



CONCEDIDA

ES

| | | |
|----|-----------------------|---------|
| 11 | NUMERO | 452.988 |
| 21 | | |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION | |

10 A2

1er. CERTIFICADO DE ADICION

F.P. 30.VI.78

| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
|-----------------|----------|--------------|
| 31 NUMERO | | |
| 628.714 | 4.11.75 | EE.UU. de A. |
| 628.716 | 4.11.75 | EE.UU. de A. |

| | | |
|------------------------|---|----------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A23K | 61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA |
|------------------------|---|----------------------------------|

64 TITULO DE LA INVENCIÓN
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 447.788 presentada el 11 de Mayo de 1.976 divisional y con prioridad de la patente española No. 434.095, concedida el 24 de enero de 1.977, por: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CICLOALCANOL b TIENILUREAS.

71 SOLICITANTE (ES)
AMERICAN CYANAMID COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
Goro Asato

73 TITULAR (ES)

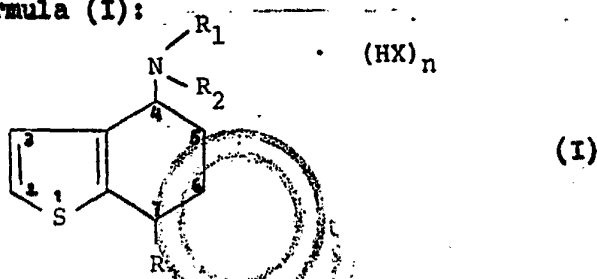
74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

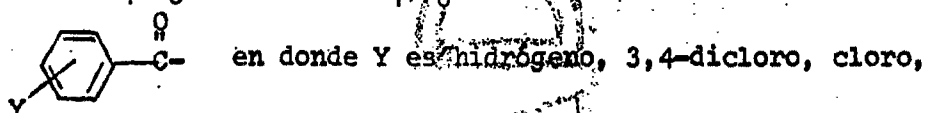
UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUN 1978

Esta invención se relaciona con mejoras en el objeto de la solicitud española No. 434.095, presentada el 24 de enero de 1.975, y en particular se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo-(oxi)benzo[*b*]tiofen-4-amina, que están representados por la siguiente fórmula (I):



en la que R₁ representa hidrógeno; R₂ es hidrógeno, alcanoilo C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆ halo-sustituido o



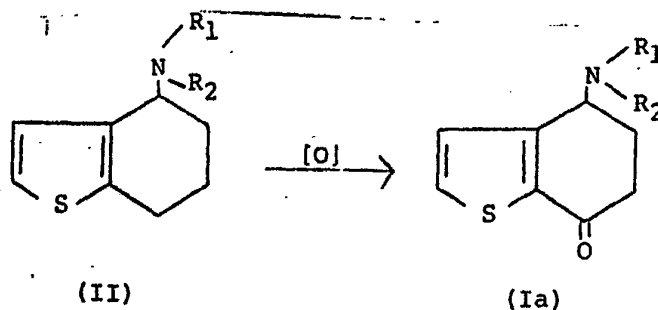
en donde Y es hidrógeno, 3,4-dicloro, cloro, metilo, metoxi o nitro; cuando R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el nitrógeno asociado, representan imidas cíclicas consistentes en succinimida, maleimida, ftalimida o 1,2,3,6-tetrahidroftalimida; R₃ es halo o hidroxilo; X es cloro, bromo y yodo; n es 0, excepto cuando R₁ y R₂ son ambos hidrógenos; sus mezclas racémicas y sus isómeros ópticos; y cuando R₃ es hidroxilo, la mezcla racémica e isómeros ópticos de los isómeros cis y trans de los mismos, en donde los términos "cis" y "trans" se refieren a la configuración del grupo 7-hidroxilo con respecto al grupo 4-amino.

Una forma de realización preferida de esta invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R₁ es hidrógeno; R₂ es alcanoilo C₁-C₆ o alcanoilo C₁-C₆ halo-sustituido; cuando R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el nitrógeno asociado, representan ftali-

mido; X es cloro, bromo o yodo; n es 0, excepto cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno; R_3 es oxo o hidroxilo; y la mezcla racémica, los isómeros cis y trans de los mismos cuando R_3 es hidroxilo y los isómeros ópticos de los mismos.

5 Esta invención se relaciona además con métodos para la preparación de los compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo(oxi)benzo[b]tiofen-4-amina de fórmula (I) anteriormente descritos, cuyos métodos se describen y ejemplifican detalladamente a continuación.

10 Los nuevos compuestos de tetrahidro-7-oxobenzob[b]tiofen-4-amina de fórmula (I) en donde R_3 es carbonilo, se preparan a partir de las correspondientes 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-aminas de fórmula (II), mediante una reacción de oxidación, que puede ilustrarse graficamente del siguiente modo:

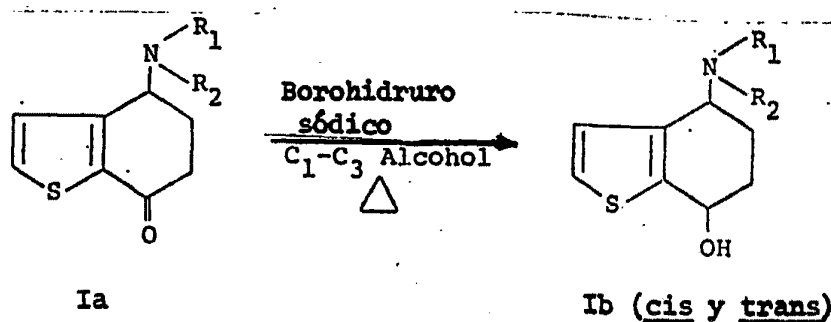


en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente.

