

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 312**

51 Int. Cl.:
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 333/54 (2006.01)
C07D 333/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10007872 .4**
96 Fecha de presentación: **27.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2248809**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **Alquil-3-[2-(benzol[b]tiofen-5-il)-etoxi]-propanoatos como intermedios en la producción de derivados de acetidin-3-ol**

30 Prioridad:
28.03.2005 JP 2005090831
15.06.2005 JP 2005174738
15.07.2005 JP 2005206808
09.08.2005 JP 2005230666

73 Titular/es:
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023, JP

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.07.2012

72 Inventor/es:
Saitoh, Akihito;
Suzuki, Yoshiaki;
Yonezawa, Kenji;
Kawamura, Mitsuhide;
Kusanagi, Takahiko y
Nakai, Takashi

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.07.2012

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 384 312 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Alquil-3-[2-(benzo[b]tiofen-5-il)-etoxi]-propanoatos como intermedios en la producción de derivados de acetidin-3-ol

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al éster del ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico como un intermedio para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo que es útil como remedios para enfermedades del sistema nervioso central y de nervios periféricos.

10

Técnica anterior

El 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o las sales del mismo tiene una acción neuroprotectora, una acción promotora de la regeneración nerviosa y una acción de crecimiento neurítico, y es un compuesto útil como remedio para enfermedades del sistema nervioso central y de nervios periféricos.

15

Como procesos para la producción de este compuesto se conocen, por ejemplo, (1) un proceso de reacción 5-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno con 3-acetidinol o sales del mismo, (2) un proceso de someter el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol obtenido a partir del ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o de sus sales a una reacción de reducción con un complejo de borano-tetrahidrofurano o someterlo a una reacción de reducción con borhidruro sódico en presencia de un complejo de trifluoruro de boro complejo de tetrahidrofurano, y similares (documento patente 1).

20

Sin embargo, el proceso de (1) tiene los siguientes defectos, (A) el rendimiento es bajo, (B) son necesarios complicados procedimientos de verificación, tales como cromatografía en columna de gel de sílice, (C) por lo tanto, se evacúan muchos desperdicios, y similares.

25

Además, el proceso de (2) no puede ser satisfactorio como un proceso de elaboración industrial, porque el proceso tiene los siguientes defectos, (A) el proceso usa reactivos de complejo de borano-tetrahidrofurano y trifluoruro de boro tetrahidrofurano y similares, que son perjudiciales para el cuerpo humano, altamente inflamables, altamente tóxicos y con problemas de estabilidad, (B) por lo tanto, se requiere atención para manipularlos y almacenarlos y se requieren equipos especiales, y similares.

30

Además, como proceso para la producción del ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo usado en (2) mencionado anteriormente, por ejemplo, se conocen los siguientes procesos, (3) un proceso de someter el 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol a una reacción de adición de Michael con acrilato de terc-butilo, sometiéndolo subsiguientemente a una des-terc-butilación, (4) un proceso de someter el 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol a una reacción de adición de Michael con acrilonitrilo, sometiéndolo subsiguientemente a una hidrólisis con un ácido, y similares (documento patente 1).

35

40

Sin embargo, los procesos de (3) y (4) no pueden ser satisfactorios como procesos de elaboración industrial, porque estos procesos tienen los siguientes defectos, el proceso de (3): (A) forma subproductos porque se produce la transesterificación del ácido acrílico, (B) se requieren equipos y tratamientos especiales porque se produce una gran cantidad de gas isobuteno combustible en la reacción de des-terc-butilación, el proceso de (4): el rendimiento de la hidrólisis con ácido es bajo, y similares.

45

Como proceso para la producción del 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol usado en (3) y (4) mencionados anteriormente, por ejemplo, se conocen los siguientes procesos, (5) un proceso de someter el 5-metil-1-benzotiofeno a una bromación con N-bromosuccinimida y a una reacción con compuestos ciano para obtener (1-benzotiofen-5-il)acetonitrilo, sometiéndolo subsiguientemente a una hidrólisis, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de reducción (documento no patente 1, 2, 3), (6) un proceso de reacción de 5-bromo-1-benzotiofeno con magnesio para obtener el reactivo de Grignard, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción con óxido de etileno (documento patente 2), (7) un proceso de someter el 5-(1-benzotiofeno)carbaldehído a una reacción de Wittig con iluro de metoximetileno, sometiéndolo subsiguientemente a una hidrólisis para obtener (1-benzotiofen-5-il)acetaldehído, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de reducción, y similares (documento patente 3).

50

55

Sin embargo, los procesos de (5) a (7) no pueden ser satisfactorios como procesos de elaboración industrial, porque estos procesos tienen los siguientes defectos, (A) los intermedios tienen una propiedad estimulante, (B) se usa un reactivo altamente tóxico (compuestos ciano), (C) se usa un reactivo carcinógeno (óxido de etileno), (D) se usan reactivos altamente inflamables (butil-litio, reactivo de Grignard), (E) los procedimientos de reacción son complicados, y similares.

60

Por otro lado, como procesos para la producción de derivados del ácido benzotiofenacético o sales del mismo, por ejemplo, se conocen los siguientes procesos, (8) un proceso de someter el grupo hidroxilo del benzotiofenmetanol a una halogenación, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción con compuestos ciano para obtener benzotiofenacetonitrilo, sometiéndolo subsiguientemente a una hidrólisis (documento no patente 3), (9) un proceso

65

de someter el 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno producido a partir del 3-bromotiofeno a una reacción de Reformatsky con bromoacetato de etilo, sometiéndolo subsiguientemente a una aromatización mediante deshidrogenación mediante el uso de azufre, y sometiéndolo a una hidrólisis, y similares (documento no patente 4).

5 Sin embargo, los procesos de (8) y (9) no pueden ser satisfactorios como procesos de elaboración industrial, porque estos procesos tienen los siguientes defectos, (A) los intermedios tienen una propiedad estimulante, (B) se usa un reactivo altamente tóxico (compuestos ciano), (C) por lo tanto, se requieren complicados tratamientos de los desechos, (D) hay muchas etapas en el proceso (E) el rendimiento es bajo, (F) la temperatura de la reacción es alta, (G) los procedimientos de la reacción son complicados, y similares.

10 Además, como proceso para la producción del derivado 5-halógeno-1-benzotiofeno, por ejemplo, se conocen los siguientes procesos, (10) un proceso de reacción de 4-halogenotiofenol con dimetilacetal de 2-halogenoacetaldehído en presencia de una base para obtener dimetilacetal de 2-(4-halogenofeniltio)acetaldehído, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de ácido polifosfórico, y similares (documento no patente 5, documento patente 4, documento patente 5).

15 Sin embargo, el proceso de (10) no puede ser satisfactorio como proceso de elaboración industrial, porque el proceso tiene los siguientes defectos, (A) son necesarios complicados procedimientos tales como destilación o cromatografía en columna de gel de sílice y similares para aislar, porque los intermedios de la producción son sustancias oleosas, (B) los tratamientos del proceso son complicados en la reacción de cierre del anillo mediante el uso del compuesto de fosfato porque forma complicados subproductos, (C) son necesarios complicados procedimientos tales como destilación o cromatografía en columna de gel de sílice y similares para separar los derivados de 5-halogeno-1-benzotiofeno de los subproductos formados porque los derivados tienen bajos puntos de fusión, (D) se forman grandes cantidades de líquido de desecho que contiene compuestos de fósforo que requieren complicados procedimientos de tratamiento, y similares.

20 Como el compuesto 4-halogenotiofenol usado en (10) mencionado anteriormente, se conocen, por ejemplo, (11) un proceso de someter tioanisol a una halogenación con cloro o bromo, sometiéndolo subsiguientemente a una desmetilación con un gran exceso de cloro (documento patente 6), (12) un proceso de reacción entre el ácido (4-halogenofeniltio)acético con sulfuro sódico en presencia de hidróxido sódico (documento patente 7), (13) un proceso de reacción entre monohalogenobenceno con monocloruro de azufre en presencia de cloruro de cinc para obtener polisulfuro de dihalogenodifenilo, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de reducción con ácido clorhídrico-zinc (documento patente 8), (14) un proceso de reacción entre 1,4-dihalogenobenceno con sulfhidruro sódico en 1-metil-2-pirrolidona (documento patente 9), y similares.

25 Sin embargo, los procesos de (11) a (14) no pueden ser satisfactorios como procesos de elaboración industrial, porque estos procesos tienen los siguientes defectos, (A) el rendimiento es bajo, (B) se forman isómeros, (C) se requiere una elevada temperatura de reacción, (D) se usan reactivos que portan grandes cargas medioambientales tales como cloro o sulfuro, y similares.

30 Además, como proceso para la producción de un derivado de benzotiofeno a partir de un derivado del ácido (feniltio)acético o sales del mismo, por ejemplo, se conocen los siguientes procesos, (15) un proceso de someterlo a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de reducción, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de deshidratación, y similares (documento patente 10).

35 Sin embargo, en este proceso, la estructura del compuesto producido está limitada.

40 [documento patente 1]
Publicación internacional N° 03/035,647 cuyo folleto EP 1437353 es un miembro de la familia de patentes en lengua inglesa
[documento patente 2]
Boletín EP0129478
[documento patente 3]
45 Publicación internacional N° 99/31.056 folleto
[documento patente 4]
Publicación internacional N° 02/100.850 folleto
[documento patente 5]
Publicación internacional N° 2.005/01.,291 folleto
[documento patente 6]
60 Patente japonesa abierta a consulta por el público N° H08-143533 boletín
[documento patente 7]
Patente japonesa abierta a consulta por el público N° H05-178816 boletín
[documento patente 8]
65 Patente japonesa abierta a consulta por el público N° H05-140086 boletín
[documento patente 9]

Patente japonesa abierta a consulta por el público N° H04-182463 boletín
[documento patente 10]

Publicación internacional N° 98/43,967 folleto
[documento no patente 1]

5 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1991, Vol. 34, págs. 65-73

[documento no patente 2]

Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1997, Vol. 40, págs.1049-1062

[documento no patente 3]

Nippon Kagaku Zashi, 1967, Vol. 88, págs. 445-447

10 [documento no patente 4]

Journal of Heterocyclic Chemistry (J. Heterocyclic Chem.), 1965, Vol. 2, págs. 44-48

[documento no patente 5]

Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2003, Vol. 46, págs. 2446-2455

15 El documento WO 20041091605, cuyo documento EP 1614419 es un miembro de la familia de patentes en lengua inglesa, describe un remedio para la enfermedad nerviosa de la retina que contiene derivados de éter alquílico preparados de forma similar a lo descrito en el proceso (1) mencionado anteriormente con referencia al documento patente 1.

20 Desvelación de la invención

Problema que debe resolver la invención

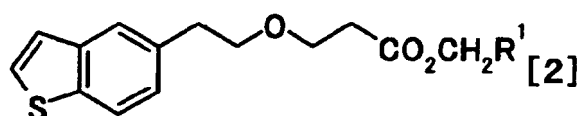
25 Se espera vehementemente la provisión de ésteres de alquilo primario del ácido 3-(2-(benzo[b]tiofen-5-il)etoxi)propiónico útiles en un nuevo proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol y sales del mismo, proceso que es seguro para el cuerpo humano, tiene bajas cargas medioambientales y una posibilidad de producción en masa.

Medios para resolver el problema

30 En estas circunstancias, los presentes inventores han estudiado afanosa y consecuentemente, y han averiguado que para un proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo a partir de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol, un proceso para la producción del ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo caracterizado por someter el 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol a una reacción de adición de Michael con acrilonitrilo en presencia de una base, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción con un alcohol representado por la fórmula general [1]:

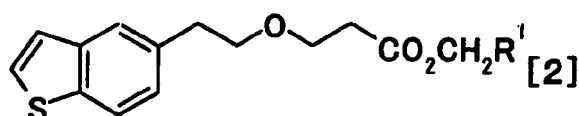


40 en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido, en presencia de un ácido para obtener un derivado de un éster de ácido propiónico representado por la fórmula general [2]:



45 en la que R¹ tiene los mismos significados que anteriormente, sometiéndolo subsiguientemente el derivado del éster de ácido propiónico a una reacción de hidrólisis en presencia de una base.

La presente invención proporciona el derivado del éster de ácido propiónico representado por la fórmula general [2]:



50 en la que R¹ tiene los mismos significados que anteriormente, siendo importantes intermedios en la producción del ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo.

Adicionalmente se describen:

55

un proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol o sales del mismo caracterizado por derivar el ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo en un derivado reactivo, reaccionando subsiguientemente el derivado reactivo con 3-acetidinol o sales del mismo en presencia de una base, y cristalizando subsiguientemente los cristales a partir de la mezcla de reacción;

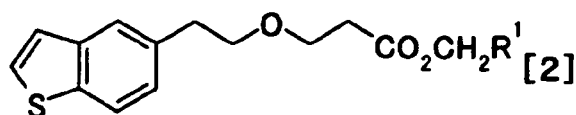
un proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo caracterizado por someter el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino; y

un proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo caracterizado por someter el 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol a una reacción de adición de Michael con acrilonitrilo en presencia de una base, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción con un alcohol representado por la fórmula general [1]:



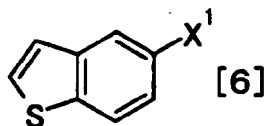
en la que R^1 tiene los mismos significados que anteriormente,

en presencia de un ácido para obtener un derivado de un éster de ácido propiónico representado por la fórmula general [2];

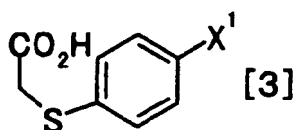


en la que R^1 tiene los mismos significados que anteriormente, sometiéndolo subsiguientemente los derivados de un éster de ácido propiónico a una reacción de hidrólisis en presencia de una base para obtener el ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo, convirtiéndolo subsiguientemente en un derivado reactivo, haciendo reaccionar subsiguientemente el derivado reactivo con 3-acetidinol o sales del mismo en presencia de una base para obtener 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino.

