



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 333/64

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



①② PATENTSCHRIFT A5

632 265

②① Gesuchsnummer: 9466/80

⑦③ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

⑥② Teilgesuch von: 4538/76

②② Anmeldungsdatum: 09.04.1976

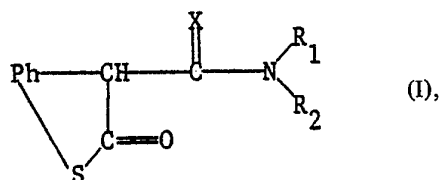
②④ Patent erteilt: 30.09.1982

⑦② Erfinder:
Dr. Raymond Bernasconi, Oberwil BL
Dr. Pier Giorgio Ferrini, Binningen
Dr. Richard Göschke, Bottmingen
Dr. Jacques Gosteli, Basel

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1982

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Oxothiaverbindungen.

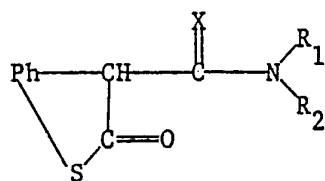
⑤⑦ Es werden Verfahren beschrieben zur Herstellung von 2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-Verbindungen der Formel I



worin Ph einen gegebenenfalls substituierten 1,2-Phenylenrest, X Sauerstoff oder Schwefel, R₁ einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen organischen Rest und R₂ Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet. Diese Verbindungen werden erhalten durch Cyclisierung unter Bildung des Thiophenringes. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch antiinflammatorische, analgetische, uricosurische, antiallergische sowie antithrombotische Wirkung aus.

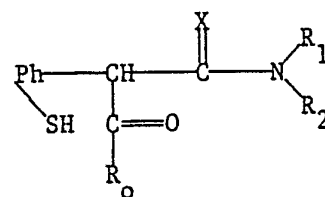
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Oxothiaverbindungen der Formel



(I),

worin Ph einen gegebenenfalls substituierten 1,2-Phenylrest darstellt, X für Sauerstoff oder Schwefel steht, R₁ einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen organischen Rest darstellt und R₂ Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest aliphatischen Charakters bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(VI),

worin R₀ für eine verätherte oder veresterte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe steht, oder ein Salz davon ringschliesst.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin Ph gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes 1,2-Phenyl darstellt, X für Sauerstoff oder Schwefel steht, R₁ Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Cycloalkylniederalkyl, gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes Phenylniederalkyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes Phenyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes, gegebenenfalls Benzo-enthaltendes Mono- oder Diazaaryl mit 6 Ringgliedern im heterocyclischen Teil oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes, gegebenenfalls Benzo-enthaltendes Oxaza- oder Thiazaaryl mit 5 Ringgliedern im heterocyclischen Teil darstellt und R₂ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, herstellt.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin Ph 1,2-Phenyl darstellt, das gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mit Atomnummer bis 35 substituiert sein kann, X für Sauerstoff steht, R₁ gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, und/oder Halogen mit Atomnummer bis 35 substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Pyridyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl oder Isothiazolyl bedeutet und R₂ für Wasserstoff steht, herstellt.

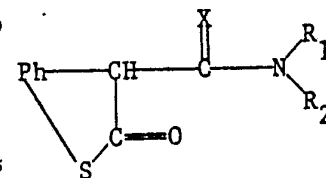
4. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(2-Fluorphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophencarboxamid herstellt.

5. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(2,4-Difluor-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophencarboxamid herstellt.

6. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(4-Fluor-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-

benzo[b]thiophencarboxamid herstellt.

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Oxothiaverbindungen, d.h. 2-Oxo-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-Verbindungen der Formel



(I),

worin Ph einen gegebenenfalls substituierten 1,2-Phenylrest darstellt, X für Sauerstoff oder Schwefel steht, R₁ einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen organischen Rest darstellt und R₂ Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest aliphatischen Charakters bedeutet. Die obigen 2-Oxo-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-Verbindungen können auch in tautomerer Form, d.h. als 2-Hydroxy-benzo[b]thiophen-Verbindungen, vorliegen.

25 Im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung enthalten mit «nieder» bezeichnete organische Reste und Verbindungen bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome.

Ein über ein Kohlenstoffatom gebundener organischer Rest ist z.B. ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenwasserstoffrest, wie ein entsprechender Rest aliphatischen Charakters, z.B. ein aliphatischer, cycloaliphatischer, cycloaliphatisch-aliphatischer oder araliphatischer Kohlenwasserstoffrest, oder insbesondere ein Kohlenwasserstoffrest aromatischen Charakters. Ein über ein Kohlenstoffatom gebundener organischer Rest kann ebenfalls ein entsprechender, gegebenenfalls substituiertes heterocyclischer, insbesondere heteroaromatischer Rest sein.

Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere Niederalkyl, ferner Niederalkenyl oder Niederalkinyl, ein cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest z.B. Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, vorzugsweise mit bis zu 8 Ringgliedern, und ein cycloaliphatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoffrest z.B. Cycloalkylniederalkyl, vorzugsweise mit bis zu 8 Ringgliedern im cycloaliphatischen Teil, während ein araliphatischer Kohlenwasserstoffrest insbesondere monocyclisches Arylniederalkyl, d.h. Phenylniederalkyl, ist. Ein Kohlenwasserstoffrest aromatischen Charakters ist in erster Linie monocyclisches Aryl, d.h. Phenyl.

Ein heteroaromatischer Rest ist insbesondere ein monocyclischer heteroaromatischer Rest mit 5 oder Ringgliedern, wobei mindestens ein Ringglied ein Stickstoffatom ist und ein gegebenenfalls zusätzlich vorhandenes Hetero-Ringatom ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom sein kann.

Substituenten der obgenannten organischen Reste, insbesondere eines aromatischen oder heteroaromatischen Restes R₁, wie auch des 1,2-Phenylrestes Ph sind u.a. Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, wobei zwei benachbarte Kohlenstoffatome, insbesondere eines heteroaromatischen Restes, auch durch gegebenenfalls, z.B. wie ein aromatischer Rest, substituiertes 1,3-Butadien-1,4-ylen, d.h. unter Ankondensation eines aromatischen Restes und unter Bildung eines bicyclischen, insbesondere eines benzoheteroaromatischen Restes, substituiert sein kann.

Niederalkyl ist z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder tert.-Butyl, während Niederalkenyl z.B. Allyl oder Methallyl und Niederalkinyl z.B. Propargyl sind.

Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl

oder Cycloheptyl, und Cycloalkenyl z.B. in irgendeiner geeigneten Stellung die Doppelbindung aufweisendes Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl, während Cycloalkylniederalkyl z.B. Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder 2-Cyclohexyläthyl darstellt.

Phenylniederalkyl ist z.B. Benzyl oder 1- oder 2-Phenyläthyl.

Ein heteroaromatischer Rest mit einem Ringstickstoffatom ist u.a. monocyclisches Monoazaaryl, z.B. Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, während ein entsprechender Rest mit zwei Ringstickstoffatomen u.a. monocyclisches Diazaryl, z.B. Pyridazinyl, wie 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, oder Pyrazinyl, wie 2-Pyrazinyl, sein kann. Ein heteroaromatischer Rest mit einem Ringstickstoffatom und einem Ringsauerstoff- oder Ringschwefelatom ist u.a. monocyclisches Oxazaaryl oder Thiazaaryl z.B. Oxazolyl, z.B. 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, z.B. 3-Isoxazolyl, Thiazolyl, z.B. 2-Thiazolyl, oder Isothiazolyl, z.B. 2-Isothiazolyl. Entsprechende heteroaromatische Reste, worin zwei benachbarte Ringkohlenstoffatome durch 1,3-Butadien-1,4-ylene substituiert sind, d.h. benzoheteroaromatische Reste, sind u.a. bicyclisches Benzoazaaryl, z.B. Chinolinyl, wie 4-Chinolinyl, oder Isochinolinyl, oder bicyclisches Benzoxaaryl oder Benzothiazaaryl, z.B. Benzoxazolyl, z.B. 2-Benzoxazolyl, oder Benzthiazolyl, z.B. 2-Benzthiazolyl.

Niederalkoxy ist z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy oder Isobutyl.

Halogen ist in erster Linie Halogen mit einer Atomnummer bis 35, d.h. Fluor, Chlor oder Brom.

Die neuen Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere weisen sie antiinflammatorische Wirkungen auf, die z.B. im Kaolinödemtest an der Ratte analog der von Menassé und Krupp, Toxicol. Appl. Pharmacol. Bd. 29, S. 389 (1974), beschriebenen Methode in Dosen von etwa 30 mg/kg bis etwa 100 mg/kg p.o. nachgewiesen werden können, und analgetische Wirkungen, die z.B. an der Maus im Phenyl-p-Benzochinon-Writhingtest analog der von Krupp et al., Schweiz. Med. Wschr., Bd. 105, S. 646 (1975), beschriebenen Methode in Dosen von etwa 3 mg/kg bis etwa 100 mg/kg p.o. nachgewiesen werden können, sowie uricosurische Wirkungen, die z.B. im Phenolrot-Ausscheidungstest an der Ratte, analog der von Swindle et al., Int. Pharmacodyn., Bd. 189, S. 129 (1971), beschriebenen Methode in Dosen von etwa 100 mg/kg p.o. nachgewiesen werden. Die Verbindungen werden deshalb als Antiphlogistika, z.B. zur Behandlung von arthritischen Entzündungen, oder als Analgetika, z.B. zur Behandlung von Schmerzzuständen, sowie als Uricosurika, z.B. zur Behandlung von Gicht, verwendet.

