



19	ES	11	NUMERO	10	A2
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			481070		
			26 JUN. 1979		

1er. CERTIFICADO DE ADICION

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

30 PRIORIDADES:		32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO			
7103/78-5		29 de junio de 1.978	SUIZA

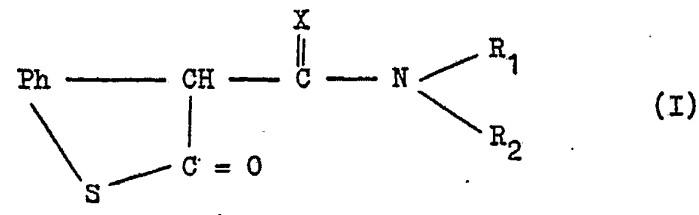
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D333/56; A61K31/38	457.528

62 TITULO DE LA INVENCIÓN
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No.457.528, concedida el 20 de julio de 1978, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS OXOTIO.

71 SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY, AG.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.
72 INVENTOR (ES)
Dr. Raymond Bernasconi., Dr. Pier Giorgio Ferrini., Dr. Richard Göschke., Dr. Jacques Gosteli.
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de oxotia, especialmente a compuestos de 2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno de fórmula

5



10

donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, X significa oxígeno ó azúfre, R₁ significa un resto heteroarilo, en caso dado sustituido, enlazado a través de un átomo de carbono, y R₂ significa hidrógeno, y a sus sales con bases.

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.

15

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

20

Un resto heteroaromático, en caso dado sustituido, enlazado a través de un átomo de carbono es, especialmente, un resto heteroaromático monocíclico con 5 ó 6 miembros de anillo, donde como mínimo un miembro del anillo es un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, de oxígeno, ó de azúfre.

25

Sustituyentes de los restos R₁ heteroaromáticos arriba mencionados, así como también del resto 1,2-fenileno Ph

son, entre otros, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, halógeno, trifluormetilo o nitro, pudiendo dos átomos de carbono adyacentes, especialmente de un resto heteroaromático, estar sustituido también por 1,3-butadien-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.

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

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, tiarilo oxaazaarilo o tiaazarilo 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-1,4-ileno, es decir, restos benzoheteroaromáticos, son, entre otros, benzoazaarilo bicíclico, por ejemplo, quinolinilo, tal como 4-quinolinilo, o isoquinolinilo, o benzooxaarilo bicicli-

co o benzotiazarilo, por ejemplo, benzoxazolilo, por ejemplo, 2-benzoxazolilo, o benzotiazolilo, por ejemplo, 2-benzotiazolilo.

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

5 Halógeno es, en primer lugar, halógeno con un número atómico hasta 39, es decir, fluor, cloro o bromo.

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, las sales con bases orgánicas secundarias o terciarias, por ejemplo, con morfolina, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, dimetil- ó bien dietilamina o trietilamina, en segundo lugar, sin embargo, también las sales con amoniaco. La formación de sal con los compuestos de fórmula I se efectúa aquí probablemente de la forma 2-hidroxi-benzo/b/tiofeno tautómera.

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 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 10 mg/kg p.o. Adicionalmente muestran efectos anti-

inflamatorios que se pueden demostrar, por ejemplo, en el ensayo del edema de la pata por caolina en la rata análogo al método descrito por Menassé y Krupp, Toxicol, Appl. Pharmacol. tomo 29 página 389 (1974) en dosis desde aproximadamente 10 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg p.o. además muestran efectos uricosúricos, que se pueden demostrar en el ensayo de segregación de rojo de fenol análogo al método descrito por Swingle et al., Arch. int. Pharmacodyn, tomo 189 página 129 (1971), en dosis desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100 mg/kg p.o. Los compuestos se emplean por lo tanto como analgésicos periféricos, por ejemplo, para el tratamiento de estados dolorosos de distintas génesis o como antiflogísticos por ejemplo, para el tratamiento de inflamaciones artríticas, o para influenciar estados de inflamación e hinchazón traumáticos así como uricosúricos, por ejemplo, para el tratamiento de la gota.

