the R-CH₂O- group is in position 4 or 5 of the thiophene ring, R denotes a 2-pyridinyl or 2-quinolinyl group and R₁ denotes a -COO-(C₁-C₄)-alkyl, -CO-(CH₂)_n-CH₃ or CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ group, wherein n represents an integer from 2 to 6, and their hydrates and/or their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

60 2. Compounds of the general formula I according to Claim 1, wherein R₁ denotes a -CO-(CH₂)₄-CH₃, -CH(OH)-(CH₂)₄-CH₃ or -COOCH₃ group.

3. Compound of the general formula I according to Claim 1 or 2 1-(5-(2-quinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanone.

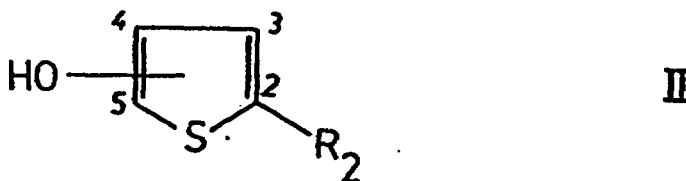
65 4. Compound of the general formula I according to Claim 1 or 2, alpha-pentyl-5-(2-quinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol.



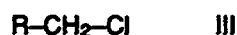


5. Process for the preparation of compounds of the general formula I, defined in Claim 1, characterized in that

a) a compound of the formula II

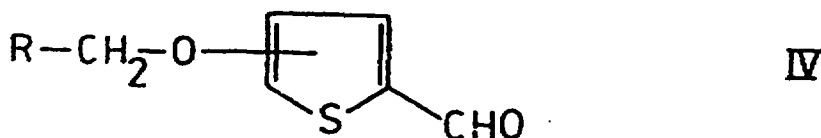


15 in which the hydroxyl group is in position 4 or 5 of the thiophene ring and R_2 denotes a $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl group or a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, wherein n represents an integer from 2 to 6, is reacted with a compound of the formula



20 in which R has the meaning given in the case of formula I, or with the hydrochloride thereof, in the presence of an alkali metal carbonate in a low-boiling polar organic solvent, and, if R^2 denotes a $\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, if appropriate the product is reduced with a reducing agent, to give a compound of the formula I in which R^1 denotes the $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, or

b) if R^1 in formula I denotes the radical $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ or $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, a compound of the formula



in which R has the meaning given in the case of formula I, is reacted with a compound of the formula



35 in which n denotes an integer from 2 to 6 and Y denotes the Li or MgX group, wherein X represents bromine or iodine, to give a compound of the formula I in which R_1 denotes the $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, and, if appropriate, the compound thus obtained is oxidized with an oxidizing agent to give a compound of the formula I in which R_1 denotes the group $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, and

40 c) if appropriate, compounds of the formula I obtained according to a) or b) are converted into their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

6. Process according to Claim 5 for the preparation of compounds of the general formula I in which R_1 denotes a $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, characterized in that sodium borohydride in ethanol is used for reduction of the compounds of the formula I in which R_1 denotes a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group.

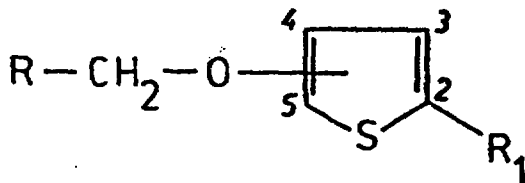
45 7. Process according to Claim 5 for the preparation of compounds of the general formula I in which R_1 denotes a $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group or $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, characterized in that compounds of the formula IV are reacted with lithium-alkyls or Grignard compounds in ether or tetrahydrofuran to give compounds of the formula I on the sheet of formulae in which R_1 denotes a $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, and, if appropriate, these are oxidized with hexavalent chromium compounds to give compounds of the formula I on the sheet of formulae in which R_1 denotes a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group.

50 8. Pharmaceutical preparations containing compounds of the general formula I according to Claim 1 in combination with customary galenical auxiliaries and/or excipients.

9. Compounds to Claim 1 for use as active compounds for medicaments for the treatment and prophylaxis of diseases caused by disturbances in arachidonic acid metabolism.

