



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69461
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent beviljat 10 02 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 333/68, 409/12, 413/12, 417/12

(21) Patentihakemus — Patentansökning 771044
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 04.04.77
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 04.04.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 10.10.77
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 09.04.76

20.12.76 Sveitsi-Schweiz(CH) 4538/76, 15994/76

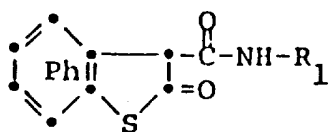
(71) Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Raymond Bernasconi, Oberwil, Pier Giorgio Ferrini, Binningen,
Richard Göschke, Bottmingen, Jacques Gosteli, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Analogiamenetelmä uusien, lääkeaineiden tehoaineina käyttökelpoisten
bentsotiofen-2-oni-3-karboksamidien valmistamiseksi - Analogiförfarande
för framställning av nya, såsom läkemedelsaktivämnen användbara bensotiofen-2-on-3-karboxamider

Keksintö koskee analogiamenetelmää uusien, lääkeaineiden tehoaineina käyttökelpoisten bentsotiofen-2-oni-3-karboksamidien valmistamiseksi, joiden kaava on



(I) ,

jossa 1,2-fenyleenirengas Ph on mahdollisesti edelleen substituoitu kloorilla, alempialkoksilla tai nitrolla ja R₁ tarkoittaa alempialkyyliä, mahdollisesti fluorilla, kloorilla, bromilla, alempialkoksilla, alempialkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai alempialkoksikarbonyyllillä substituotua fenyyliä, mahdollisesti halogeenilla substituotua pyridyyliä, tiatsolyyliä, tai alempialkyyllillä substituotua isoksatsolyyliä, sekä niiden suo-

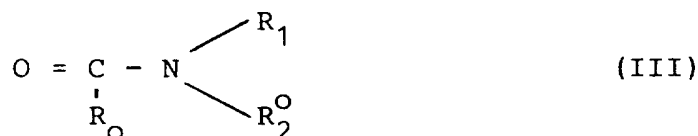
lojen valmistamiseksi, jotka myös voivat esiintyä vastaavassa tautomeerisessä 2-hydroksi-bentso(b)tiofeenimuodossa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että

a) bentsotiofen-2-oni-yhdiste, jonka kaava on

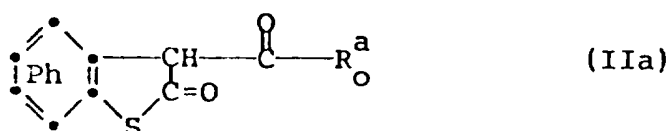


ja joka voi olla myös tautomeerisessä 2-hydroksi-bentso(b)tiofeenimuodossa, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



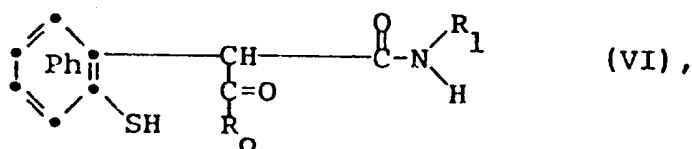
jossa R_O tarkoittaa eetteröityä tai esteröityä hydroksiryhmää tai mahdollisesti substituoitua aminoryhmää, ja R_2^O tarkoittaa vetyä, tai jossa R_O ja R_2^O yhdessä muodostavat sidoksen, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



jossa R_O^a on eetteröity tai esteröity hydroksiryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan R_1-NH_2 (V) mukaisen amiinin kanssa, tai

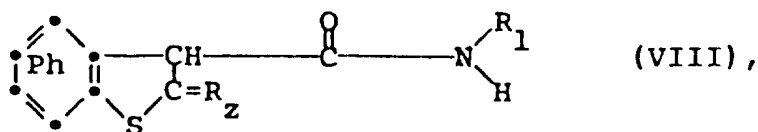
c) yhdiste, jonka kaava on



jossa R_O tarkoittaa eetteröityä tai esteröityä hydroksiryhmää ja mahdollisesti substituoitua aminoryhmää, tai sen suola, rengassuljetaan, tai

69461

d) yhdisteessä, jonka kaava on



jossa R_2 tarkoittaa mahdollisesti substituotua, hydrolyyttisesti oksoryhmäksi muutettavissa olevaa iminoryhmää, R_2 hydrolysoidaan oksoryhmäksi ja saatu vapaa yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Tässä selityksessä tarkoittavat "alemmilla" merkityt orgaaniset tähteet ja yhdisteet sellaisia, jotka sisältävät enintään 7, mieluummin enintään 4 hiiliatomia.

Kaavan I mukaisen yhdisteen suoloja ovat ensisijassa farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat emästen kanssa, ennenkaikkea metalli- tai ammoniumsuolat. Metallisuolat ovat täten ennenkaikkea jaksollisen järjestelmän ryhmien Ia, Ib, IIa ja IIb metallien suoloja, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja, esim. natrium-, kalium-, magnesium-, kalsium-, sinkki- tai kuparisuoloja. Ammoniumsuolat ovat ennenkaikkea suoloja sekundääristen tai tertiääristen orgaanisten emästen, esim. morfoliinin, tiomorfoliinin, piperidiinin, pyrrolidiinin, dimetyyli- vast. dietyyliamiinin tai trietyyliamiinin kanssa, mutta myös suoloja ammoniakkin kanssa. Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolanmuodostus tapahtuu tällöin todennäköisesti tautomeerisesta 2-hydroksi-bentso(b)tiofeeni-muodosta.

Uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

Tärkeimpiä vaikutusominaisuuksia ovat perifeeriset analgeettiset vaikutukset, jotka voidaan osoittaa sekä hiiressä fenyyli-p-bentsokinoni-Writhing-kokeessa, että myös rotassa etikkahappo-Writhing-

69461

kokeessa, julkaisussa Krupp et al., Schweiz.med.Wsch., Bd. 105, s. 646 (1975) selitetyn menetelmän mukaan, käyttämällä annoksia noin 1-
noin 100 mg/kg p.o. Lisäksi niillä on tulehduksia estäviä vaikutuk-
sia, mikä voidaan osoittaa esim. kaoliini-ödeemakokeessa rotassa
julkaisussa Menassé ja Krupp, Toxicol, Appl. Pharmacol, Bd. 29. s.
389 (1974) selitettyjen menetelmien mukaan käyttämällä annoksia noin
30 mg/kg - noin 100 mg/kg p.o. In vitro nämä yhdisteet estävät erit-
täin selvästi prostaglandiini-syntetaasi-systeemin annoksissa 0,1-
50 µg/ml (menetelmä: White ja Glassman, Prostaglandins, Vol. 7, No.
2, s. 123 (1974)). Lisäksi niillä on virtsahapon eritystä edistä-
viä vaikutuksia, mikä voidaan osoittaa esim. fenolipuna-erotuskokees-
sa, julkaisussa Swindle et al., Arch.int.Pharmacodyn., Bd. 189, s.
129 (1971) selitetyn menetelmän mukaan käyttämällä annoksia noin
100 mg/kg p.o. Yhdisteitä voidaan näin ollen käyttää perifeerisinä
analgeettisina aineina, esim. erilaista syntyperää olevien kiputi-
lojen käsittelemiseksi, tai antiflogistisina aineina, esim. artriit-
tisten tulehdusten käsittelemiseksi, tai traumaattisten tulehdus- ja
turvotustilojen käsittelemiseksi sekä virtsahapon eritystä edistävi-
en aineiden, esim. kihdin käsittelemiseksi.