Los nuevos compuestos muestran asimismo efectos antitrombóticos, 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 aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3 mg/kg p.o. En vitro inhiben estos compuestos además en forma destacadamente fuerte en sistema de la sintetásis prostaglandínica en dosis de 0,1-1 $\mu\text{g}/\text{cc}$ (método: White y Glassman, Prostaglandins. Vol. 7, nº 2, página 123 (1974)). Por esta razón se pueden emplear también como trombolíticos.

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, trifluormetilo y/o nitro

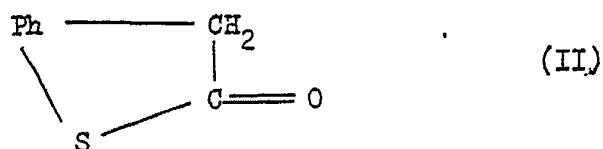
X significa oxígeno o, en segundo lugar, azufre, R_1 significa alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquil-alquilo inferior, o un resto fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido en el fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, 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 R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior.

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, metoxicarbonilo, carboxi, por ejemplo, metoxi, halógeno con el número atómico hasta 35, es decir, flúor, cloro o bromo, o trifluórometilo, X significa oxígeno, R_1 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, metoxicarbonilo, 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-furi

lo, 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 R_2 significa hidrógeno o, en segundo lugar, alquilo inferior, por ejemplo, metilo.

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, R_1 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, flúor o cloro, o pirídilo, 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.

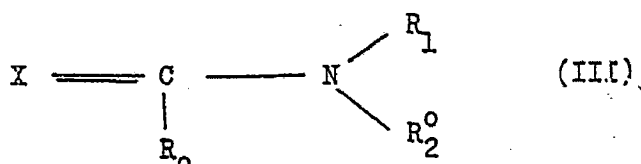
Los compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se obtienen, por ejemplo, introduciendo en un compuesto de fórmula:



un grupo de fórmula $-C(=X)-N(R_1)(R_2)$ (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.

5 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:



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

15 Un grupo hidroxí eterado R_0 es, preferentemente, hidroxí 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
 20 en primer lugar, por fenilo en caso dado sustituido, conteniendo 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 hidroxí esterificado está preferentemente esterificado por un ácido mineral fuerte y significa
 25 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 indica

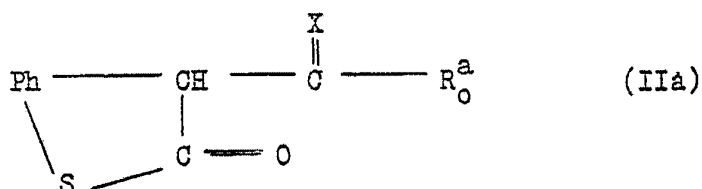
do, como sustituyentes y representan, por ejemplo, alquilo inferior-amino, tal como metilamino o etilamino, dialquilo inferior-amino, tal como dimetilamino o dietilamino, o fenilamino y, preferentemente difenilamino, pudiendo el resto fenilo estar en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, 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 $-N(R_1)(R_2)$.

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 compuestos de alquilo inferior o fenilo, por ejemplo, metilato sódico, etilato sódico, terc.butilato potásico, n-butillitio o fenillitio. Bases orgánicas adecuadas son, en primer lugar, aminas, tales como aminas terciarias, preferentemente tri-alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, bases terciarias heterocíclicas, especialmente del tipo piridina, por ejemplo, piridina o bases cuaternarias, tales como hidróxidos de tetraalquilo inferior-amonium o trialquilo inferior-fenil-alquilo inferior-amonium. En presencia de la base se emplea el producto de partida de fórmula II en forma aniónica, es decir, en forma de sal, para su reacción con el producto de partida de fórmula III.