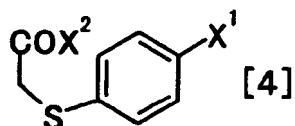
Además, se describe que en el proceso de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol, que es un material de partida, un proceso para la producción de un derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno representado por la fórmula general [6]:



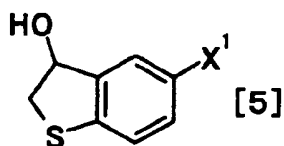
en la que X^1 representa un átomo de halógeno, caracterizado por hacer reaccionar un derivado del ácido (feniltio)acético o sales del mismo representado por la fórmula general [3]:



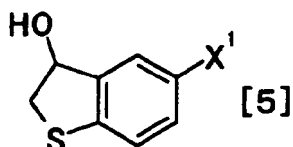
en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, con un agente halogenante para obtener un haluro de ácido representado por la fórmula general [4]:



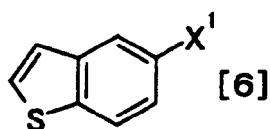
en la que X^2 representa un átomo de halógeno; X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, sometiéndolo subsiguientemente el haluro de ácido a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis, sometiéndolo subsiguientemente a una reacción de reducción para obtener un derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5]:



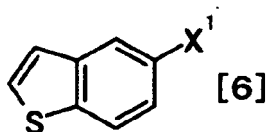
en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, y someter el derivado de dihidrobenzotiofeno a una reacción de deshidratación en presencia de un catalizador ácido; representado el derivado de dihidrobenzotiofeno por la fórmula general [5]:



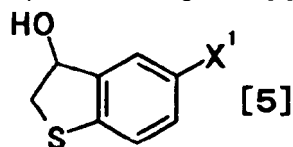
- 5 en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, siendo intermedios importantes en el proceso de producción de un derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno representado por la fórmula general [6]:



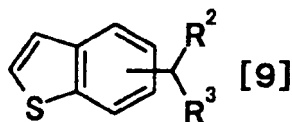
- 10 en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente; representado el derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno por la fórmula general [6]:



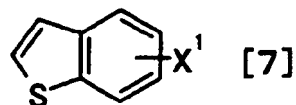
- 15 en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, puede producirse mediante procedimientos simples con una elevada pureza, cristalizando y aislando los cristales del derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5]:



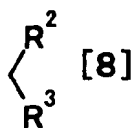
en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente los cristales a una reacción de deshidratación; un proceso para la producción de un derivado de benzotiofeno o sales del mismo representado por la fórmula general [9]:



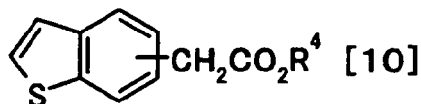
- 20 en la que R^2 y R^3 representan idéntica o diferentemente, un grupo alquiloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo o aralquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo ciano, caracterizado por acoplar un derivado de benzotiofeno representado por la fórmula general [7]:



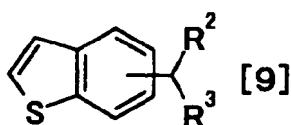
- 25 en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, en presencia de una base y un catalizador de paladio con un derivado de ácido malónico o sales del mismo representado por la fórmula general [8]



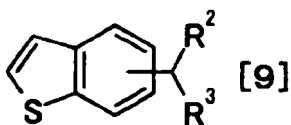
en la que R^2 y R^3 tienen los mismos significados que anteriormente; un proceso para la producción de un derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo representado por la fórmula general [10]:



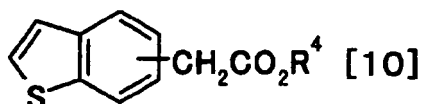
- 5 en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o aralquilo sustituido o no sustituido, caracterizado por reaccionar con un derivado de benzotiofeno o sales del mismo representado por la fórmula general [9]



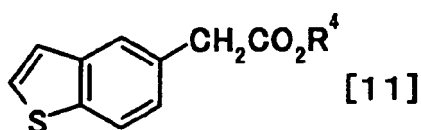
- 10 en la que R^2 y R^3 tienen los mismos significados que anteriormente, con ácido o base, sometiendo el derivado de benzotiofeno o las sales del mismo a una reacción de descarboxilación si fuera necesario; el derivado de benzotiofeno representado por la fórmula general [9]:



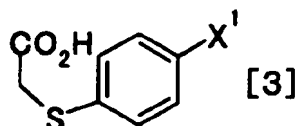
- 15 en la que R^2 y R^3 tienen los mismos significados que anteriormente, siendo importantes intermedios en el proceso para la producción del derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo representado por la fórmula general [10]:



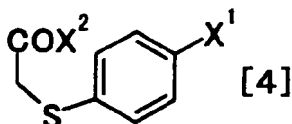
en la que R^4 tiene los mismos significados que anteriormente; un proceso para la producción de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol caracterizado por someter un derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo representado por la fórmula general [11]:



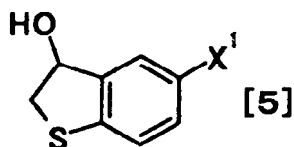
- 20 en la que R^4 tiene los mismos significados que anteriormente, a una reacción de hidrólisis si fuera necesario, sometiénolo subsiguientemente a una reacción reductora con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino; y
- 25 un proceso para la producción de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol caracterizado por hacer reaccionar un derivado del ácido (feniltio)acético o sales del mismo representado por la fórmula general [3]:



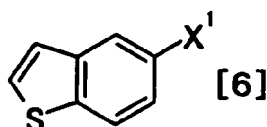
en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente con un agente halogenante para obtener un haluro de ácido representado por la fórmula general [4]:



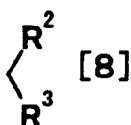
en la que X^1 y X^2 tienen los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el haluro de ácido a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis, someténdolo subsiguientemente a una reacción de reducción para obtener un derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5]:



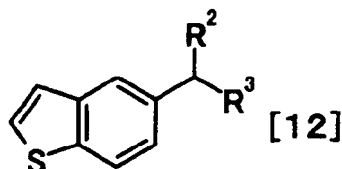
5 en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el derivado de dihidrobenzotiofeno a una reacción de deshidratación en presencia de un catalizador ácido para obtener el derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno representado por la fórmula general [6]:



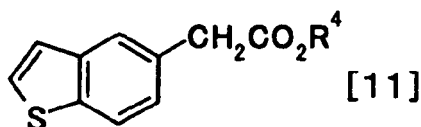
10 en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, acoplado subsiguientemente el derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno con un derivado de ácido malónico o sales del mismo representado por la fórmula general [8]:



15 en la que R^2 y R^3 tienen los mismos significados que anteriormente, en presencia de una base y un catalizador de paladio para obtener un derivado de benzotiofeno o sales del mismo representado por la fórmula general [12]:

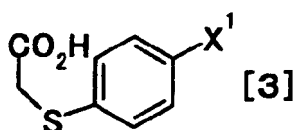


20 en la que R^2 y R^3 tienen los mismos significados que anteriormente, haciendo reaccionar subsiguientemente el derivado de benzotiofeno o sales del mismo con un ácido o una base, someténdolo a una reacción de descarboxilación si fuera necesario, para obtener un derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo representado por la fórmula general [11]:

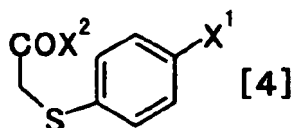


25 en la que R^4 tiene los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo a una reacción de hidrólisis si fuera necesario, someténdolo subsiguientemente a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino.

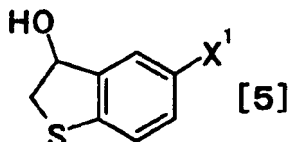
Además, se describe que un proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo caracterizado por hacer reaccionar un derivado del ácido (feniltio)acético o sales del mismo representado por la fórmula general [3]:



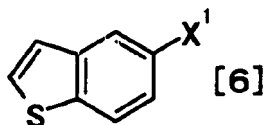
30 en la que X^1 tiene los mismos significados que anteriormente, con un agente halogenante para obtener un haluro de ácido representado por la fórmula general [4]:



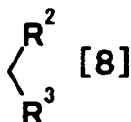
5 en la que X¹ y X² tienen los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el haluro de ácido a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis, someténdolo subsiguientemente a una reacción de reducción para obtener un derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5]:



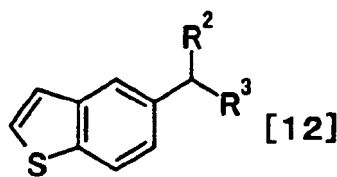
10 en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el derivado de dihidrobenzotiofeno a una reacción de deshidratación en presencia de un catalizador ácido para obtener un derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno representado por la fórmula general [6]:



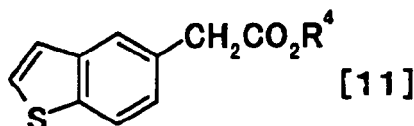
15 en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, acoplado subsiguientemente el derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno con un derivado de ácido malónico o sales del mismo representado por la fórmula general [8]:



en la que R² y R³ tienen los mismos significados que anteriormente, en presencia de una base y un catalizador de paladio para obtener un derivado de benzotiofeno o sales del mismo representado por la fórmula general [12]:



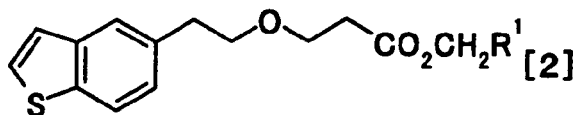
20 en la que R² y R³ tienen los mismos significados que anteriormente, haciendo reaccionar subsiguientemente el derivado de benzotiofeno o sales del mismo con un ácido o una base, someténdolo a una reacción de descarboxilación si fuera necesario, para obtener un derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo representado por la fórmula general [11]:



25 en la que R⁴ tiene los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo a una reacción de hidrólisis si fuera necesario, someténdolo subsiguientemente a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino para obtener 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol, sometiendo subsiguientemente el 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol a una reacción de adición de Michael con acrilonitrilo en presencia de una base, someténdolo
30 subsiguientemente a una reacción con un alcohol representado por la fórmula general [1]:



en la que R¹ tiene los mismos significados que anteriormente,
 en presencia de un ácido para obtener un derivado de un éster del ácido propiónico representado por la fórmula general [2] :



- 5 en la que R¹ tiene los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el derivado del éster del ácido propiónico a una reacción de hidrólisis en presencia de una base para obtener el ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo, convirtiendo subsiguientemente el ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo en un derivado reactivo, haciendo reaccionar subsiguientemente el derivado reactivo con 3-acetidinol o sales del mismo en presencia de una base para obtener 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol, y sometiendo subsiguientemente el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino.

Efecto de la invención

- 15 El proceso para la producción del ácido 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-acetidinol o sales del mismo tiene las siguientes características, (1) el rendimiento es alto, (2) no se requiere una cromatografía en columna de gel de sílice, (3) por lo tanto, la cantidad de desechos es pequeña, (4) no se usan reactivos nocivos ni con problemas de estabilidad, y similares, y el proceso es útil como proceso de elaboración industrial.

- 20 El proceso para la producción del ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo tiene las siguientes características, (1) los subproductos son pequeños, (2) no se producen gases inflamables, (3) el rendimiento es alto, y similares, y el proceso es útil como proceso de elaboración industrial.

- 25 El proceso para la producción del derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo representado por la fórmula general [10] tienen las siguientes características, (1) no se usan intermedios estimulantes durante el proceso, (2) no se usan reactivos altamente tóxicos (compuestos ciano), (3) no se requieren complicados tratamientos de los desechos, (4) el número de etapas de procesos bajo, (5) el rendimiento es alto, (6) no se requiere una elevada temperatura de reacción, (7) los procedimientos de reacción son simples, y similares, y el proceso es útil como proceso de elaboración industrial.

- 30 El proceso para la producción de derivados de 5-halogeno-1-benzotiofeno representado por la fórmula general [6] tienen las siguientes características, (1) hay pocos subproductos, (2) la purificación puede realizarse mediante procedimientos simples tales como extracción y cristalización, (3) por lo tanto no se requieren complicados procesos de refinado tales como destilación o cromatografía en columna de gel de sílice, y similares, y el proceso es útil como proceso de elaboración industrial.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 40 La presente invención se explica con detalle a continuación.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique de otro modo, el término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo;

- 45 el término "grupo alquilo" significa un grupo alquilo C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo o similares; el término "grupo cicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o similares;

el término "grupo aralquilo" significa un grupo aralquilo C₁₋₆, por ejemplo, bencilo, difenilometilo, tritilo, fenetilo, naftilometilo o similares;

- 50 el término "grupo alcoxi" significa un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi o similares;

el término "alquiloxicarbonilo" significa un grupo alquilo C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-dimetilopropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilohexiloxicarbonilo, terc-butoxi-carbonilo, terc-pentiloxicarbonilo o similares;

- 55 el término "grupo cicloalquiloxicarbonilo" significa un grupo cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo o similares;

el término "grupo aralquiloxicarbonilo" significa un grupo aralquilo C₁₋₆, por ejemplo, benciloxicarbonilo, feniloxicarbonilo o similares;

los términos "grupo arilo" significan un grupo, por ejemplo, fenilo, naftilo o similares;

- 60 el término "grupo alqueno" significa un grupo alqueno C₂₋₁₂, por ejemplo, vinilo, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno o similares, respectivamente.

El grupo alquilo, cicloalquilo y arilo de R¹ puede estar sustituido con al menos un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo y un grupo arilo o similares.

- 5 El grupo alquiloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo y aralquiloxycarbonilo de R² y R³ puede estar sustituido con al menos un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo y un grupo arilo similares.

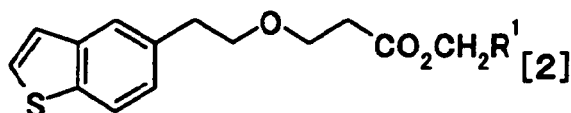
- 10 El grupo alquilo, cicloalquilo y aralquilo de R⁴ puede estar sustituido con al menos un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo y un grupo arilo o similares.

a continuación se proporcionan los siguientes procesos de elaboración preferible.

- 15 Para la producción del ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico o sales del mismo, en el proceso para la producción sometiendo el 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol a una reacción de adición de Michael en presencia de una base con acrilonitrilo, haciéndolos reaccionar subsiguientemente con un alcohol representado por la fórmula general [1]:



- 20 en la que R¹ tiene los mismos significados que anteriormente, en presencia de un ácido para obtener un derivado de éster del ácido propiónico representado por la fórmula general [2]:



- 25 en la que R¹ tiene los mismos significados que anteriormente, y sometiendo el derivado del éster del ácido propiónico a una reacción de hidrólisis en presencia de una base, es preferible el proceso para la producción en el que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, es más preferible el proceso para la producción en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, y es aún más preferible el proceso para la producción en el que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo.

Es preferible el proceso para la producción en el que el ácido usado es un ácido inorgánico, y es más preferible el proceso para la producción en el que el ácido usado es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

- 35 En el caso en el que el ácido sea ácido clorhídrico, es preferible el proceso para la producción en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.

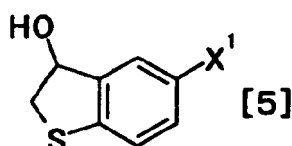
En el caso en el que el ácido sea ácido sulfúrico, es preferible el proceso para la producción en el que R¹ es un grupo etilo.

- 40 En el proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo sometiendo el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino, es preferible el proceso para la producción en el que el borhidruro de un metal alcalino usado es borhidruro sódico.

- 45 Es preferible el proceso para la producción en el que el activador usado es un ácido protónico tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico y similares, y es más preferible el proceso para la producción en el que el activador usado es ácido sulfúrico.

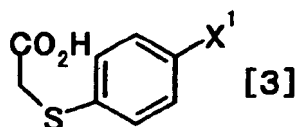
- 50 En el caso de que el activador sea ácido sulfúrico, es preferible el proceso para la producción en el que el volumen de ácido sulfúrico usado es 0,5-0,6 veces moles por moles de borhidruro de metal alcalino, la adición del ácido sulfúrico a entre 0 y 30 °C durante entre 10 minutos y 6 horas y la subsiguiente reacción a entre 30 y 70 °C.