Uusilla yhdisteillä on myös antitromboottisia vaikutuksia, mi-
kä voidaan osoittaa kaneissa keuhkoveritulppakokeessa julkaisussa
Silver et al., Science, Bd. 183, s. 1085 (1974) selitetyn menetelmän
mukaan, käyttämällä annoksia noin 3 mg/kg - noin 30 mg/kg p.o. Nii-
tä voidaan näin ollen käyttää myös trombolyttisinä aineina.

Koeselostus

Suoritettiin vertailevia farmakologisia kokeita käyttäen koe-
yhdisteinä keksinnön mukaisesti valmistettavaa N-(2-fluorifenyyl)-
2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia I (esimerkki 1),
sekä US-patenttijulkaisun 3 676 463 esimerkissä VII kuvattua yhdis-
tettä N-(2-fluorifenyyl)-2,3-dihydro-3-bentsofuraani-karboksamidia
II.

Koemallina antinosiseptiivisen vaikutuksen määrittämiseksi
käytettiin fenyyli-p-bentsokinoni-Writhing-koetta.

Koemenetelmä

Koe suoritettiin L.C.Hendershot'in ja J.Forsaith'in julkaisus-
sa J.Pharmacol. exp.Therap. 125, 237 (1959) julkaiseman metodiikan
mukaisesti seuraavin muunnoksien: Albino hiiriin (MAG ♂, 18-25 g,

kaksi neljän eläimen ryhmää), joita yli yön ei ollut ruokittu, ruiskutettiin intraperitoneaalisesti 0,25 ml fenyyli-p-bentsokinonin vastavalmistettua 0,02 %:sta suspensiota tragantissa 0,4 %, 55 minuuttia vertailuyhdisteen oraalisen annostamisen jälkeen. Kontrollieläimet saivat tehoaineen asemesta tragantti-kantoinetta 0,4 %. 5 minuuttia ärsykkeeseen i.p.-ruiskuttamisen jälkeen määritettiin 10 minuutin ajanjakson aikana antinosiseptiivinen reaktio laskemalla ojennusliikkeet. Kummankin koe yhdisteen antinosiseptiivinen vaikutus (ED_{50} -arvo) saatiin määrittämällä annos, jossa havaittiin ojennusliikkeiden 50 %:nen vähentyminen kontrolliryhmään verrattuna.

Koetulokset

N-(2-fluorifenyyli)-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidi (I) ED_{50} (mg/kg): 2

N-(2-fluorifenyyli)-2,3-dihydro-2-okso-3-bentsofuraani-karboksamidi (II) ED_{50} (mg/kg): 30.

Johtopäätökset

Tämä vertailukoe osoittaa että tehokas annos joka aikaansaa ojennusliikkeiden 50 %:sen vähentymisen on US-julkaisun 3 676 463 mukaiselle yhdisteelle II 15 kertaa suurempi kuin keksinnön mukaisesti valmistettavalle yhdisteelle I. Näin ollen on yhdiste I 15 kertaa tehokkaampi kuin vertailuyhdiste II.

Menetelmävaihtoehdot a) ja b)

Eetteröity hydroksiryhmä R_O on mieluummin mahdollisesti substituoidulla hiilivetytähteellä, kuten alempialkyyllillä, esim. metyyllillä tai etyyllillä, tai halogeenialkyyllillä, esim. 2,2,2-trikloo-

rietyyllillä, ja ensisijassa mahdollisesti substituoidulla, kuten alempialkyyliä, alempialkoksia, halogeenia ja/tai nitroa sisältävällä fenyyllillä eetteröity hydroksi, ja tarkoittaa esim. alempialkoksia, kuten metoksia tai etoksia, halogeeniaalempialkoksia, esim. 2,2,2-trikloorietoksia tai fenyylioksia, kun taas esteröity hydroksiryhmä mieluummin on esteröity vahvalla mineraalilihapolla ja ensisijassa tarkoittaa halogeenia ja erityisesti klooria. Substituoitu aminoryhmä sisältää yhden ja mieluummin kaksi mahdollisesti substituoitua hiillivetytähdettä, kuten alempialkyyliä ja/tai mahdollisesti edellä mainitulla tavalla substituoitua fenyyliä substituentteina ja tarkoittaa esim. alempialkyyliaminoa, kuten metyyliaminoa tai etyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, kuten dimetyyliaminoa tai dietyyliaminoa, tai fenyyliaminoa ja mieluummin difenyyliaminoa, jolloin fenyyliähdde mahdollisesti voi olla substituoitu esim. alempialkyyllillä, kuten metyyllillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, halogeenilla, esim. fluorilla, kloorilla tai bromilla, ja/tai nitrolla. Aminoryhmä R_0 voi kuitenkin tarkoittaa myös kaavan $-NH(R_1)$ mukaista tähdettä.

Reaktio a) suoritetaan normaalisti emäksisen aineen, kuten vastaavan epäorgaanisen tai orgaanisen aineen läsnäollessa. Epäorgaanisina emäksinä tulevat ensisijassa kysymykseen suolan-, erityisesti alkalimetallisuolan muodostavat aineet, kuten alkalimetallihydridit tai -amidit, sekä alkalimetalliorgaaniset yhdisteet, kuten vastaavat alempialkanolaatit, myös vastaavat alempialkyyli- tai fenyyliyhdisteet, esim. natriummetylaatti, natriumetylaatti, kalium-tert.butylaatti, n-butyyllilitium tai fenyyllilitium. Sopivia orgaanisia emäksiä ovat ensisijassa amiinit, kuten tertiääriset amiinit, mieluummin trialempialkyyliamiinit, esim. trietyyliamiini, heterosykliset tertiääriset emäkset, erityisesti pyridiinityyppejä olevat emäkset, esim. pyridiini, tai kvaternääriset emäkset, kuten tetra-alempialkyyliammonium- tai trialempialkyyli-fenyylialempialkyyliammoniumhydroksit. Emäksen läsnäollessa reagoi kaavan II mukainen lähtöaine anioni-, ts. suolanmuodossa kaavan III mukaisen lähtöaineen kanssa.

Viimemainittuja ovat kaavaa III vastaavat karbamiinihappoestereit, karbamiinihappohalogenidit, virtsa-aineet ja isosyanaatit.

