



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 292 912 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 409/04
C 07 D 333/24
C 07 D 241/08

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 338 856 5
(31) P3909379.4

(22) 19.03.90
(32) 22.03.89

(44) 14.08.91
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Beyerle, Rudi, Dr. Dipl.-Chem., DE; Schindler, Ursula, Dr., DE; Jablonka, Bernd, Dr., DE; Troke, Jeffery, Dr., GB; Schönafinger, Karl, Dr. Dipl.-Chem., IT

(73) CASELLA AKTIENGESELLSCHAFT, W - 6000 Frankfurt am Main 61, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Thienylpiperazinen

(55) Thienylpiperazine; zentrale encephalotrope und
nootrope Wirkung; Arzneimittel; Krankheiten

Gehirnfunktion; cerebrale Insuffizienz; cerebrale

Alterungsvorgänge; verminderte Gedächtnisleistung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

Thienylpiperazinen mit wertvollen pharmakologischen

Eigenschaften, insbesondere mit zentraler encephalotroper

und nootroper Wirkung zur Behandlung von Krankheiten

der Gehirnfunktionen wie cerebraler Insuffizienz, cerebraler

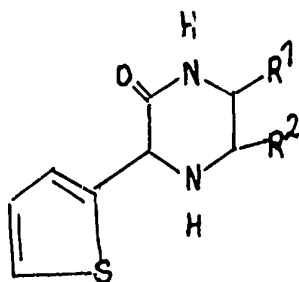
Alterungsvorgänge, verminderter Gedächtnisleistung u. a.

Erfindungsgemäß werden Thienylpiperazine der

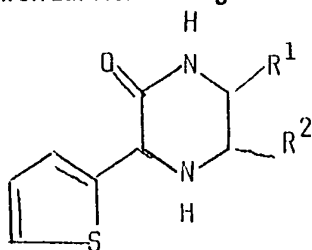
allgemeinen Formel I hergestellt, worin R¹ und R² die in der

Beschreibung und in den Ansprüchen angegebene

Bedeutung haben. Formel (I)

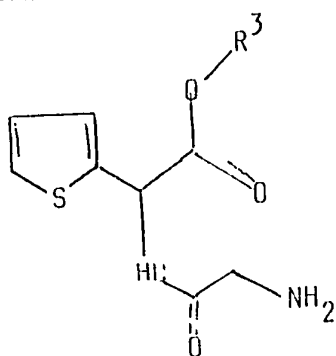


(I)

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von Thienylpiperazinen der allgemeinen Formel I**

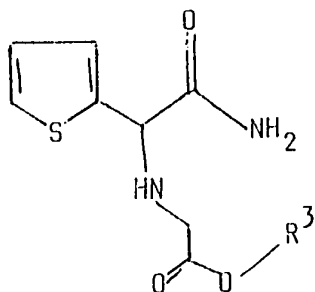
(I),

worin R¹ Wasserstoff oder doppelt gebundener Sauerstoff und R² Wasserstoff oder doppelt gebundener Sauerstoff bedeuten, wobei R¹ und R² nicht gleichzeitig die gleiche Bedeutung besitzen, sowie ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II



(II)

bzw. eine Verbindung der Formel III



(III),

worin R³ (C₁-C₄) Alkyl bedeuten, cyclisiert und gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt wird und daß gegebenenfalls ein oder mehrere hergestellte Thienylpiperazine der allgemeinen Formel I und/oder ein oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Salze davon durch Mischen mit geeigneten pharmazeutisch zulässigen Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einer oder mehreren anderen pharmazeutisch wirksamen Substanzen in eine zur Verabreichung geeignetes pharmazeutisches Präparat gebracht werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindungen II bzw. III so ausgewählt werden, daß als Thienylpiperazin der Formel I das 3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,5-dion, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon entsteht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindungen II bzw. III so ausgewählt werden, daß als Thienylpiperazin der Formel I das 3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,6-dion oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon entsteht.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thienylpiperazinen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit zentralwirksamer encephalotroper und nootroper Wirkung. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Krankheiten der Gehirnfunktionen wie cerebraler Insuffizienz, cerebraler Alterungsvorgänge, verminderter Gedächtnisleistung u. a.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es sind bereits Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum bekannt. Bekannte Arzneimittel dieser Wirkungsrichtung sind beispielsweise Piracetam, Aniracetam, Oxiracetam.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die bei geringer Toxizität ein besonders günstiges Wirkprofil aufweisen und insbesondere starke zentralwirksame encephalotrope und nootrope Wirkung zeigen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Thienylpiperazine der allgemeinen Formel I