Die neuen Verbindungen zeigen ebenfalls antiallergische Wirkungen, wie sie z.B. in der passiven kutanen Anaphylaxie analog der von Goose und Blair, Immunology, Bd. 16, S. 749 (1969), und Ovary, Progr. Allergy, Bd. 5, S. 459 (1958), beschriebenen Methode in Dosen von etwa 100 mg/kg p.o. nachgewiesen werden können, und antithrombotische Wirkungen, die am Kaninchen in der experimentellen Lungenembolie analog der von Silver et al., Science, Bd. 183, S. 1085 (1974), beschriebenen Methode in Dosen von etwa 3 mg/kg bis etwa 30 mg/kg p.o. nachgewiesen werden können. Sie werden deshalb auch als Antiallergika, z.B. bei der Behandlung von asthmatischen Zuständen, sowie als Thrombolytika verwendet.

In der Struktur vergleichbare Verbindungen sind in der U.S. Patentschrift Nr. 3 676 463 beschrieben. Es handelt sich hierbei um N-monosubstituierte 2-Oxo-benzofuran-carboxamide, die antiinflammatorische Wirkung zeigen.

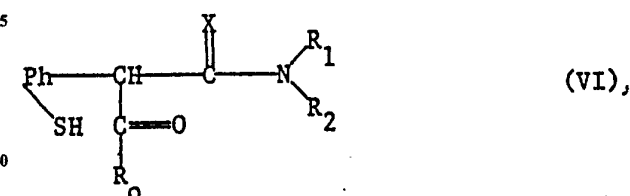
Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ph gege-

benenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes 1,2-Phenyl darstellt, X für Sauerstoff sowie für Schwefel steht, R₁ Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Cycloalkylniederalkyl, oder gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes Phenylniederalkyl, oder in erster Linie gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes, gegebenenfalls Benzo-enthaltendes Mono- oder Diazaaryl mit 6 Ringgliedern im heterocyclischen Teil, insbesondere entsprechendes Pyridyl oder Chinolinyl, ferner Pyrimidinyl, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes, gegebenenfalls Benzo-enthaltendes Oxaza- oder Thiazaaryl mit 5 Ringgliedern im heterocyclischen Teil, insbesondere entsprechendes Oxazolyl, Benzoxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzthiazolyl oder Isoxazolyl, darstellt, und R₂ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht.

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ph gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Halogen mit Atomnummer bis 35, d.h. Fluor, Chlor oder Brom, und/oder Trifluormethyl substituiertes 1,2-Phenyl darstellt, X für Sauerstoff steht, R₁ gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Halogen mit Atomnummer bis 35, d.h. Fluor, Chlor oder Brom, Trifluormethyl und/oder Nitro substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Pyridyl, z.B. 2- oder 4-Pyridyl, Oxazolyl, z.B. 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, z.B. 3-Isoxazolyl, Thiazolyl, z.B. 2-Thiazolyl, oder Isothiazolyl, z.B. 3-Isothiazolyl, bedeutet, und R₂ für Wasserstoff oder Niederalkyl, z.B. Methyl, steht.

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ph 1,2-Phenyl ist, das gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, und/oder Halogen mit Atomnummer bis 35, z.B. Fluor oder Chlor, substituiert sein kann, wobei sich solche Substituenten in erster Linie in 5- und/oder 6-Stellung des 2,3-Dihydro-benzofuran-rings befinden, X für Sauerstoff steht, R₁ gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, und/oder Halogen mit Atomnummer bis 35, z.B. Fluor oder Chlor, substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Pyridyl, z.B. 2- oder 4-Pyridyl, Oxazolyl, z.B. 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, z.B. 3-Isoxazolyl, Thiazolyl, z.B. 2-Thiazolyl, oder Isothiazolyl, z.B. 3-Isothiazolyl, bedeutet, und R₂ für Wasserstoff steht.

Die neuen Verbindungen werden erhalten, wenn man eine Verbindung der Formel



worin R₀ für eine verästerte oder veresterte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe steht, oder ein Salz davon ringschliesst.

Ein Salz des Ausgangsmaterials der Formel VI ist z.B. ein Alkalimetallsalz.

Eine Gruppe R₀ kann z.B. die oben gegebene Bedeutung

haben und steht z.B. für Niederalkoxy, wie Methoxy oder Äthoxy, Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- oder Halogen, z.B. Chlor, ferner für Niederalkylamino, z.B. Methylamino, Diniederalkylamino, z.B. Dimethylamino oder Diäthylamino, Phenylamino oder Diphenylamino, oder auch die Gruppe der Formel $-N(R_1)(R_2)$.