Reaktio suoritetaan liuotin- tai laimennusaineen läsnäollessa

tai ilman sitä, ja tarvittaessa samalla jäädyttäen tai lämmittäen, esim. lämpötila-alueella noin -10° noin $+120^{\circ}\text{C}$, suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu, esim. typpi-atmosfäärissä.

Menetelmävaihtoehdossa b) tarkoittaa eetteröityä tai esteröityä hydroksiryhmä $\text{R}_\text{O}^{\text{a}}$ esim. samaa kuin edellämainittu tähde R_O ja on esim. alempialkoxi, kuten metoksi tai etoksi, lisäksi mahdollisesti substituoitu fenyylioksi tai halogeeni, esim. kloori. Kaavan IIa mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa siten, että kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan $\text{R}_\text{O}^{\text{b}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_\text{O}^{\text{a}}$ (IV) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa $\text{R}_\text{O}^{\text{a}}$ ja $\text{R}_\text{O}^{\text{b}}$ toisistaan riippumatta tarkoittavat eetteröityä tai esteröityä hydroksiryhmää. Sopivia kaavan IV mukaisia yhdisteitä ovat esim. dialempialkyylikarbonaatit, esim. dietyyli- tai difenyylikarbonaatti, fosgeeni tai halogeenimuurahaishappoalempialkyyliesterit, esim. kloorimuurahaishappoisobutyyliesteri. Kaavan IIa mukaisen lähtöaineen reaktio kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu normaalisesti emäksen, kuten jonkin edellämainitun emäksen, esim. alkalimetallihydridin tai trialempialkyyliamiinin läsnäollessa.

Reaktiovaiheet suoritetaan liuotin- tai laimennusaineen läsnäollessa, tai ilman sitä, ja tarvittaessa samalla jäädyttäen tai kuumentaen, esim. lämpötila-alueella noin -10° - noin 120°C :ssa suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpi-atmosfäärissä.

Lähtöaineen ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan saada esimerkiksi siten, että mahdollisesti ryhmää Ph vastaavasti substituoidusta sykloheksanonista johdettu enamiini saatetaan reagoimaan syaanietikkahappoesterin kanssa, saatu 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiofeeni-3-karboksyylihappoesteri asyloidaan aminoryhmässä, reaktiotuote dehydrataan rikillä ja saatua 2-asyyliamino-bentsotiofeeni-3-karboksyylihappoesteriä käsitellään natriumhydroksidilla, tai että vastaava bentsotiofeeni muutetaan butyyllilitiumin kanssa 2-litiumyhdisteeksi, tämä saatetaan reagoimaan booritributyyliesterin kanssa ja reaktiotuote hapetetaan vetyperoksidilla. Eräs erityisesti kaavan II mukaisten halogeenisubstituoitujen yhdisteiden valmistamiseksi sopiva menetelmä käsittää sen, että vastaavan bentsotiofeeni-2-karboksyylihappoesteri hydratsiinilla muutetaan happohydratsidiksi, tämä saatetaan reagoi-

maan typpihapokkeen kanssa atsidiksi, tämä ryhmitetään uudestaan isosyanaatiksi, isosyanaatti muutetaan alkoholyysillä uretaaniksi, tämä hydrolysoidaan karbamiinihapoksi, tämä dekarboksyloidaan ja saatu 2-iminobentsotiofeeni hydrolysoidaan.

Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös siten, että kaavan $R_O^b-C(=O)-R_O^a$ (IV) ja kaavan H_2NR_1 (V) mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan keskenään.

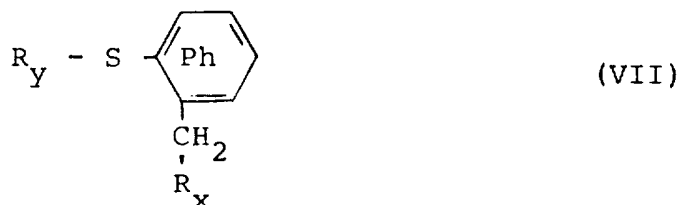
Menetelmävaihtoehto c)

Menetelmävaihtoehdossa c) on kaavan VI mukaisen lähtöaineen suola esim. alkalimetallisuola.

Ryhmä R_O voi tarkoittaa esim. samaa kuin edellä ja tälläin esim. alempialkoksia, kuten metoksia tai etoksia, halogeeniaalempialkoksia, esim. 2,2,2-trikloorietoksia, mahdollisesti substituotua fenyylioksia, tai halogeenia, esim. klooria, edelleen alempialkyyliaminoa, esim. metyyliaminoa, dialempialkyyliaminoa, esim. dimetyyliaminoa tai dietyyliaminoa, fenyyliaminoa tai difenyyliaminoa, tai myös kaavan $-NH(R_1)$ mukaista ryhmää.

Rengassulkureaktio voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla tarvittaessa tavanomaisen emäksisen kondensaatioaineen, kuten suolan-, esim. alkalimetallisuolan muodostavan aineen, esim. myös alkalimetalliaalempialkanolaatin, esim. natriummetylaatin, natriummetylaatin tai kalium-tert.butylaatin läsnäollessa. Tällöin työskennellään liuotin- tai laimennusaineen läsnäollessa, tai ilman sitä, tarvittaessa samalla jäähdyttäen tai lämmittäen, esim. lämpötila-alueella noin 0° - noin $150^\circ C$, suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiätmofäärissä.

Kaavan VI mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. siten että kaavan



mukaisen yhdisteen bentsyyliiseen metyleeniryhmään, jossa kaavassa R_X tarkoittaa kaavan $-C(=O)-NH(R_1)$ (Ia) mukaista tähdettä tai kaavan $-C(=O)-R_O$ mukaista tähdettä, ja R_Y tarkoittaa vetyä tai mieluummin merkaptosuojarahmää, kuten hydrogenolyttisesti lohkaistavissa olevaa

69461

α -fenyyli-alempialkyyliä, esim. bentsyyliä, liitetään kaavan $-C(=O)-NH(R_1)$ mukainen ryhmä saattamalla kaavan VII mukainen yhdiste reagoimaan hiilihapon sopivan johdannaisen, kuten vastaavan esterin, esim. dialempialkyylikarbonaatin, kuten dietyylikarbonaatin, tai difenyylikarbonaatin, dihalogenidin, esim. fosgeenin, halogeeniesterin, esim. halogeenimuurahaishappoalempialkyyliesterin, virtsa-aineen, myös isosyanaatin kanssa, normaalisti emäksisen aineen, kuten alkalimetallihydridin, -amidin tai -alempialkanolaatin, tai orgaanisen emäksen, esim. trietyylaimiinin läsnäollessa. Merkaptosuojaryhmä voidaan senjälkeen lohkaista tavanomaiseen tapaan, esim. käsittelemällä katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä merkaptoryhmän vapauttamiseksi.