hergestellt,

worin R¹ Wasserstoff oder doppelt gebundener Sauerstoff und R² Wasserstoff oder doppelt gebundener Sauerstoff bedeuten, wobei R¹ und R² nicht gleichzeitig die gleiche Bedeutung besitzen, sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze. Somit umfaßt die vorliegende Erfindung 3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,5-dion der Formel Ia



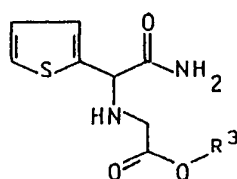
und 3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,6-dion der Formel Ib



sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Pharmazeutisch verträgliche Salze sind bevorzugt Säureadditionssalze, besonders bevorzugt die Hydrochloride. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden durch Cyclisierung der Verbindung der Formel II



worin R³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, beziehungsweise durch Cyclisierung der Verbindung der Formel III



(III),

worin R^3 wie oben definiert ist, und gegebenenfalls anschließende Überführung in ein pharmazeutisch verträgliches Salz.

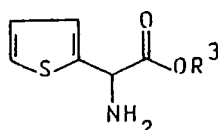
Die Cyclisierungen der Verbindungen der Formeln II und III erfolgen bevorzugt in bekannter Weise durch Erwärmen in einem geeigneten Lösungsmittel oder durch die katalytische Wirkung von Säuren oder Basen.

Geeignete Lösungsmittel sind insbesondere Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol, Glykol, Ether, wie zum Beispiel Dimethoxyethan oder Diethoxyethan sowie Toluol und Xylol.

Bevorzugt wird auf 40°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels erwärmt.

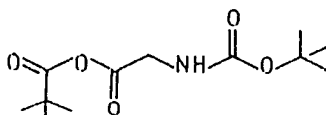
Zur Cyclisierung geeignete Säuren oder Basen sind insbesondere Chlorwasserstoff, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Natriumacetat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumamid.

Ausgangspunkte für die Herstellung der Verbindungen der Formel II sind die Thienylglycinester der allgemeinen Formel IV



(IV),

worin R^3 wie oben definiert ist. Diese werden durch Umsetzung mit dem gemischten Anhydrid der Formel V



(V)

und anschließender Hydrolyse in an sich bekannter Weise in die Verbindungen der Formel II überführt.

Die Acylierung mit dem gemischten Anhydrid wird bevorzugt in inerten Lösungsmitteln, besonders bevorzugt in DMF oder Ether, ausgeführt.

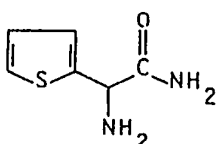
Die Reaktionstemperaturen liegen bevorzugt bei -20°C bis +60°C, besonders bevorzugt bei -20°C bis Raumtemperatur.

Die Hydrolyse geschieht bevorzugt sauer, besonders bevorzugt mit Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure.

Die Reaktionstemperaturen liegen hier bevorzugt bei 0 bis 50°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

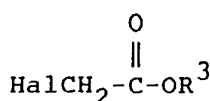
In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Reaktionsprodukt der Umsetzung zwischen der Verbindung der allgemeinen Formel IV und dem gemischten Anhydrid der Formel V direkt, das heißt ohne Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel II, in die erfindungsgemäße Verbindung der Formel Ia überführt.

Ausgangsprodukt für die Herstellung der Verbindungen der Formel II ist das Thienylglycinamid der Formel VI,



(VI)

das durch Umsetzung mit Halogenessigsäureestern der allgemeinen Formel VII



(VII),

worin Hal Halogen, bevorzugt Brom, bedeutet und R^3 wie oben definiert ist, in an sich bekannter Weise direkt zu den gewünschten Produkten führt. Bei Reaktionstemperaturen von vorzugsweise 0–100°C werden dabei bevorzugt inerte Lösungsmittel, besonders bevorzugt Ether, DMF oder DME verwendet.