Para la producción de un derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5]:

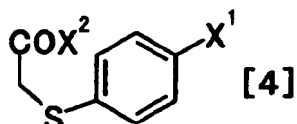


- 55 en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, en el proceso para la producción haciendo reaccionar un derivado del ácido (feniltio)acético o sales del mismo

representado por la fórmula general [3]:

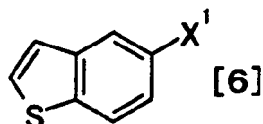


en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, con un agente halogenante para obtener un haluro de ácido representado por la fórmula general [4]:

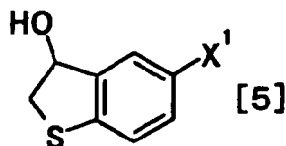


- 5 en la que X¹ y X² tienen los mismos significados que anteriormente, sometiendo subsiguientemente el haluro de ácido a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis, someténdolo subsiguientemente a una reacción de reducción, es preferible el proceso para la producción en el que X¹ es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, es más preferible el proceso para la producción en el que X¹ es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es aún más preferible el proceso para la producción en el que X¹ es un átomo de bromo.
- 10

Para la producción de un derivado de 5-halogeno-1-benzotiofeno representado por la fórmula general [6]:



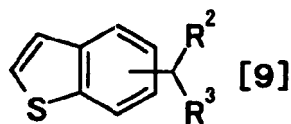
- 15 en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, en el proceso para la producción sometiendo un derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5]:



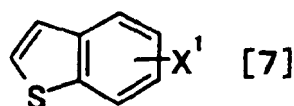
- 20 en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, a una reacción de deshidratación en presencia de un catalizador ácido, es preferible el proceso para la producción en el que X¹ es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, es más preferible el proceso para la producción en el que X¹ es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es aún más preferible el proceso para la producción en el que X¹ es un átomo de bromo.

- 25 En el proceso para el aislamiento mediante cristalización de los cristales de un derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5], es preferible el proceso para el aislamiento mediante su cristalización a partir de un hidrocarburo alifático tal como hexano y ciclohexano y similares, es más preferible el proceso para el aislamiento mediante su cristalización a partir de hexano o ciclohexano, y es aún más preferible el proceso para el aislamiento mediante su cristalización a partir de ciclohexano.
- 30

En la producción del derivado de benzotiofeno o sales del mismo representado por la fórmula general [9]:

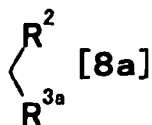


en la que R² y R³ tienen los mismos significados que anteriormente, el proceso para la producción sometiendo un derivado de benzotiofeno representado por la fórmula general [7]:



- 35 en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, a una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido malónico o sales del mismo representado por la fórmula

general [8a] en presencia de un catalizador de paladio y una base:

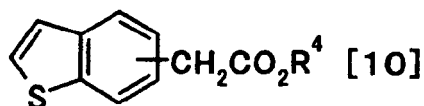


en la que R^{3a} representa un grupo alquiloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo o aralquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido; R^2 tienen los mismos significados que anteriormente,
 5 es preferible, el proceso para la producción en el que R^2 es un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo o un grupo ciano; R^{3a} es un grupo alquiloxicarbonilo o un grupo aralquiloxicarbonilo es más preferible, el proceso para la producción en el que R^2 es un grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4} , un grupo aralquiloxicarbonilo C_{1-4} o un grupo ciano; R^{3a} es un grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4} o un grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4} es adicionalmente preferible.

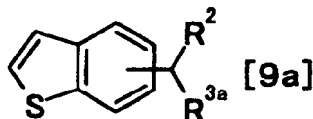
10 Es preferible el proceso para la producción en el que X^1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es adicionalmente preferiblemente el proceso para la producción en el que X^1 es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

15 Es preferible el proceso para la producción en el que X^1 se une a la posición 4 ó 5 del anillo de benzotiofeno, y es adicionalmente preferiblemente el proceso para la producción en el que X^1 se une a la posición 5 del anillo de benzotiofeno.

En el proceso para la producción de un derivado del ácido benzotiofenacético o sales del mismo representado por la fórmula general [10]:



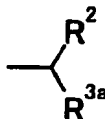
20 en la que R^4 tiene los mismos significados que anteriormente, el proceso para la producción haciendo reaccionar un derivado de benzotiofeno o sales del mismo representado por la fórmula general [9a]:



25 en la que R^2 y R^{3a} tienen los mismos significados que anteriormente, con un ácido o una base, sometiénolo a una reacción de descarboxilación si fuera necesario, es preferible, el proceso para la producción en el que R^2 es un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo o un grupo ciano; R^{3a} es un grupo alquiloxicarbonilo o un grupo aralquiloxicarbonilo es más preferible, y el proceso para la producción en el que R^2 es un grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4} , un grupo aralquiloxicarbonilo C_{1-4} o un grupo ciano; R^{3a} es un grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4} o un grupo aralquiloxicarbonilo C_{1-4} es adicionalmente preferible.

30

Es preferible el proceso para la producción en el que el grupo representado por la fórmula general:



35 en la que R^2 y R^{3a} tienen los mismos significados que anteriormente, se une a la posición 4 ó 5 del anillo de benzotiofeno, y es adicionalmente preferible el proceso para la producción en el que el grupo se une a la posición 5 del anillo de benzotiofeno.

Es preferible el proceso para la producción en el que el grupo representado por la fórmula general:

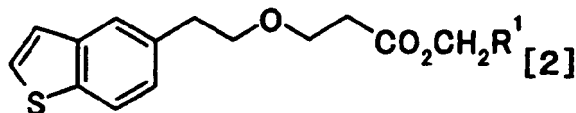


en la que R^4 tiene los mismos significados que anteriormente, se une a la posición 4 ó 5 del anillo de benzotiofeno, y el proceso para la producción en el que el grupo se une a la posición 5 del anillo de benzotiofeno es adicionalmente preferible.

45 Es preferible el proceso para la producción en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o aralquilo sustituido o no sustituido, es preferible el proceso para la producción en el que R^4 es un átomo de

hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo aralquilo, y es adicionalmente preferiblemente el proceso para la producción en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo aralquilo C₁₋₄.

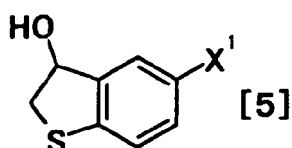
En el derivado de un éster del ácido representado por la fórmula general [2]:



5 en la que R¹ tiene los mismos significados que anteriormente, se proporcionan los siguientes compuestos como compuesto preferible.

10 Es preferible el compuesto cuyo R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, es más preferible el compuesto cuyo R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, y es adicionalmente preferible el compuesto cuyo R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo.

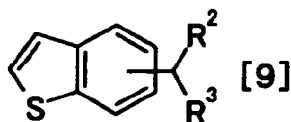
En un derivado de dihidrobenzotiofeno representado por la fórmula general [5]:



15 en la que X¹ tiene los mismos significados que anteriormente, se proporcionan los siguientes compuestos como compuesto preferible.

20 Es preferible el compuesto cuyo X₁ es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, es más preferible el compuesto cuyo X₁ es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es adicionalmente preferiblemente el compuesto cuyo X₁ es un átomo de bromo.

En un derivado de benzotiofeno o sales del mismo representado por la fórmula general [9]:

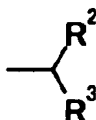


25 en la que R² y R³ tienen los mismos significados que anteriormente, se proporcionan los siguientes compuestos como compuesto preferible.

30 Es preferible el compuesto cuyo R² es un grupo alquilooxicarbonilo, cicloalquilooxicarbonilo o aralquilooxicarbonilo o un grupo ciano, es más preferible el compuesto cuyo R² es un grupo alquilooxicarbonilo, un grupo aralquilooxicarbonilo o un grupo ciano, y es adicionalmente preferible el compuesto cuyo R² es un grupo alquilooxicarbonilo C₁₋₄, un grupo aralquilooxicarbonilo C₁₋₄ o un grupo ciano.

35 Es preferible el compuesto cuyo R³ es un grupo alquilooxicarbonilo, cicloalquilooxicarbonilo o aralquilooxicarbonilo o un grupo ciano, es más preferible el compuesto cuyo R³ es un grupo alquilooxicarbonilo, un grupo aralquilooxicarbonilo o un grupo ciano, y es adicionalmente preferible el compuesto cuyo R³ es un grupo alquilooxicarbonilo C₁₋₄, un grupo aralquilooxicarbonilo C₁₋₄.

Es preferible el compuesto cuyo grupo representado por la fórmula general:

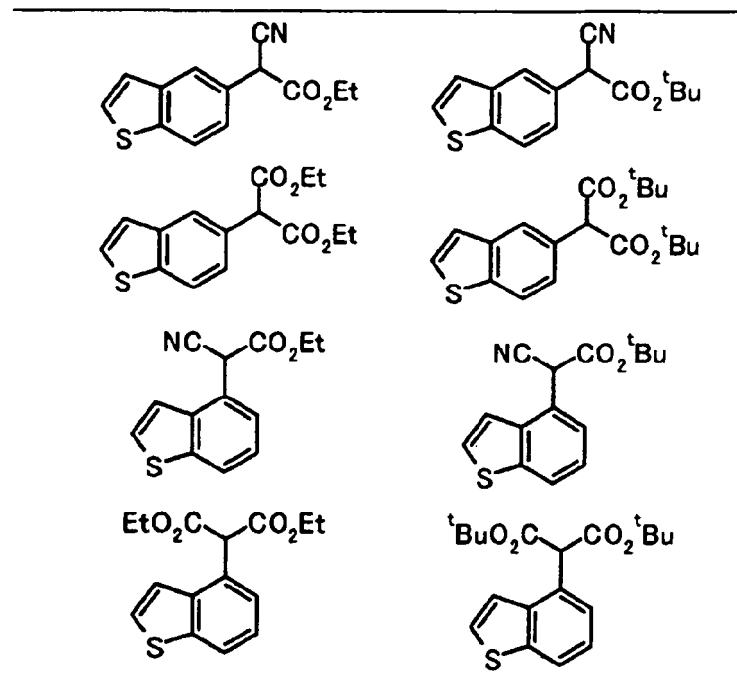


40 en la que R² y R³ tienen los mismos significados que anteriormente, se une a la posición 4 ó 5 del anillo de benzotiofeno, y es adicionalmente preferible el compuesto cuyo grupo se une a la prescripción 5 del anillo de benzotiofeno.

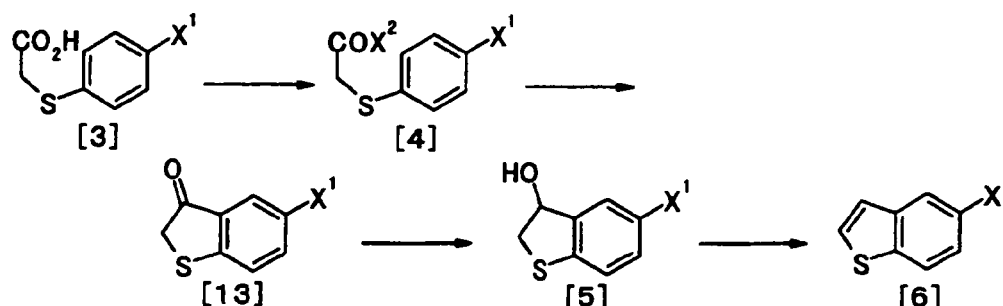
45 Como compuesto representativo de la fórmula general [9] o sales del mismo, por ejemplo, se proporcionan los siguientes compuestos.

En una tabla, Et representa un grupo etilo, tBu representa un grupo terc-butilo.

TABLA 1



[Proceso de producción 1]



5 en la que X^1 y X^2 tienen los mismos significados que anteriormente.

10 El compuesto de la fórmula general [5] puede producirse derivando el compuesto de la fórmula general [3] o sales del mismo en un haluro de ácido, sometiendo subsiguientemente el haluro de ácido a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis, someténdolo subsiguientemente a una reacción de reducción.

15 El compuesto de la fórmula general [5] puede derivarse del compuesto de fórmula general [6] fácilmente someténdolo a una reacción de deshidratación en presencia de un catalizador ácido.

El compuesto de la fórmula general [3] o sales del mismo, por ejemplo, puede obtenerse fácilmente y con un buen rendimiento haciendo reaccionar tiofenol con ácido cloroacético en presencia de una base para obtener ácido (feniltio)acético, sometiendo subsiguientemente el ácido (feniltio)acético a una reacción de halogenación o hacer reaccionar 4-halogenotiofenol con ácido cloroacético en presencia de una base.

20 Además, la sal del compuesto de fórmula general [3], si habitualmente es conocida como una sal de un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, no está particularmente limitada, pero por ejemplo, se proporcionan sales con un metal alcalino tal como sodio, potasio, cesio y similares;

25 sales con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio y similares;

sales de amonio;

y sales con una base orgánica que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina y similares.

El presente proceso de producción se explica con detalle a continuación.

Reacción de cierre del anillo intramolecular:

5 El compuesto de la fórmula general [13] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [3] o sales del mismo con un agente halogenante para obtener un haluro de ácido, sometiendo subsiguientemente el haluro de ácido a una reacción de cierre del anillo intramolecular en presencia de un ácido de Lewis.

10 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, por ejemplo, se proporcionan hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares; compuestos nitro tales como nitrometano, nitrobenceno y similares; y disulfuro de carbono y similares; y estos disolventes pueden usarse en mezcla.

15 Como disolvente preferible se proporcionan hidrocarburos alifáticos halogenados, y es más preferible el diclorometano.

20 La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1 a 50 veces el volumen en peso (v/p) del compuesto de fórmula general [3] o sales del mismo, y es más preferible de 3 a 15 veces (v/p).

20 Como agente halogenante usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, oxiclورو de fósforo, oxibromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo y cloruro de oxalilo, y es preferible el cloruro de tionilo.

25 La cantidad de agente halogenante usada es diferente según el tipo de agente halogenante, pero por ejemplo, en el caso del cloruro de tionilo, puede ser igual o más de 0,5 veces moles por mol del compuesto de fórmula general [3] o sales del mismo, y preferiblemente es de 1 a 2 veces moles.

30 Como ácido de Lewis usado en esta reacción, por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, cloruro de hierro, cloruro de estaño, cloruro de mercurio, ácido sulfúrico y similares, y es preferible el cloruro de aluminio.

La cantidad del ácido de Lewis usada puede ser igual o mayor a 1 veces moles por mol del compuesto de fórmula general [3] o sales del mismo, y preferiblemente es de 1 a 5 veces moles.

35 La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero es desde -20 °C hasta igual o menos del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente es de 0 a 70 °C.

40 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas, y preferiblemente es de 30 minutos a 20 horas.

El compuesto de la fórmula general [13] obtenido de esta forma puede aislarse y purificarse, pero es preferible proceder a la siguiente reacción sin aislamiento.

45 Reacción de reducción:

50 El compuesto de la fórmula general [5] puede producirse sometiendo el compuesto de la fórmula general la [13] a una reacción de reducción. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, pero por ejemplo, se proporcionan hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares; éteres tales como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol y similares; nitrilos tales como acetonitrilo y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; compuestos nitro tales como nitrometano, nitrobenceno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; y agua y similares; y estos disolventes pueden usarse en mezcla.

60 Como disolvente preferible se proporciona una mezcla disolvente de hidrocarburos alifáticos halogenados y alcoholes, es más preferible una mezcla disolvente de diclorometano y metanol.

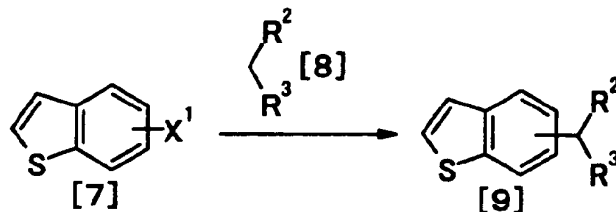
La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1 a 50 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [13], y es más preferible de 3 a 15 veces (v/p).

