

20 JUL. 1978

10 ES	11 NUMERO	12
	457528	10 A 1
	13	
	14	
	15	
	16	
	17	
	18	
	19	
	20	
	21	
	22	
	23	
	24	
	25	
	26	
	27	
	28	
	29	
	30	
	31	
	32	
	33	
	34	
	35	
	36	
	37	
	38	
	39	
	40	
	41	
	42	
	43	
	44	
	45	
	46	
	47	
	48	
	49	
	50	
	51	
	52	
	53	
	54	
	55	
	56	
	57	
	58	
	59	
	60	
	61	
	62	
	63	
	64	
	65	
	66	
	67	
	68	
	69	
	70	
	71	
	72	
	73	
	74	
	75	
	76	
	77	
	78	
	79	
	80	
	81	
	82	
	83	
	84	
	85	
	86	
	87	
	88	
	89	
	90	
	91	
	92	
	93	
	94	
	95	
	96	
	97	
	98	
	99	
	100	



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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	4538/76	- 9 de Abril de 1.976	Suiza.-
	15994/76	- 20 de diciembre de 1976	Suiza.-

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la obtención de compuestos oxotio.-

71 SOLICITANTE (S)
Ciba-Geigy A.G.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.-

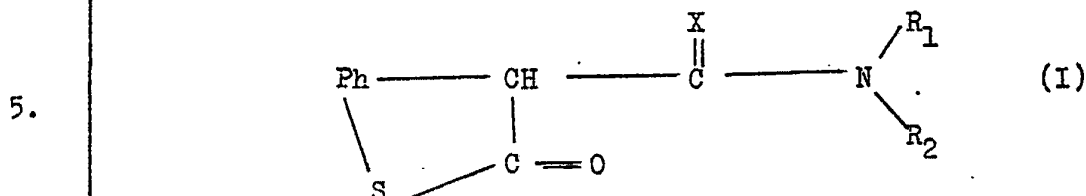
72 INVENTOR (ES)
Dr. Raymond Bernasconi, Dr. Pier Giorgio Ferrini, Dr. Richard Göschke. Dr. Jacques Gosteli.-

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. José Miguel Gomez- Acebo y Pombo

20 JUL. 1978

La invención se refiere a compuestos oxotio, especialmente a compuestos de 2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno de fórmula:



10. donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, X significa oxígeno o azufre, R₁ representa un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono y R₂ significa hidrógeno, o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, y a sus sales, así como a procedimientos para su obtención, así como también a los preparados farmacéuticos, que contienen compuestos de fórmula I o sales de los mismos, y al empleo de tales compuestos.

15. Los compuestos 2-oxo-2,3-dihidroxi-benzo[b]tiofeno de arriba se pueden presentar también en forma tautómera, es decir, como compuestos 2-hidroxi-benzo[b]tiofeno.

20. En relación con la presente descripción contienen los restos y compuestos orgánicos denominados como "inferiores", hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

25. Un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono es, por ejemplo, un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, por ejemplo, un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, o especialmente un resto hidrocarburo de carácter aromático, es decir, un resto aromático o heteroaromático, en caso dado sustituido, enlazado a través de un átomo de carbono.

30. Un resto hidrocarburo alifático es especialmente alquilo inferior, además, alqueno inferior o alquino inferior, un resto hidrocarburo cicloalifático, por ejemplo ciclo-

5. alquilo o cicloalquenilo, preferentemente con hasta 8 miembros de anillo, y un resto hidrocarburo cicloalifático-alifático, por ejemplo, cicloalquil-alquilo inferior, preferentemente con hasta 8 miembros de anillo en la parte cicloalifática, mientras un resto hidrocarburo aralifático es especialmente arilalquilo inferior monocíclico, es decir, fenilalquilo inferior. Un resto hidrocarburo aromático es, en primer lugar, arilo monocíclico, es decir, fenilo.

10. Un resto heteroaromático es especialmente un resto heteroaromático monocíclico con 5 ó 6 miembros de anillo, donde como mínimo un miembro de anillo es un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre.

15. Sustituyentes de los restos orgánicos arriba mencionados, especialmente de un resto aromático o heteroaromático R_1 , así como también del resto 1,2-fenileno Ph son, entre otros, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluórmétilo o nitro, pudiendo dos átomos de carbono adyacentes, especialmente de un resto heteroaromático, estar sustituido también por 1,3-butadien-
20. 1,4-ileno, en caso dado sustituido, por ejemplo, tal como un resto aromático, es decir, bajo condensación de un resto aromático y bajo formación de un resto bicíclico, especialmente de un resto benzoheteroaromático.

25. Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o terc.butilo, mientras alqueno inferior es, por ejemplo, alilo o metililo, y alquini-
lo inferior es, por ejemplo, propargilo.

30. Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y cicloalquenilo es,
por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo

llevando en cualquier posición adecuada el enlace doble, mientras cicloalquilalquilo inferior es, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o 2-ciclohexiletilo.

5. Fenilalquilo inferior es, por ejemplo, bencilo o 1-ó 2-feniletilo.

10. Un resto heteroaromático con un heteroátomo es, entre otros, monoaza-, monooxa- o monotio-arilo monocíclico, por ejemplo, piridilo, tal como 2-, 3- ó 4-piridilo, furilo, tal como 2-furilo, tienilo, tal como 2-tienilo. Un resto correspondiente con 2 heteroátomos, entre otros, diazaarilo monocíclico de 6 miembros, por ejemplo, piridazinilo, tal como 3- ó 4-piridazinilo, pirimidinilo, tal como 2- ó 4-pirimidinilo, o pirazinilo, tal como 2-pirazinilo, o oxaarilo, 15. tiarilo oxazaarilo o tiazarilo monocíclico de 5 miembros, tal como furilo, por ejemplo 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo, oxazolilo, por ejemplo, 2-oxazolilo, isoxazolilo, por ejemplo, 3-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo o isotiazolilo, por ejemplo, 2-isotiazolilo. Correspondientes restos heteroaromáticos, donde 2 átomos de carbono de anillo adyacentes están sustituidos por 1,3-butandien- 20. 1,4-ileno, es decir, restos benzoheteroaromáticos, son, entre otros, benzoazaarilo bicíclico, por ejemplo, quinolinilo, tal como 4-quinolinilo, o isoquinolinilo, o benzooxaarilo bicíclico o benzotiazaarilo, por ejemplo, benzoxazolilo, 25. por ejemplo, 2-benzoxazolilo, o benzotiazolilo, por ejemplo, 2-benzotiazolilo.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi o isobutilo.

30. Halógeno es, en primer lugar, halógeno con un nú-

mero atómico hasta 39, es decir, flúor, cloro o bromo.