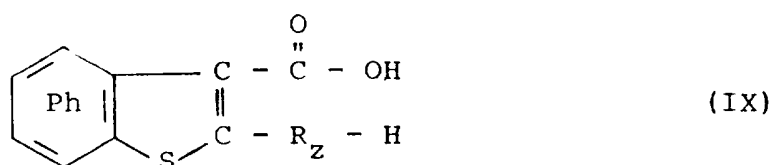
Menetelmävaihtoehto d)

Menetelmävaihtoehdossa d) on substituuttina substituoidussa iminoryhmässä R_z esim. mahdollisesti substituoitu hiilivetytähde, kuten alempialkyyli, esim. metyyli tai etyyli, tai fenyyli, tai karboksyylihaposta tai hiilihapon puoliesteristä peräisin oleva asyyli-ryhmä, esim. alempialkanoyyli, kuten asetyyli tai bentsoyyli tai alempialkoksikarbonyyli, kuten metoksi- tai etoksikarbonyyli.

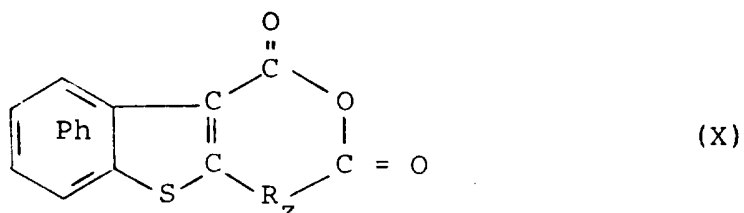
Kaavan VIII mukainen lähtöaine, joka myös voi olla vastaavan $2-(H-R_z)$ -bentso(b)tiofeeniyhdisteen tautomeerisessä muodossa, jossa ryhmä $-R_z-H$ tarkoittaa mahdollisesti monosubstituotua aminoryhmää, muutetaan hydrolysoimalla, mieluummin käsittelemällä vedellä emäksien tai happamen aineen, kuten epäorgaanisen emäksen, esim. alkalimetallihydroksidin tai mineraalihapon, esim. suola- tai rikkihapon läsnäollessa halutuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Reaktio suoritetaan liuotin- tai laimennusaineen läsnäollessa tai ilman sitä, ja tarvittaessa samalla jäähdyttäen tai lämmittäen, esim. lämpötila-alueella noin -10 - noin $+120^\circ C$, suljetussa astias- sa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpi-atmosfäärissä.

Kaavan VIII mukainen lähtöaine voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että yhdiste, jonka kaava on



jossa R_z tarkoittaa mieluummin substituimatonta iminoryhmää ja ryhmä $-R_z-H$ näin ollen ensisijaisesti tarkoittaa primääristä aminoryhmää, saatetaan reagoimaan esim. fosgeenin tai kloorimuurahaishappo-alempialkyyliesterin kanssa ja näin saatu yhdiste, jonka kaava on



mahdollisesti substituentin liittämisen jälkeen vetyä sisältävän iminoryhmän R_z , esim. käsittelemällä alempialkyylihalogenidilla alkali-metalliyhdisteen muodostavan reagenssin läsnäollessa, käsitellään kaavan R_1-NH-R_z (V) mukaisella amiinilla, ja haluttaessa substituoidaan kaavan VIII mukaisessa lähtöaineessa, jossa R_z tarkoittaa substituimatonta iminoryhmää, tai sen tautomeerissä, jossa $-R_z-H$ tarkoittaa substituimatonta aminoryhmää, tämä imino- vast. aminoryhmä esim. alempialkyyloimalla tai asyloimalla, viimeksimainittu tällöin esim. käsittelemällä karboksyylihapon sopivalla symmetrisellä seka- tai sisäisellä anhydridillä.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää farmakologisesti aktiivisina aineina, erityisesti tulehdusta vastustavina aineina, analgeettisina, virtsahapon eritystä edistävinä, antiallergisina ja/tai trombo-lyyttisinä aineina, mieluummin farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Päivittäinen annos, joka ensisijassa riippuu käsiteltävän organismin tilasta ja/tai indikaatiosta, on noin 70 kg painavalle lämmenveriselle noin 300 mg/ noin 1 g.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat edellä selitettyä keksintöä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1:

Suspensioon, jossa on 16 g 50 %:sta natriumhydridi-mineraaliöljydispersiota 500 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia, lisätään tipoittain samalla jäähdyttäen liuos, jossa on 50 g 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia 200 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia, jolloin lämpötila pidetään alle 15^o. Hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään samalla ulkopuolisesti jäähdyttäen annoksittain 77 g N-(2-fluorifenyyli)-karamiinihappofenyyliesteriä. Hämmennetään huoneen lämpötilassa 16 tuntia, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan seokseen, jossa on 300 ml 2n suolahappoa ja 3000 ml jäävettä. Tällöin erotuu öljy, joka kiteytyy noin 2 tunnin kuluttua. Kiteinen tuote, joka sulkee sisäänsä liuotinta, liuotetaan 1000 ml:aan dietyylieetteriä ja liuos pestään vedellä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote kiteytetään dietyylieetteristä ja saadaan N-(2-fluorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia, sul.p. 155-156^o.

Esimerkki 2:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on selitetty saadaan N-(2,4-difluorifenyyli)-2-okso-3,2-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 158-161^o (uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanoli/

petrolieetteristä), lähtemällä 10 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)-tiofeenia ja 16,6 g:sta N-(2,4-difluorifenyyli)-karbamiinihappofenyylesteriä.

Esimerkki 3:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on selitetty saadaan seuraavat yhdisteet, jotka reaktiossa saadaan raakakristallisaattina, joka ei sisällä mitään liuotinta, ja jotka voidaan kiteyttää suoraan uudestaan:

N-(2-kloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 167-169^o (uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista; lähdetään 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 19,2 g:sta N-(2-kloori-fenyyli)-karbamiinihappo-fenyylesteriä),
 N-(4-fluori-fenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 169-170^o (uudelleenkiteyttämisen jälkeen dietyylieetteristä; lähdetään 10 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 15,4 g:sta N-(4-fluori-fenyyli)-karbamiinihappo-fenyylesteriä),
 N-(4-kloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 159-161^o (uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolin ja veden seoksesta; lähdetään 10 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 16,5 g:sta N-(4-kloori-fenyyli)-karbamiinihappofenyylesteriä),
 N-fenyyle-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 146-147^o (uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolin ja veden seoksesta; lähdetään 10 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 14,2 g:sta N-fenyyle-karbamiinihappo-fenyylesteriä), ja
 N-(2-tiatsolyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 288^o (uudelleenkiteyttämisen jälkeen dimetyyli-formamidin ja veden seoksesta; lähdetään 7,5 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 11 g:sta N-(2-tiatsolyyli)-karbamiinihappofenyylesteriä).