65 Como agente reductor usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, metales alcalinos tales como litio, sodio, potasio y similares;

- metales alcalinotérreos tales como magnesio, calcio y similares;
metales tales como cinc, aluminio, titanio, y hierro, samario, selenio, hidrosulfito sódico y similares, y sales de estos metales;
- 5 hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de triisobutilaluminio, compuesto de hidruro de estanio, hidrosilano y similares;
- compuestos complejos de borhidruro tales como borhidruro de sodio, borhidruro de litio, borhidruro de potasio y similares;
- 10 compuestos complejos de hidruro de aluminio tales como hidruro de litio y aluminio y similares; y borano y alquilborano y similares.
- Como agente reductor preferible se proporciona un compuesto complejo de borhidruro, y es más preferible el borhidruro sódico.
- 15 La cantidad de agente reductor usada es diferente según el tipo de agente reductor, pero por ejemplo, en el caso del compuesto complejo de borhidruro, puede ser igual o mayor a 0,25 veces moles por un mol del compuesto de la fórmula general [13], y preferiblemente es de 0,25 a 2 veces moles.
- La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero es desde -20 °C hasta igual o menos del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente es de 0 a 70 °C.
- 20 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas, y preferiblemente es de 30 minutos a 20 horas
- El compuesto de la fórmula general [5] obtenido de esta forma puede usarse como tal en la siguiente reacción sin aislamiento, pero es preferible aislarlo cristalizando el cristal.
- 25 Es preferible el proceso de cristalización en hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares, es más preferible el proceso de cristalización en hexano o ciclohexano, y es adicionalmente preferible el proceso de cristalización en ciclohexano.
- 30 Reacción de deshidratación:
- El compuesto de la fórmula general [6] puede producirse sometiendo el compuesto de la fórmula general [5] a una reacción de deshidratación en presencia de un catalizador ácido.
- 35 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, pero por ejemplo, se proporcionan hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;
- 40 hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares;
- amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares;
- 45 ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y similares;
- cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol y similares;
- 50 nitrilos tales como acetonitrilo y similares y similares;
- ácidos carboxílicos alifáticos tales como ácido acético, ácido propiónico y similares; y agua y similares; y estos pueden usarse en mezcla.
- Como disolvente preferible se proporciona una cetona, y es más preferible la acetona.
- La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1 a 50 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [5], y es más preferible de 1 a 10 veces (v/p).
- 55 Como catalizador ácido usado en esta reacción se proporcionan ácidos de Broensted tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido dicloroacético y similares; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro y similares; y es preferible el ácido p-toluensulfónico.
- 60 La cantidad del catalizador ácido usada puede ser igual o mayor a 0,0001 veces moles por mol del compuesto de de la fórmula general [5], y es de 0,001 a 1 veces moles.
- La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero es desde -20 °C hasta igual o menos del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente es de 0 a 70 °C.
- 65

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de 10 minutos a 50 horas, y preferiblemente es de 30 minutos a 20 horas

[Proceso de producción 2]



5 en la que R^2 , R^3 y X^1 tienen los mismos significados que anteriormente.

Como compuesto de la fórmula general [8] o sales del mismo, se comercializan, por ejemplo, malonato de dietilo, malonato de di(terc-butilo), cianoacetato de etilo, cianoacetato de terc-butilo, malononitrilo y similares.

10 El compuesto de la fórmula general [9] o sales del mismo puede producirse sometiendo el compuesto de la fórmula general [7] a una reacción de acoplamiento con el compuesto de la fórmula general [8] o sales del mismo en presencia de una base y un catalizador de paladio, en presencia o ausencia de ligando, en presencia o ausencia de agente reductor.

15 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, pero por ejemplo, se proporcionan hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares;

20 éteres tales como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;

amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y similares;

cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares;

25 alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol y similares; y nitrilos tales como acetonitrilo y similares; y estos pueden usarse en mezcla.

La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1 a 20 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [7], y es más preferible de 1 a 10 veces (v/p).

30 Como base usada en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico y similares;

bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de bario, fosfato sódico, fosfato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico y similares; bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiloltilamina, piridina y similares.

La cantidad de base usada puede ser igual o mayor a 1 veces moles por mol del de la fórmula general [7], preferiblemente es de 2 a 10 veces moles, y más preferiblemente es de 2 a 4 veces moles.

40 Como catalizador de paladio usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, paladio metálico tal como paladio-carbono, negro de paladio y similares; sales inorgánicas de paladio tales como cloruro de paladio; sales orgánicas de paladio tales como acetato de paladio; complejos de organopaladio tales como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y similares;

45 y polímeros fijos de complejos de organopaladio tales como bis(acetato de)trifenilfosfina paladio (II) portado en polímero, di(acetato de)diciclohexilfosfina paladio (II) portado en polímero y similares.

La cantidad de catalizador de paladio usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,0001 a 1 veces moles por mol del compuesto de la fórmula general [7], y más preferiblemente es de 0,005 a 0,1 veces moles.

50 Como ligando usados y se desea en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, trialquilfosfinas tales como trimetilfosfina, tri(terc-butil)fosfina y similares;

tricicloalquilfosfinas tales como triciclohexilfosfina y similares;

triarilfosfinas tales como trifenilfosfina, tritolilfosfina y similares;

55 fosfitos de trialquilo tales como fosfito de trimetilo, fosfito de trietilo, fosfito de tributilo y similares;

fosfitos de tricicloalquilo tales como fosfito de triciclohexilo y similares;

fosfitos de triarilo tales como fosfito de trifenilo y similares;

sales de imidazolio tales como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio y similares; dicetonas tales como

acetilacetona, octafluoroacetilacetona y similares;

aminas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina y similares; 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno;

y 2,2-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y similares.

5 La cantidad de ligando usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,0001 a 2 veces moles por mol del compuesto de la fórmula general [7], y más preferiblemente es de 0,005 a 0,2 veces moles.

10 Como agente reductor usado si se desea en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, compuestos complejos de borhidruro tales como borhidruro de litio, borhidruro de sodio, borhidruro de calcio, triacetoxi borhidruro de sodio, ciano borhidruro de sodio y similares.

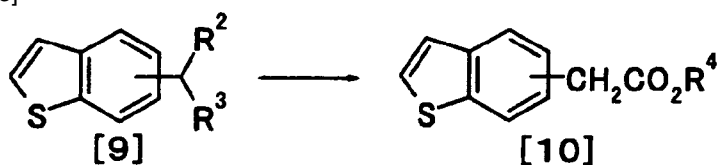
15 La cantidad de agente reductor usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,0001 a 1 veces moles por mol del compuesto de la fórmula general [7], y más preferiblemente es de 0,01 a 0,1 veces moles.

La cantidad del compuesto de la fórmula general [8] es de 1 a 5 veces moles por mol del compuesto de la fórmula general [7], y preferiblemente es de 1 a 2 veces moles.

20 Esta reacción puede llevarse a cabo a entre 0 y 200 °C, y preferiblemente a entre 50 y 150 °C durante entre 1 minuto y 24 horas.

El compuesto de la fórmula general [9] o sales del mismo obtenido de este modo puede usarse como tal en la siguiente reacción sin aislamiento.

25 [Proceso de producción 3]



en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que anteriormente.

30 El compuesto de la fórmula general [10] o sales del mismo puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [9] o sales del mismo con un ácido o una base en presencia o ausencia de agua, en presencia o ausencia de alcohol, sometiéndolo a una reacción de descarboxilación si fuera necesario.

35 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de disolvente, el disolvente usado, si no afecta con una influencia negativa a la reacción, no está particularmente limitado, pero se proporcionan, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;

40 amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares;

45 ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares;

50 cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares;

alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol y similares; glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol y similares;

55 nitrilos tales como acetonitrilo y similares;

y agua y similares; y estos pueden usarse en mezcla.

Además, el ácido puede usarse como disolvente.

60 Además, como base usada en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, alcóxidos metálicos tales como metóxido

sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico y similares;
 bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, carbonato sódico, carbonato potásico y similares;
 y bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropilolilamina, piridina y similares.

5 La cantidad de base usada es de 2 a 10 veces moles por mol del compuesto de la fórmula general formula [9] o sales del mismo, y es más preferible de 2 a 5 veces moles.

10 La cantidad de agua usada, si se desea, en esta reacción, no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,5 a 5 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [9] o sales del mismo con objeto de hacer que tenga la función de disolvente.

15 Como alcohol usado, si se desea, en esta reacción, se proporcionan, por ejemplo, alcoholes primarios tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares; y glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol y similares.

20 La cantidad de alcohol usada, no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,5 a 5 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [9] o sales del mismo con objeto de hacer que tenga la función de disolvente.

Esta reacción puede llevarse a cabo a entre 0 y 200 °C, y preferiblemente a entre 20 y 150 °C durante entre 1 minuto y 24 horas.

25 La reacción de descarboxilación, que puede realizarse si fuera necesario, se lleva a cabo calentando. Como ácido usado, si se desea, en esta reacción, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y similares;
 ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y similares;
 y ácidos sulfónicos orgánicos tales ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

30 La cantidad de ácido usada puede ser igual o mayor a 0,001 veces moles por mol del compuesto de la fórmula general [9] o sales del mismo, y preferiblemente es de 0,01 a 5 veces moles.

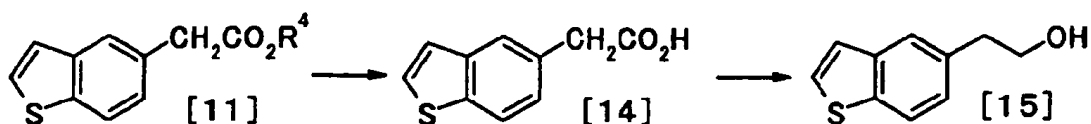
Además, el ácido puede usarse como disolvente.

35 Esta reacción puede llevarse a cabo, si fuera necesario, en coexistencia de disolventes.

40 El disolvente usado, si no afecta con una influencia negativa a la reacción, no está particularmente limitado, pero por ejemplo, se proporcionan hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares;
 hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares;
 éteres tales como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares;
 hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;
 amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y similares;
 sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares;
 cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares;
 45 alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol y similares;
 glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol y similares;
 nitrilos tales como acetonitrilo y similares;
 y agua y similares; y estos pueden usarse en mezcla.

50 Esta reacción puede llevarse a cabo a entre 50 y 200 °C, y preferiblemente a entre 50 y 150 °C durante entre 1 minuto y 24 horas.

[Proceso de producción 4]



55 en la que R⁴ tiene los mismos significados que anteriormente.

60 El 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol del compuesto de la fórmula [15] puede producirse sometiendo el compuesto de la fórmula general [11] o sales del mismo a una reacción de hidrólisis si fuera necesario, y derivándolo al ácido (1-benzotiofen-5-il)acético o sales del mismo del compuesto de la fórmula [14], sometiendo subsiguientemente el ácido (1-benzotiofen-5-il)acético o sales del mismo a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino a una reacción de reducción con la adición de un activador en presencia de un borhidruro de un metal alcalino.

ES 2 384 312 T3

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, pero se proporcionan, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares; y es preferible el tetrahidrofurano.

- 5 Además, estos disolventes pueden mezclarse con un disolvente de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares;
hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;
e hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano, octano y similares; y puede usarse el disolvente mixto.

- 10 La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1 a 20 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [14] o sales del mismo, y es preferible de 2 a 10 veces (v/p).

Como borhidruro de metal alcalino usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, borhidruro de sodio, borhidruro de litio, borhidruro de potasio y similares; y es preferible el borhidruro sódico.

- 15 La cantidad de borhidruro de un metal alcalino usado puede ser igual o mayor a 1 vez moles por mol del compuesto de fórmula [14] o sales del mismo, preferiblemente es de 1 a 10 veces moles, y más preferiblemente es de 1 a 2 veces moles.

- 20 Como activador usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, ácidos protónicos tales como ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético y similares, y son preferibles el ácido sulfúrico y el cloruro de hidrógeno.

- 25 La cantidad de activador usada es diferente según el tipo de activador, pero por ejemplo, pero en el caso del ácido sulfúrico es preferible de 0,5 a 1 veces moles por mol de el borhidruro de metal alcalino, y es más preferible de 0,5 a 0.6 veces moles.

Además, el tiempo de adición del activador es diferente según el tipo de activador, pero en el caso del ácido sulfúrico es preferiblemente durante entre 10 minutos y 6 horas, y más preferiblemente es entre 30 minutos y 2 horas.

- 30 Además, el activador puede disolverse apropiadamente en un disolvente, y puede añadirse el disolvente disuelto.

La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero puede ser de desde -20 hasta 150 °C, y preferiblemente es desde 0 hasta 80 °C.

- 35 Además, es más preferible el proceso de la adición del activador a entre 0 y 30 °C y la subsiguiente reacción a entre 40 y 80 °C, porque puede suprimirse la generación de subproductos.

Además, el tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de entre 10 minutos y 50 horas, y más preferiblemente es de 1 a 20 horas.

- 40 Además, la reacción de hidrólisis del compuesto de la fórmula general [11] o sales del mismo que puede llevarse a cabo si fuera necesario, puede realizarse mediante una reacción de una forma *per se*, por ejemplo, el compuesto de la fórmula [14] o sales del mismo puede derivarse sometiéndolo a una reacción de hidrólisis en presencia de una base.

- 45 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, pero por ejemplo, se proporcionan hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;
50 hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares;
éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares;
sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol, terc-butanol y similares;
y agua y similares; y estos disolventes pueden usarse en mezcla.

- 55 Como disolvente preferible se proporcionan un disolvente mixto de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno y alcoholes, y un disolvente mixto de alcoholes y agua; y son preferibles un disolvente mixto de tolueno y metanol y un disolvente mixto de metanol y agua.

- 60 La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,5 a 10 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [11] o sales del mismo, y es más preferible de 0,5 a 5 veces (v/p).

Como base usada en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico y similares;
y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, carbonato sódico, carbonato potásico y similares;

- 65

Como base preferible se proporciona una base inorgánica, y son preferibles hidróxido sódico e hidróxido potásico.

La cantidad de base usada puede ser igual o mayor a 1 vez moles por mol del compuesto de la fórmula general formula [11] o sales del mismo, y es preferible de 1 a 3 veces moles.

5

Esta reacción se realiza preferiblemente mediante la adición de agua.

La cantidad de agua añadida puede ser igual o mayor a 1 vez moles por mol del compuesto de la fórmula general formula [11] o sales del mismo, y es preferible de 0,1 a 10 veces (v/p), y es más preferible de 0,3 a 2 veces (v/p) con objeto de hacer que tenga la función de disolvente.

10

La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero puede ser de desde 0 °C hasta igual o menos del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente es desde 10 hasta 40 °C.

15

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero puede ser de entre 10 minutos y 50 horas, y preferiblemente es de 1 a 24 horas

El compuesto de la fórmula [14] o sales del mismo obtenido de esta forma puede aislarse a partir de la mezcla de reacción tras finalizar la reacción de la forma habitual.

20

Por ejemplo, una vez finalizada la reacción, puede aislarse mediante acidificación con ácido clorhídrico diluido, extracción con un disolvente orgánico tal como tolueno y la subsiguiente eliminación del disolvente.

Además, puede aislarse como una sal mediante la adición de una base en el extracto.