Estos últimos son ésteres de ácido carbamínico correspondientes a la fórmula III, haluros de ácido carbamínico, úreas e isocianatos, así como los correspondientes compuestos de azufre.

5 La reacción se efectúa 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°C hasta unos $+120^{\circ}\text{C}$, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

10 La introducción por etapas de un grupo de fórmula Ia en un producto de partida de fórmula II se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula $\text{R}_0^b - \text{C}(=\text{X}) - \text{R}_0^a$ (IV), donde R_0^a y R_0^b , independientes entre sí, significan un grupo hidroxil eterado o esterificado, y un compuesto, obtenible como producto intermedio, de fórmula:



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

25 Los grupos hidroxil 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
30 de alquilo inferior de ácido halógeno-fórmico, por ejemplo, clo-

roformiato 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.

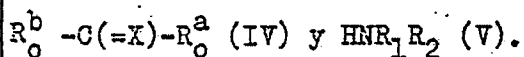
Las etapas de procedimiento de arriba se realizan en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperaturas desde unos -10°C hasta unos $+120^{\circ}\text{C}$, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de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

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

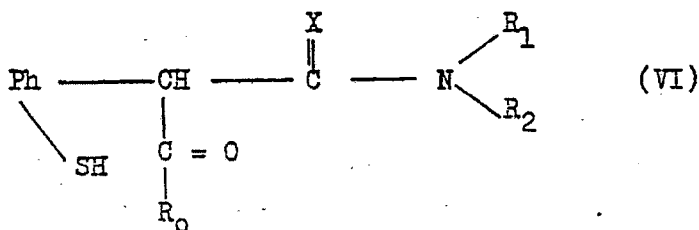
Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar una enamina derivada de una ciclohexanona, en caso dado sustituida como indicado para Ph, con un éster de ácido cianacético, acilando el éster del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiofen-3-carboxílico obtenido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

Los compuestos de fórmula III se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los compuestos de las fórmulas



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



donde R_0 significa un grupo hidroxilado 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.

Un grupo R_0 puede tener, por ejemplo, el significado arriba indicado y estar, por ejemplo, por alcoxi inferior, tal 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 $-N(R_1)(R_2)$.

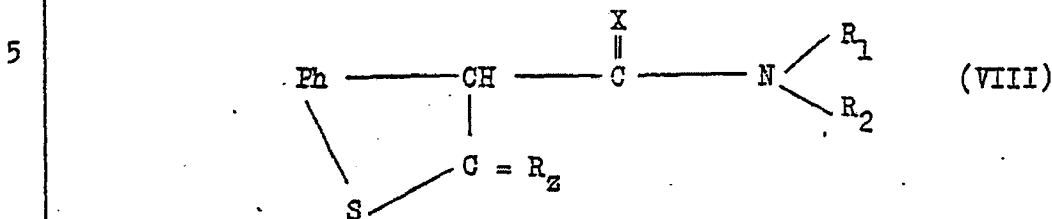
La reacción de cierre de anillo de arriba se puede

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 alcali-
5 no, 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
10 unos 0°C hasta unos 150°C en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

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 $R_y-S-Ph-CH_2-R_x$
15 (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 reaccio-
20 nar 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
25 alquilo inferior de ácido halógeno-fórmico, úrea o tiourea, 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 ge-
30 neralmente, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíti-

camente activado, y liberar así el grupo mercapto.

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



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

15 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.

20 El producto de partida de fórmula VIII, que también se puede presentar en la forma tautómera de un compuesto 2-(S- R_z)-benzo[b]tiofeno correspondiente, donde el grupo $-\text{R}_z\text{-H}$ 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 inorgánica, por ejemplo, de un hidróxido de metal alcalino, o de un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico, en el compuesto deseado de fórmula I.

25

30 La reacción se efectúa en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente y, si es necesario, bajo enfriamiento o

o acilación, este último, por ejemplo, mediante tratamiento con un anhídrido adecuado simétrico, mixto o interno de un ácido carboxílico.