5. Las sales de los compuestos de fórmula I son, en primer lugar, las sales farmacéuticamente utilizables con bases, ante todo las sales metálicas o amónicas. Las sales metálicas son aquí, ante todo, las sales metálicas derivadas de los metales de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb del sistema de elementos periódicos, tales como las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc o cobre. Las sales amónicas son, ante todo, 10. las sales con bases orgánicas secundarias o terciarias, por ejemplo, con morfina, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, dimetil- o bien dietilamina o trietilamina, en segundo lugar, sin embargo, también las sales con amoníaco. La formación de sal con los compuestos de fórmula I se efectúa aquí probablemente de la forma 2-hidroxi-benzo[b]tiofeno tautómera. 15.

Los nuevos compuestos presentan valiosas propiedades farmacológicas. En primer plano del espectro de eficacia están los efectos analgéticos periféricos, que se pueden demostrar tanto en el ratón en el ensayo con fenil-p-benzoquinona según 20. Writhing, como también en la rata en el ensayo con ácido acético según Writhing, análogo al método descrito por Krupp et al. Schweiz. med. Wsch., tomo 105, página 646 (1975), en dosis desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/kg p.o. Adicionalmente muestran efectos antiinflamatorios, que se pueden demostrar, por ejemplo, en el ensayo de edema de caolina 25. en la rata, análogo al método descrito por Menassé y Krupp, Med. Wschr. tomo 105, página 646 (1975) en dosis de unos 3 mg/kg hasta unos 100 mg/kg p.o. Además, muestran efectos uricosuricos, que se pueden demostrar, por ejemplo, en el ensayo 30. de segregación de rojo de fenol análogo al método descrito

por Swingle et al., Arch. int. Pharmacodyn., tomo 189, página 129 (1971), en dosis de unos 100 mg/kg p.o. Los compuestos se emplean, por lo tanto, como antiflogísticos, por ejemplo, para el tratamiento de inflamaciones artríticas, o como analgéticos, por ejemplo para el tratamiento de estados dolorosos, así como uricosuricos, por ejemplo, para el tratamiento de la gota.

5.

Los nuevos compuestos muestran asimismo efectos anti-trombóticos, que se pueden demostrar en el conejo en la embolia del pulmón experimental análogo al método descrito por Silver et al., Science, tomo 183, página 1085 (1974), en dosis desde unos 3 mg/kg hasta unos 30 mg/kg p.o. Se pueden emplear, por lo tanto, también como trombolíticos.

10.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde Ph significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluórometilo y/o nitro, X significa oxígeno o, en segundo lugar, azufre, R₁ significa alquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquil-alquilo inferior, o un resto fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido en el fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluórometilo y/o nitro, o en primer lugar un resto fenilo, o un resto mono- o diazaarilo de 6 miembros, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluórometilo y/o nitro, en caso dado conteniendo benzo, o un resto oxa-, tia-, oxaaza- o tiaaza-arilo de 5 miembros, especialmente el correspondiente piridilo, quinolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo o isoxazolilo, y R₂ significa hidrógeno o alquilo

15.

20.

25.

30.

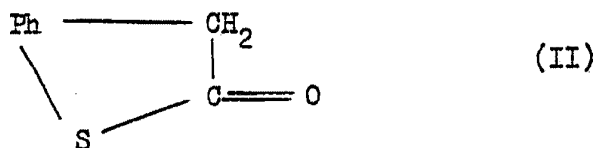
inferior.

5. La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde Ph significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxycarbonilo, carboxi, por ejemplo, metoxi, halógeno con el número atómico hasta 35, es decir, flúor, cloro o bromo, o trifluórometilo, X significa oxígeno, R₁ significa alquilo inferior, un resto fenilo o fenil-alquilo inferior en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxycarbonilo, carboxi, halógeno con el número atómico hasta 35, es decir, flúor, cloro o bromo, trifluórometilo y/o nitro, o piridilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, por ejemplo 2- o 4-piridilo, furilo, por ejemplo, 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo, oxazolilo, por ejemplo, 2-oxazolilo, isoxazolilo, por ejemplo, 3-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, o isotiazolilo, por ejemplo, 3-isotiazolilo, y R₂ significa hidrógeno o, en segundo lugar, alquilo inferior, por ejemplo, metilo.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde Ph significa 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, y/o halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo, flúor o cloro, encontrándose tales sustituyentes, en primer lugar, en la posición 5 y/o 5 del anillo 2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, X significa oxígeno, R₁ significa fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi y/o halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo,
- 30.

5. flúor o cloro, o piridilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, por ejemplo, 2- o 4-piridilo, oxazolilo, por ejemplo, 2-oxazolilo, isoxazolilo, por ejemplo, furilo, por ejemplo, 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo, 5-metil, 3-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo o isotiazolilo, por ejemplo, 3-isotiazolilo, y R_2 significa hidrógeno.

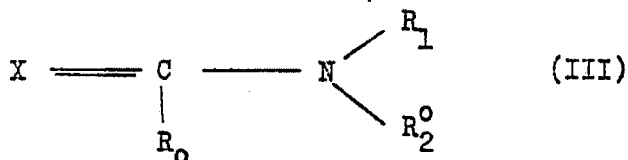
10. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se obtienen, por ejemplo, introduciendo en un compuesto de fórmula:



15. un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{X})-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ (Ia).

El producto de partida 2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno de fórmula II se puede presentar también en forma tautómera, es decir, como compuesto 2-hidroxi-benzo[b]tiofeno.

20. La introducción del grupo de fórmula Ia se puede efectuar directamente o por etapas. Así se puede introducir éste directamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III:



25.

donde R_0 significa un grupo hidroxí eterado o esterificado o un grupo amino, en caso dado sustituido, y R_2^0 tiene el significado de R_2 , o donde R_0 y R_2^0 , juntos, forman un enlace.

30.

Un grupo hidroxí eterado R_0 es, preferentemente,

- hidroxi eterado por un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, tal como alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, o halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo y, en primer lugar, por fenilo en caso dado sustituido, conteniendo
5. alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitro, y representa, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, o feniloxi, mientras un grupo hidroxi esterificado está preferentemente esterificado por un ácido mineral fuerte y significa,
10. en primer lugar, halógeno, especialmente cloro. Un grupo amino sustituido contiene uno o, preferentemente, dos restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, tal como alquilo inferior y/o fenilo en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado, como sustituyentes y representan, por ejemplo, alquilo inferior-amino, tal como metilamino o etilamino, dialquilo inferior-
15. amino, tal como dimetilamino o dietilamino, o fenilamino y, preferentemente difenilamino, pudiendo el resto fenilo estar en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo y/o nitro. Un grupo amino disustituido R_0 puede estar, sin embargo, también por el resto de fórmula $-N(R_1)(R_2)$.
- 20.