25

Como sal del compuesto de la fórmula [14], la sal, si se conoce habitualmente para una sal de un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, no está particularmente limitada, pero se proporcionan como ejemplos, sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio y similares;

sales con metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares;

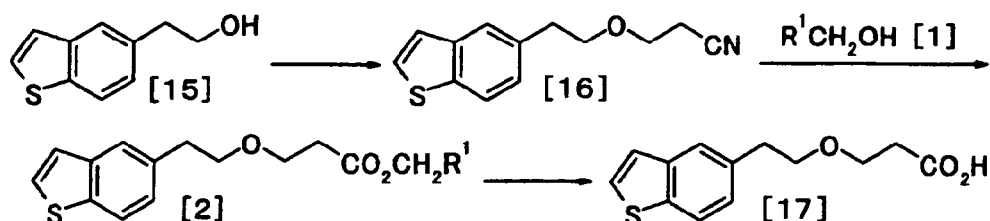
30

sales de amonio,

y sales con bases que contienen nitrógeno orgánico tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dilsopropiletilamina, piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolino, dietilamina, dicitclohexilamina y similares. Como sal preferible se proporciona una sal con un metal alcalino tal como sodio y potasio, y es preferible la sal sódica.

35

[Proceso de producción 5]



en la que R^1 tiene los mismos significados que anteriormente.

40

El ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico del compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo puede producirse sometiendo el compuesto de la fórmula [15] a una reacción de adición de Michael con acrilonitrilo en presencia de una base para obtener el compuesto de la fórmula [16], sometiendo subsiguientemente el compuesto de la fórmula [16] a una reacción con el alcohol de la fórmula general [1] en presencia de un ácido, derivándolo subsiguientemente al compuesto de fórmula general [2], y sometiendo el compuesto de fórmula general [2] a una reacción de hidrólisis en presencia de una base.

45

El presente proceso de producción se explica con detalle a continuación.

Reacción de adición de Michael:

50

El compuesto de la fórmula [16] puede producirse sometiendo el compuesto de la fórmula [15] a una reacción de adición de Michael con acrilonitrilo en presencia de una base.

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye sobre la reacción, no está particularmente limitado, pero se proporcionan, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;

55

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares;

éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; y alcoholes terciarios tales como terc-butanol, alcohol terc-amílico y similares; y estos pueden usarse en mezcla.

5 Como disolvente preferible se proporcionan un único disolvente de hidrocarburos aromáticos y un disolvente mixto de hidrocarburos aromáticos, éteres y alcoholes terciarios, y son preferibles un único disolvente de hidrocarburos aromáticos, un disolvente mixto de hidrocarburos aromáticos y éteres, y un disolvente mixto de hidrocarburos aromáticos y alcoholes terciarios, y son más preferibles tolueno, un disolvente mixto de tolueno y tetrahidrofurano, un disolvente mixto de tolueno y terc-butanol, y a un disolvente mixto de tolueno y alcohol terc-amílico.

10 La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,5 a 10 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [15], y es más preferible de 0,5 a 3 veces (v/p).

15 Además, como aditivo de estos disolventes, alcoholes primarios tales como una pequeña cantidad de metanol y etanol y similares; alcoholes secundarios tales como 2-propanol y similares; y agua y similares; éstos pueden mezclarse.

20 La cantidad de aditivo usado es igual o inferior a 0,5 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula [15], y preferiblemente es igual o menor a 0,1 veces (v/p).

25 Como base usada en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio y similares; alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico y similares;

bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico y similares.

Como base preferible se proporciona una base orgánica y un alcóxido metálico, y son más preferibles el hidróxido de benciltrimetilamonio y el terc-butóxido potásico.

30 La cantidad de base usada puede ser igual o mayor a 0,0001 veces moles por mol del compuesto de la fórmula [15], y preferiblemente es de 0,01 a 0,1 veces moles.

Además, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador.

35 Como catalizador usado, si se desea, se proporciona una sal de amonio cuaternario que es habitualmente conocida, son preferibles bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio y bromuro de benciltrimetilamonio.

La cantidad de catalizador usada puede ser igual o mayor a 0,0001 veces moles por mol del compuesto de la fórmula [15], y preferiblemente es de 0,01 a 0,1 veces moles.

40 Como base, por ejemplo, en el caso de que se use una base inorgánica tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico y similares, es preferible a realizar esta reacción en presencia de un catalizador.

La cantidad de acrilonitrilo usada en esta reacción puede ser igual o mayor a 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula [15], y preferiblemente es de 1 a 2 veces moles.

45 La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero puede ser de desde 0 °C hasta igual o menos del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente es desde 0 hasta 35 °C.

50 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero puede ser de entre 1 minuto y 24 horas, y preferiblemente es de 30 minutos a 4 horas

El compuesto de la fórmula [16] obtenido de esta forma puede usarse como tal en la siguiente reacción sin aislamiento.

55 Reacción de esterificación:

El compuesto de la fórmula general [2] puede producirse sometiendo el compuesto de fórmula [16] a una reacción con el alcohol de la fórmula general [1] en presencia de un ácido.

60 Como ácido usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y similares; y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Como ácido preferible se proporciona un ácido inorgánico, y son más preferibles el ácido sulfúrico y el cloruro de hidrógeno.

65

La cantidad de ácido usada es diferente de la cantidad de disolvente usada, pero puede ser igual o mayor a 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula [16], y preferiblemente es de 2 a 10 veces moles.

5 Como alcohol de la fórmula general [1] usado en esta reacción se proporcionan alcoholes alquílicos de cadena lineal tales como metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y similares;
alcoholes alquílicos de cadena de cadena ramificada tales como isobutanol y similares;
alcoholes alquílicos sustituidos tales como metoxietanol, cloroetanol, ciclohexanotanol y similares; y alcoholes aralquílicos tales como alcohol bencílico, alcohol fenetílico y similares.

10 Como alcohol preferible se proporcionan alcoholes alquílicos de cadena lineal, y son más preferibles metanol, etanol, propanol y butanol.

15 La cantidad de alcohol usada puede ser igual o mayor 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula [16], es preferible de 0,5 a 10 veces (v/p), y es más preferible de 0,5 a 5 veces (v/p), con objeto de hacer que tenga la función de disolvente.

20 En esta reacción, en el caso de que se usen ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico y cloruro de hidrógeno y similares;
y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metansulfónico y similares; es preferible a realizar la reacción con la adición de agua.

La cantidad de agua añadida puede ser igual o mayor a 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula [16], es preferible de 1 a 10 veces moles, y es más preferible de 1 a 6 veces moles.

25 Esta reacción puede realizarse en presencia de un disolvente.

Como disolvente usado, no está particularmente limitado, pero se proporciona el mismo que en la reacción de adición de Michael.

30 La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero puede ser de desde 0 °C hasta igual o menos del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente es desde 20 hasta 150 °C.

35 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero puede ser de entre 10 minutos y 50 horas, y preferiblemente es de 1 a 24 horas

El compuesto de la fórmula general [2] obtenido de esta forma puede usarse como tal en la siguiente reacción sin aislamiento.

Reacción de hidrólisis:

40 El compuesto de la fórmula general [17] o sales del mismo puede producirse hidrolizado el compuesto de fórmula [2] en presencia de una base.

45 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, se proporcionan, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares;

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares;

éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similares;

50 sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares;

alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-propanol, terc-butanol y similares;

y agua y similares; y estos disolventes pueden usarse en mezcla.

55 Como disolvente preferido se proporcionan disolventes mixtos del disolvente usado en la reacción de esterificación y alcoholes, y un disolvente mixto de alcoholes y agua, y son más preferibles un disolvente mixto de tolueno y metanol y un disolvente mixto de metanol y agua.

La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,5 a 10 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [2], y más preferiblemente es de 0,5 a 3 veces (v/p).

60 Como base usada en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico y similares; y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, carbonato sódico, carbonato potásico y similares.

Como base preferible se proporciona una base inorgánica, y son preferibles hidróxido sódico e hidróxido potásico.

65

La cantidad de base usada puede ser igual o mayor a 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula general [2], y preferiblemente es de 1 a 3 veces moles.

Esta reacción se realiza preferiblemente con la adición de agua.

5 La cantidad de agua añadida puede ser igual o mayor a 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula general [2], preferiblemente es de 0,1 a 10 veces (v/p), y más preferiblemente es de 0,3 a veces (v/p) con objeto de hacer que tenga la función de disolvente.

10 La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero puede ser de desde 0 °C hasta igual o menos del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente es desde 10 hasta 40 °C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero puede ser de entre 10 minutos y 50 horas, y preferiblemente es de 1 a 24 horas

15 El compuesto de la fórmula general [17] o sales del mismo obtenido de esta forma puede aislarse a partir de la mezcla de reacción después de terminar la reacción de la forma habitual.

20 Por ejemplo, una vez terminada la reacción, puede aislarse mediante acidificación con ácido clorhídrico diluido, subsiguiente extracción con un disolvente orgánico tal como tolueno y eliminación del disolvente.

Además, puede aislarse como una sal mediante la adición de una base al extracto.

25 Como sal del compuesto de la fórmula [17], la sal, si se conoce habitualmente para una sal de un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, no está particularmente limitada, pero se proporcionan, por ejemplo, sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio y similares;

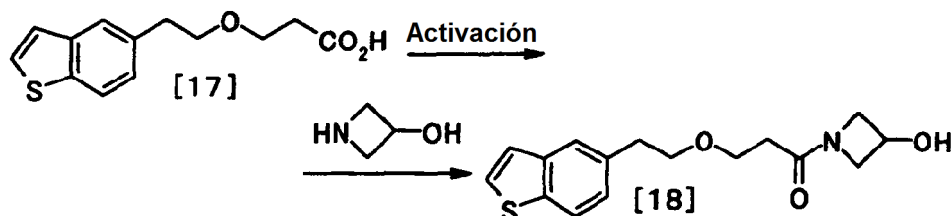
sales con metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares;

sales de amonio,

30 y sales con bases que contienen nitrógeno orgánico tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dilisopropilamina, piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolino, dietilamina, dicitclohexilamina y similares.

Como sal preferible se proporciona una sal con un metal alcalino tal como sodio y potasio, y es más preferible la sal sódica.

35 [Procesos de producción 6]



40 El 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol del compuesto de la fórmula [18] puede producirse derivando el compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo en un derivado reactivo, sometiendo subsiguientemente el derivado reactivo a una reacción de amidación con 3-acetidinol o sales del mismo en presencia de una base.

El presente proceso de producción se explica con detalle a continuación.

Derivación en un derivado reactivo:

45 El compuesto de fórmula [17] o sales del mismo puede derivarse en un derivado reactivo haciéndolo reaccionar con un activador.

50 Como derivado reactivo se proporcionan, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada y un éster activado y similares; y es preferible un haluro de ácido.

Como proceso para derivarlo en un derivado reactivo se proporcionan, por ejemplo, la derivación del haluro de ácido con el uso de un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y similares;

55 la derivación en el anhídrido de ácido mediante condensación con un haluro de ácido tal como cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, cloruro de pivaloilo y similares;

la derivación en amida activada mediante el uso de condensación con imidazol y un agente de amidación activado tal como carbonildiimidazol y similares;

y la derivación en el éster activado mediante condensación con p-nitrofenol, 2-mercaptobenzotiazol y similares.

Como derivación en el derivado reactivo es preferible la derivación al haluro de ácido mediante el uso de un agente halogenante, y es más preferible la derivación al cloruro de ácido mediante el uso de cloruro de tionilo.

5 La cantidad de activador usada en esta derivación es diferente según el tipo de activador, pero por ejemplo, en el caso del cloruro de tionilo, puede ser igual o mayor a 0,5 veces moles por mol del compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo, y es preferiblemente de 1 a 2 veces moles.

10 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, pero se proporcionan, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares;

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares;

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares;

15 éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares;

amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y similares;

sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares;

y nitrilos tales como acetonitrilo y similares; y estos pueden usarse en mezcla.

20 Como disolvente preferido se proporcionan hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter, dioxano y similares, y son preferibles tolueno y 1,2-dimetoxietano.

25 La cantidad de disolvente usada no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1 a 20 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula general [17] o sales del mismo, y más preferiblemente es de 1 a 10 veces (v/p).

30 La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero puede ser de desde -60 °C hasta 150 °C, y más preferiblemente es de -30 a 120 °C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de entre 10 minutos y 50 horas, y preferiblemente es de 30 minutos a 20 horas

35 El derivado reactivo del compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo derivado de este modo puede aislarse y purificarse, pero es preferible proceder a la siguiente reacción sin aislamiento.

Reacción de amidación:

40 El compuesto de la fórmula [18] puede producirse haciendo reaccionar la disolución del derivado reactivo del compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo descrito anteriormente con 3-acetidinol o sales del mismo en presencia de una base.

45 Como base usada en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina y similares;

y una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y similares.

50 Como base preferible se proporciona una base inorgánica y es más preferible el hidróxido sódico.

La cantidad de base usada puede ser igual o mayor a 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo, y preferiblemente es de 1 a 2 veces moles.

55 La cantidad de 3-acetidinol o sales del mismo puede ser igual o mayor a 1 vez mol por mol del compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo, y preferiblemente es de 1 a 2 veces moles.

Además, es preferible el uso de 3-acetidinol o sales del mismo en disolución acuosa.

60 La cantidad de agua con 3-acetidinol o sales del mismo disuelto no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 1 a 20 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula [17] o sales del mismo, y preferiblemente es de 1 a 10 veces (v/p).

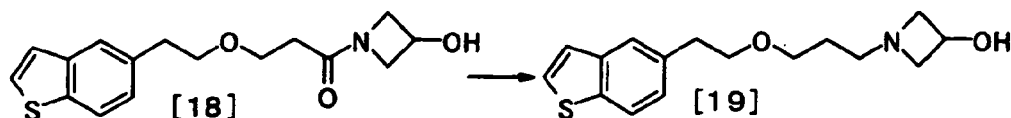
La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero y preferiblemente es desde -60 °C hasta 100 °C, y más preferiblemente es de -30 a 50 °C.

65

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es de entre 10 minutos y 50 horas, y preferiblemente es de 30 minutos a 20 horas

Tras la finalización de la reacción, el compuesto de la fórmula [18] obtenido de esta forma puede aislarse y purificarse mediante cristalización a partir de la mezcla de reacción realizando tratamientos tales como neutralización de la mezcla de reacción y dilución con agua si fuera necesario, y una subsiguiente operación de calentamiento y enfriamiento.

[Proceso de producción 7]



El 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol del compuesto de la fórmula [19] o sales del mismo puede producirse sometiendo el compuesto de la fórmula [18] a una reacción de reducción con la adición de un activador tal como un ácido protónico, un agente metilante y un agente sililante y similares en presencia de un borhidruro de un metal alcalino.

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente, el disolvente usado, si no afecta ni influye en la reacción, no está particularmente limitado, pero se proporcionan, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, bis(2metoxietil) éter, dioxano y similares; y es más preferible el tetrahidrofurano.

Además, estos disolventes pueden usarse en una mezcla de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; e hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano, octano y similares.

La cantidad de disolvente usada es preferiblemente de 1 a 20 veces el volumen en peso del compuesto de la fórmula [18], y más preferiblemente es de 3 a 10 veces (v/p).