Se hace reaccionar una amina de fórmula (II) con 2 a 8 equivalentes molares, preferiblemente 2 a 5 equi-

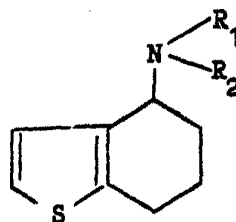
valentes molares de un agente oxidante elegido entre nitrato
cérico amónico, óxido de plata, anhídrido crómico o bicromato
sódico, a una temperatura entre 0 y 100°C aproximadamente,
con preferencia 20 a 60°C, en un disolvente elegido entre solu-
5 ciones acuosas de ácido acético, acetonitrilo, tetrahidrofurano,
dioxano, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter,
que puede contener ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido
perclórico, o anhídrido crómico-anhídrido acético, seguido
por hidrólisis. También se pueden emplear en la reacción de
10 oxidación anterior, si así se desea, otros agentes oxidantes,
tales como persulfatos.

Los correspondientes análogos 7-hidroxi (isóme-
ros cis y trans como anteriormente se han definidos) se prepa-
ran a partir de los correspondientes compuestos de tipo (Ia),
15 mediante reducción con cantidades equimolares o en exceso de
borohidruro sódico, a una temperatura entre 0 y 75°C aproxi-
madamente, con preferencia entre 20 y 40°C, en alcoholes C₁ -
C₃, para proporcionar una mezcla de los isómeros cis y trans.
La reacción anterior se puede ilustrar graficamente del si-
20 guiente modo:

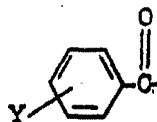


en donde R_1 y R_2 se definen como anteriormente.

Los intermediarios de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo-
[b]tiofen-4-amina están representados por la siguiente fórmula (II):



5 en la que R_1 representa hidrógeno; R_2 se elige entre hidrógeno, alcanoilo $C_1 - C_6$, alcanoilo $C_1 - C_6$ halo-sustituído y



10 en donde Y se elige entre hidrógeno, 3,4-dicloro, cloro, metilo, metoxi y nitro; cuando R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el nitrógeno asociado, representan una mitad elegida entre imidas cíclicas consistentes en succinimido, maleimido, ftalimido y 1,2,3,6-tetrahidroftalimido; y las mezclas racémicas y los isómeros ópticos de los mismos.

15 Se hace reaccionar un equivalente molar de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina con 1 a 1,5 equivalentes molares del anhídrido o haluro de ácido adecuado (preferiblemente el cloruro de ácido) en presencia de un disolvente anhidro, inerte a los reactantes, elegido entre hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos clorados tal como cloruro de metileno, cloroformo

20

mo; éteres tal como tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter y similares; o mezclas de los mismos; a una temperatura entre 0 y 100°C aproximadamente, con preferencia entre 20 y 50°C, durante un periodo de tiempo de 1 a 24 horas. Cuando se utilizan los haluros de ácido se pueden emplear con ventaja en la reacción anterior aceptores de ácido tales como trimetilamina o trietilamina, piridina y similares o carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato sódico o potásico.

10 Los nuevos compuestos de 4,5,6,7-tetrahydro-7-oxo(oxi)benzo[b]tiofen-4-amina de fórmulas Ia y Ib, obtenidos por los procedimientos anteriormente descritos, son mezclas racémicas.

15 Si se desean los isómeros ópticamente activos de dichos compuestos, la mezcla racémica de 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-4-amina (V) se trata inicialmente con ácido (R)-(+)-N-benzoilglutámico para proporcionar una sal con la (+)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-4-amina. No es necesario emplear más de 1 mol del ácido de resolución por cada 20 2 moles de la amina racémica, ya que el resto del ácido necesario se puede sustituir por un ácido más barato, preferiblemente ácido acético. La sal resuelta, (R)-N-benzoilglutamato de (+)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-4-amonio, se trata entonces con álcali para liberar la (+)-amina, la 25 cual se aísla entonces por medios convencionales y se convierte al derivado (-)-N-acetilo de estructura (VI) por tratamiento con anhídrido acético. Correspondientemente, la restan

te (-)-amina se resuelve con ácido (S)-(-)-N-benzoilglutámico y se convierte a la (+)-acetamida de estructura (VI). Las reacciones antes mencionadas se efectúan entonces para obtener los ceto-isocianatos ópticamente activos.

5 Los compuestos de esta invención son útiles como agentes promotores del crecimiento para animales, tales como aves de corral, animales portadores de pelo apreciado y animales de granja, y su empleo para esta finalidad tiene la ventaja adicional de mejorar la conversión alimenticia para dichos animales. El término "conversión alimenticia" significa la relación de unidad de peso de alimentación por unidad de peso de ganancia y el término "mejora en la conversión alimenticia" significa la ganancia de peso incrementada a partir de una unidad determinada de alimento consumido.

10

15

 Una cantidad promotora del crecimiento de una 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo(oxi)benzo[b]tiofen-4-amina de fórmula (I) o un isómero ópticamente activo de la misma, se administra a un animal anfitrión en o con el alimento del animal. Dicho compuesto se puede administrar también como un implanto subcutáneo bajo la piel de dicho animal o como una inyección parenteral. Cuando se administra en la alimentación de los animales, normalmente una cantidad de 0,0001 a 0,08 % en peso aproximadamente y con preferencia de 0,001 a 0,04 % en peso de la amina de fórmula (I), resulta eficaz para incrementar la velocidad de crecimiento

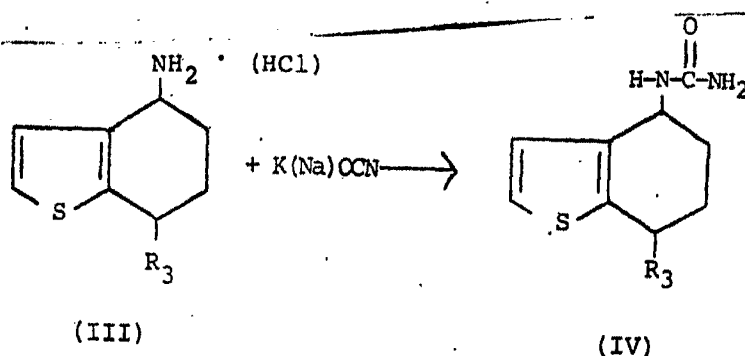
20

25

y mejorar la conversión alimenticia. Cuando se administra como una inyección parenteral o como un implante subcutáneo, normalmente en cantidades que suministrarán de 0,0005 a 0,2 mg aproximadamente, con preferencia de 0,001 a 0,10 mg por kg de peso corporal por día, de compuesto activo, se producirá la mejora deseada en la ganancia de peso y se realizará la conversión alimenticia.