- La reacción de arriba se efectúa generalmente en presencia de un medio básico, tal como de un medio inorgánico u orgánico correspondiente. Como bases inorgánicas entran en consideración, en primer lugar, los agentes formadores de sal, especialmente de sal de metal alcalina, tales como los hidruros de metal alcalino o amidas de metal alcalino, así como los compuestos orgánicos de metal alcalino, tales como los correspondientes alcanolatos inferiores, además los correspondientes com-
- 25.
- 30.

se trata con una amina de fórmula $R_1 - HN - R_2$ (V).

- Los grupos hidroxí eterados o esterificados R_0^a y R_0^b tienen los significados indicados, por ejemplo, más arriba para el resto correspondiente R_0 y son, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, además, feniloxi, en caso dado sustituido, o halógeno, por ejemplo, cloro, Compuestos adecuados de fórmula IV son, por ejemplo, dialquilo inferior-carbonatos, por ejemplo, dietil- o difenilcarbonato, fosgeno o éster de alquilo inferior de ácido halógeno-fórmico, por ejemplo, cloroformiato de isobutilo, así como los correspondientes compuestos de azufre. La reacción del producto de partida de fórmula IIa con un compuesto de fórmula IV se efectúa generalmente en presencia de una base, tal como una de las arriba mencionadas, por ejemplo, de un hidruro de metal alcalino o de una tri-alquilo inferior-amina. Generalmente no se aísla el producto intermedio de fórmula IIa, sino éste se hace reaccionar directamente con la amina de fórmula V.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las etapas de procedimiento de arriba se realizan en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperaturas desde unos $-10^{\circ}C$ hasta unos $+120^{\circ}C$, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.
- 20.

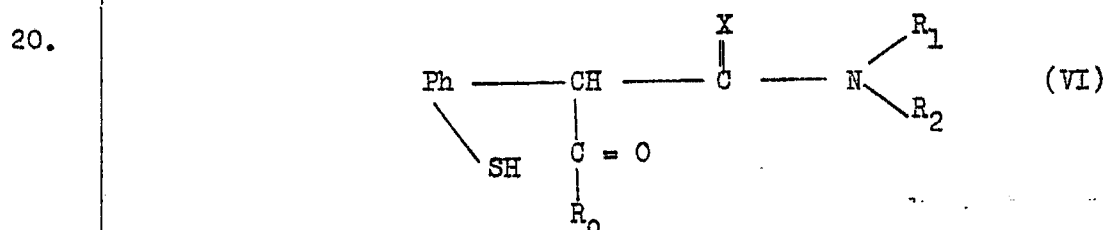
- Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener en forma conocida.
- 25.

- Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar una enamina derivada de una ciclohexanona, en caso dado sustituida como indicado para Ph, con un éster de ácido cianacético, acilando el éster del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiofen-3-carboxílico obte-
- 30.

5. nido en el grupo amino, deshidrogenando el producto de reacción con azufre y tratando el éster del ácido 2-acilamino-benzotiofen-3-carboxílico obtenido con lejía sódica, o transformando un benzotiofeno correspondiente con butillitio en el compuesto 2-litio, haciendo reaccionar éste con éster tributílico de ácido bórico y oxidando el producto de reacción con peróxido de hidrógeno. Un procedimiento especialmente adecuado para la obtención de compuestos halógeno-sustituídos de fórmula II consiste en transformar un éster del ácido benzotiofen-2-carboxílico correspondiente con hidrazina en la hidrazida de ácido correspondiente, reaccionar éste con ácido nitroso al azida, transponer éste al isocianato, transformar el isocianato por alcoholólisis en el uretano, hidrolizar éste al ácido carbamínico, descarboxilar éste e hidrolizar el 2-iminobenzotiofeno obtenido.

10. Los compuestos de fórmula III se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los compuestos de las fórmulas $R_0^b -C(=X)-R_0^a$ (IV) y HNR_1R_2 (V).

15. Los nuevos compuestos se pueden obtener asimismo si se cierra el anillo de un compuesto de fórmula:



25. donde R_0 significa un grupo hidroxil eterado o esterificado o un grupo amino, en caso dado sustituido, o una sal del mismo.

Una sal del producto de partida de fórmula VI es, por ejemplo, una sal de metal alcalino.

30. Un grupo R_0 puede tener, por ejemplo, el significado arriba indicado y estar, por ejemplo, por alcoxi inferior, tal

5. como metoxi o etoxi, halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, feniloxi en caso dado sustituido, o halógeno, por ejemplo, cloro, además por alquilo inferior-amino, por ejemplo, metilamino, di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino, fenilamino o difenilamino, o también el grupo de fórmula $-N(R_1)(R_2)$.

10. La reacción de cierre de anillo de arriba se puede realizar en forma conocida, si es necesario en presencia de un agente de condensación generalmente básico, tal como de un agente formador de sal, por ejemplo, formador de sal de metal alcalino, entre otros, también de un alcanolato inferior de metal alcalino, por ejemplo, metilato sódico, etilato sódico, o terc.butilato potásico. Aquí se trabaja en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente, si es necesario bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperaturas desde unos 0°C hasta unos 150°C en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

15. Los productos de partida de fórmula VI se pueden obtener en forma conocida, por ejemplo, introduciendo en el grupo metileno bencílico de un compuesto de fórmula $R_y-S-Ph-CH_2-R_x$ (VII), donde R_x significa el resto de fórmula $-C(=X)-N(R_1)(R_2)$ (Ia) o el resto de fórmula $-C(=O)-R_0$, y R_y significa hidrógeno o preferentemente un grupo protector mercapto, tal como α -fenilalquilo inferior hidrogenolíticamente dissociable, por ejemplo, bencilo, un grupo de fórmula $-C(=X)-N(R_1)(R_2)$, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un derivado adecuado del ácido carbónico o bien tiocarbónico, tal como un éster correspondiente, por ejemplo, dialquilo inferior-carbonato, tal como carbonato dietílico, o carbonato difenílico, dihaluro, por ejemplo, fosgeno o tiofosgeno, éster de halógeno, por ejemplo, éster de

20.

25.