Esimerkki 4:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on selitetty saatetaan 10 g 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia reagoimaan 14,3 g:n kanssa N-(2-pyridyyli)-karbamiinihappo-fenyylesteriä. Hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja kaadetaan reaktioseos sitten suolahappo-vesi-seokseen, jolloin saadaan ruskean-violetti sakka, joka suodatetaan ja keitetään 3000 ml:ssa asetonia palautusjäähdyttäen. Liukenematon kiteinen aine suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan noin 300 ml:n tilavuuteen. Kylmässä kiteytyvä aine on identtinen ensimmäisen kristallisaatin kanssa. Näin saatu N-(2-pyridyyli)-2-

69461

okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi sulaa yli 280^o:ssa.

Esimerkki 5:

Suspensioon, jossa on 5,9 g 50 %:sta natriumhydridi-mineraaliöljy-suspensiota 180 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia, lisätään tipoittain samalla jäädyttäen liuos, jossa on 18,2 g 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia 60 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia, jolloin reaktiolämpötila pidetään alle 15^o. Hämmenetään yksi tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisätään samalla ulkopuolisesti jäädyttäen annoksittain 30,4 g N-(3-kloorifenyyl)-karbamiinihappofenyyliesteriä. Hämmenetään huoneen lämpötilassa 16 tuntia ja kaadetaan seokseen, jossa on 100 ml 2n suolahappoa ja 1000 g jäitä, jolloin erottuu öljy, joka muutaman tunnin seisottamisen jälkeen kiteytyy. Kiteet kerätään ja liuotetaan 300 ml:aan dietyyliesteriä. Liuos pestään vedellä, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään uudelleen eetteristä ja saadaan N-(3-kloorifenyyl)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia, sul.p. 175-177^o.

Esimerkki 6:

Kiehuvaan suspensioon, jossa on 7 g N-(3-kloorifenyyl)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia 200 ml:ssa asetonia, lisätään 2 ml morfoliinia, jolloin kaikki liukenee. Kirkas liuos jäädytetään ja laimennetaan 250 ml:lla petrolieetteriä, jolloin N-(3-kloori-fenyyl)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidin morfoliinisuolet kiteytyy, tämä suodatetaan ja kuivataan. Se sulaa 172,5-173,5^o:ssa.

Esimerkki 7:

2,2 g N-(3-kloorifenyyl)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia lämmitetään lievästi seoksessa, jossa on 7,5 ml 1n natriumhydroksidia ja 30 ml vettä, jolloin 50^o:ssa melkein kaikki liukenee. Liuokseen lisätään liuos, jossa on 1,1 g sinkkisulfaattiheptahydraattia 5 ml:ssa vettä, suodatetaan noin 30 minuutin kuluttua kiteytynyt sakka, joka on N-(3-kloorifenyyl)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidin sinkkisuola ja kuivataan tämä. Suola sulaa noin 172^o:ssa (kaasunmuodostusta).

Esimerkki 8:

Hämmennettyyn suspensioon, jossa on 1,93 g 50 %:sta natriumhydridi-mineraaliöljy-suspensiota 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain 10-20^o:ssa liuos, jossa on 6 g 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania. Hämmenetään 30 mi-

69461

nuuttia huoneen lämpötilassa ja siihen lisätään hitaasti tipoittain 5,5 g 3-fluori-fenyyli-isosyanaattia, josta seuraa eksoterminen reaktio. Sen jälkeen hämmennetään vielä 1 tunti huoneen lämpötilassa ja 1 tunti 40^o:ssa, kaadetaan seokseen, jossa on 500 ml jäävettä ja 50 ml 2n suolahappoa, imetään ensin öljymäinen, kohta kiteytyvä sakka pois ja kiteytetään uudestaan asetoni/petroolieetteristä. Sitten saadaan N-(3-fluorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia, sul.p.169-171^o.

Esimerkki 9:

20 g N-(3-kloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia suspensoidaan 250 ml:aan asetonia ja siihen lisätään 66 ml 1n natriumhydroksidia, jolloin muodostuu liuos. Haihdutetaan kuiviin, haihdutusjäännös hämmennetään ensin tolueenin kanssa ja sen jälkeen dimetyylieetterin kanssa, imetään pois ja kuivataan. Saadaan N-(3-kloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidin natriumsuolaa, sul.p. yli 255^o.

Esimerkki 10:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on selitetty saadaan edelleen:

N-(2,4-dikloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 201-203^o (lähtemällä 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 22,5 g:sta N-(2,4-dikloorifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä),

N-(4-metoksifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 181-183^o (lähtemällä 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 19,4 g:sta N-(4-metoksifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä),

N-(2-metyylifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 153-155^o (lähtemällä 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 18,1 g:sta N-(2-metyylifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä),

N-(3,5-bistrifluorimetyylifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 169-171^o (lähtemällä 7,5 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 17,5 g:sta N-(3,5-bistrifluorifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä),

N-(4-metyylifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 176-179^o (lähtemällä 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 18,1 g:sta N-(4-metyylifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä),

69461

N-(4-etoksifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 149-151^o (lähtemällä 20,5 g:sta N-(4-etoksifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä ja 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso (b)tiofeenia),

N-(4-bromifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 178-180^o (lähtemällä 7,5 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso (b)tiofeenia ja 14,6 g:sta N-(4-bromifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä),

N-(3-(5-metyyli-isoksatsolyyli))-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 194-196^o,

N-(2-metoksykarbonyylifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 147-149^o,

N-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 194-196^o (lähtemällä 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso (b)tiofeenia ja 21,8 g:sta N-(3,4-dimetoksifenyyli)-karbamiini-fenyyliesteriä),

N-(2-metoksifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 140-142^o (lähtemällä 12 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso (b)tiofeenia ja 19,5 g:sta N-(2-metoksifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä) ja

N-(3,4-dikloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 192-194^o (lähtemällä 17,9 g:sta 2,3-dihydro-2-okso-bentso (b)tiofeenia ja 16,9 g:sta N-(3,4-dikloorifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä).

Esimerkki 11:

470 mg 2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeeni-karbonihappoetyyliesteriä (2,11 mmoolia) ja 206 mg aniliinia (2,22 mmoolia) keitetään palautusjäähdyttään 3 ml:ssa ksyleeniä 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen saostetaan tuote lisäämällä heksaania (3 ml). Laimennetaan edelleen 5 ml:lla eetteriä ja hämmennetään, jolloin saadaan kiteistä N-fenyyli-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso (b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 140-142^o, joka imetään pois.