Como borhidruro de un metal alcalino usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, borhidruro sódico, borhidruro de litio, borhidruro potásico y similares; y es preferible el borhidruro sódico.

La cantidad de borhidruro de metal alcalino es preferiblemente de 1 a 10 veces moles por mol del compuesto de la fórmula [18], y más preferiblemente es de 2 a 3 veces moles.

Como activador usado en esta reacción se proporcionan, por ejemplo, ácidos protónicos tales como ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético y similares; agentes metilantes tales como sulfato de dimetilo y similares; y agentes sililantes tales como cloruro de trimetilsililo y similares.

Como activador preferible se proporcionan ácidos protónicos tales como ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno y similares; y es más preferible el ácido sulfúrico.

La cantidad de activador usada es diferente según el tipo de activador, pero por ejemplo, en el caso del ácido sulfúrico, preferiblemente es de 0,5 a 1 veces moles por mol de borhidruro de metal alcalino, y más preferiblemente es de 0,5 a 0,6 veces moles.

Además, el tiempo de adición del activador es diferente según el tipo de activador, pero en el caso del ácido sulfúrico, es preferiblemente durante entre 10 minutos y 6 horas, y más preferiblemente es durante entre 30 minutos y 4 horas.

Además, el activador puede disolverse apropiadamente en un disolvente, y puede añadirse el disolvente disuelto.

Además, en el caso de que la cantidad de borhidruro de metal alcalino sea de 2,0 a 2,2 veces moles por mol del compuesto de la fórmula [18] y la cantidad de ácido sulfúrico sea de 0,5 a 0,6 veces moles por mol de borhidruro del metal alcalino y el tiempo de goteo del ácido sulfúrico sea de 1 a 4 horas, puede obtenerse el compuesto de la fórmula [19] o sales del mismo con una elevada pureza debido a la adición al supresión de la formación de subproductos.

La temperatura de la reacción no está particularmente limitada, pero puede ser desde -20 hasta 150 °C, y preferiblemente es desde 0 hasta 70 °C.

Tras la adición del activador a entre 0 y 30 °C, es preferible hacerlo reaccionar a entre 30 y 70 °C, y después de la adición del activador a entre 0 y 30 °C, es más preferible hacerlo reaccionar a entre 40 y 60 °C.

5 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero puede ser durante entre 10 minutos y 50 horas, preferiblemente es durante entre 1 y 20 horas.

10 Como proceso de producción preferible se proporciona el siguiente proceso, es preferible el proceso de suspender el compuesto de la fórmula [18] en éter (3-10 veces (v/p)), añadir un borhidruro de un metal alcalino (de 2 a 3 veces moles), añadir un activador a entre 0 y 30 °C, y haciéndolo reaccionar subsiguientemente a entre 30 y 70 °C durante entre 1 y 20 horas, es más preferible el proceso de suspender el compuesto de la fórmula [18] en éter (3-10 veces (v/p)), añadir borhidruro sódico (de 2 a 3 veces moles), añadir un ácido protónico (de 0,5 a 1 veces moles por mol de borhidruro sódico) a entre 0 y 30 °C, y haciéndolo reaccionar subsiguientemente a entre 30 y 70 °C durante entre 1 y 20 horas, y es adicionalmente preferible el proceso de suspender el compuesto de fórmula [18] entre tetrahidrofurano (de 3 a 10 veces (v/p)), añadir borhidruro sódico (de 2,0 a 2,2 veces moles), añadir ácido sulfúrico (de 0,5 a 0,6 veces moles por mol de borhidruro sódico), añadir ácido sulfúrico a entre 0 y 30 °C durante entre 1 y 4 horas, y haciéndolo reaccionar subsiguientemente a entre 40 y 60 °C durante entre 1 y 20 horas.

20 Una vez terminada la reacción, el compuesto de la fórmula [19] o sales del mismo obtenido de esta forma puede aislarse de la forma habitual.

Por ejemplo, una vez terminada la reacción, puede aislarse añadiendo 6,0 mol/l de ácido clorhídrico para descomponer un exceso de agente reductor, enfriando hasta temperatura ambiente, alcalinizando subsiguientemente la mezcla de reacción con hidróxido sódico acuoso, extrayendo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y eliminando subsiguientemente el disolvente del extracto.

25 Además, puede aislarse como una sal mediante la adición de un ácido al extracto.

30 Como sal del compuesto de la fórmula [19], la sal, si se conoce habitualmente para una sal de un grupo básico tal como un grupo amino, no está particularmente limitada, pero por ejemplo, se proporcionan sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y similares; sales con un ácido orgánico carboxílico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y similares; y sales con un ácido sulfónico tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido mesitilensulfónico, ácido naftalensulfónico y similares.

35 Como sal preferible se proporciona una sal farmacológicamente aceptable, y es más preferible una sal con ácido maleico.

40 Si existen isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos), hidrato, solvato y varios tipos de formas cristalinas, la presente descripción incluye todas estas.

45 Además, en el compuesto usado mediante el proceso de producción descrito anteriormente, si existen isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos), hidrato, solvato y varios tipos de formas cristalinas, todas estas pueden usarse en el proceso de producción.

Ejemplos

50 A continuación, la presente invención se describirá en los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos. Los ejemplos 1 a 3, 5 y 6 son ejemplos de referencia.

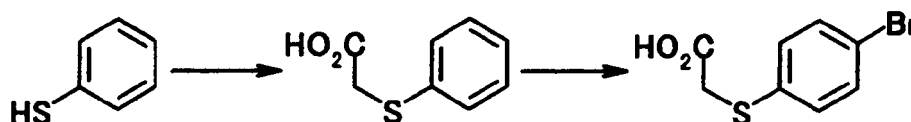
Las proporciones de mezcla en los eluyentes son en volumen. Un caso sin descripción en particular, el portador en la cromatografía en columna de gel de sílice es gel de sílice B.W., BW-127ZH o PSQ100B (producto de Fuji Silysia Chemical Ltd.).

55 Las abreviaturas de los ejemplos significan lo siguiente:

Me: metilo, Et: etilo, Pr: propilo, Bu: butilo, tBu: terc-butilo, DMSO-d₆: dimetilsulfóxido-d₆

Ejemplo de referencia 1

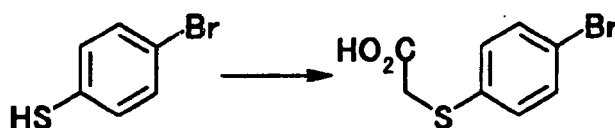
60



A una suspensión acuosa (275 ml) de 546 g de tiofenol se añadió una disolución acuosa gota a gota (550 ml) de 585 g de hidróxido potásico a no más de 20 °C. A continuación se añadió gota a gota a la misma una disolución acuosa (825 ml) de 492 g de ácido cloroacético, que a continuación se agitó a entre 80 y 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, el pH se ajustó a 1,5 con ácido clorhídrico, y a la misma se añadieron 1.650 ml de diclorometano y 550 ml de agua. La capa orgánica se separó y se añadió sulfato magnésico anhidro. La materia insoluble se filtró y al filtrado se añadieron 5,95 g de cloruro de hierro (III), y se añadieron gota a gota 832 g de bromo a entre 5 y 10 °C, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de enfriar la disolución de reacción hasta 5 °C, a la misma se añadió gota a gota una disolución acuosa (825 ml) de 187 g de sulfitos sódico, y el pH se ajustó a 1,2 con ácido clorhídrico. Después de agitar a entre 5 y 10 °C durante 1 hora, el precipitado se recogió por filtración para proporcionar una sustancia sólida. A esta sustancia sólida se añadieron 2.000 ml de tolueno, del cual se extrajo el agua mediante calentamiento y destilación azeotrópica. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C durante un periodo de 2 horas. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar 1.108 g de ácido (4-bromofeniltio)acético en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ: 3,65 (2H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40-7,50 (1 H, m)

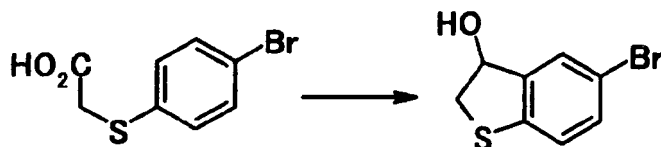
Ejemplo de referencia 2



A una disolución acuosa (600 ml) de 88,9 g de hidróxido sódico se añadieron 200 g de 4-bromotiofenol y se añadió gota a gota una disolución acuosa (300 ml) de 105 g de ácido cloroacético, que a continuación se agitó a entre 60 y 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 40 °C, se añadieron a la misma 140 ml de ácido clorhídrico y 600 ml de tolueno, que a continuación se calentó hasta 80 °C. La capa orgánica se separó y se enfrió lentamente hasta 5 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar 243 g de ácido (4-bromofeniltio)acético en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo de referencia 1.

Ejemplo 1-1

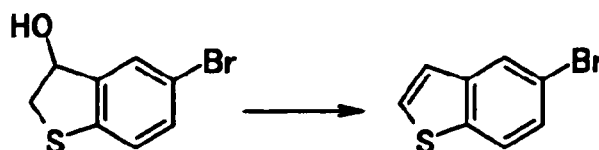


A una suspensión en diclorometano (750 ml) de 250 g de ácido (4-bromofeniltio)acético se añadieron 2,5 ml de N, N-dimetilformamida y 132 g de cloruro de tionilo, que a continuación se puso a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 20 °C, a la misma se añadió gota a gota una suspensión en diclorometano (1.500 ml) de 148 g de cloruro de aluminio a entre 5 y 15 °C, que a continuación se agitó a entre 15 y 25 °C durante 1,5 horas. A continuación, esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución mezclada de 1.310 ml de agua y 188 ml de ácido clorhídrico con enfriamiento. La capa orgánica se separó y a la misma se añadieron 1.250 ml de agua, y el pH se ajustó a 3,0 con una disolución acuosa de carbonato potásico al 5%. La capa orgánica se separa y se enfrió hasta 5 °C. A la misma se añadieron 15,3 g de borhidruro sódico y 500 ml de metanol, que después se agitó a entre 10 y 20 °C durante 2 horas. A la disolución de reacción se añadieron 750 ml de agua, seguido de un ajuste a pH 7,0 usando ácido acético y dejándolo reposar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la disolución de reacción se añadieron 200 ml de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 5%, y la capa orgánica se separó. A la capa orgánica se añadieron 25,0 g de carbón activo, que después se agitó a temperatura ambiente. La materia insoluble se filtró y el disolvente del filtrado se destiló. Al residuo resultante se añadió ciclohexano, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar 194 g de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-ol en forma de un sólido rojo claro.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

2,18 (1H, d, J=8,3 Hz), 3,30 (1H, dd, J=12,0, 4,4 Hz), 3,61 (1H, dd, J=12,0, 6,3 Hz), 5,30-5,40 (1H, m), 7,11 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,35 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,0 Hz)

Ejemplo 1-2

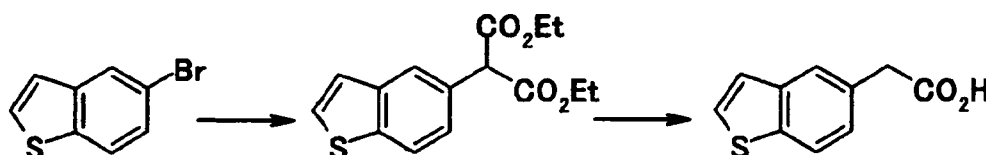


A una disolución en acetona (600 ml) de 300 g de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-ol se añadieron 12,4 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado, que a continuación se puso a reflujo durante 2 horas. A la disolución de reacción se añadieron 15,0 g de carbón activo, que después se agitó. La materia insoluble se filtró y se lavó con 300 ml de acetona. El filtrado y los lavados se combinaron, a los cuales se añadieron gota a gota 2.700 ml de agua a entre 5 y 15 °C. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 268 g de 5-bromo-1-benzotiofeno en forma de un sólido púrpura claro.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

7,27 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,44 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Hz), 7,48 (1H, d, J= 5,4 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (1H, d, J=1,9 Hz)

Ejemplo 2-1



(1) a una suspensión en 1,2-dimetoxietano (10 ml) de 0,02 g de tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) se añadieron 0,11 g de tri(terc-butil)fosfina/hexano al 10% (p/p), 1,76 g de carbonato de cesio, 0,50 g de 5-bromobenzotiofeno y 0,45 g de malonato de dietilo, que a continuación se puso a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, seguido del ajuste a pH 2 usando 2 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido de destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar 0,69 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)malonato de dietilo en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

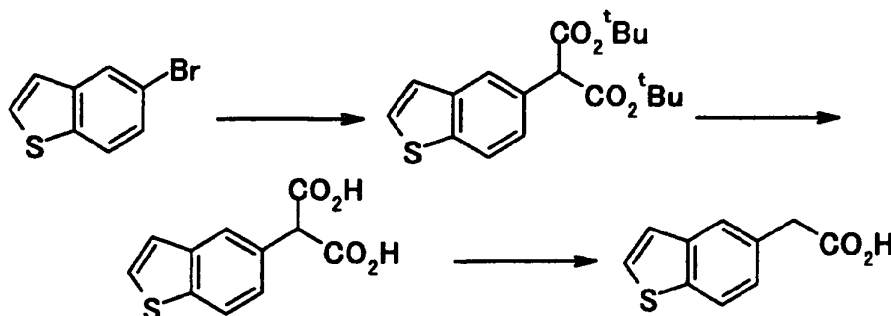
1,27 (6H, t, J=7,1 Hz), 4,1-4,3 (4H, m), 4,73 (1H, s), 7,33 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,87 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (1H, d, J=2,0 Hz)

(2) a una suspensión en etilenglicol (1,0 ml) de 0,25 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)malonato de dietilo se añadieron 1,0 ml de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 40% (p/p) y 0,3 ml de agua, que a continuación se puso a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y tolueno, y la capa acuosa se separó. El pH se ajustó a 2 con 6 mol/l de ácido clorhídrico, y a la misma se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido de destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en 5 ml de xileno y a la misma se añadieron 0,01 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado, que a continuación se puso a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se destiló a presión reducida, y al residuo resultante se añadieron tolueno y ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 0,02 g de ácido 2-(1-benzotiofen-5-il)acético en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

3,76 (2H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,29 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,44 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,73 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,1 Hz)

Ejemplo 2-2



(1) a una disolución en 1,2-dimetoxietano (10 ml) de 0,11 g de tri(terc-butil)fosfina/hexano al 10% (p/p) se añadieron 0,02 g de tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), 1,76 g de carbonato de cesio, 0,50 g de 5-bromobenzotiofeno y 0,61 g de malonato de terc-butilo, que después se puso a reflujo durante 2 horas. A continuación se añadieron a la misma 0,02 g de tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) y 0,11 g de tri(terc-butil)fosfina/hexano al 10% (p/p), que después se puso a reflujo durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se añadió a una disolución mezclada de 30 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, y el pH se ajustó a 3 con 6 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido de destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 20:1) para proporcionar 0,49 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)malonato de di(terc-butilo) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

1,47 (18H, s), 4,55 (1H, s), 7,32 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,39 (1H, dd, J= 8,5, 1,7 Hz), 7,43 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,84 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,5 Hz)

(2) a una disolución en tolueno (2,5 ml) de 0,25 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)malonato de di(terc-butilo) se añadieron 0,01 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado, que después se puso a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción, el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 0,14 g de ácido 2-(1-benzotiofen-5-il)malónico en forma de un sólido blanco.