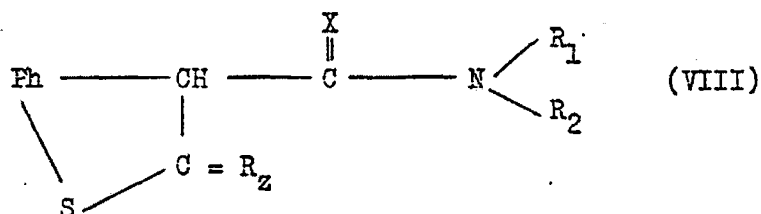
30.

alquilo inferior de ácido halógeno-fórmico, úrea o tioúrea, además isocianato o isotiocianato, generalmente en presencia de un medio básico, tal como de un hidruro, amida o alcanolato inferior de metal alcalino, o de una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. Un grupo protector mercapto se puede disociar generalmente, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, y liberar así el grupo mercapto.

5.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden obtener asimismo si en un compuesto de fórmula:

10.



15.

donde R_z significa un grupo imino, en caso dado sustituido, hidrolíticamente transformable en el grupo oxo, R_z se hidroliza a oxo.

20.

En un grupo imino sustituido R_z un sustituyente es, por ejemplo, un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, tal como alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, o fenilo, o un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico o de un semiéster del ácido carbónico, por ejemplo, alcanilo inferior, tal como acetilo o benzoilo, o alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxi- o etoxicarbonilo.

25.

El producto de partida de fórmula VIII, que también se puede presentar en la forma tautómera de un compuesto 2-(H- R_z)-benzo[*b*]tiofeno correspondiente, donde el grupo $-R_z-H$ está por un grupo imino en caso dado monosustituido, se transforma por hidrólisis, preferentemente por tratamiento con agua en presencia de un agente básico o ácido, tal como una base inorgá-

30.

5. en un producto de partida de fórmula VIII, donde R_z significa un grupo imino insustituido, o en un tautómero del mismo, donde $-R_z-H$ significa un grupo amino insustituido, este grupo imino o bien amino se sustituye, por ejemplo, por alquilación inferior o acilación, este último, por ejemplo, mediante tratamiento con un anhídrido adecuado simétrico, mixto o interno de un ácido carboxílico.

10. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o donde un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado del mismo, en caso dado de una sal.

15. En el procedimiento de la presente invención se utilizan preferentemente aquellos productos de partida, que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

20. La presente invención se refiere asimismo a los preparados farmacéuticos, que contienen los compuestos de fórmula I, así como el empleo de estos compuestos, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos. En los preparados farmacéuticos de la presente invención se trata de aquellos que son adecuados para la administración enteral, tal como oral, rectal o parenteral, o para la aplicación topical o bien local en seres de sangre caliente, que contengan la sustancia activa farmacológica sola o junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie del ser de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

25.

30.

5. Los nuevos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 %, preferentemente desde aproximadamente un 20 % hasta aproximadamente un 90 % de sustancia activa. Los preparados farmacéuticos según la presente invención son, por ejemplo, aquellos en forma de elixir, aerosol o spray, o en forma de unidad de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas.

10. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezclado, granulación, grageado, disolución o liofilización.

15. Los preparados para la aplicación oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando la sustancia activa con excipientes sólidos, granulando, en caso dado una mezcla obtenida y el granulado o bien la mezcla, si se desea o si es necesario, se elabora después de agregar agentes auxiliares adecuados, a tabletas o núcleos de grageas. Excipientes adecuados son especialmente materiales de carga, tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita o sorbita, preparados de celulosa y/o

20. fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno-fosfato de calcio, además aglutinantes, tales como engrudo de fécula, empleando, por ejemplo, fécula de maíz, de trigo, de arroz o de patata, gelatina, traganta, celulosa metflica, celulosa hidroxipropilmetflica, celulosa carboximetflica sódica y/o

25. polivinilpirrolidona y/o, si se desea, agentes disgregadores, tales como las féculas arriba mencionadas, además fécula de carboximetilo, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Los agentes auxiliares son, en primer lugar, los agentes

30. reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silí-

- cico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de las grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, conteniendo, entre otras,
5. soluciones de azúcar concentradas, que, en caso dado, se combinan con goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, o para la obtención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, soluciones
10. de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetífica o ftalato de celulosa hidroxipropilmetflica. A las tabletas o los revestimientos de grageas se les pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para identificar o para caracterizar distintas dosis de sustancias activas.
15. Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un plastificante, tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes, tales como féculas y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio
20. y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas está la sustancia activa preferentemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles
25. líquidos, disuelta o suspendida, pudiéndose haber agregado, en caso dado, estabilizadores.
30. Como preparados farmacéuticos de aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios, que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios

5. son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafinados, polietilenglicoles o alcanoles superiores. Además se pueden emplear también cápsulas rectales de gelatina, que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica; como sustancias para la masa básica entran en consideración, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

10. Para la administración parenteral son, en primer lugar, adecuadas las soluciones acuosas de una sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además suspensiones de la sustancia activa, tales como las correspondientes suspensiones inyectables oleaginosas, empleándose disolventes lipófilos o vehículos adecuados, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintéticos, por ejemplo, oleato etílico o triglicéridos, o suspensiones de inyección acuosas, que contienen sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica sódica, sorbita y/o dextrano y, en caso dado, también estabilizadores.

20. Los preparados farmacéuticos para aplicación topikal y local son, por ejemplo, para el tratamiento de la piel, lociones y cremas, que contienen una emulsión líquida o semisólida de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, y ungüentos (conteniendo éstos preferentemente un agente de conservación), para el tratamiento de los ojos gotas para los ojos, que contengan el compuesto activo en solución acuosa u oleaginosas y cremas para los ojos, que, preferentemente, se preparan en forma esterilizada, para el tratamiento de la nariz polvos, aerosoles y sprays (similar a lo arriba descrito para el tratamiento de las vías respiratorias), así como polvos bastos, que se administran

5. por inhalación rápida a través de las fosas nasales, y gotas que contienen el compuesto activo en solución acuosa u oleaginosa, o para el tratamiento local de la boca bombones, que contienen la sustancia activa en una masa formada por lo general de azúcar y goma arábica o traganta, a la que se le pueden haber agregado sazonantes, así como pastillas, que contienen la sustancia activa en una masa inerte, por ejemplo, de gelatina y glicerina o azúcar y goma arábica.

10. La invención comprende asimismo el empleo de los nuevos compuestos como sustancias farmacológicamente activas, especialmente como antiinflamatorios, analgéticos, uricosúricos, antialérgicos y/o trombolíticos, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos. La dosis diaria, que en primer lugar depende del estado del organismo a tratar y/o de la indicación, asciende para un ser de sangre caliente de unos 70 kg desde 15. unos 300 mg hasta 1 g.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita; sin embargo, no la limitan en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

20. Ejemplo 1

Una suspensión de 16 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico-aceite mineral en 500 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico se mezcla bajo enfriamiento, gota a gota, con una solución de 50 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno en 200 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico, manteniéndose 25. se la temperatura por debajo de 15°. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente se agregan bajo enfriamiento desde el exterior, en porciones, 77 g de éster de fenilo del ácido N-(2-fluorfenil)-carbámico. Se sigue agitando a temperatura ambiente durante 16 horas y la mezcla de reacción se 30.