69461

Esimerkki 12:

5^o:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 6,0 g (32,5 mmoolia) 5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)-tiofeenia 75 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia, lisätään 1,63 g natriumhydridiä (5 %:nen suspensio) ja hämmennetään kunnes vedyn kehitys on lakannut (noin 10 min). Kylmähaude poistetaan ja hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa. Jäädytetään uudestaan, minkä jälkeen lisätään annoksittain 8,43 g N-(3-kloorifenyyli)-karbamiinihappo-fenyyliesteriä. Kun lisäys on päättynyt annetaan seoksen seistä yhden tunnin ajan huoneen lämpötilassa, kaadetaan seokseen, jossa on 1 l jäävettä ja 20 ml 2n suolahappoa ja uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 300 ml:lla etikkaesteriä. Yhdistetyt uutteen pestään 3 kertaa vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihduttamisen jälkeen tyhjöissä jää jäljelle N-(3-kloorifenyyli)-5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)-tiofeeni-karboksamidikiteitä. Nämä pestään 100 ml:lla eetteri-heksaania (1:1) ja sen jälkeen heksaanilla ja kuivataan tyhjöissä. Saadaan melkein värittömiä kiteitä, sul.p. 160-163^o.

Osittain kiteytyneestä emäliuosjäännöksestä voidaan uuttamalla heksaanilla ja kiteyttämällä uudestaan eetteri-heksaanista saada lisää tuotetta, sul.p. 159-163^o.

Lähtöaineena käytetty 5-kloori-2,3-dihydro-bentso(b)-tiofeeni voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

8,00 g 5-kloori-2-bentso(b)-tiofeeni-karbonihappometyyli-esteriä (35,3 mmoolia) keitetään 10 ml:n kanssa hydratsiinihydraattia 100 ml:ssa absoluuttista etanolia 45 minuuttia palautusjäädyttäen. Jäädytetty suspensio laimennetaan 10 ml:lla jäävettä ja tuote suodatetaan pois. Kiteytetään kahdella 40 ml:n annoksella metanolia ja kuivataan tyhjöissä. Saadaan 5-kloori-2-bentso(b)-tiofeeni-karbonihappohydratsidia, sul.p. 254-255^o.

15^o:seen jäädytettyyn suspensioon, jossa on 7,5 g 5-kloori-2-bentso(b)-tiofeeni-karbonihappohydratsidia (33,1 mmoolia) 100 ml:ssa jääetikkaa, lisätään tipoittain samalla hämmentäen liuos, jossa on 2,51 g natriumnitriittiä 5 ml:ssa vettä. Tuotteen liuottamiseksi kokonaan lisätään vielä 100 ml jääetikkaa. Sen jälkeen hämmennetään huoneen lämpötilassa 15 minuuttia ja lisätään sitten 500 ml jäävettä. Saostunut 5-kloori-2-bentso(b)-tiofeeni-karbonihappoatsidi imetään pois, pestään jäävedellä ja sen liuos 200 ml:ssa metyleenikloridia, vesikerroksen erottamisen jälkeen, kuivataan magnesiumsulfaatilla. Liuottimen poistamisen jälkeen tyhjöissä 20^o:ssa jää jäljelle keltaisia kiteitä, sul.p. 90-91^o.

7,0 g 5-kloori-2-bentso(b)tiofeeni-karbonihappoatsisia (28,3 mmoolia) liuotetaan 15 ml:aan absoluuttista alkoholia ja keitetään 6 tuntia palautusjäähdyttären. Liuoksen haihduttamisen jälkeen tyhjössä ja uudelleenkiteyttämisen jälkeen 30 ml:sta metanolia, saadaan 2-etoksikarbonyyliamino-5-kloori-bentso(b)tiofeenia ruskehtavien kiteiden muodossa, sul.p. 133-135°. Emäliusjäännöksestä voidaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla bentseenillä saada lisätuotetta.

Seosta, jossa on 37,1 g 2-etoksikarbonyyliamino-5-kloori-bentso(b)tiofeenia (145,2 mmoolia), 300 ml jääetikkaa, 50 ml vettä ja 50 ml väkevää rikkihappoa, keitetään palautusjäähdyttären 75 minuuttia. Jäähdytetty reaktioliuos kaadetaan 5 l:aan jäävettä, jolloin 5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeeniä saostuu kiteisenä. Se imusuodatetaan ja pestään huolellisesti vedellä. Kosteä raakatuote liuotetaan 300 ml:aan metyleenikloridia, liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Sen edelleen puhdistamiseksi se liuotetaan 200 ml:aan bentseeni/heksaania (1:1) ja liuos kaadetaan piihappogeelipylvään läpi, joka sisältää 300 g piihappogeeliä. Tyhjössä haihdutettu eluaatti koostuu puhtaasta tuotteesta: värittömät kiteet, sul.p. 113-114°.

Esimerkki 13:

Esimerkkiä 12 vastaavasti valmistetaan liuos, jossa on 6,0 g 5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 1,63 g natriumhydridiä 75 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia. Siihen lisätään annoksittain 8,76 g (34,1 mmoolia) N-(4-etoksifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä ja reaktioesota hämmennetään 3 tuntia. Käsitellään edelleen kuten esimerkissä 12 on selitetty, jolloin saadaan raakaa N-(4-etoksifenyyli)-5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia. Tämä sulaa asetonista uudelleenkiteytettynä 202-205°:ssa.

Esimerkki 14:

Esimerkkiä 12 vastaavasti valmistetaan liuos, jossa on 6,0 g 5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)tiofeenia ja 1,63 g natriumhydridiä 75 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia. Siihen lisätään 7,88 g N-(2-fluorifenyyli)-karbamiinihappofenyyliesteriä annoksittain ja reaktioesosta hämmennetään 3 tuntia. Käsitellään edelleen kuten esimerkissä 12 on mainittu, jolloin etikkahappoesteri-uuton yhteydessä vesipitoiseen faasiin lisätään keittosuolaliuosta faasien erottamiseksi paremmin toisistaan. Haihdutettaessa orgaaninen kerros tyhjössä pieneen tilavuuteen saostuu N-(2-fluorifenyyli)-5-kloori-

69461

ri-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia kiteiden muodossa, sul.p. 205-207°. Ne imusuodatetaan, pestään kylmällä etikka-esterillä ja heksaanilla ja kuivataan. Lisää tuotetta voidaan saada emäliuoksesta.

Esimerkki 15:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 12 on selitetty, voidaan lähtemällä 6-kloori-2-bentso(b)tiofeenikarbonihappohydratsidista, joka saadaan metyyli- tai etyyliesteristä reaktiolla hydratsiinin kanssa, saada N-(2-fluorifenyyli)-6-kloori-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 187-190°, N-fenyyli-6-kloori-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 201-204°, N-(3-kloorifenyyli)-6-kloori-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 212-215° ja N-(2-kloorifenyyli)-6-kloori-2,3-dihydro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 169-170°.