La preparación de compuestos de urea, reguladores del crecimiento animal y herbicidas, a partir de los correspondientes compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo(oxi)benzo[b]tiofen-4-amina de la presente invención, se puede efectuar por diversas vías alternativas, tal y como se indica en los siguientes párrafos.

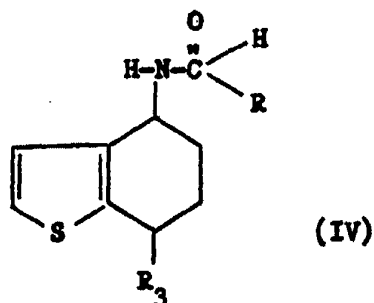
Una amina de fórmula (I), excepto cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, se hidroliza en ácido mineral diluido y la 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo(oxi)benzo[b]tiofen-4-amina de fórmula (III) resultante se hace reaccionar con una cantidad equimolar o en exceso (5 a 50 %) de cianato sódico o potásico, a una temperatura del orden de 0 a 100°C, con preferencia de 0 a 70°C, en presencia de un disolvente elegido entre agua, alcoholes C_1-C_3 , tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter, acetona, metiletilcetona o similares, o mezclas de los mismos, a un pH de 5 a 7 y preferiblemente a un pH de 6. La reacción anterior se puede ilustrar gráficamente del siguiente modo:



en donde R_3 representa oxo o hidroxilo. Los compuestos de fórmula IV obtenidos son las mezclas racémicas y los isómeros cis y trans de los mismos, en donde R_3 es hidroxilo.

5 Para obtener una urea sustituida de fórmula IV, se hace reaccionar una amina de fórmula (III) con un isocianato de fórmula $R-NCO$ bajo condiciones similares a las descritas anteriormente para producir una urea de fórmula IV de la estructura

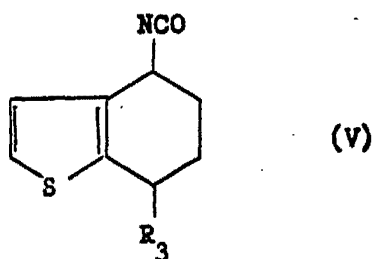
10



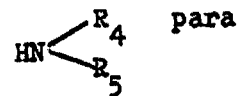
15

en donde R_3 se define como anteriormente y R representa un sustituyente tal como alquilo, alcoxi, bencilo, fenilo, fenilo sustituido y similares, elegidos para realzar la actividad biológica y/o para impartir propiedades físicas adecu das a dicha urea.

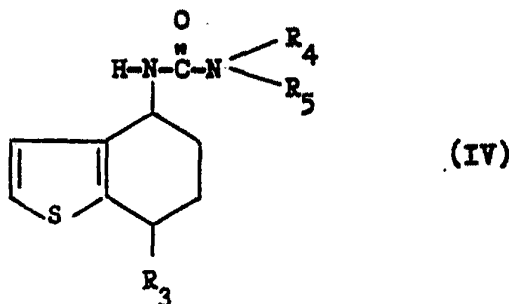
La amina de fórmula (III), en donde R_3 es oxo, se puede hacer reaccionar con fosgeno, preferiblemente bajo condiciones anhidras, bajo un manto de gas inerte tal como nitrógeno. La reacción se efectúa inicialmente a una temperatura entre 0 y 40°C aproximadamente, con preferencia 10 a 20°C, y se calienta entonces a una temperatura entre 50 y 100°C aproximadamente, con preferencia entre 60 y 80°C, para producir el isocianato de fórmula (V):



10 en la que R_3 es oxo. Esta reacción se efectúa normalmente en presencia de un disolvente orgánico tal como benceno, tolueno o xileno. El isocianato de fórmula (V) así obtenido se hace reaccionar entonces con una cantidad equimolar o en exceso (5 a 50 %) de una amina de fórmula



15 dar una urea de fórmula IV de fórmula:



en la que R_3 se define como anteriormente; R_4 y R_5 representan sustituyentes tales como alquilo, alcoxi, bencilo, grupos arilo y similares, elegidos para realizar favorablemente la actividad biológica y/o propiedades físicas de dicha urea.

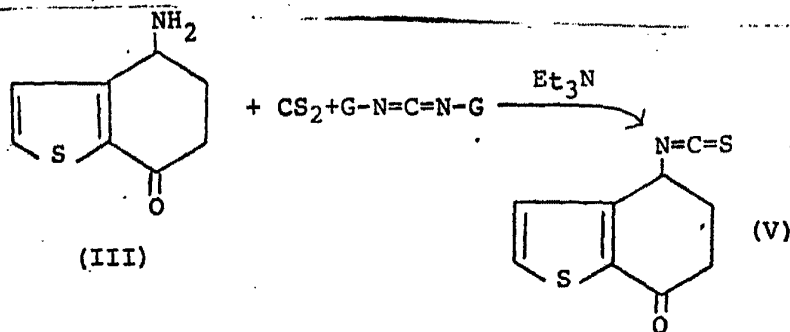
5 Para la preparación de compuestos de fórmula IV, en donde R_3 es hidroxilo, los correspondientes compuestos oxo se reducen convenientemente con borohidruro sódico en alcoholes $C_1 - C_3$.