5. vierte sobre una mezcla de 300 cc de ácido clorhídrico 2-n y 3000 cc de agua de hielo. Se separa un aceite, que cristaliza después de unas 2 horas. El producto cristalino, que contiene disolvente, se disuelve en 1000 cc de dietiléter y la solución se lava con agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se recrystaliza en dietiléter, y da la N-(2-fluor-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida del p.f. 155 - 156°.

10. Ejemplo 2

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se obtienen: N-(2,4-difluorfenil)-2-oxo-3,2-dihidroxi-3-benzo[b]tiofencarboxamida, p.f. 158 - 161° (después de recrystalizar en isopropanol/éter de petróleo), partiendo de 10 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 16,6 g de éster de fenilo del ácido N-(2,4-difluorfenil)-carbámico.

15. Ejemplo 3

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos, que se precipitan de la reacción como cristalizado en bruto, que no contienen ningún disolvente, y que se puede recrystalizar directamente:

20. N-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidroxi-3-benzo[b]tiofencarboxamida, p.f. 167-169° (después de recrystalizar en isopropanol; partiendo de 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 19,2 g de éster de fenilo del ácido N-(2-clorofenil)-carbámico,

25. N-(4-fluorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida, p.f. 169-170° (después de recrystalizar en dietiléter; partiendo de 10 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 15,4 g de éster de fenilo de ácido N-(4-fluor-fenil)-carbámico

30.

nico,

5. N-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida, p.f. 159 - 161° (después de recrystalizar en una mezcla de metanol y agua; partiendo de 10 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 16,5 g de éster de fenilo del ácido N-(4-clorofenil)-carbamínico),

10. N-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida, p.f. 146 - 147° (después de recrystalizar en una mezcla de metanol y agua; partiendo de 10 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 14,2 g de éster de fenilo del ácido N-fenil-carbamínico)

y

15. N-(2-tiazolil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofenilcarboxamida, p.f. 288° (después de recrystalizar en una mezcla de dimetilformamida y agua; partiendo de 7,5 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 11 g de éster de fenilo del ácido N-(2-tiazolil)-carbamínico).

Ejemplo 4

20. En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se hacen reaccionar 10 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 14,3 g de éster de fenilo del ácido N-(2-piridil)-carbamínico. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente y verter la mezcla de reacción sobre la mezcla de ácido clorhídrico-agua, se obtiene un precipitado marrón-violeta, que se separa por filtración y se hierve bajo reflujo en 3000 cc de acetona.

25. El material cristalino sin disolver se separa por filtración y el filtrado se concentra a un volumen de unos 300 cc. El material que cristaliza en frío es idéntico al primero de los cristalizados. La N-(2-piridil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida así obtenible funde por encima de los 280°.

Ejemplo 5

5. Una suspensión de 5,9 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico-aceite mineral en 180 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico se mezcla bajo enfriamiento, gota a gota,
10. con una solución de 18,2 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofeno en 60 cc de triamida del ácido hexametilfosfórico manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de 15°. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se agregan, bajo enfriamiento desde el exterior, en porciones, 30,4 g de éster de fenilo del ácido N-(3-clorofenil)-carbámico. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de 100 cc de ácido clorhídrico 2-n y 100 g de hielo, con lo que se separa un aceite que cristaliza después de reposar durante algunas horas. Los cristales se recogen y se disuelven en 300 cc
15. de dietiléter. La solución se lava con agua, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo se recrystaliza en éter y dá la N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida del p.f. 175 - 177°.

20. Ejemplo 6

- A una suspensión hirviendo de 7 g de N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida en 200 cc de acetona se agregan 2 cc de morfolina, con lo que se disuelve todo. La solución ahora clara se enfría y se diluye con 250 cc de éter
25. de petróleo, con lo que cristaliza la sal morfolínica de la N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida, que se separa por filtración y se seca. Esta funde a 172,5 - 173,5°.

Ejemplo 7

30. 2,2 g de N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]

tiofencarboxamida se calientan ligeramente en una mezcla de 7,5 cc de lejía n-sódica y 30 cc de agua, con lo que a unos 50° se disuelve todo. Se mezcla con una solución de 1,1 g de heptahidrato de sulfato de zinc en 5 cc de agua, se filtra después de unos 30 minutos el precipitado cristalino de la sal del zinc de la N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida y éste se seca. La sal funde a unos 172° (bajo desarrollo de gas).

5.

Ejemplo 8

10.

A una suspensión agitada de 1,93 g de suspensión al 50 % de hidruro de sodio-aceite mineral en 50 cc de tetrahydrofurano se gotea a 10° hasta 20° una solución de 6 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno en 40 cc de tetrahydrofurano. Se sigue agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente y después

15.

se gotean lentamente 5,5 g de 3-fluor-fenilisocianato, con lo que se presenta una reacción exotérmica. Se sigue agitando durante una hora a temperatura ambiente y durante una hora a 40°, se vierte sobre una mezcla de 500 cc de agua de hielo y

20.

50 cc de ácido clorhídrico 2-n, el precipitado inicialmente oleinoso y después cristalizante se separa por succión y éste se recrystaliza en acetona/éter de petróleo. Se obtiene la N-(3-fluorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida del p.f. 169 - 171°.

Ejemplo 9

25.

20 g de N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida se suspenden en 250 cc de acetona y se mezcla con 66 cc de lejía n-sódica, con lo que se presenta disolución. Se evapora hasta sequedad, el residuo de evaporación se agita primeramente con tolueno y después con dietiléter, se separa

30.

por succión y se seca. Se obtiene la sal sódica de la N-(3-clo-

rofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida, p.f.

> 255°.