5 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.

10 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.

15 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 utilizabile. 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.

20 Los nuevos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 %, preferentemente desde aproximadamente un 20 % hasta aproximadamente

30

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.

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.

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 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 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 reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, 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 da-
do resistentes a los jugos gástricos, conteniendo, entre otras,
soluciones de azúcar concentradas, que, en caso dado, se combi-
5 nan con goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilen-
glicol 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
de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celu-
10 losa acetilica o ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica.

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.

Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son
15 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 acti-
va en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materia-
les de carga, tales como lactosa, aglutinantes, tales como fé-
20 culas y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio
y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas está
la sustancia activa preferentemente en líquidos adecuados, ta-
les como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles
líquidos, disuelta o suspendida, pudiéndose haber agregado, en
25 caso dado, estabilizadores.

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

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.

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.

Los preparados farmacéuticos para aplicación topical 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

por inhalación rápida a través de las fosas nasales u 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 5
sazonantes, así como pastillas, que contienen la sustancia activa en una masa inerte, por ejemplo, de gelatina y glicerina o azúcar y goma arábica.

La invención comprende asimismo el empleo de 10
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 15
la indicación asciende para un ser de sangre caliente de unos 70 kg desde unos 300 mg hasta 1g.

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.-

A una suspensión de 3 g de 6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 3,85 g de N-(2-tiazolil)-carbaminoato de fenilo en 30 cc de hexametilfosforotriamida se 25
agregan a 10⁰ hidruro sódico desaceitado, obtenido por el desaceitado de 0,82 g de la suspensión al 50% en aceite mineral. Después de algunos minutos se retira el baño de enfriamiento y se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre una mezcla de 1 litro de agua de hielo 30
y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado, se separa por succión,

y se lava consecutivamente con agua de hielo, dietiléter y hexano, se recoge en 50 cc de acetona, se calienta al reflujo, se deja enfriar, se diluye con 100 cc de dietiléter, se enfria a un tiempo en el baño de hielo y nuevamente se separa por succión. Se obtiene la N-(2-tiazolil)-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida del p.f. 276-289°.

EJEMPLO 2.-

A una suspensión de 3 g de 6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 3,75 g de N-[3-(5-metilisoxazolil)]7-carbaminato de fenilo en 30cc de hexametilfósforotriamida se agregan a 10°C hidruro de sodio desaceitado obtenido por desaceitado de 0,82 g de la suspensión al 50% en aceite mineral. Después de algunos minutos se retira el baño de enfriamiento y se sigue agitando durante dos horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre una mezcla de 1 litro de agua de hielo y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado, se separa por succión y se lava consecutivamente con agua de hielo dietiléter y hexano, se recoge en 50 cc de acetona, se calienta al reflujo, se deja enfriar, se diluye con 100 cc de dietiléter, se enfria durante algún tiempo en el baño de hielo y se vuelve a separar por succión. Se obtiene la N-[3-(5-metilisoxazolil)]7-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-carboxamida del p.f. 220-222°.

EJEMPLO 3.-

A una suspensión de 3 g de 6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[b]tiofeno y 3,75 g de N-(2-piridil)-carbaminato de fenilo en 30 cc de hexametilfosforotriamida se agregan a 10° hidruro de sodio desaceitado, obtenido por desaceitado de

0,82 g de la suspensión al 50% en aceite mineral. Después de algunos minutos se retira el baño de enfriamiento y se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vierte en una mezcla de 1 litro de agua de hielo y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado, se separa por succión, se suspende en 50 cc de agua, se mezcla con 15 cc de lejía sódica 1-n se agita durante 4 horas, se separa por succión, se lava ulteriormente con agua y se separa en seco por succión. El producto en bruto se puede purificar por disolución en acetona, tratamiento de la solución con carbón activo y concentración del filtrado, por lo que se presenta cristalización. Se obtiene la N-(2-piridil)-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofen-3-carboxamida en forma de la sal sódica del p.f. superior a 300°.