Die Verbindungen der Formeln IV und VI sind beispielsweise aus der käuflichen 2-Thienylglyoxylsäure durch Veresterung bzw. aus deren Estern, wie beispielsweise aus 2-Thienylglyoxylsäureethylestern, durch Umesterung bzw. Ammonolyse mit Ammoniak, anschließende Umsetzung mit Hydroxylamin zum entsprechenden Oxim und Reduktion des Oxims zugänglich. Alternativ dazu können die Verbindungen der Formeln IV und VI auch durch Veresterung bzw. Amidierung von käuflichem 2-Thienylglycin hergestellt werden.

Veresterungen, Umesterungen, Amidierungen, Ammonolyse, Oximbildung sowie Reduktion sind Reaktionstypen, die dem Fachmann an sich bekannt und in allen gängigen Lehrbüchern der Organischen Chemie, beispielsweise in Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“, beschrieben sind.

Die Verbindung der Formel V ist bekannt und wird vorteilhafterweise in situ aus N-tert.Butoxycarbonylglycin und Trimethylessigsäurechlorid hergestellt.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I basische Reste enthalten, bilden sie mit anorganischen oder organischen Säuren Säureadditionssalze. Zur Bildung derartiger Säureadditionssalze sind anorganische und organische Säuren geeignet. Geeignete Säuren sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Naphthalindisulfonsäuren,

insbesondere Naphthalin-1,5-disulfonsäure, Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Pivalin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-, Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpropion-, Glucon-, Ascorbin-, Nicotin-, Isonicotin-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Zitronen- oder Adipin-Säure. Pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze werden bevorzugt. Die Säureadditionssalze werden wie üblich durch Vereinigung der Komponenten, zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, hergestellt. Bei der Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I können zunächst die Säureadditionssalze im Zuge der Aufarbeitung anfallen. Aus den Säureadditionssalzen können die freien Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls in bekannter Weise, z. B. durch Auflösen oder Suspendieren in Wasser und Alkalisstellen, z. B. mit Natronlauge, und anschließendes Isolieren, gewonnen werden.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I saure Gruppen aufweisen, können diese auch in Salzform vorliegen. Bevorzugt sind die Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze, die durch Umsetzung der sauren Form mit entsprechenden Basen erhalten werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind zentralwirksam, beispielsweise zeigen sie encephalotrope und nootrope Wirkungen und dienen zur Behandlung von Krankheiten der Gehirnfunktionen wie cerebraler Insuffizienz, cerebraler Alterungsvorgänge, verminderter Gedächtnisleistung wie sie auch bei der Alzheimer Krankheit oder der Multi-Infarkt Demenz oder bei verminderter Lernleistung auftreten. Sie sind den bisher bekannten Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung überraschenderweise erheblich überlegen. Sie zeigen eine ausgezeichnete Wirksamkeit in verschiedenartigen Tests, wie z. B. bei der Verlängerung der Überlebenszeit unter Natriumnitrit-Hypoxie nach Gibsen und Bless (J. Neurochemistry 27, [1976]), bei der Verbesserung der stickstoffinduzierten Hypoxietoleranz, wobei Versuchstiere nach Prämedikation mit den untersuchten Präparaten mit reinem Stickstoff beatmet werden und die Verlängerung des Zeitraumes zwischen Einsatz der Beatmung und elektrischer Neutralität des Elektroencephalogramms sowie die Letalität gemessen werden.

Auch in Tests, die direkt auf die Erfassung der Lern- und Gedächtnisleistung abzielen, wie z. B. den bekannten „avoidance“-Tests, sind die erfindungsgemäßen Produkte sehr gut wirksam.

Die Prüfung in den genannten und einer Reihe weiterer Tests ergibt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in niedrigen Dosen bei geringer Toxizität überraschenderweise ein besonders günstiges, bei bekannten Präparaten in dieser Form nicht vorliegendes Wirkprofil aufweisen. Dies soll anhand folgender Tabellen präzisiert werden:

1) Scopolamin-induzierte Amnesie bei der Maus

Die Injektion einer Scopolamin Dosis von 3mg/kg i. p. führt zu einer Amnesie in einem Passive-avoidance Lernversuch. Die perorale Vorbehandlung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I kann, wie die folgende Tabelle zeigt, die experimentell induzierte Amnesie signifikant antagonisieren. Die bekannte Substanz Piracetam ist als Vergleich dazu nur marginal wirksam.