Ejemplo 10

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se obtienen, además:

5. N-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida, p.f. 201 - 203° (partiendo de 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[**b**]tiofeno y 22,5 g de éster de fenilo del ácido N-(2,4-diclorofenil)-carbámico),
10. N-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida, p.f. 181 - 183° (partiendo de 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[**b**]tiofeno y 19,4 g de éster de fenilo del ácido N-(4-metoxifenil)-carbámico),
15. N-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida, p.f. 153 - 155° (partiendo de 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[**b**]tiofeno y 18,1 g de éster de fenilo del ácido N-(2-metilfenil)-carbámico),
20. N-(3,5-bistrifluórmetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida, p.f. 169 - 171° (partiendo de 7,5 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[**b**]tiofeno y 17,5 g de éster de fenilo del ácido N-(3,5-bistrifluórfenil)-carbámico),
25. N-(4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida, p.f. 176 - 179° (partiendo de 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[**b**]tiofeno y 18,1 g de éster de fenilo del ácido N-(4-metilfenil)-carbámico),
30. N-(4-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida, p.f. 149 - 151° (partiendo de 20,5 g de éster de fenilo del ácido N-(4-etoxifenil)-carbámico y 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[**b**]tiofeno),
30. N-(4-bromofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[**b**]tiofencarboxamida,

- p.f. 178 - 18° (partiendo de 7,5 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofeno y 14,6 g de éster de fenilo del ácido N-(4-bromofenil)-carbamínico),
5. N-[3-(5-metilisoxazolil)]-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida, p.f. 194 - 196°,
- N-(2-metoxicarbonilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida, p.f. 147 - 149°, así como por hidrólisis del mismo la N-(2-carboxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida,
10. N-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida, p.f. 194 - 196° (partiendo de 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofeno y 21,8 g de éster de fenilo del ácido N-(3,4-dimetoxifenil)-carbamínico),
- N-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida,
15. p.f. 140 - 142° (partiendo de 12 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofeno y 19,5 g de éster de fenilo del ácido N-(2-metoxifenil)-carbamínico), y
- N-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida, p.f. 192 - 194° (partiendo de 17,9 g de 2,3-dihidro-2-oxobenzo[*b*]tiofeno y 16,9 g de éster de fenilo del ácido N-(3,4-diclorofenil)-carbamínico).
- 20.

Ejemplo 11

- 470 mg de éster de etilo del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofen-carboxílico (2,11 mmoles) y 206 mg de anilina (2,22 mmoles) se hierven en 3 cc de xileno durante 5 horas bajo reflujo. Después de enfriar se precipita el producto mediante adición de hexano (3 cc). Después de una ulterior diluición con 5 cc de éter y agitar se obtiene la N-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida cristalina del p.f. 140 - 142° y se separa por succión.
- 25.
- 30.

En forma análoga se obtienen, además, la N-butil-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[*b*]tiofen-carboxamida y la N-bencil-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida.

Ejemplo 12

5. A una solución enfriada a 5º de 6,0 g (32,5 mMoles) de 5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofeno en 75 cc de triamida del ácido hexametilfosfórico se agregan 1,63 g de hidruro sódico (suspensión al 5 %) y se agita hasta terminar el desarrollo de hidrógeno (unos 10 minutos). El baño de enfriamiento se retira
10. y se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de volver a enfriar se agregan en porciones 8,43 g de éster de fenilo del ácido N-(3-clorofenil)-carbámico. Terminada la adición se deja el preparado durante 1 hora a temperatura ambiente, se introduce en una mezcla de 1 l de agua de hielo y 20 cc
15. de ácido clorhídrico 2-n y se extrae dos veces, cada una con 300 cc de éster acético. Los extractos reunidos se lavan 3 veces con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar por evaporación en vacío queda la N-(3-clorofenil)-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida en
20. forma cristalina. Esta se lava con 100 cc de éter-hexano (1:1) y a continuación con hexano y se seca en vacío. Se obtienen cristales casi incoloros del p.f. 160 - 163º.

- En forma análoga se pueden obtener la N-(2-tiazol)-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofen-carboxamida, p.f. 296 -
25. 299º y la N-fenil-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofen-carboxamida, p.f. 170 - 172º.

El 5-cloro-2,3-dihidro-benzo[*b*]tiofeno empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

30. 800 g de éster metílico del ácido 5-cloro-2-benzo[*b*]tiofen-carboxílico del p.f. 254 - 255º (35,3 mMoles) se hierven en 100

cc de etanol absoluto durante 45 minutos bajo reflujo. La suspensión enfriada se diluye con 100 cc de agua de hielo y el producto se separa por filtración. Se lava con 2 porciones de cada una 40 cc de metanol y se seca en vacío. Se obtiene la hidrazida del ácido 5-cloro-2-benzo[*b*]tiofencarboxílico del p.f. 254 - 255°.

5.

Una suspensión enfriada a 15° de 7,5 g de hidrazida del ácido 5-cloro-2-benzo[*b*]tiofen-carboxílico (33,1 mmoles) en 100 cc de ácido acético glacial se mezcla bajo agitación, gota a gota, con una solución de 2,51 g de nitrilo sódico en 5 cc de agua. Para alcanzar una disolución total se agregan otros

10.

100 cc de ácido acético glacial. Después se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con 500 cc de agua de hielo. El azida del ácido 5-cloro-2-benzo[*b*]tiofencarboxílico precipitado se separa por succión, se lava con agua de hielo y su solución en 200 cc de cloruro metilénico se seca sobre sulfato de magnesio después de separar la capa acuosa. Después de extraer el disolvente en vacío a 20° quedan cristales amarillentos del p.f. 90 - 91°.

15.

20.

7,0 g de azida del ácido 5-cloro-2-benzo[*b*]tiofen-carboxílico (28,3 mmoles) se disuelven en 15 cc de alcohol absoluto y se hierve durante 6 horas bajo reflujo. Después de concentrar la solución por evaporación en vacío y recrystalizar en 30 cc de metanol se obtiene el 2-etoxi-carbonilamino-5-cloro-benzo[*b*]tiofeno en forma de cristales marrones del p.f. 133 - 135°. El residuo de la lejía madre se puede obtener más producto por cromatografía en gel de sílice y elución con benceno.

25.

30.

Una mezcla de 37,1 g de 2-etoxicarbonil-5-cloro-benzo[*b*]tiofeno (145,2 mmoles), 300 cc de ácido acético glacial, 50 cc de agua y 50 cc de ácido sulfúrico concentrado se hierve

5. durante 75 minutos bajo reflujo. La solución de reacción enfriada se vierte en 5 l de agua de hielo, con lo que se precipita en forma cristalina en 5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno. Se separa por succión y se lava bien con agua. El producto en bruto húmedo se disuelve en 300 cc de cloruro metilénico, la solución se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. Para su ulterior purificación se disuelve en 200 cc de benceno/hexano (1:1) y la solución se pasa a través de una columna de gel de sílice de 300 g. El eluado concentrado en vacío se compone del producto puro: cristales incoloros del p.f. 113-114°.
- 10.