EJEMPLO 4.-

Una suspensión de 2,4 g de una dispersión de hidruro de sodio-aceite mineral al 50% en 100 cc de hexametilfosforotriamida se mezcla bajo enfriamiento, gota a gota, con una solución de 7,5 g de 2,3-dihidro-2-oxo-benzo[*b*]tiofeno en 50 cc de hexametilfosforotriamida, manteniéndose la temperatura por debajo de 15°. Después de agitar durante media hora a temperatura ambiente se gotean bajo enfriamiento exterior 52 g de N-(2-tienil)-carbaminato de fenilo, disueltos en 50cc de hexametilfosforotriamida. Se sigue agitando durante 16 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 200 cc de ácido clorhídrico 2-n y 1000 cc de agua de hielo. Se separa un aceite que cristaliza después de unas 2 horas. El producto cristalino, que incluye el disolvente, se disuelve en lejía sódica 2-n y la solución se lava 4 ve-

ces con éster acético. La fase orgánica se lava con agua, las fases acuosas se reúnen, se acidifican a un pH de 1 y el producto en bruto se separa por succión y se recrystaliza en tetrahidrofurano/éter. Se obtiene la N-(2-tienil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofencarboxamida del p.f. 142-144° (descomposición).

EJEMPLO 5.-

0,8 g de N-(2-tienil)-2-acetamino-benzo[*b*]tiofen-3-carboxamida se suspenden en 5 cc de etanol, 2,5 cc de agua y 2,5 cc de ácido clorhídrico concentrado y se hierve durante 7 $\frac{1}{2}$ horas al reflujo. Se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y el metanol se extrae bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge en agua se separa por succión y se lava ulteriormente con agua. Se recoge en lejía sódica diluida y se separa por filtración de lo insoluble, la fase acuosa se acidifica y la N-(2-tienil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[*b*]tiofen-carboxamida del p.f. 142-144° (descomposición) precipitada se separa por filtración.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

En un matraz de sulfatación se introduce 3 g de virutas de magnesio con 30 cc de tetrahidrofurano anhidro y para la obtención de bromuro de etil-magnesio se mezcla con 13,5 g de bromuro etílico. Después de disolver el magnesio se gotean 6,1 g de 2-aminotiofeno, disueltos en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto, se agita durante una hora a temperatura ambiente y después se calienta aún durante 15 minutos al reflujo. Se gotean entonces 8 g del éster del ácido 2-acetamido-benzo[*b*]tiofen-3-carboxílico, disueltos en 100 cc de tetra-

hidrofurano absoluto. Se calienta entonces durante 15 minutos al reflujo, se sigue agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente, la solución de reacción se evapora en vacío, el residuo de evaporación se mezcla con ácido clorhídrico diluido y se extrae 2 veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se reúnen, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtiene la N-(2-tienil)-2-acetamino-benzo[b]tiofen-3-carboxamida en bruto que se puede seguir empleando sin ulterior purificación.

EJEMPLO 6.-

11,4 g de N-(2-tienil)-amida del ácido o-mercapto-fenilmalónico se calientan en 50 cc de dimetilformamida y 1 cc de ácido clorhídrico concentrado durante 2 horas a 100°. Se deja enfriar, se mezcla con 100 cc de agua, se separa por succión y se recoge en 100 cc de dietiléter. En las fases orgánicas se obtiene, después de lavar primeramente con lejía sódica 1-n, después con agua, secar con sulfato sódico, evaporar, cromatografiar y cristalizar en éter la N-(2-tienil)-2-oxo-2,3-benzo[b]tiofen-carboxamida del p.f. 142-144° (descomposición).