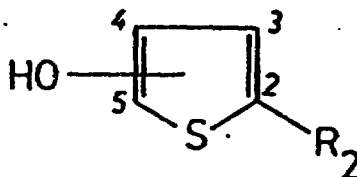
55 **Claims for the Contracting States: AT, GR, ES**

1. Process for the preparation of new nitrogen-aryl-methoxy-thiophene derivatives of the general formula



in which the $\text{R}-\text{CH}_2\text{O}$ -group is in position 4 or 5 of the thiophene ring, R denotes a 2-pyridinyl or 2-quinolyl group and R_1 denotes a $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ or $\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, wherein n represents an integer from 2 to 6, and their hydrates and/or their pharmaceutically acceptable acid addition salts, characterized in that

a) a compound of the formula II

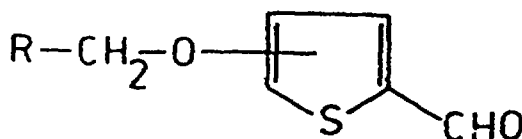


in which the hydroxyl group is in position 4 or 5 of the thiophene ring and R_2 denotes a $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$ group or a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, wherein n represents an integer from 2 to 6, is reacted with a compound of the formula



in which R has the meaning given in the case of formula I, or with the hydrochloride thereof, in the presence of an alkali metal carbonate in a low-boiling polar organic solvent, and, if R_2 denotes a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, if appropriate the product is reduced with a reducing agent, to give a compound of the formula I in which R_1 denotes the $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, or

b) if R_1 in formula I denotes the radical $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ or $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, a compound of the formula



in which R has the meaning given in the case of formula I, is reacted with a compound of the formula



in which n denotes an integer from 2 to 6 and Y denotes the Li or MgX group, wherein X represents bromine or iodine, to give a compound of the formula I in which R_1 denotes the $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, and, if appropriate, the compound thus obtained is oxidized within an oxidizing agent to give a compound of the formula I in which R_1 denotes the group $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, and

c) if appropriate, compounds of the formula I obtained according to a) or b) are converted into their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

2. Process for the preparation of compounds according to Claim 1, in which R, denotes a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ or $-\text{COOCH}_3$ group, characterized in that compounds of the formula II, in which R_2 denotes a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4$ or $-\text{COOCH}_3$ group, are reacted with compounds of the formula III.

3. Process for the preparation of compounds of the general formula I according to Claim 1 in which R_1 denotes a $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ group, characterized in that compounds of the formula II, in which R_2 denotes a $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ group are reacted with compounds of the formula III and then reduced to compounds of the formula I, in which R_1 denotes a $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ group.

4. Process according to one of claims 1 or 2, characterized in that 1-(5-hydroxy-2-thienyl)-1-hexanone is reacted with 2-chloromethylquinoline.

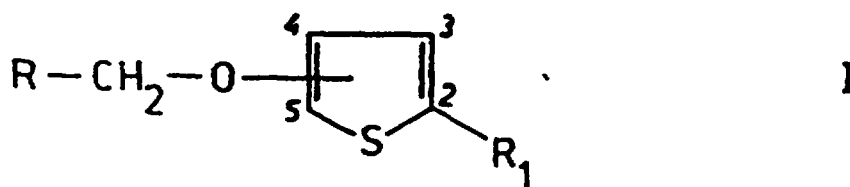
5. Process according to claim 1 or 3, characterized in that 1-(5-hydroxy-2-thienyl)-1-hexanone is reacted with 2-chloromethylquinoline and then the keto group is reduced to secondary alcohol.

6. Process according to one of claims 1 to 3 for the preparation of compounds of the general formula I in which R_1 denotes a $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ group, characterized in that the reaction of the compounds

7. Process according to Claims 1 to 3 for the preparation of compounds of the general formula I in which R₁ denotes a -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ group, characterized in that lithium aluminium hydride or sodium borohydride are used.

9. Process for the preparation of pharmaceutical preparations, characterized in that compounds of the general formula I are processed, with pharmaceutical, organic or inorganic auxiliaries and/or excipients which are suitable for oral or parenteral administration, and, if appropriate, other pharmaceutical active compounds, to form solid, semi-solid or liquid medicaments.

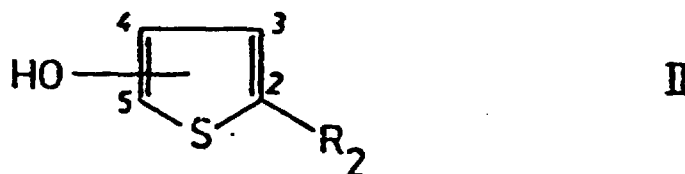
1. Nouveaux dérivés arylméthoxy azotés du thiophène de formule générale:



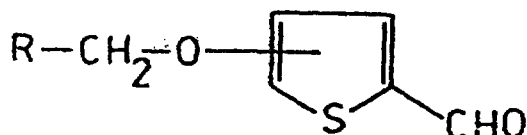
2. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans lesquels R_1 est un groupe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ ou $-\text{COOCH}_3$.

4. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, méthanol alpha-pentyl-5-(2-méthoxyquinoléinyl)-2-thiophène.

(a) on fait réagir un composé de formule générale


$$\text{R}-\text{CH}_2-\text{Cl} \quad \text{III}$$

(b) si Ri signifie dans la formule (I) un reste $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ ou $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, on fait réagir un composé de formule:



dans laquelle R a la signification indiquée dans la formule (I), avec un composé de formule:



dans laquelle n est un nombre entier compris entre 2 et 6, et Y signifie Li ou MgX, X étant l'iode ou le brome, en un composé de formule (I) dans lequel R₁ signifie le groupe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, et le cas échéant transformé à l'aide d'un moyen d'oxydation le composé ainsi obtenu en un composé de formule (I) où R₁ représente le groupe -CO-(CH₂)_n-CH₃,

(c) le cas échéant transformé les composés de formule (I) obtenus selon (a) ou (b) en leurs sels acides d'addition pharmaceutiquement admissible.

6. Procédé selon la revendication 5 pour préparer des composés de formule générale (I), dans lesquels R₁ signifie un groupe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, caractérisé en ce qu'on réduit les composés de formule (I) dans lesquels R₁ signifie un groupe -CO-(CH₂)_n-CH₃ en présence de borohydrure de sodium dans l'éthanol.

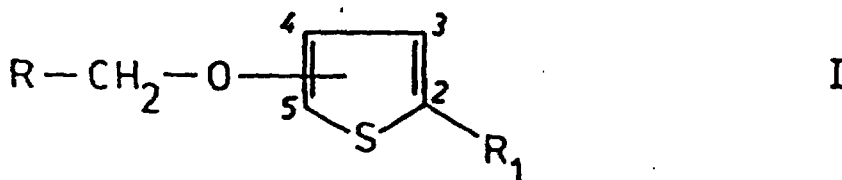
7. Procédé selon la revendication 5 pour préparer des composés de formule générale (I) dans lesquels R₁ est un groupe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ ou bien -CO-(CH₂)_n-CH₃, caractérisé en ce qu'on fait réagir des composés de formule (IV) avec des lithiumpalkyles ou des composés de Grignard dans l'éther ou le tétrahydrofurane pour obtenir les composés de formule générale (I) dans lesquels R₁ est un groupe -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ et en ce qu'on oxyde ceux-ci le cas échéant avec des composés du chrome à degré d'oxydation 6 en composés de formule (I) selon la page de formule dans lesquels R₁ est le groupe -CO-(CH₂)_n-CH₃.

8. Préparation pharmaceutique renfermant des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, en combinaison avec les substances vectrices ou adjuvantes classiques.

9. Composés selon la revendication 1 utilisés comme principe actif pour médicaments appliqués au traitement et à la prophylaxie des maladies provenant des dérèglements des modifications des substances par l'acide arachidique.

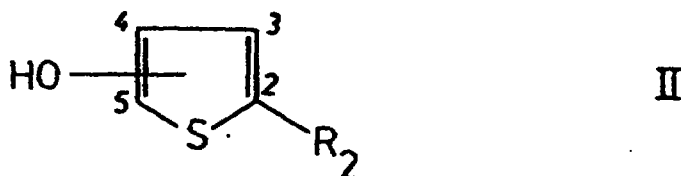
Revendications pour les Etats contractants: AT, GR, ES

1. Procédé de préparation de nouveau dérivés arylméthoxy azotés du thiophène de formule générale:



dans laquelle le groupe R-CH₂O est placé en position 4 ou 5 du cycle thiophène, R est un groupe 2-pyridinyle ou 2-quinoléinyle et R₁ est un groupe -COO-(C₁-C₄)alkyle, -CO(CH₂)_n-CH₃ ou -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, où n représente un nombre entier de 2 à 6, ainsi que leurs hydrates et/ou leurs sels d'addition acides pharmaceutiquement admissible, caractérisé en ce que:

(a) on fait réagir un composé de formule générale



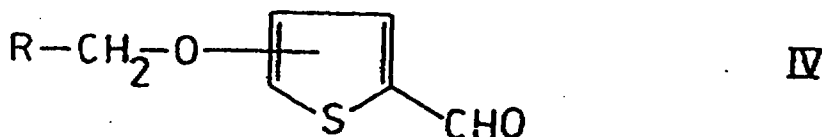
dans laquelle le groupe hydroxyle est en position 4 ou 5 du cycle thiophène et R₂ représente un groupe -COO-(C₁-C₄)alkyle ou un groupe -CO-(CH₂)_n-CH₃ où n est un nombre entier compris entre 2 et 6, en présence d'un carbonate alcalin dans un solvant polaire organique à bas point d'ébullition, avec



un composé de formule:



dans lequel R a la signification indiquée dans la formule (I) ou avec son hydrochlorure, et, dans le cas où R₂ signifie le groupe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ on réduit le cas échéant en un composé de formule (I) à l'aide d'un moyen de réduction, dans lequel R₁ est un groupe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ou bien, (b) si R₁ signifie dans la formule (I) un reste $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ou $-CO-(CH_2)_n-CH_3$, on fait réagir un composé de formule:



dans laquelle R a la signification indiquée dans la formule (I), avec un composé de formule:



dans laquelle n est un nombre entier compris entre 2 et 6, et Y signifie Li ou MgX, X étant l'iode ou le brome, en un composé de formule (I) dans lequel R₁ signifie le groupe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, et le cas échéant transformé à l'aide d'un moyen d'oxydation le composé ainsi obtenu en un composé de formule (I) où R₁ représente le groupe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$,

(c) le cas échéant transformé les composés de formule (I) obtenus selon (a) ou (b) en leurs sels acides d'addition pharmaceutiquement admissible.

2. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, où R₁ représente un groupe $-CO-(CH_2)_4-CH_3$ ou $-COOCH_3$, caractérisé en ce qu'on fait réagir les composés de formule (II) dans lesquels R₂ est un groupe $-CO(CH_2)_4-CH_3$ ou $-COOCH_3$ avec des composés de formule (III).

3. Procédé de préparation de composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans lesquels R₁ représente le groupe $-CH(OH)-(CH_2)_4-CH_3$, caractérisé en ce qu'on fait réagir des composés de formule (II) dans lesquels R₂ représente le groupe $-CO-(CH_2)_4-CH_3$ avec des composés de formule (III) que l'on réduit finalement en composés de formule (I) dans lesquels R₁ est le groupe $-CH(OH)-(CH_2)_4-CH_3$.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1-(5-hydroxy-2-thiényl)-1-hexanone avec la quinoléine-2-chlorométhyle.

5. Procédé selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1-(5-hydroxy-2-thiényl)-1-hexanone avec la quinoléine 2-chlorométhyle et qu'on réduit finalement le groupe cétone en alcool secondaire.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, pour préparer des composés de formule générale (I) dans lesquels R₁ est un groupe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, caractérisé en ce qu'on réalise la transformation des composés de formule (II) en présence de composés de formule (III) dans le butanone-2 bouillant en présence d'au moins 1 mole de carbonate anhydre de sodium ou de potassium.

7. Procédé selon la revendication 1 pour préparer des composés de formule générale (I) dans lesquels R₁ est un groupe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, caractérisé en ce qu'on réduit les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est un groupe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ en présence d'hydrure aluminium-lithium ou de borohydrure de sodium.

8. Procédé selon la revendication 1 pour préparer des composés de formule générale (I), dans lesquels R₁ est un groupe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ou $-CO-(CH_2)_n-CH_3$, caractérisé en ce qu'on fait réagir des composés de formule (IV) avec des alkyles lithium ou des composés de Grignard dans l'éther ou le tétrahydrofur en composés de formule (I) selon la page de formules dans lesquels R₁ est un groupe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ et en ce qu'on oxyde ceux-ci le cas échéant avec des composés du chrome à degré d'oxydation 6 en composés de formule (I) selon la page de formules dans lesquels R₁ est le groupe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$.

9. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce qu'on utilise les composés de formule générale (I) avec des substances vectrices et/ou des adjuvants organiques ou non pharmaceutiques aptes aux applications orales ou parentérales et le cas échéant avec d'autres substances pharmaceutiques pour préparer des médicaments solides, semi-durs ou liquides.