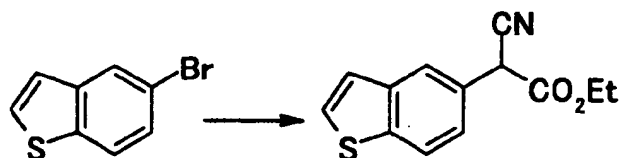
RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

4,80 (1H, s), 7,3-7,5 (1H, m), 7,47 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,77 (1H, d, J =5,5 Hz), 7,89 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=8,3 Hz)

(3) a una suspensión en xileno (2 ml) de 0,10 g de ácido 2-(1-benzotiofen-5-il)malónico se añadieron 4 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado, que después se puso a reflujo durante 1 hora. El disolvente se destiló a presión reducida, y al residuo resultante se añadió ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 0,08 g de ácido 2-(1-benzotiofen-5-il)acético en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo de referencia 2-1 (2).

Ejemplo 2-3

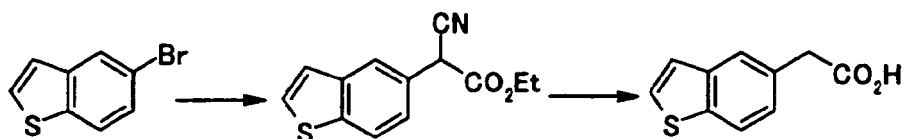


A una disolución en tolueno (3 ml) de 0,21 g de cianoacetato de etilo se añadieron 0,41 g de terc-butóxido de potasio, 0,30 g de 5-bromobenzotiofeno y 0,02 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), que después se puso a reflujo durante 7,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico. A la misma se añadió acetato de etilo, y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido de una destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 0,16 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)-2-cianoacetato de etilo en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,25 (2H, m), 4,84 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 7,54 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,92 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,94 (1H, d, J=1,7 Hz)

Ejemplo 2-4

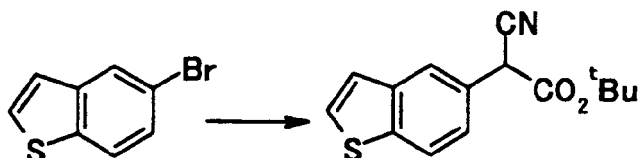


A una suspensión en tolueno (25 ml) de 0,16 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) se añadieron 0,12 g de tri(terc-butil)fosfina, 0,01 g de borhidruro sódico, 5,79 g de terc-butóxido de potasio y 2,92 g de cianoacetato de etilo, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la misma se añadieron 5,00 g de 5-bromobenzotiofeno y 25 ml de tolueno, que a continuación se puso a reflujo durante 4 horas. A la misma se añadieron 0,14 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), que después se puso a reflujo durante 2 horas. A continuación, a la disolución de reacción se añadieron 25 ml de etanol, 2,82 g de hidróxido sódico y 5 ml de agua, que a continuación se puso a reflujo durante 6 horas. A la misma se añadieron 2,82 g de hidróxido sódico, que a

continuación se puso a reflujo durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 15 ml de agua y 0,5 g de carbón activo, y la materia insoluble se filtró. Se separó la capa acuosa, y a la disolución se añadieron 35 ml de etanol. El pH se ajustó a 2 con 15 ml de ácido clorhídrico. A la misma se añadieron 15 ml de agua, que a continuación se agitó a 40 °C. A la misma se añadieron 30 ml de agua, que se agitó. Después se enfrió. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 3,38 g de ácido 2-(1-benzotiofen-5-il)acético en forma de un sólido amarillo claro.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 2-1(2).

Ejemplo 2-5

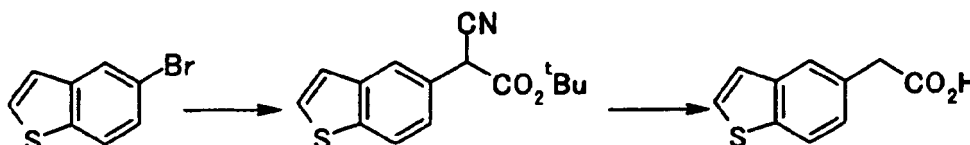


A una suspensión en 1,2-dimetoxietano (25 ml) de 0,16 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) se añadieron 0,12 g de trifenilfosfina, 0,01 g de borhidruro sódico, 5,53 g de terc-butóxido de potasio y 3,48 g de cianoacetato de terc-butilo, que a continuación se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la misma se añadieron 5,00 g de 5-bromobenzotiofeno, que a continuación se puso a reflujo durante 2 horas. Después a la mezcla de reacción se añadieron 15 ml de agua, el pH se ajustó a 1 con 2 ml de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 5,69 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)-2-cianoacetato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

1,45 (9H, s), 4,73 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,9-8,0 (1H, m)

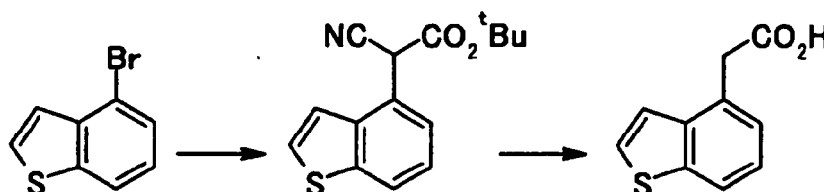
Ejemplo 2-6



A una disolución en 1,2-dimetoxietano (1,00 l) de 250 g de 5-bromobenzotiofeno se añadieron 276 g de terc-butóxido de potasio y 174 g de cianoacetato de terc-butilo. A la misma se añadieron 8,23 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y 6,15 g de trifenilfosfina a entre 80 y 85 °C, que a continuación se puso a reflujo durante 2 horas. Después a la mezcla de reacción se añadieron 500 ml de etilenglicol, 250 ml de agua y 263 g de hidróxido de potasio, que a continuación se puso a reflujo durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 1,50 l de agua y 12,5 g de kieselguhr (cellpure, producto de Advanced Minerals Company). Después de filtrar la materia insoluble, al filtrado se añadieron 250 ml de tolueno, y se separó la capa acuosa. A la capa acuosa se añadieron 375 ml de tolueno and 375 ml de acetato de etilo, el pH se ajustó a 1 con 505 ml de ácido clorhídrico, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se trató con 12,5 g de carbono activo. El disolvente se destiló a presión reducida, al que se añadió tolueno. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 176 g de ácido 2-(1-benzotiofen-5-il)acético en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 2-1(2).

Ejemplo 2-7



A una disolución en 1,2-dimetoxietano (3 ml) de 0,30 g de 4-bromobenzotiofeno se añadieron 0,33 g de terc-butóxido de potasio, 0,21 g de cianoacetato de terc-butilo, 0,01 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y 0,01 g de trifenilfosfina, que a continuación se pusieron a reflujo durante 40 minutos. A la misma se añadieron 0,33 g de terc-butóxido de potasio, 0,01 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y 0,01 g de trifenilfosfina, que a continuación se pusieron a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una disolución mixta de agua y acetato de

etilo, y el pH se ajustó a 1 con 6 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido de una destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 0,26 g de 2-(1-benzotiofen-4-il)-2-cianoacetato de terc-butilo en forma de un aceite marrón claro.

5 RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

1,42 (9H, s), 5,03 (1H, s), 7,39 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,59 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,92 (1H, d, J=7,8 Hz)

10 (2) a una disolución en etilenglicol (1,0 ml) de 0,25 g de 2-(1-benzotiofen-4-il)-2-cianoacetato de terc-butilo se añadieron 1,0 ml de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 40% (p/p) y 0,3 ml de agua, que a continuación se agitó a entre 95 y 105 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron agua y tolueno, y la capa acuosa se separó. El pH se ajustó a 2 con 6 mol/l de ácido clorhídrico, al que se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido de una destilación del disolvente a presión reducida.

15 Al residuo resultante se le añadió ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 0,15 g de ácido 2-(1-benzotiofen-4-il)acético en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

20 3,95 (2H, s), 7,2-7,4 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,47 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,82 (1H, d, J=7,8 Hz)

Ejemplo 3-1



25 En 340 ml de tetrahidrofurano se suspendieron 50,2 g del 40 de borhidruro sódico, al que se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (340 ml) de 170 g de ácido (1-benzotiofen-5-il)acético, y 65,1 g de ácido sulfúrico sucesivamente, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron gota a gota 85 ml de acetona, que a continuación se agitó durante 30 minutos. A la misma se añadieron 510 ml de agua y 680 ml de tolueno. La capa orgánica se separó, a la que se añadieron 510 ml de agua y el pH se ajustó a 12 con 48 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 20% (p/p). La capa orgánica se separó, y se lavó con agua, seguido de una destilación del disolvente. A la misma se añadieron ciclohexano y tolueno. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 135 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol en forma de un sólido blanco.

30 RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

35 1,41 (1H, t, J=6,0 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,8-4,0 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J=8,3, 1,7Hz), 7,30 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,44 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,6-7,7 (1H, m), 7,83 (1H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo 3-2

40 En 5 ml de 1,2-dimetoxietano se suspendieron 2,95 g de borhidruro sódico, al que se añadió gota a gota una disolución en 1,2-dimetoxietano (25 ml) de 10 g de ácido (1-benzotiofen-5-il)acético, y 11 ml de una disolución de 6,9 mol/l de clorhidrato/1,2-dimetoxietano, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadieron gota a gota 5 ml de acetona, que a continuación se agitaron durante 30 minutos. A la misma se añadieron 20 ml de agua, 30 ml de tolueno y 2 ml de ácido clorhídrico de 2 mol/l. A continuación, después de ajustar el pH a 9,5 con 20 ml de una disolución acuosa de 2 mol/l de hidróxido sódico, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, seguido de una destilación del disolvente. A la misma se añadieron ciclohexano y tolueno. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 7,84 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol en forma de un sólido blanco.

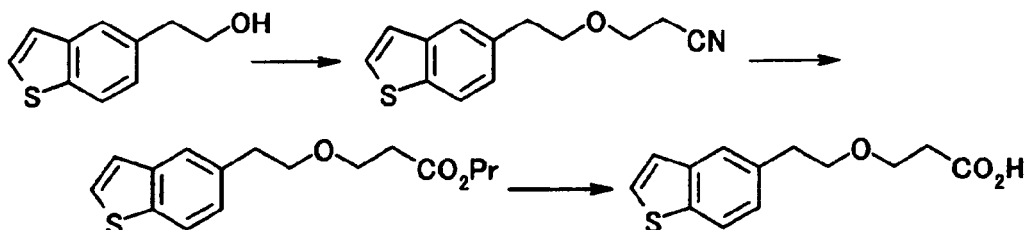
Ejemplo 3-3

50 En 40 ml de tetrahidrofurano se suspendieron 4,72 g de borhidruro sódico, al que se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (60 ml) de 20 g de ácido (1-benzotiofen-5-il)acético, y 6,12 g de ácido sulfúrico. La disolución se calentó a 66°C, seguido de una destilación de aproximadamente 40 ml del disolvente a presión normal, que a continuación se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de enfriar, a esta mezcla de reacción se añadieron gota a gota 10 ml de acetona, que a continuación se agitó durante 30 minutos. A la misma se añadieron 90 ml de agua y 80 ml de tolueno. La capa orgánica se separó, a la que se añadieron 60 ml de agua, y el pH se ajustó a 13,6 con 5 ml de una disolución acuosa de 5 mol/l de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, seguido de una destilación del disolvente, y a la misma se añadieron ciclohexano y tolueno. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 16,5 de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol en forma de un sólido blanco.

60

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 3-1.

Ejemplo 4-1



5 (1) a una suspensión en tolueno (5 ml) de 0,23 g de una disolución acuosa de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40% (p/p) se añadieron 5,00 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol, y se añadieron gota a gota 2,20 ml de acrilonitrilo a entre 0 y 5 °C, que a continuación se agitó a entre 0 y 20 °C durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadieron 10 ml de propanol, 1,0 ml de agua y 3,1 ml de ácido sulfúrico, que a continuación se puso a reflujo durante 6,5 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de tolueno. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = de 15:1 a 7:1) para proporcionar 7,21 g de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionato de propilo en forma de un aceite incoloro.

15 RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

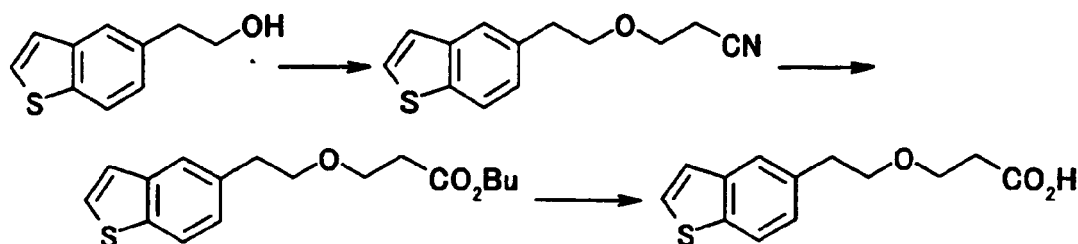
0,91 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,57-1,67 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,71 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,74 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,7 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,2, 1,6 Hz), 7,28 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,41 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,60-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8,2 Hz)

20 (2) a una disolución en metanol (12 ml) de 12,0 g de propionato de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propilo se añadió agua (12 ml) una disolución de 2,76 g de hidróxido potásico, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Esta mezcla de reacción se destiló a presión reducida, a la que se añadieron 36 ml de tolueno y 36 ml de agua. El pH se ajustó a 1,9 con 8 ml de ácido clorhídrico de 6 mol/l. La capa orgánica se separó, seguido de una destilación del disolvente a presión reducida. A la misma se añadieron 12 ml de tolueno y 24 ml de ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 8,91 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

30 2,63 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,72 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,74 (2H, t, J=6,2 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,4, 1,6 Hz), 7,27 (1H, dd, J=5,5, 0,6 Hz), 7,40 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,65-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 4-2



35 (1) a una suspensión en tolueno (5 ml) de 5,00 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol se añadieron 0,23 g de una disolución acuosa de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40% (p/p) y 2,28 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron gota a gota 2,20 ml de acrilonitrilo a entre 0 y 10°C, que a continuación se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron 0,1 ml de ácido clorhídrico, 10 ml de butanol y 5 ml de ácido sulfúrico al 50% (p/p), que a continuación se puso a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron 15 ml de agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar 6,65 g de propionato de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)butilo en forma de un aceite incoloro.

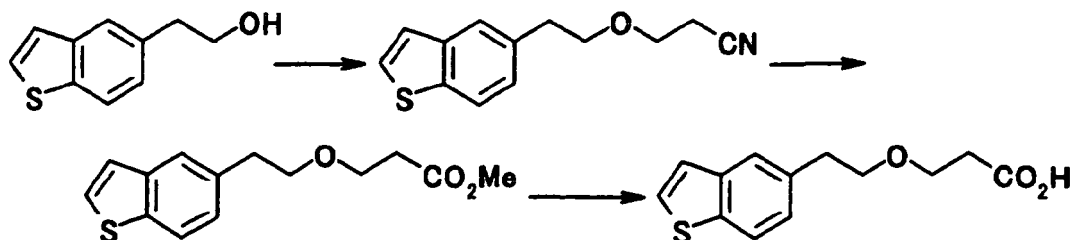
45 RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

0,92 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,30-1,45 (2H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,71 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,74 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J=8,3, 1,7Hz), 7,28 (1H, dd, J=5,4, 0,7 Hz), 7,91 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,65-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8,3 Hz)

(2) a una disolución en metanol (5 ml) de 5,00 g de propionato de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)butilo se añadió agua (5 ml) una disolución de 1,10 g de hidróxido potásico, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se destiló a presión reducida, a la que se añadieron 30 ml de tolueno y 30 ml de agua. El pH se ajustó a 1,6 con 3,5 ml de ácido clorhídrico de 6 mol/l. La capa orgánica se separó, seguido de una destilación del disolvente a presión reducida. A la misma se añadieron 15 ml de tolueno y 30 ml de ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 3,60 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).