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, de la manera siguiente:

A través de una solución de 9,4 g de ácido o-mercaptofenilacético en 56 cc de lejía sódica 1-n se conduce durante 8 horas bajo agitación una fuerte corriente de aire. La mezcla de reacción se evapora en el evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo se mezcla 2 veces con 50 cc de tolueno y en cada caso se vuelve a evaporar hasta sequedad. A continuación se seca el residuo durante 90 min. en alto vacío

a 50°, se suspende en 180 cc de dimetilformamida y bajo agitación se mezcla en el transcurso de 3 minutos con 7 g de sulfato dimetílico. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora bajo agitación a 110°, después se enfría y se vierte sobre hielo. La suspensión formada se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo (18 g) se disuelve en 200 cc de dimetilformamida y se gotea a una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico al 50% en 200 cc de dimetilformamida. Bajo ligero calentamiento se sigue agitando hasta terminar el desarrollo de hidrógeno. Después se gotea a 0° lentamente la solución de 15 g de 2-tienilisocianato en 100 cc de dimetilformamida. La solución se sigue agitando durante 24 horas a temperatura ambiente y después se mezcla con hielo y ácido clorhídrico diluido. El producto que así se separa se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene el o,o'-bis[α -metoxicarbonil-N-(2-tienil)-carbamilmetil]-difenildisulfuro que se puede emplear sin ulterior purificación.

20,0 g de o,o'-bis- α -metoxicarbonil-N-(2-tienil)-carbamilmetil]-difenildisulfuro en bruto se suspenden en 300 cc de etanol y bajo agitación se mezcla en porciones con 7 g de hidruro de sodio-boro. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se evapora, se mezcla con agua, se acidifica con ácido clorhídrico hasta que la reacción sea ácida al congo y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación se obtiene o-mercapto-fenilmanon-N-(2-tienil)-amida, en bruto que se puede ciclizar sin ulterior purificación.

EJEMPLO 7.-

Tabletas conteniendo 0,1 g de N-(2-tienil)-

2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo**[b]**tiofencarboxamida se preparan como sigue:

Composición (para 1000 tabletas)

5	N-(2-tienil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo [b] tiofencarboxamida	100,00 g
	Lactosa	50,00 g
	Fécula de trigo	73,00 g
	Acido silícico coloidal	13,00 g
	Estearato de magnesio	2,00 g
10	Talco	12,00 g
	Agua	q.s.

La N-(2-tienil)-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 con 5 veces su cantidad de agua en el baño maria y la mezcla pulverulenta de arriba se amasa con este engrudo hasta que se halla formado una masa ligeramente plástica. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se pasa nuevamente a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, con el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 0,25 g.

En forma análoga se pueden preparar tabletas conteniendo en cada caso 0,1 g de

N-(2-piridil)-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo**[b]**tiofencarboxamida,

N-**[3]**-(5-metilisoxazolil)**[7]**-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo**[b]**tiofencarboxamida y

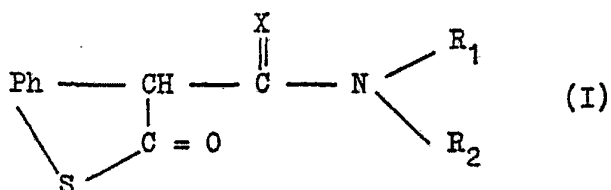
30 N-(2-tiazolil)-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo **[b]**tiofen-

carboxamida ó de sus sales del sodio, zinc, o morfolino.

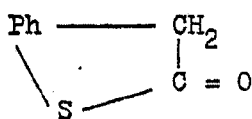
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

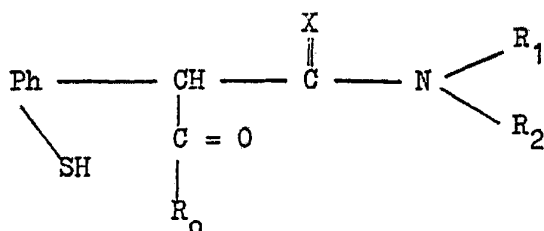
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente nº 457.528, concedida el 20 de julio de 1.978 por procedimiento para la obtención de compuestos oxotio, de fórmula