Verbindung der Formel	Dosis mg/kg po	Scopolamin-Amnesie % Umkehr der Amnesie
Ia	30	53
Ib	30	59
Piracetam (Vergleich)	30	18

2) Ischämie-induzierte Amnesie beim mongolischen Gerbil

Eine kurzdauernde bilaterale cerebrale Ischämie (3–5min) führt beim Gerbil zu einer anhaltenden Lernstörung des Passive-avoidance-Lernens. Werden die Tiere sofort nach dem Ende der Ischämie intraperitoneal mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I behandelt, kann die Lernstörung antagonisiert werden. In der nachfolgenden Tabelle sind diejenigen Dosierungen angegeben, die eine halbmaximale (ca. 50%ige) Antagonisierung der Lernstörung hervorrufen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine ausgeprägte Überlegenheit über Verbindungen des Standes der Technik.

Verbindung der Formel	Dosis mg/kg i.p.	Ischämie-induzierte Lernstörung % Umkehr der Lernst.
Ia	1,00	46
Ib	3,00	46
Aniracetam (Vergleich)	30,00	45
Oxiracetam (Vergleich)	100,00	46

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können daher am Menschen als Heilmittel z. B. bei der Bekämpfung bzw. Vorbeugung von Erkrankungen, die durch eine Einschränkung der Gehirnfunktion bedingt sind und bei der Behandlung und Vorbeugung von cerebralen Alterungsvorgängen Anwendung finden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der therapeutisch wirksamen Verbindung.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapselformen, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen, oder perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, erfolgen.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapselformen kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapselformen und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich z. B. Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze und noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Dihydroergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin, Naftidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope Verbindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin und Lanato-Glykoside; Coronardilatoren, wie Carbocromen, Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin, antianginöse Verbindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil, β -Blocker, wie Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Metoprolol und Penbutolol. Darüber hinaus lassen sich die Verbindungen mit anderen nootrop wirksamen Substanzen, wie z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie Pirlindol, Sulpirid etc. kombinieren.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Application beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 0,3 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird normalerweise, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere z. B. 2, 3 oder 4, Teilverabreichungen aufgeteilt. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon pro Dosis.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Die folgenden Beispiele 1 und 2 betreffen die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die Beispiele A bis H betreffen die Herstellung von Zubereitungen der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Beispiel 1

3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,5-dion

a) Thien-2-yl-aminoessigsäuremethylester HCl

In die Lösung von 6,8 g Thien-2-yl-aminoessigsäure in 70 ml Methanol wird HCl-Gas eingeleitet und die Mischung 6 h auf 50°C erwärmt. Das überschüssige Methanol und die Salzsäure werden im Vakuum abgezogen und der feste Rückstand mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5,9 g Fp.: 179°C

b) Thien-2-yl-N-tert.butoxycarbonylaminoacetyl-aminoessigsäuremethylester

N-tert.Butoxycarbonyl-glycin (4,3 g) und 2,5 g Triethylamin werden in 240 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf –20°C abgekühlt. Dann werden 2,9 g Trimethylsilylacetat zugegeben und 30 min bei –20°C nachgerührt. Zu dieser Mischung wird die Lösung von 5,6 g der Verbindung aus Beispiel 1 a) und 2,5 g Triethylamin in 20 ml Dimethylformamid getropft. Das Kältebad wird entfernt, und die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat eingedunstet. Der ölige Rückstand wird in Essigester gelöst, zweimal mit je 100 ml Wasser, einmal mit 100 ml 5%iger Natriumbicarbonatlösung und einmal mit 100 ml 1 N Zitronensäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein öliges Produkt.