10 Igualmente, se puede hacer reaccionar una amina de fórmula (III) en donde R_3 es oxo, con cantidades equimolares de disulfuro de carbono, trietilamina y una carbodiimida representada por la fórmula:



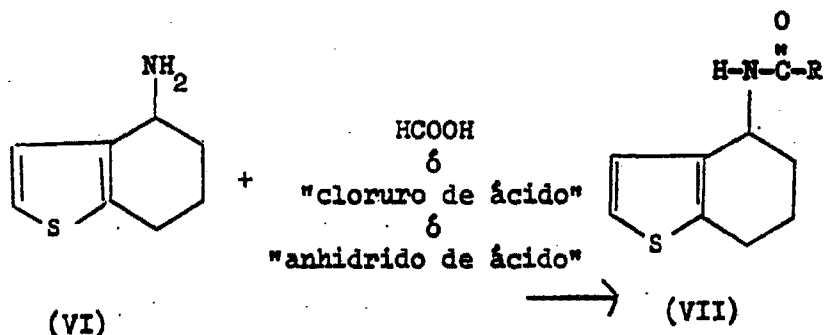
15 en la que G es ciclohexilo, cicloheptilo, alquilo $C_4 - C_6$ y similares, para producir el correspondiente tiofeno de fórmula (V). Esta reacción se efectúa generalmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo o un éter tal como éter dietílico, a una temperatura entre -10 y +80°C y preferiblemente entre -10 y +50°C aproximadamente. La reacción anterior se puede ilustrar graficamente del siguiente modo:

20



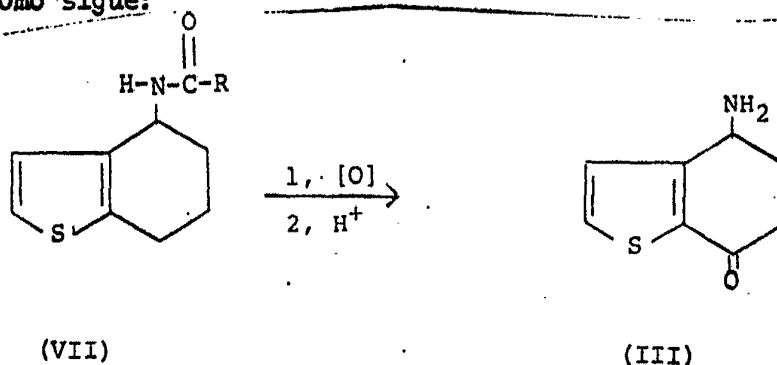
en donde G es ciclohexilo, ciclopéntilo o alquilo $C_4 - C_6$.

La amina de fórmula (III), que es común a los procedimientos antes descritos, se puede preparar convenientemente mediante la siguiente secuencia de reacción: la 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina de fórmula (V) se formula o acila con un anhídrido o cloruro de ácido $C_2 - C_4$ para obtener la correspondiente amida de fórmula VIII, tal y como se muestra a continuación:



10 en donde R es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_3$. La amida de fórmula VII resultante se reacciona entonces con 2 a 8 equivalentes molares, preferiblemente 2 a 5 equivalentes molares, de un agente oxidante elegido entre nitrato cérico amónico, sulfato cérico, anhídrido crómico, bicromato sódico o potásico, a
15 una temperatura entre 0 y 100°C aproximadamente, con preferencia entre 20 y 60°C, en un disolvente elegido entre soluciones acuosas de ácido acético, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, que puede contener ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido perclórico
20 o anhídrido crómico-anhídrido acético, seguido por hidrólisis.

El esquema de reacción anterior se puede ilustrar gráficamente como sigue:



en donde R es hidrógeno o alquilo C₁ - C₃.

5 Los compuestos de urea de fórmula IV, promotores del crecimiento animal, así obtenidos, son las mezclas racémicas de los isómeros cis y trans cuando R₃ es hidroxilo; a menos, naturalmente, que la secuencia de reacción que conduce a dichas ureas se inicie con las aminas de fórmula (III) resueltas (d. ó l).

10

En la práctica, los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo(oxi)-benzo[b]tieno-4-ilurea de fórmula IV se administran a un animal anfitrión oral o parenteralmente como anteriormente se ha descrito.

15 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparación de N-formil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tieno-4-amina.

En 725 ml de ácido acético acuoso al 50 %, se agitan 39 g de N-formil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-4-amina mientras se añaden, en un periodo de 15 minutos, a unos 25°C, 473 g de nitrato cérico-amónico. Después de 15 minutos de agitación adicional, se añade cloruro sódico y la mezcla se extrae 3 veces con diclorometano (500, 500 y 250 ml). El extracto combinado se lava con salmuera y a continuación con agua. El agua se extrae con 100 ml de diclorometano y se combina con la solución principal de diclorometano. La evaporación del diclorometano in vacuo proporciona una goma viscosa que se tritura con 100 ml de éter, para proporcionar 28,4 g del compuesto del título, p.f. 96 - 106°C.

EJEMPLO 2

15 Preparación de N-formil-4,5,6,7-tetrahydro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina

Una suspensión de 22,4 g de sulfato cérico en ácido acético acuoso al 50 %, se agita durante la noche a temperatura ambiente y se añaden 2 g de N-formil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-4-amina. Después de 6 horas, la mezcla se filtra y la torta del filtro se lava con ácido acético acuoso al 50 %. Se sigue entonces el procedimiento de elaboración del ejemplo 1 con el filtrado, para dar 1,1 g del compuesto del título, p.f. 102 - 114°C.

EJEMPLO 3

25 Preparación de N-formil-4,5,6,7-tetrahydro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina

En 6 ml de anhídrido acético, se agita 1 g de N-formil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina y se añaden, a 15-28°C, en un periodo de 45 minutos, 1,52 g de trióxido de cromo en 6,8 ml de anhídrido acético. Después de 2 horas, la mezcla se vierte en hielo-agua y después de pasar la noche la mezcla acuosa se satura con cloruro sódico y se extracta 2 x 100 ml de diclorometano. El extracto combinado se lava con salmuera y se evapora hasta sequedad para proporcionar 0,84 g de un aceite marrón. La trituración del aceite con éter proporciona 0,5 g del compuesto del título, p.f. 109 a 112°C.

La oxidación de la N-formil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina con ácido crómico/ácido acético, nitrato cérico-amónico/permanganato potásico/ácido acético acuoso, peroxidisulfato potásico/nitrato de plata/ácido acético acuoso, cromato de t-butilo/tetracloruro de carbono, trióxido de cromo/piridina/diclorometano, dicromato sódico/anhídrido acético/ácido acético, dicromato sódico/ácido acético, trióxido de cromo/ácido acético acuoso y trióxido de cromo/anhídrido acético/ácido acético, respectivamente, proporciona también el compuesto del título.