Esimerkki 16:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 12 on selitetty, voidaan lähtemällä 6-metoksi-2-bentso(b)tiofeeni-karbonihappohydratsidista, joka saadaan pelkistäväällä halogeeninpoistolla 3-kloori-6-metoksi-2-bentso(b)tiofeeni-karbonihappometyyliesteristä ja sen jälkeen reaktiolla hydratsiinin kanssa, valmistaa N-fenyyli-2,3-dihydro-6-metoksi-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 172-173°, N-(2-kloorifenyyli)-2,3-dihydro-6-metoksi-2-okso-3-bentso(b)tiofeenikarboksiamidia, sul.p. 165-167° ja N-(2-fluorifenyyli)-2,3-dihydro-6-metoksi-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 142-143°, sekä lähtemällä 5-nitro-2-bentso(b)tiofeeni-karbonihappohydratsidista, joka saadaan metyyliesteristä ja hydratsiinista, voidaan saada N-fenyyli-2,3-dihydro-5-nitro-2-okso-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidia, sul.p. 175-178°, N-(3-kloorifenyyli)-2,3-dihydro-5-nitro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 182-185° ja N-(2-fluorifenyyli)-2,3-dihydro-5-nitro-2-okso-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidia, sul.p. 177-180°.

Esimerkki 17:

0,8 g N-(3-kloorifenyyli)-2-asetamino-bentso(b)tiofeeni-3-karboksamidia suspendoidaan 5 ml:aan etanolia, 2,5 ml:aan vettä ja 2,5 ml:aan väkevää suolahappoa ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen 7½ tuntia. Annetaan seistä yli yön huoneen lämpötilassa ja metanoli

poistetaan alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös lisätään veteen, imusuodatetaan ja pestään vedellä. Lisätään laimennettuun natriumhydroksidiin ja liukenemattomat aineosat suodatetaan pois, vesipi-toinen faasi tehdään happamaksi ja suodatetaan pois saostunut N-(3-kloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 175-177°.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Sulfurointipulloon pannaan 3 g magnesiumlastuja ja 30 ml vedetöntä tetrahydrofuraania ja etyylimagnesiumbromidin valmistamiseksi 13,5 g etyylibromidia. Kun magnesium on liuennut lisätään tipoit-tain 7,9 g m-kloorianiliinia, liuotettuna 60 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania, hämmennetään tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja kuumennetaan sitten vielä 15 minuuttia palautusjäähdyttäen. Sen jäl-keen lisätään 8 g 2-asetamido-bentso(b)tiofeeni-3-karbonihappesteriä liuotettuna 100 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania tipoit-tain. Kuumennetaan 15 minuuttia palautusjäähdyttäen, hämmennetään 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, reaktioliuos haihdutetaan tyhjös-sä, haihdutusjäännökseen lisätään laimennettua suolahappoa ja uute-taan kahdesti kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistetään, kuiva-taan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Saadaan raakaa N-(3-kloorifenyyli)-2-asetamino-bentso(b)tiofeeni-3-karboks-amidia, sul.p. 156-170°. joka kiteytetään uudestaan kloroformi/etanolista ja joka sulaa tällöin 182-185°:ssa.

Esimerkki 18:

20,0 g o,o'-bis-(α -metoksikarbonyyli-N-(3-kloorifenyyli)-karba-myylimetyyli)-difenyylidisulfidia suspendoidaan 300 ml:aan etanolia ja samalla hämmäntäen siihen lisätään annoksittain 7 g natriumboori-hydriä. o-(α -metoksikarbonyyli-N-(3-kloorifenyyli)-karbamyyli-metyyli)-fenyyylisulfidia sisältävää reaktioseosta hämmennetään 4 tun-tia huoneen lämpötilassa ja kuumennetaan sen jälkeen vielä tunnin pa-lautusjäähdyttäen. Sen jälkeen haihdutetaan, lisätään vettä, liuos tehdään happameksi suolahapolla kongohappameen reaktioon asti ja uutetaan etyyliaasetatilla. Orgaanisista faaseista saadaan pesemäl-lä vedellä, kuivaamalla natriumsulfaatilla, haihduttamalla, kromato-grafoimalla ja kiteyttämällä eetteristä N-(3-kloorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeenikarboksamidi, sul.p. 175-177°.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

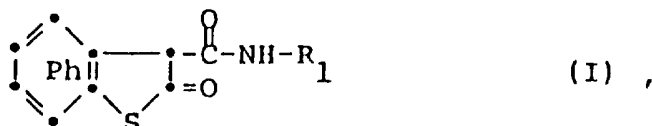
Liuoksen läpi, jossa on 9,4 g o-merkaptofenyylitikkahappoa 56 ml:ssa n-natriumhydroksidia, johdetaan 8 tunnin ajan, samalla hämmentäen, voimakas ilmavirta. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin pyörivällä haihduttimella. Jäännökseen lisätään kahdesti 50 ml toluenia ja haihdutetaan kulloinkin kuiviin. Sen jälkeen kuivataan jäännös 90 minuuttia suurtyhjössä 50^o:ssa, suspendoidaan 180 ml:aan dimetyyliformamidia ja siihen lisätään samalla hämmentäen 3 minuutin sisällä 7 g dimetyylisulfaattia. Reaktioseosta kuumennetaan tunnin ajan samalla lämmittäen 110^o:ssa, jäädytetään ja kaadetaan jäihin. Muodostunut suspensio uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaniset faasit yhdistetään ja pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös (18 g) liuotetaan 200 ml:aan dimetyyliformamidia ja se lisätään tipoittain suspensioon, jossa on 4,8 g 50 %:sta natriumhydridiä 200 ml:ssa dimetyyliformamidia. Samalla lievästi lämmittäen hämmennetään edelleen kunnes vedyn kehitys on lakannut. Sen jälkeen lisätään tipoittain 0^o:ssa hitaasti liuos, jossa on 15 g m-kloorifenyyli-isosyanaattia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia. Liuosta hämmennetään edelleen 24 tuntia huoneen lämpötilassa ja siihen lisätään sitten jäitä ja laimennettua suolahappoa. Tällöin erottuva tuote uutetaan etyyliasetaatilla, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan o,o'-bis-(α -metoksikarbonyyli-N-(3-kloorifenyyli)-karbamoyylimetyyli)-difenyylidisulfidia, jota käytetään ilman puhdistamista.

Esimerkki 19:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu saadaan:
 N-(3-kloorifenyyli)-6-kloori-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 212-215^o,
 N-fenyyli-6-kloori-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 201-204^o,
 N-(2-pyridyyli)-6-kloori-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 330^o,
 N-3-(5-metyyli-isoksatsolyyli)-6-kloori-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 220-222^o,
 N-(2-tiatsolyyli)-6-kloori-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksamidi, sul.p. 276-299^o.