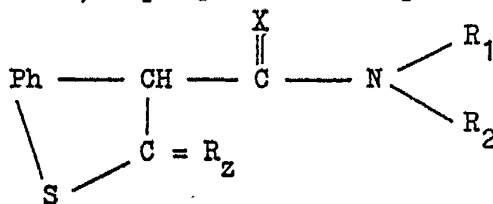
donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, X significa oxígeno ó azúfre, R₁ significa un resto heteroarilo, en caso dado sustituido, enlazado a través de un átomo de carbono, y R₂ significa hidrógeno o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, y sus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



se introduce un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{X})-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ (Ia), ó porque en un compuesto de fórmula

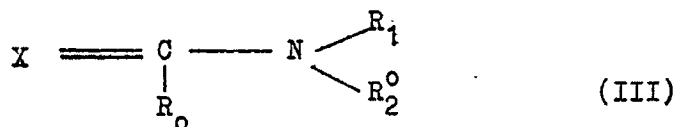


donde R_1 significa un grupo hidroxí eterado o esterificado o un grupo amino, en caso dado sustituido, o una sal del mismo, se cierra el anillo, ó porque en un compuesto de fórmula



5 donde R_2 significa un grupo imino en caso dado sustituido, transformable hidrolíticamente en el grupo oxo, R_2 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.

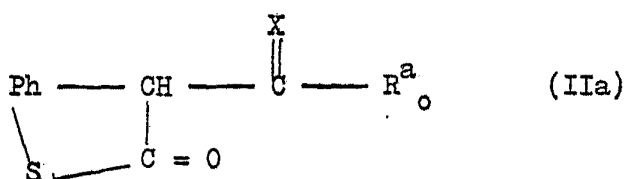
10 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el resto de fórmula Ia se introduce en un producto de partida de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula



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

20 3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque compuestos de fórmula III se emplea un éster de ácido carbamínico, un haluro de ácido carbamínico o un isocianato, o un compuesto de azúfre correspondiente.

4.- Mejoras 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 $R^b_o-C(:X)-R^a_o$ (IV), donde R^a_o y R^b_o , independientes entre sí, significan un grupo hidróxi eterado o esterificado, y un compuesto de fórmula



obtenible como producto intermedio se trata con una amina de fórmula $R_1\text{-HN-R}_2$ (V).

5.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizadas 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, halógeno, trifluormetilo y/o nitro, X significa oxígeno, R_1 significa mono- ó diazaarilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo y/o nitro, con 6 miembros de anillo ó oxa-tia-, oxaza- o. tiazaarilo con 5 miembros de anillo, y R_2 significa hidrógeno, o sus sales con bases farmacéuticamente utilizables.

6.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizadas porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde Ph significa 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sustituido en la posición

4 ó bien 5 por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno con el número atómico hasta 35, X significa oxígeno, R₁ significa piridilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo, en caso dado sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno con el número atómico hasta 35, y R₂ significa hidrógeno, o sus sales con bases farmacéuticamente utilizables.

7.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizadas porque se preparan la N-(2-tienil)-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida o una sal de la misma con una base farmacéuticamente utilizable.

8.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizadas porque se preparan la N-(2-piridil)-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida o una sal de la misma con una base farmacéuticamente utilizable.

9.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizadas porque se preparan la N-(2-tiazolil)-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida o una sal de la misma con una base farmacéuticamente utilizable.

10.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizadas porque se prepara la N-[3-(5-metilisoxazolil)]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-3-benzo[b]tiofencarboxamida o una sal de la misma con una base farmacéuticamente utilizable.

11.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente nº 457.528, contenida el 20 de julio de 1.978, por

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

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

Madrid, 28 JUN. 1979

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GOMEZ ACEGO Y POMBO
D. D. Firmado J. Suarez Diaz