EJEMPLO 4

Preparación de N-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina

Se agita una solución de 2,15 g de N-acetil-4,5,

6,7-tetrahidrobenzo**/b/**tiofen-4-amina en 12 ml de ácido acético y se añaden, en 15 minutos, a 10-15°C, 3,04 g de trióxido de cromo en 13,6 ml de anhídrido acético. Después de 1 hora a 20°C, se añaden 20 ml de agua y la mezcla se
5 deja reposar durante la noche. Se añaden 50 ml más de agua, la mezcla se satura con cloruro sódico y se extrae con triclorometano (100, 150 y 50 ml). El extracto combinado se lava con salmuera y luego con agua. El agua de lavado se
10 extrae con triclorometano y el extracto se combina con el extracto principal de triclorometano. La evaporación del extracto proporciona un residuo verde-amarillo, que después de la trituración con éter proporciona 1,32 g del compuesto del título, p.f. 160-164°C.

EJEMPLO 5

15 Preparación de N-tricloroacetil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo-benzo**/b/**tiofen-4-amina

En 2 equivalentes de anhídrido tricloroacético, se añade un equivalente de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo**/b/**tiofen-4-amina para proporcionar la amida, la cual se recoge
20 y se seca. La N-tricloroacetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo**/b/**tiofen-4-amina funde a 80 - 86°C. Este material se oxida luego en la forma descrita en el ejemplo 1, para proporcionar el producto del título, p.f. 167 - 171°C.

EJEMPLO 6

25 Preparación de N-cloroacetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo**/b/**tio-

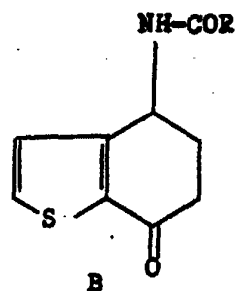
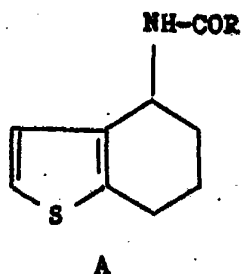
fen-4-amina

Una mezcla de 7,59 g de hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-4-amina se agita en 60 ml de tetrahidrofurano seco y se añaden 10,1 g de trietilamina en 20 ml de tetrahidrofurano seco. Después de agitar bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos, se añaden gota a gota 3,5 ml ó 5,25 g de cloruro de cloroacetilo en 30 ml de tetrahidrofurano seco, mientras la temperatura se mantiene entre 30-40°C. Después de 1 hora de agitación, la mezcla se filtra, la torta del filtro se lava con tetrahidrofurano y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se tritura entonces con agua y se recoge el compuesto del título, p.f. 115-119°C, y se lava con agua y hexano.

EJEMPLOS 7 a 27

Los siguientes compuestos, ejemplificados por la estructura B, se preparan siguiendo el método del ejemplo 1. Los correspondientes materiales de partida, ejemplificados por la estructura A, se preparan por los métodos del ejemplo 5 ó ejemplo 6.

20



| | <u>Ejemplo</u> | <u>R</u> |
|----|----------------|---------------------------------------|
| | 7 | CCl_3 |
| | 8 | CH_2Cl |
| | 9 | CHCl_2 |
| 5 | 10 | CF_3 |
| | 11 | CH_2CH_3 |
| | 12 | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| | 13 | $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| | 14 | $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ |
| 10 | 15 | $-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| | 16 | 4-clorofenilo |
| | 17 | 2-clorofenilo |
| | 18 | 3-clorofenilo |
| | 19 | 4-nitrofenilo |
| 15 | 20 | 3-nitrofenilo |
| | 21 | 2-nitrofenilo |
| | 22 | 4-metoxifenilo |
| | 23 | 2-metoxilfenilo |
| | 24 | 4-metoxilfenilo |
| 20 | 25 | 2-metilfenilo |
| | 26 | 3-metilfenilo |
| | 27 | 4-metilfenilo |
| | 28 | 3,4-diclorofenilo |

EJEMPLO 29

25 Preparación de N-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/5/tien-4-il)ftalimida

En 50 ml de tolueno, se calientan a reflujo para separar azeotropicamente agua, 5 g de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-ilamina, 4,84 g de anhídrido ftálico y 0,5 ml de trietilamina. Después de completarse la destilación del agua, la mezcla se enfría, los cristales se recogen y se lavan con éter para proporcionar N-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tien-4-il)ftalimida, p.f. 166°C a 167,5°C. La oxidación de este compuesto por el método del ejemplo 1 proporciona el compuesto del título, p.f. 163-166°C.

10 La hidrólisis ácida con ácido clorhídrico/etanol de esta imida proporciona el hidrocloreuro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina.

15 Similarmente, el empleo de anhídrido maléico, anhídrido cis-1,2,3,6-tetrahidroftálico y anhídrido succínico en lugar de anhídrido ftálico, proporciona N-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tien-4-il)maleimida, -cis-1,2,3,6-tetrahidroftalimida y -succinimida, respectivamente.

EJEMPLO 30

20 Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina y su sal hidrocloreuro

25 Una muestra de 2 g de N-formil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina se calienta a reflujo con 10 ml de etanol al 95 % y 10 ml de ácido clorhídrico 2N durante 5 horas. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se tritura con acetona para proporcionar el compues-

to del título, p.f. 224-225°C (descomposición). La sustitución del ácido clorhídrico por ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, proporciona las correspondientes sales de amina. La neutralización de la sal hidrocioruro con hidróxido sódico acuoso al 10 % y extracción de la mezcla acuosa con dicloruro de etileno, seguido por evaporación del dicloruro de etileno, proporciona 7-oxobenzof/b7tiofen-4-amina.

Del mismo modo, la hidrólisis ácida de compuestos de estructura B (ejemplos 4 a 28), proporciona también al hidrocioruro de amina del título mientras que la hidrólisis alcalina (un equivalente de hidróxido potásico/etanol en atmósfera de nitrógeno) de las mismas cetoamidas, proporciona la amina del título.

EJEMPLO 31

15 Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b7tien-4-ilurea

Una solución acuosa de hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b7tiofen-4-amina (1,01 g/5 ml de agua) se trata con 0,81 g de cianato potásico en 2 ml de agua a pH 6-7, para proporcionar el compuesto del título, el cual se recoge y se lava con agua para proporcionar 0,93 g, p.f. 241-242°C (descomposición).