Patenttivaatimukset:

1. Analogiamenetelmä uusien, lääkeaineiden tehoaineina käyttökelpoisten bentsotiofen-2-oni-3-karboksamidien valmistamiseksi, joiden kaava on

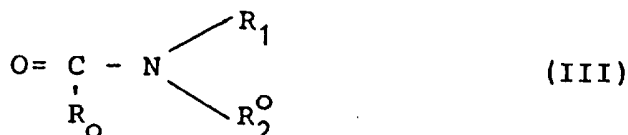


jossa 1,2-fenyleenirengas Ph on mahdollisesti edelleen substituoitu kloorilla, alempialkoksilla tai nitrolla ja R₁ tarkoittaa alempialkyyliä, mahdollisesti fluorilla, kloorilla, bromilla, alempialkoksilla, alempialkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai alempialkoksikarbonyyllillä substituotua fenyyliä, mahdollisesti halogeenilla substituotua pyridyyliä, tiatsolyyliä, tai alempialkyyllillä substituotua isoksatsolyyliä, sekä niiden suolojen valmistamiseksi, jotka myös voivat esiintyä tautomeerisessä 2-hydroksi-bentso(b)tiofeenimuodossa, t u n n e t t u siitä, että

a) bentsotiofen-2-oni-yhdiste, jonka kaava on

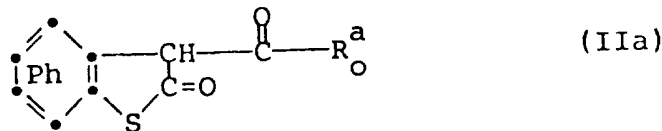


saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

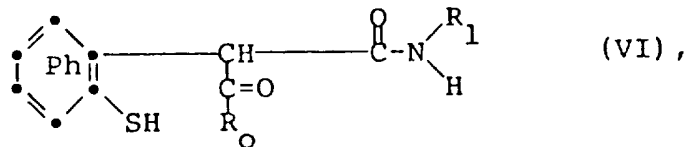


jossa R₀ tarkoittaa eetteröityä tai esteröityä hydroksiryhmää tai mahdollisesti substituotua aminoryhmää, ja R₂⁰ tarkoittaa vetyä, tai jossa R₀ ja R₂⁰ yhdessä muodostavat sidoksen, tai

b) yhdiste, jonka kaava on

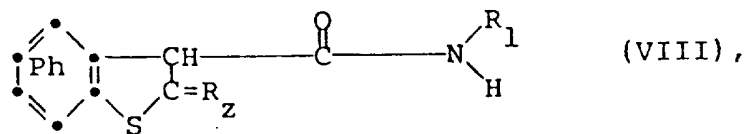


jossa R^a tarkoittaa eetteröityä tai esteröityä hydroksiryhmää, saatetaan reagoimaan kaavan R_1-NH_2 (V) mukaisen amiinin kanssa, tai c) yhdiste, jonka kaava on



jossa R_o tarkoittaa eetteröityä tai esteröityä hydroksiryhmää tai mahdollisesti substituotua aminoryhmää, tai sen suola, rengassuljetaan tai

d) yhdisteessä, jonka kaava on

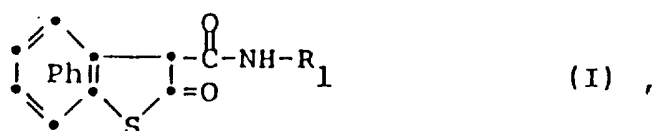


kpssa R_z tarkoittaa mahdollisesti substituotua, hydrolyyttisesti oksoryhmäksi muutettavissa olevaa iminoryhmää tai sen tautomeeria, R_z hydrolysoidaan oksoryhmäksi ja saatu vapaa yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimukset 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-(2-fluorifenyyli)-2-okso-2,3-dihydro-3-bentso(b)tiofeeni-karboksiamidi tai sen suola.

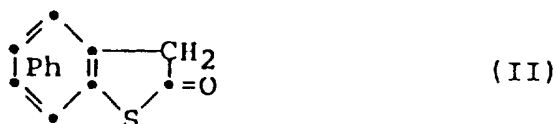
Patentkrav:

1. Analogiförfarande för framställning av nya, såsom läkemedelsaktivämnen användbara bensotiofen-2-on-3-karboxamider med formeln

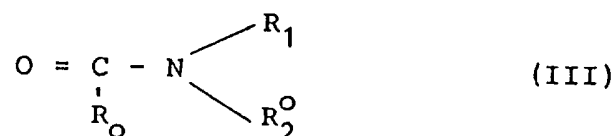


i vilken 1,2-fenylenringen Ph eventuellt är ytterligare substituerad med klor, lågalkoxi eller nitro och R_1 betecknar lågalkyl, eventuellt med fluor, klor, brom, lågalkoxi, lågalkyl, trifluorimetyl eller lågalkoxikarbonyl substituerad fenyl, eventuellt med halogen substituerad pyridyl, tiazolyl, eller med lågalkyl substituerad isoxazolyl, samt salter därav, vilka även kan föreligga i den motsvarande tautomera 2-hydroksibenso(b)tiofen-formen, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en bensotiofen-2-on-förening med formeln

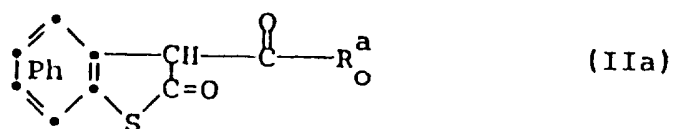


omsättes med en förening med formeln



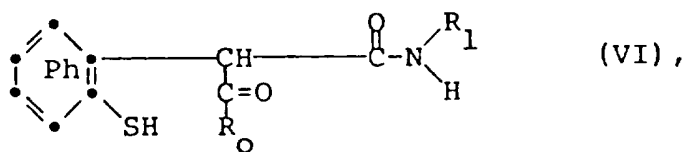
i vilken R_O betecknar en företrad eller företrad hydroxigrupp eller en eventuellt substituerad aminogrupp, och R_2^O betecknar väte, eller i vilken R_O och R_2^O tillsammans bildar en bindning, eller

b) förening med formeln



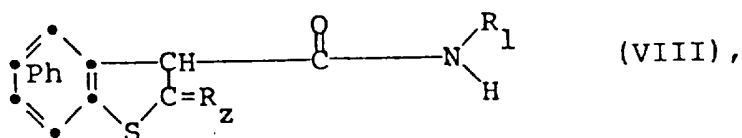
i vilken R_O^a betecknar en företrad eller företrad hydroxigrupp, omsättes med en amin med formeln R_1-NH_2 (V), eller

c) en förening med formeln



i vilken R_O betecknar en företrad eller förestrad hydroxigrupp eller en eventuellt substituerad aminogrupp, eller ett salt därav, ring-slutes, eller

d) i en förening med formeln



i vilken R_Z betecknar en eventuellt substituerad, hydrolytiskt i en oxogrupp överförbar iminogrupp, eller en tautomer därav, R_Z hydrolyseras till en oxogrupp och en erhållen fri förening, om så önskas, överförs i ett salt eller ett erhållet salt i den fri föreningen eller i ett annat salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N-(2-fluorfenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benso(b)tiofen-karboxamid eller ett salt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
1 166 364 (C 07 d 29/12).