Die obige Ringschlussreaktion kann in an sich bekannter Weise, wenn notwendig in Gegenwart eines üblicherweise basischen Kondensationsmittels, wie eines Salz-, z.B. Alkalimetallsalz-bildenden Mittels, u.a. auch eines Alkalimetallniederalkanolates, z.B. Natriummethylat, Natriumäthylat oder Kalium-tert.-butylat, vorgenommen werden. Dabei arbeitet man in Ab- oder Anwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa 150°C, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Die Ausgangsstoffe der Formel VI können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. indem man in die benzyliche Methylengruppe einer Verbindung der Formel $R_Y-S-Ph-CH_2-R_X$ (VII), worin R_X den Rest der Formel $-C(=X)-N(R_1)(R_2)$ (Ia) oder den Rest der Formel $-C(=O)-R_0$ darstellt, und R_Y für Wasserstoff oder vorzugsweise eine Mercaptoschutzgruppe, wie hydrogenolytisch abspaltbares α -Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl, steht, eine Gruppe der Formel $-C(=X)-N(R_1)(R_2)$ einführt, indem man eine Verbindung der Formel VII mit einem geeigneten Derivat der Kohlen- bzw. Thiokohlensäure, wie einem entsprechenden Ester, z.B. Diniederalkylcarbonat, wie Diäthylcarbonat, oder Diphenylcarbonat, Dihalogenid, z.B. Phosgen oder Thio-phosgen, Halogenester, z.B. Halogenameisensäureniederalkylester, Harnstoff oder Thioharnstoff, ferner Isocyanat oder Isothiocyanat, üblicherweise in Gegenwart eines basischen Mittels, wie eines Alkalimetallhydrids, -amids oder Niederalkanolats, oder einer organischen Base, z.B. Triäthylamin, umsetzt. Eine Mercaptoschutzgruppe kann dann in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, abgespalten und so die Mercaptogruppe freigesetzt werden.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man von einer auf beliebiger Verfahrensstufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte ausführt, oder wobei ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen gebildet oder in Form eines Derivats davon, gegebenenfalls eines Salzes, verwendet wird.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I können in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden. Bei den pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen, sowie parenteralen Verabreichung an Warmblüter, welche den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten von etwa 10% bis etwa 95%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 90% des Wirkstoffs in Dosiseinheitsform wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Ampullen.

Die pharmazeutischen Präparate werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren her-

gestellt.

Die erfindungsgemäss erhältlichen neuen Verbindungen sind pharmakologisch wirksame Stoffe und können insbesondere als Antiinflammatorika, Analgetika, Uricosurika, Antiallergika und/oder Thrombolytika, verwendet werden, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten. Die Tagesdosis, die in erster Linie vom Zustand des zu behandelnden Organismus und/oder von der Indikation abhängt, beträgt für einen Warmblüter von etwa 70 kg von etwa 300 mg bis etwa 1 g.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

Durch eine Lösung von 9,4 g o-Mercaptophenyllessigsäure in 56 ml 2-n-Natronlauge wird 8 Stunden unter Rühren ein kräftiger Luftstrom geleitet. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zweimal mit 50 ml Toluol versetzt und jeweils wieder zur Trockne eingedampft. Anschliessend wird der Rückstand 90 Minuten am Hochvakuum bei 50° getrocknet, in 180 ml Dimethylformamid suspendiert und unter Rühren innerhalb von 3 Minuten mit 7 g Dimethylsulfat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde unter Rühren erhitzt auf 110°, dann abgekühlt und auf Eis gegossen. Die gebildete Suspension wird mit Äthylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 4,8 g 50%-igem Natriumhydrid in 200 ml Dimethylformamid getropft. Unter leichtem Erwärmen wird bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung weitergerührt. Danach wird bei 0° langsam die Lösung von 15 g o-Fluorphenylisocyanat in 100 ml Dimethylformamid zugetropft. Die Lösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt und dann mit Eis und verdünnter Salzsäure versetzt. Das sich dabei abscheidende Produkt wird mit Äthylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Rückstand wird in 300 ml Äthanol suspendiert und unter Rühren portionsweise mit 7 g Natriumborhydrid versetzt. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann noch eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Dann wird eingedampft, mit Wasser versetzt, mit Salzsäure bis zu eben kongosauren Reaktion angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert.

Aus den organischen Phasen erhält man nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen, Chromatographieren und Kristallisieren aus Äther das N-(2-Fluorphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid vom F.155–156°.

In analoger Weise können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

- 55 N-(2,4-Difluorphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid, F. 158–161°,
N-(2-Chlorphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid, F. 167–169°,
N-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid, F. 169–170°,
60 N-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid, F. 159–161°,
N-Phenyl-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid, F. 146–147°,
65 N-(2-Thiazolyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid, F. 288°,
N-(2-Pyridyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid, F. über 280°.