Ejemplo 13

15. Como descrito en el ejemplo 12 se prepara una solución de 6,0 g de 5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 1,63 g de hidruro sódico en 75 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico. A esto se le agregan, en porciones, 8,76 g (34,1 mmoles) de éster de fenilo del ácido N-(4-etoxifenil)-carbámico y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas. Se elabora asimismo como indicado en el ejemplo 12, con lo que se obtiene la N-(4-etoxifenil)-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofencarboxamida en bruto. Esta funde, recristalizada en acetona, a 202 - 205°.
- 20.

Ejemplo-14

25. Como descrito en el ejemplo 12 se prepara una solución de 6,0 g de 5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 1,63 g de hidruro sódico en 75 cc de triamida del ácido hexametilfosfórico. A esto se agregan en porciones 7,88 g de éster de fenilo del ácido N-(2-flúorfenil)-carbámico y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas. En la elaboración se procede como indicado en el ejemplo 12 agregándose en la extracción con éster
- 30.

5. acético, para mejor separar las fases, solución de sal común a la capa acuosa. Al concentrar por evaporación la capa orgánica en vacío a un volumen más pequeño se obtiene la N-(2-flúorfenil)-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofencarboxamida en forma de cristales del p.f. 205 - 207°. Se separa por succión, se lava con éster acético frío y hexano y se seca. De la lejía madre se puede obtener más producto.

Ejemplo 15

10. Tabletillas conteniendo 0,1 g de N-(2-flúorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida se preparan como sigue:

Composición (para 1000 tabletas):

N-(2-flúorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[<u>b</u>]tiofencarboxamida	100,00 g
Lactosa	50,00 g
Fécula de trigo	73,00 g
15. Ácido silícico coloidal	13,00 g
Estearato de magnesio	2,00 g
Talco	12,00 g
Agua	q.s.

20. La N-(2-flúorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda en 5 veces su cantidad de agua en el baño maría y la mezcla pulverulenta de arriba se amasa con este engrudo hasta formarse

25. una masa débilmente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se pasa de nuevo a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 0,25 g.

30. En forma análoga se pueden preparar tabletas conteniendo

do en cada caso 0,1 g de las demás N-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamidas mencionadas en los ejemplos 1 - 14, especialmente de la N-(4-etoxifenil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida,

5. N-(4-flúorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida,

N-(2,4-diflúorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida,

10. N-(3-flúorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida,

N-(2-flúorfenil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida, o

N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida, o sus sales de sodio, zinc o morfolina.

15. Ejemplo 16

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se pueden obtener, partiendo de 5-carboxi- o bien 5-metoxicarbonil-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno la N-fenil-5-carboxi-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofencarboxamida, N-(2-metilfenil)-5-carboxi-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofencarboxamida, N-(2-clorofenil)-5-carboxi-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofencarboxamida y N-(3-clorofenil)-5-carboxi-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofencarboxamida, así como sus ésteres de alquilo inferior, ante todo el éster de metilo.

25. El producto de partida se puede obtener partiendo de éster de etilo del ácido 3-metil-4-nitrobenzoico por bromación del grupo metilo, reacción del éster de etilo del ácido 3-bromo-2-metil-4-nitrobenzoico obtenido del ácido 3-cianometil-4-bencil-mercapto-benzoico, hidrólisis del mismo bajo cierre de anillo
30. al 5-carboxi-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y en caso de

seado esterificación del mismo.

Ejemplo 17

5. En forma análoga a como descrito en el ejemplo 12 se pueden obtener, partiendo de hidrazida del ácido 6-cloro-2-benzo
10. C_6H_4 tiofen-carboxílico, obtenible del éster de metilo o de etilo por reacción con hidrazina, la N-(2-fluorfenil)-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo
10. C_6H_4 tiofen-carboxamida, p.f. 187 - 190°, N-fenil-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo
10. C_6H_4 tiofen-carboxamida, p.f. 201 - 204°, N-(3-clorofenil)-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo
10. C_6H_4 tiofen-carboxamida, p.f. 212 - 215° y la N-(2-clorofenil)-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo
10. C_6H_4 tiofen-carboxamida p.f. 169 - 170°.

Ejemplo 18

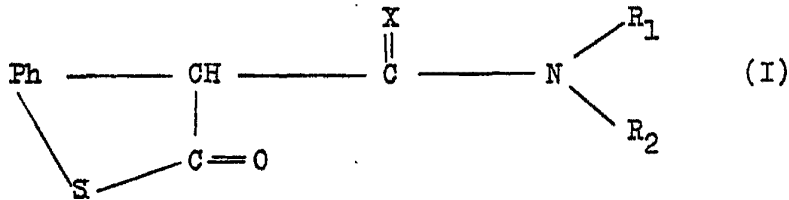
15. En forma análoga a como descrito en el ejemplo 12 se pueden obtener, partiendo de hidrazida del ácido 6-metoxi-2-benzo
15. C_6H_4 tiofen-carboxílico, obtenible por deshalogenación reductiva de éster de metilo del ácido 3-cloro-6-metoxi-2-benzo
15. C_6H_4 tiofen-carboxílico y ulterior reacción con hidrazina, la N-fenil-2,3-dihidro-6-metoxi-2-oxo-3-benzo
20. C_6H_4 tiofen-carboxamida, N-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-6-metoxi-2-oxo-3-benzo
20. C_6H_4 tiofen-carboxamida, N-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-6-metoxi-2-oxo-3-benzo
20. C_6H_4 tiofen-carboxamida y la N-(2-fluorfenil)-2,3-dihidro-6-metoxi-2-oxo-3-benzo
20. C_6H_4 tiofen-carboxamida, así como, partiendo de hidrazida del ácido 5-nitro-2-benzo
25. C_6H_4 tiofen-carboxílico, obtenible del éster de metilo e hidrazina, la N-fenil-2,3-dihidro-5-nitro-2-oxo-3-benzo
25. C_6H_4 tiofen-carboxamida, N-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-5-nitro-2-oxo-3-benzo
25. C_6H_4 tiofen-carboxamida y la N-(2-fluorfenil)-2,3-dihidro-5-nitro-2-oxo-3-benzo
25. C_6H_4 tiofen-carboxamida.