EJEMPLO 32

20 Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b7tien-4-ilurea

25 Una muestra de 18,95 g de N-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b7tiofen-4-amina se calienta a reflujo

con ácido clorhídrico 6N durante 4 horas. La mezcla se enfría, se filtra a través de lana de vidrio para separar alquitranes y estos últimos se lavan dos veces con 75 ml de agua. Los lavados y filtrado combinados se lavan con diclorometano y se evaporan entonces hasta sequedad in vacuo. El residuo se disuelve en 75 ml de agua y se añade rápidamente una solución de 12,5 g de cianato potásico en 35 ml de agua. Después de agitar durante la noche, el producto se recoge por filtración y se lava con agua tras lo cual se lava con metanol. Esto proporciona 7,7 g del compuesto del título, p.f. 231-234°C (descomposición).

EJEMPLO 33

1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b/tien-4-il)urea

En 50 ml de diclorometano, se agitan 8,1 g de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b/tiofen-4-amina bajo una atmósfera de nitrógeno y se añaden gota a gota, a una temperatura por debajo de 30°C, 2,9 g de cianato de metilo en 50 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 hora, el compuesto del título se recoge, p.f. 212-215°C.

20

EJEMPLO 34

Preparación de (-) N-formil-4,5,6,7-tetrahidrobenzof/b/tiofen-4-amina

En 275 ml de tolueno, se agitan 52,45 g de (+) 4,5,6,7-tetrahidrobenzof/b/tiofen-4-amina bajo una atmósfera de nitrógeno y se añaden 40 ml de ácido fórmico al 97 %

25

en 15 minutos, a unos 35°C. La mezcla se calienta entonces a reflujo y el agua se separa por destilación azeotrópica. Una vez que ya no destila agua, la mezcla se enfría y el compuesto del título blanco se recoge y se lava con tolueno.

5 El compuesto del título funde a 132,5-134°C, con $[\alpha]_D^{24} = -119,7^\circ\text{C}$, $C = 4,01$ en ácido acético.

Similarmente, se prepara (-)-N-acetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina utilizando anhídrido acético en lugar de ácido fórmico.

10

EJEMPLO 35

Preparación de (-)-N-formil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina

15

La oxidación con nitrato cérico-amónico de (-)-N-formil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina por el método del ejemplo 1, proporciona al compuesto del título, p.f. 130-136°C, $[\alpha]_D^{24} = 144,4^\circ\text{C}$, $C=0,514$ en ácido acético.

Similarmente, se oxida (-)-N-acetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina para proporcionar (-)-N-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina.

20

EJEMPLO 36

Preparación de (-) 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tien-il-urea

25

Se hidroliza una cantidad adecuada de (-) N-formil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tiofen-4-amina por el método del ejemplo 30 y se convierte al compuesto del título

tulo por el método del ejemplo 31. El producto funde a 247 - 249,5°C (descomposición), con $[\alpha]_D^{24} = -97,2^\circ\text{C}$, $C = 0,141$ en metanol.

EJEMPLO 37

5 Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-7-hidroxi-benzo[b]tien-4-ilacetamida

Se disuelven 27 g (0,129 moles) de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tien-4-ilacetamida en 270 ml de etanol absoluto y se trata con 4,9 g (0,129 moles) de boro-
10 hidruro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, se añaden 250 ml de agua y se continúa la agitación durante 2 horas. La masa del etanol se evapora y el sólido precipitado se filtra, se lava dos veces con agua
15 (en total 50 ml) y se seca al aire para proporcionar el compuesto del título (13,73 g, rendimiento 50,4 %) como un sólido de color blanco mate, p.f. 175-179°C (descomposición).

Se obtiene una muestra analítica por recristalización en acetona/hexano, que funde a 170-178°C (descomposición). Los licores madre, tras el reposo, suministran una
20 segunda cosecha del compuesto del título (10,83 g, rendimiento 39,7 %), p.f. 102-145°C (descomposición).

EJEMPLO 38

Preparación de isotiocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[b]tien-4-ilo

Una solución de 1,68 g de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof**/b**/tiofen-4-amina en 25 ml de acetato de etilo, se agita bajo una atmósfera de nitrógeno y se añaden 1,37 ml de trietilamina. La solución se enfría en un baño de hielo durante 15 minutos y se añaden 0,66 ml de disulfuro de carbono. Se forma un sólido blanco. Después de agitar durante 15 minutos a 5-10°C, se añade gota a gota una solución de 2,1 g de dicitclohexilcarbodiimida en 25 ml de acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita entonces durante la noche a temperatura ambiente y se filtra. La evaporación del filtrado hasta sequedad, in vacuo, proporciona al isotiocianato del título en bruto, con una absorbancia infrarroja en 2075 cm^{-1} .

EJEMPLO 39

15 Preparación de isocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof**/b**/tien-4-ilo y urea

La conversión de hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof**/b**/tiofen-4-amina a isocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof**/b**/tien-4-ilo se efectúa calentando una mezcla en tolueno del hidrocioruro de amina, a reflujo, mientras se introduce fosgeno. Una vez que la mezcla es menos turbia, la misma se enfría y se filtra. La evaporación del filtrado proporciona el isocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof**/b**/tien-4-ilo en bruto con una absorbancia infrarroja en 2.250 cm^{-1} .

La adición de una solución de amoníaco/metanol a este isocianato proporciona 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotien-4-ilurea.

EJEMPLO 40

5 Preparación de isocianuro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotien-4-ilo

Una muestra de 5 g de N-formil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo-benzotiofen-4-amina se disuelve en 250 ml de cloruro de metileno bajo una atmósfera de nitrógeno y se añaden 10 5,95 g de trietilamina. Se burbujea entonces fosgeno por la solución a 15°C y se presenta una reacción exotérmica. La temperatura de la mezcla de reacción sube desde 20 a 35°C y después de 45 minutos desciende a 30°C. Se interrumpe el flujo de fosgeno y se burbujea entonces nitrógeno por la 15 solución durante unos 20 minutos, seguido por gas amoníaco. Se forma un precipitado marrón durante la adición de amoníaco. Se detiene el flujo de gas amoníaco cuando la mezcla de reacción es alcalina. La mezcla se inunda entonces con nitrógeno y se filtra para separar el precipitado. El filtrado se evapora hasta sequedad in vacuo, el residuo se disuelve en 50 ml 20 de etanol, la solución se filtra y se evapora hasta sequedad in vacuo. El residuo se raspa para proporcionar un sólido de color marrón claro, el cual se lava con agua, se seca y se 25 recristaliza en hexano-acetona para proporcionar 2,1 g del isocianuro del título, p.f. 74-77°C.