Ausbeute: 6,4 g Öl

c) 3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,5-dion

Die Mischung von 6,4 g Thien-2-yl-N-(tert.butoxycarbonylaminoacetyl)-amino-essigsäuremethylester und 200 ml Ameisensäure wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wird in einer Mischung aus 80 ml Toluol und 300 ml Butanol 3 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g Fp: 220 bis 222°C

Beispiel 2**3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,6-dion****a) Thien-2-yl-glyoxyl-säureamid**

In die Lösung von 73,6 g Thien-2-yl-glyoxylsäureethylester werden unter Kühlung 13,6 g Ammoniak eingeleitet und die erhaltene Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Wasser:Ethanol (80:20) umkristallisiert.

Ausbeute: 40,3 g Fp.: 86–88°C

b) Thien-2-yl-hydroximino-essigsäureamid

Die Mischung aus 15,5 g Thien-2-yl-glyoxylsäureamid, 75 ml Wasser, 75 ml Ethanol, 10,4 g Hydroxylaminhydrochlorid und 24,6 g Natriumacetat wird 5 h bei 40°C gerührt, die flüchtigen Anteile werden im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Das Produkt wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus wenig Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 5,2 g Fp.: 146–149°C

c) Thien-2-yl-aminoessigsäureamid

Die Mischung aus 5,1 g Thien-2-yl-hydroximinoessigsäureamid und 180 ml Methanol wird in Gegenwart von Raney-Nickel bei 100°C/50 bar hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom Raney Nickel abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g Fp.: 82–84°C

d) Thien-2-yl-N-methoxycarbonylmethyl-aminoessigsäureamid

Die Lösung von 9,4 g Thien-2-yl-aminoessigsäureamid (Beispiel 2c), 10,1 g Bromessigsäuremethylester und 6,7 g Triethylamin in 100 ml Dimethoxyethan wird 16 h zum Sieden erhitzt. Der nach dem Einengen verbleibende Rückstand wird in Wasser/Essigester verteilt. Die Essigesterphase wird getrocknet, mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,7 g

e) 3-(Thien-2-yl)-piperazin-2,6-dion

Zur Lösung von 4,6 g Thien-2-yl-N-methoxycarbonylmethylamino-essigsäureamid in 50 ml wasserfreiem Xylol wird Natriumhydrid (1,6 g; 50%ig in Weißöl) portionsweise zugefügt und das Gemisch 15 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 1,8 g Eisessig wird heiß über Celite abgesaugt, das Filtrat im Eisbad abgekühlt und der Feststoff abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g Fp.: 128 bis 129°C

Beispiel A

Emulsionen mit 3 mg Wirkstoff per 5 ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

Wirkstoff	0,06 g
Neutralöl	q. s.
Natriumcarboxymethylzellulose	0,6 g
Polyoxyethylenstearat	q. s.
Reinglyzerin	0,2 bis 2 g
Aromastoffe	q. s.
Wasser (entmineralisiert oder destilliert)	ad 100 ml

Beispiel B

Tabletten können nach folgender Formulierung hergestellt werden:

Wirkstoff	2 mg
Lactose	60 mg
Maisstärke	30 mg
lösliche Stärke	4 mg
Magnesiumstearat	4 mg
	100 mg

Beispiel C

Für die Herstellung von Weichgelatine kapseln mit 5 mg Wirkstoff pro Kapsel eignet sich die folgende Zusammensetzung:

Wirkstoff	5 mg
Mischung von Triglyzeriden aus Kokosöl	150 mg
Kapselinhalt	155 mg

Beispiel D

Für die Herstellung von Dragees eignet sich folgende Formulierung

Wirkstoff	3 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	55 mg
sec Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	5 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	200 mg

Beispiel E

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	6 mg
Propranolol	40 mg
Milchzucker	90 mg
Maisstärke	90 mg
sec Calciumphosphat	34 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	<u>270 mg</u>

Beispiel F

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	5 mg
Pirlindol	5 mg
Milchzucker	60 mg
Maisstärke	90 mg
sec Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	<u>200 mg</u>

Beispiel G

Kapseln, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	5 mg
Nicergolin	5 mg
Maisstärke	185 mg
	<u>195 mg</u>

Beispiel H

Injektionslösungen mit 1 mg Wirkstoff pro ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

Wirkstoff	1,0 mg
Polyethylenglykol 400	0,3 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
Wasser zu Injektionszwecken auf	1,0 ml