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse

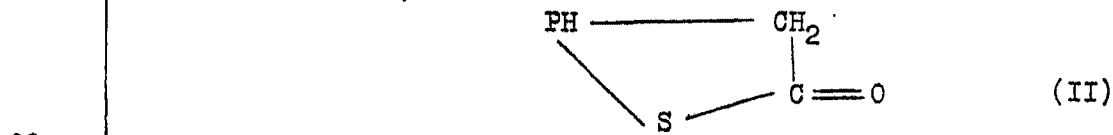
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

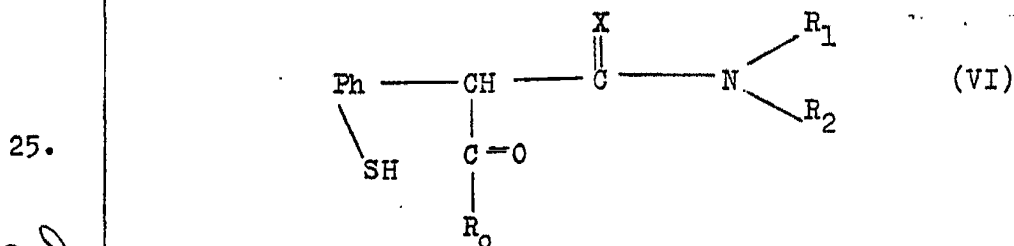
5. 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos oxotio de fórmula:



donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, X significa oxígeno o azufre, R₁ significa un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono, y R₂ significa hidrógeno o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, y sus sales, caracterizado porque en un compuesto de fórmula:

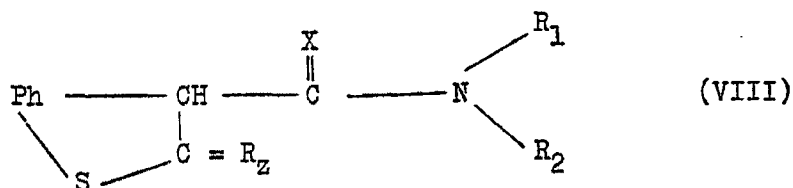


se introduce un grupo de fórmula -C(=X)-N₍₁₎(R₂) (Ia), o porque un compuesto de fórmula:



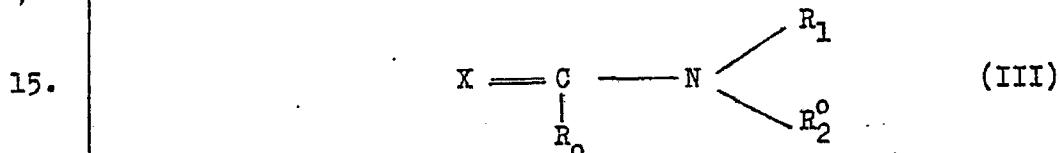
donde R₀ significa un grupo hidroxí eterado o esterificado, o un grupo amino, en caso dado sustituido, o una sal del mismo, se cierra el anillo, o porque en un compuesto de fórmula:

30.



5. donde R_Z significa un grupo imino, en caso dado sustituido, hidrolíticamente transformable en el grupo oxo, R_Z se hidroliza a oxo y, en caso deseado, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal, o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto de fórmula Ia se introduce en un producto de partida de fórmula II, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula:

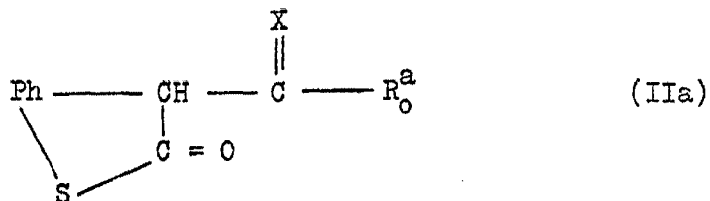


15. donde R_0 significa un grupo hidroxí eterado o esterificado, o un grupo amino, en caso dado sustituido, y R_2° tiene el significado de R_2 , o donde R_0 y R_2° , juntos, forman un enlace.

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula III, donde X significa el grupo oxo.

25. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto de fórmula Ia se introduce en un producto de partida de fórmula II, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula $R_0^b \text{---} \text{C}(=\text{X})\text{---} R_0^a$ (IV), donde R_0^a y R_0^b , independientes entre sí, significa un grupo hidroxí eterado o esterificado, y un compuesto obtenido como producto intermedio, de fórmula:

30.



5. se trata con una amina de fórmula $\text{R}_1\text{-HN-R}_2$ (V).

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

10.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde Ph significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi-inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluórometilo, y/o nitro, X significa oxígeno o azufre, R_1 significa alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquilo-alquilo inferior, un resto fenil-alquilo inferior o fenilo en caso dado sustituido en el fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluórometilo y/o nitro, o un resto mono- o diazaarilo de 6 miembros, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluórometilo y/o nitro, en caso dado conteniendo benzo, o un resto oxa-, tia-oxaaza- o tiaaza-arilo de 5 miembros y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior.

15.

20.

25.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde Ph significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior,

30.

- alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno con el número atómico hasta 35 o trifluórmethyl, X significa oxígeno, R₁ significa alquilo inferior, un resto fenilo o fenil alquilo inferior en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior,
5. alcoxi inferior-carboxilo, carboxi; halógeno con el número atómico hasta 35, trifluórmethyl y/o nitro, o piridilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo, y R₂ significa hidrógeno o alquilo inferior.
10. 8.- Procedimiento según una de las reivindicación 1 a 5, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde Ph significa 1,2-fenileno, que, en caso dado, puede estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, y/o halógeno con el número atómico hasta 35, X significa oxígeno, R₁ significa fenilo, en caso dado sustituido
15. por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno con el número atómico hasta 35, o piridilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo, y R₂ significa hidrógeno.
20. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara la N-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida.
25. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara la N-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida.
30. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara la N-(3-clorofenil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida.
- 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara la N-(2-fluórfenil)-2-

- oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(2,4-difluorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(4-fluorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida,
5. N-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(2-tiazolil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(2-piridil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida,
10. N-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(3,5-bistrifluormetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(4-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(4-bromofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida,
15. N-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(4-etoxifenil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida,
20. N-(2-fluorfenil)-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-fenil-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(3-clorofenil)-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(2-clorofenil)-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-fenil-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofen-carboxamida,
25. N-(2-tiazolil)-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-(2-metoxicarbonil-fenil)-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofen-carboxamida, N-[3-(5-metilisoxazolil)]-2,3-dihidro-2-oxo-3-benzo[b]tiofen-carboxamida ó N-(2-fluorfenil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofen-carboxamida.
- 30.

13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque uno de los compuestos mencionados en las reivindicaciones 1 a 12 se prepara en forma de una sal.

5.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque uno de los compuestos mencionados en las reivindicaciones 1 a 12 se prepara en forma de una sal con una base farmacéuticamente utilizable.

10.

15.- Procedimiento para la obtención de compuestos oxotio, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 38 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 5 ABR. 1977

Madrid,

CIBA-GEIGY A.G.-

JOSE MIGUEL GONZALEZ Y SORIANO
c. p. Fianza de la Industria Química