EJEMPLO 41

Preparación de isocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotien-4-ilo

5 Una solución de 9,5 g de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotien-4-ilisocianuro en 4,63 g de dimetilsulfóxido seco, se agita bajo una atmósfera de nitrógeno mientras se añade, en pequeñas porciones, en 1 hora, 0,93 g de ácido p-toluenosulfónico anhidro. La mezcla se calienta por debajo de 50°C. Después de 1,25 horas, la mezcla de reacción se enfría y se añade éter (3 x 3 ml) y la solución etérea se decanta a continuación. La solución etérea contiene al isocianato del título, y se utiliza como tal.

10

EJEMPLO 42

15 Preparación de 1-metoxi-3-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotien-4-il)urea

20 La solución en éter en bruto de isocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotien-4-ilo, preparado en el ejemplo 41, se añade gota a gota a una mezcla de 9,02 g de hidrocloreuro de metoxiamina, 13,67 g de trietilamina y 50 ml de éter, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 36 horas a temperatura ambiente, se recoge el sólido de la mezcla de reacción y se lava con agua. El sólido insoluble en agua se recristaliza dos veces en acetona-hexano para proporcionar la urea del título, p.f. 185-188,5°C.

EJEMPLO 43

Preparación de isocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotiofen-4-ilo

Una mezcla de 0,5 g de hidrocloreuro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotiofen-4-amina, 0,31 g de diisopropil etilamina y 20 ml de benceno, se enfría en un baño de hielo a 0°C y se añaden 7,1 ml de una solución al 12,5 % de fosgeno en benceno. La mezcla se agita a 10-15°C durante 10 minutos y entonces a temperatura ambiente durante media hora, para proporcionar una solución del isocianato del título. El isocianato tiene una banda de absorción infrarroja en 2.225-2.250 cm^{-1} . La mezcla se filtra y el filtrado puede utilizarse como tal para la preparación de ureas.

EJEMPLO 44

Preparación de N-formil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotiofen-4-amina

Se agita una solución de 60 g de N-formil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-4-amina en 1.112 ml de ácido acético acuoso al 50 % y se añaden, en 20-25 minutos, a 25-30°C, 727 g de nitrato cérico-amónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, se satura con cloruro sódico y se extracta con cloruro de metileno (2 x 770 ml y 1 x 400 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se lavan con 380 ml de salmuera y a continuación con 155 ml de agua. El agua de lavado se extracta con 155 ml de cloruro

de metileno y este extracto se combina con el extracto principal de cloruro de metileno. El cloruro de metileno se evapora y el residuo se tritura con 250 ml de éter, se recoge y se lava con éter para proporcionar la formamida del título, p.f. 104-110°C.

EJEMPLO 45

Preparación de hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzob/tiofen-4-amina

Se calienta a reflujo, durante 2,5 horas, con agitación, una mezcla de 45,3 g de N-formil-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo-benzob/tiofen-4-amina, 450 ml de etanol al 95 % y ácido clorhídrico diluido (90 ml de ácido clorhídrico concentrado diluido con agua hasta 450 ml). La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se seca adicionalmente añadiendo etanol y separando el disolvente in vacuo. Este procedimiento proporciona 47,3 g de un sólido de color marrón oscuro el cual se agita entonces con 473 ml de hidróxido sódico acuoso al 10 % bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla alcalina se extrae con cloroformo (3 x 473 ml), los extractos combinados se secan con sulfato sódico anhidro y se decoloran entonces con carbón activado. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora hasta sequedad para proporcionar la amina del título de color marrón. La amina se convierte a la sal hidrocioruro añadiendo 20 ml de ácido clorhídrico concentrado en 250 ml de etanol al 95 %. La separación del etanol proporciona 41,4 g de hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzob/tiofen-4-amina, p.f. 225°C

a 227°C (desc.).

EJEMPLO 46

Preparación de 1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzob/[b]/tien-4-il)tiourea

5 Se agita una mezcla de 5 g de isotiocianato de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzob/[b]/tien-4-ilo y 100 ml de cloruro de metileno y se añade una solución saturada de metilamina en etanol (15 ml de etanol saturado con metilamina). La mezcla se agita durante 15 horas, tras lo cual se
10 calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se evapora hasta sequedad in vacuo. El residuo se tritura con agua, se recoge la tiourea del título y se seca.

Similarmente, sustituyendo la metilamina por isopropilamina y dimetilamina, se obtiene 1-isopropil- y
15 1,1-dimetil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzob/[b]/tien-4-il)tiourea, respectivamente.

EJEMPLO 47

Ensayos de regulación del crecimiento de ratones

Se adquieren ratones hembra CFI procedentes de
20 la granja Carworth cuando tienen 6 semanas de edad. Dichos ratones se alojan en grupos de 10 en una jaula en habitaciones con aire acondicionado (22 a 24,5°C) con luces automáticamente controladas, que están 14 horas conectadas y 10 horas desconectadas. La dieta basal utilizada en estos es-
25 tudios es Purina Laboratory Chow (véase más abajo), la cual

es suministrada ad libitum. También se administra agua ad libitum.

5 Transcurridos 30 días desde su llegada, los ratones son pesados en grupos de 10 y asignados al azar a tratamientos distintos. En la siguiente tabla, se indica la concentración de los diferentes compuestos en la dieta.

10 Transcurridos 12 días, los ratones son pesados de nuevo y se termina el experimento. En cada ensayo, se incluye al menos tres jaulas (30 ratones) de controles sin tratar. Los datos del ensayo se proporcionan en las siguientes tablas 1 y 2 en donde los datos se registran como porcentaje de ganancia de peso con respecto a los controles. A continuación se ofrece una descripción de la dieta a la cual se añaden los compuestos promotores del crecimiento.

15

Dieta

Análisis garantizado

| | |
|------------------------------------|-------|
| Proteína en bruto no menos de..... | 23 % |
| Grasa en bruto no menos de | 4,5 % |
| Fibra en bruto no más de | 6 % |
| 20 Ceniza no más de | 9 % |

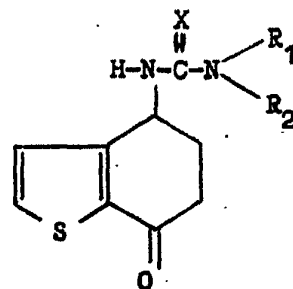
Ingredientes

Harina de carne y de huesos, leche desnatada seca, harina de germen de trigo, harina de pescado, harina de hígado animal, pulpa de remolacha seca, almidón extruído y molturado, sémola de avena molturada, harina de glicina, harina 25 de alfalfa deshidratada, molasas de caña, grasa animal pre-

servada con BHA, suplemento de vitamina B₁₂, pantotenato cálcico, cloruro de colina, ácido fólico, suplemento de riboflabina, levadura seca de cerveza, tiamina, niacina, suplemento de vitamina A, esteroI de plantas activado con D, suplemento de vitamina E, carbonato cálcico, fosfato dicálcico, sal yodada, citrato férrico-amónico, óxido de hierro, óxido de manganeso, carbonato de cobalto, óxido de cobre, óxido de zinc.

T A B L A I

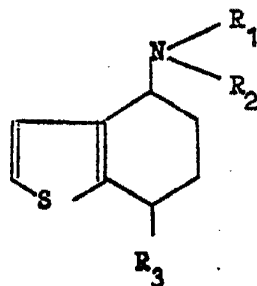
10 Eficacia de las 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo[*b*]tien-4-il-ureas como agentes promotores del crecimiento animal, registrada como porcentaje de ganancia de peso con respecto a los controles, utilizando ratones como animal de ensayo.

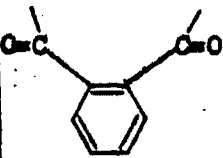


| 15 | Proporción ppm en dieta | Levo-rotativo | | | % ganancia peso con respecto a los controles |
|----|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------|--|
| | | X | R ₁ | R ₂ | |
| | 400 | O | H | H | 134 |
| | 200 | O | CH ₃ O- | H | 71 |
| 20 | 400 | S | CH ₃ | H | 62,6 |
| | 25 | O | H | H | 135 |

T A B L A II

Eficacia de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxo(oxi)benzo[b]tiofen-4-aminas como agentes promotores del crecimiento animal, registrada como porcentaje de ganancia de peso con respecto a controles, utilizando ratones como animal de ensayo.



| Propor- ción ppm en dieta | R ₁ | R ₂ | R ₃ | % de ganancia peso con res- pecto a los controles |
|---------------------------------|---|--------------------|----------------|--|
| 400 | H | CH ₃ CO | oxo | 38,5 |
| 400 | H | CH ₃ CO | hidroxilo | 18,5 |
| 400 |  | | oxo | 9,5 |

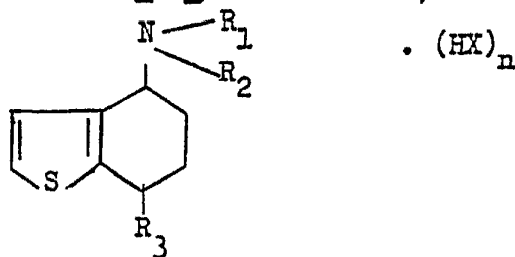
10

Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacer
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
ren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 447,788, presentada el 11 de Mayo de 1.976 divisional y con prioridad de la patente española No.434.095, concedida el 24 de enero de 1.977, por: PROCEDIMIENTO PARA

PREPARAR CICLOALCANOS $\left[\begin{array}{c} \text{b} \\ \text{b} \end{array} \right]$ TIENILUREAS, de fórmula:



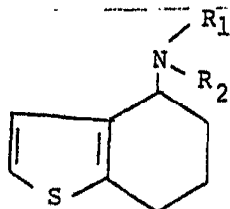
en la que R₁ representa hidrógeno; R₂ es hidrógeno, alcancilo C₁-C₆, alcancilo C₁-C₆ halo-sustituido o

10 en donde Y es hidrógeno, 3,4-dicloro, cloro,

y metilo, metoxi o nitro; cuando R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el nitrógeno asociado, representan imidas cíclicas consistentes en succinimida, maleimida, ftalimida o 1,2,3,6-tetrahidroftalimida; R₃ es oxo o hidroxilo; X es

15 cloro, bromo y yodo; n es 0, excepto cuando R₁ y R₂ son ambos hidrógeno; sus mezclas racémicas, isómeros cis y trans, cuando R₃ es hidroxilo y sus isómeros ópticos, con la condición de que ambos R₁ y R₂ no pueden ser hidrógeno y R₂, cuando es alcancilo, solo puede contener de 2

20 a 6 átomos de carbono cuando R₃ es oxo; caracterizados porque comprende oxidar un equivalente molar de un compuesto de fórmula:



en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con 2 a 8 equivalentes molares aproximadamente de un agente oxidante elegido entre nitrato cérico-amónico, sulfato cérico, óxido de plata, anhídrido crómico y dicromato sódico, en presencia
5 de una solución acuosa de un disolvente elegido entre ácido acético, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicoldimetiléter, en donde dichas soluciones pueden contener ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico o anhídrido crómico en anhídrido acético, a una temperatura de 0 a 100°C aproximadamente, durante un periodo de
10 tiempo suficiente para que tenga lugar un grado sustancial de oxidación.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se emplean de 2 a 5 equivalentes molares de
15 un agente oxidante, a una temperatura de 20 a 40°C.

3.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 447.788 presentada el 11 de Mayo de 1.976 divisional y con prioridad de la patente española No. 434.095, concedida el 24 de enero de 1.977, por: PROCE
20 DIMIENTO PARA PREPARAR CICLOALCANOL [b] TIENILUREAS, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 ENE. 1978

AMERICAN CYANAMID COMPANY

1.11.1978
por el suscrito