Ejemplo 4-3



(1) a una suspensión en tolueno (5 ml) de 5,00 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol se añadieron 0,23 g de una disolución acuosa de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40% (p/p) y 2,28 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron gota a gota 2,22 ml de acilonitrilo a 5 °C, que a continuación se agitó a entre 0 y 15 °C durante 1,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron 0,13 ml de ácido clorhídrico, 10 ml de metanol y 1,52 g de agua. En la misma se introdujeron 9,47 g de cloruro de hidrógeno, que a continuación se puso a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron 15 ml de agua y 10 ml de tolueno. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 7,36 g de propionato de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)metilo en forma de un aceite incoloro.

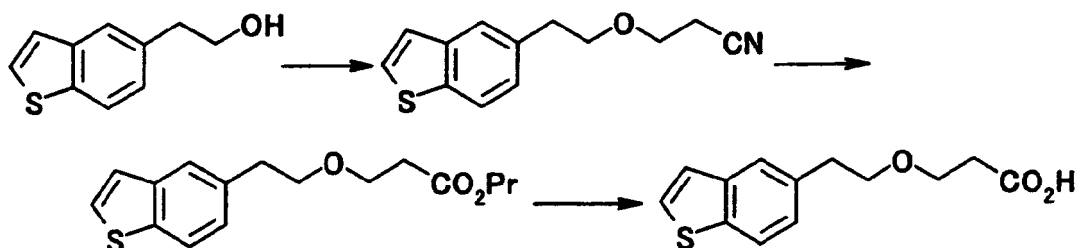
RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ :

2,58 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,65 (3H, s), 3,71 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,74 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 7,28 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,41 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,65-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8,3 Hz)

(2) a una disolución en metanol (5 ml) de 5,00 g de propionato de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)metilo se añadió agua (5 ml) una disolución de 1,27 g de hidróxido potásico, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se destiló a presión reducida, a la que se añadieron 30 ml de tolueno y 30 ml de agua. El pH se ajustó a 1,0 con 5 ml de ácido clorhídrico de 6 mol/l. La capa orgánica se separó, seguido de una destilación del disolvente a presión reducida. A la misma se añadieron 11 ml de tolueno y 30 ml de ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 4,51 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).

Ejemplo 4-4

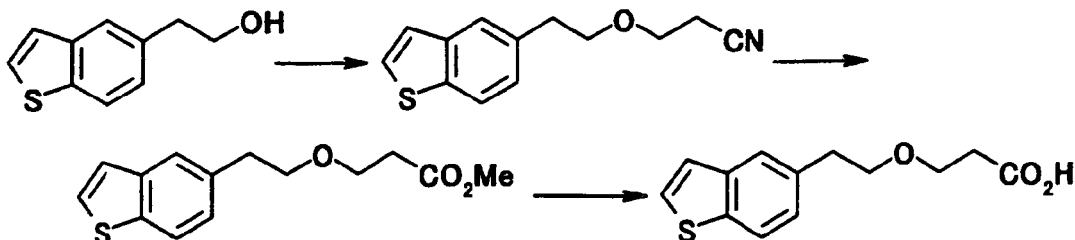


A una suspensión en tolueno (50 ml) de 50,0 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol se añadieron 2,35 g de una disolución acuosa de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40% (p/p), y se añadieron gota a gota 17,9 g de acilonitrilo a entre 8 y 15 °C, que a continuación se agitó a entre 10 y 20 °C durante 1,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron 1,25 ml de ácido clorhídrico, 100 ml de propanol y 5,05 g de agua. A la misma se añadieron gota a gota 55,0 g de ácido sulfúrico, que a continuación se puso a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de agua. La capa orgánica se separó. A la misma se añadieron 50 ml de metanol y se añadió gota

a gota una disolución en agua (50 ml) de 31,5 g de hidróxido potásico, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron 75 ml de tolueno y 75 ml de agua. La capa acuosa se separó, se añadieron a la misma 100 ml de tolueno, el pH se ajustó a 0,9 con 6 mol/l de ácido clorhídrico, y la capa orgánica se separó. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se añadieron a la misma 50 ml de tolueno y 125 ml de ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 59,6 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).

Ejemplo 4-5



A una suspensión en tolueno (260 ml) de 260 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol se añadieron 43,8 g de 2-propanol y 1,64 g de terc-butóxido potásico, que a continuación se agitó durante 0,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 15 °C, a la misma se añadieron gota a gota 116 g de acrilonitrilo, que a continuación se agitó a entre 15 y 25 °C durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadieron 6,5 ml de ácido clorhídrico, 520 ml de metanol y 78,9 g de agua. En la misma se introdujeron 310 g de cloruro de hidrógeno a entre 10 y 25 °C, que a continuación se puso a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron 780 ml de agua y 520 ml de tolueno, y la capa orgánica se separó. A la capa orgánica se añadieron gota a gota 260 ml de una disolución en metanol y agua (260 ml) de 164 g de hidróxido potásico, que a continuación se agitó a entre 30 y 35 °C durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron 260 ml de agua, y se separó la capa acuosa. A la capa acuosa se añadieron 520 ml de tolueno y 260 ml de agua, y se añadieron gota a gota 234 ml de ácido clorhídrico, y la capa orgánica se separó. Después de destilar 390 ml de disolvente a presión reducida a partir de la capa orgánica, a la misma se añadieron 1.040 ml de ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 326 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico en forma de un sólido blanco.

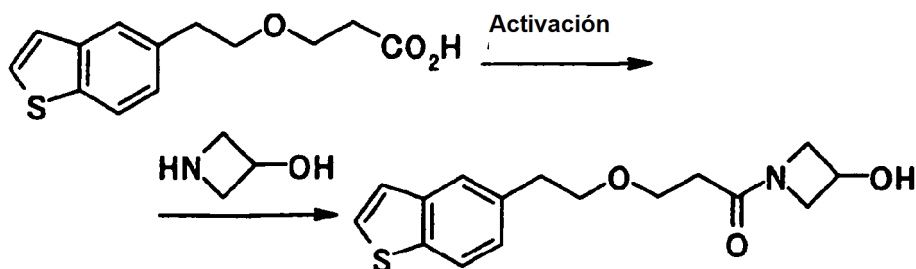
Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).

Ejemplo 4-6

A una suspensión en tolueno (360 ml) de 180 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol se añadieron 4,22 g de una disolución acuosa de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40% (p/p), y se añadieron gota a gota 8,04 g de acrilonitrilo a 30 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 20 °C, a la misma se añadieron gota a gota 53,6 g de acrilonitrilo, que a continuación se agitó a entre 15 y 25 °C durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron 27 ml de ácido clorhídrico y 180 ml de metanol. En la misma se introdujeron 97 g de cloruro de hidrógeno a entre 10 y 25 °C, que a continuación se agitó a entre 30 y 40 °C durante 30 minutos y se puso a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron 360 ml de agua, y la capa orgánica se separó. A la capa orgánica se añadieron gota a gota 180 ml de una disolución en metanol y agua (180 ml) de 113 g de hidróxido potásico, que a continuación se agitó a entre 30 y 35 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 360 ml de agua, y la capa acuosa se separó. A esta capa acuosa se añadieron 360 ml de tolueno y se añadieron gota a gota 151 ml de ácido clorhídrico, y la capa orgánica se separó. Después de destilar 126 ml de disolvente a presión normal a partir de la capa orgánica, a la misma se añadieron 1.080 ml de ciclohexano. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 222 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).

Ejemplo 5-1



En 15 ml de 1,2-dimetoxietano se disolvieron 10,0 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico. Aquí se añadieron 0,1 ml de N,N-dimetilformamida y 5,23 g de cloruro de tionilo, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Esta disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución mixta de 50 ml de agua, 7,19 g de hidróxido sódico y 7,69 g de tartrato de 1/2 3-acetidinol a entre 5 y 15 °C, que a continuación se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la misma se añadieron 90 ml de agua. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 11,0 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

2,25-2,35 (2H, m), 2,96 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,65-3,80 (5H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,27 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,40 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,62-7,66 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo 5-2

En 116 ml de tolueno se suspendieron 29,0 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico. Aquí se añadieron 0,6 ml de N,N-dimetilformamida y 14,5 g de cloruro de tionilo, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eso se destilaron 62 ml de disolvente a presión reducida. Esta disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución mixta de 87 ml de agua, 13,9 g de hidróxido sódico y 25,7 g de tartrato de 1/2 3-acetidinol a entre 10 y 20 °C, que a continuación se agitó a entre 20 y 25 °C durante 1 hora y se dejó reposar hasta el día siguiente. Después de enfriar la disolución de reacción, el pH se ajustó a 6 con 7 ml de ácido acético. Después de agitar a entre 10 y 15 °C durante 1 hora, el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 31,9 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol en forma de un sólido blanco.

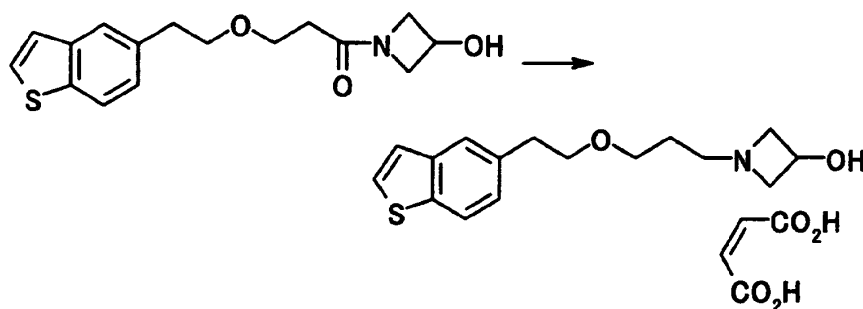
Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 5-1.

Ejemplo 5-3

En 75 ml de 1,2-dimetoxietano se disolvieron 50,0 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico. Aquí se añadieron 26,1 g de cloruro de tionilo, que a continuación se pusieron a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, esta disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución mixta de 125 ml de agua, 20,0 g de hidróxido sódico y 25,2 g de clorhidrato de 3-acetidinol a entre -5 y 10 °C, que a continuación se agitó a entre 0 y 15 °C durante 30 minutos. A la misma se añadieron 75 ml de agua, que se calentó hasta 40 °C y se disolvió. Después de enfriar, el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 56,5 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol en forma de un sólido blanco.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ concuerdan con los valores del ejemplo 5-1.

Ejemplo 6-1



A una suspensión en bis(2-metoxietil) éter (5 ml) de 1,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 0,37 g de borhidruro sódico, que a continuación se enfrió hasta 10 °C. A la misma se añadieron gota a gota 2,49 ml de clorotrimetilsilano a entre 5 y 10 °C durante 20 minutos, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y a 40 °C durante 4 horas. Después de enfriar, a la misma se añadieron 3,27 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico, que a continuación se agitó a entre 70 y 75 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y el pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico de 2,0 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa de cloruro sódico saturada. A la misma se añadieron sulfato magnésico anhidro y carbón activo. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 0,36 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto (5 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 0,72 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃) valor de δ:

1,65-1,75 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,14 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,44 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,63 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 6,06 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,41 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,73 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 7,91 (1H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo 6-2

A una suspensión en 1,2-dimetoxietano (5 ml) de 1,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 0,37 g de borhidruro sódico, que a continuación se enfrió hasta 10 °C. A la misma se añadieron gota a gota 2,49 ml de clorotrimetilsilano a entre 5 y 10 °C, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y a 40 °C durante 4 horas. Después de enfriar se añadieron a la misma gota a gota 3,27 ml de ácido clorhídrico de 6,0 mol/l, que a continuación se agitó a entre 70 y 75 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y el pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico de 2,0 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa de cloruro sódico saturada. A la misma se añadieron sulfato magnésico anhidro y carbón activo. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 0,36 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto (5 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 0,71 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

Ejemplo 6-3

A una suspensión en tetrahidrofurano (5 ml) de 1,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 0,37 g de borhidruro sódico, y se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) de 0,75 ml de ácido trifluoroacético durante 30 minutos, que a continuación se puso a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se añadieron a la misma 3,27 ml de ácido clorhídrico de 6,0 mol/l, que a continuación se puso a reflujo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y se separó la capa acuosa. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo y el pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 20% (p/p). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa de cloruro sódico saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 0,36 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto (5 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 0,62 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

Ejemplo 6-4

A una suspensión en tetrahidrofurano (3 ml) de 0,50 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 0,19 g de borhidruro sódico, que a continuación se calentó hasta 50 °C. A la misma se añadieron gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) de 0,46 ml de sulfato de dimetilo a entre 50 y 55 °C durante 10 minutos, que a continuación se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Después de enfriar, a la misma se añadieron gota a gota 1,64 ml de una disolución de ácido clorhídrico de 6,0 mol/l, que a continuación se puso a reflujo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y el pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 20% (p/p). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa de cloruro sódico saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 0,18 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto (3,75 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 0,49 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

Ejemplo 6-5

5 A una suspensión en bis(2-metoxietil) éter (5 ml) de 1,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 0,37 g de borhidruro sódico, que a continuación se enfrió hasta 10 °C. A la misma se añadieron gota a gota 2,46 ml de cloruro de hidrógeno/dioxano de 4,0 mol/l a entre 5 y 10 °C durante 12 minutos, que a continuación se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante 3 h y a 40 °C durante 6 horas.

10 Después de enfriar, a la misma se añadieron 3,27 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico, que a continuación se agitó a entre 65 y 70 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y el pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico de 2,0 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa de cloruro sódico saturada. A la misma se añadieron sulfato magnésico anhidro y carbón activo. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 0,36 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto

15 (5 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 0,86 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

20

Ejemplo 6-6

A una suspensión en 1,2-dimetoxietano (5 ml) de 1,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 0,37 g de borhidruro sódico, que a continuación se enfrió hasta 10 °C. A la misma se añadieron gota a gota 2,46 ml de cloruro de hidrógeno/dioxano de 4,0 mol/l a entre 5 y 10 °C durante 10 minutos, que a continuación se agitó a la misma temperatura durante 1 h, a temperatura ambiente durante 3,5 h y a 40 °C durante 6 horas.

25 Después de enfriar se añadieron a la misma gota a gota a 3,27 ml de ácido clorhídrico de 6,0 mol/l, que a continuación se agitó a entre 65 y 70 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y el pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico de 2,0 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa de cloruro sódico saturada. A la misma se añadieron sulfato magnésico anhidro y carbón activo. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 0,36 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto (5 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 0,93 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

30

35

RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

Ejemplo 6-7

40 A una suspensión en 1,2-dimetoxietano (70 ml) de 20,0 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 5,46 g de borhidruro sódico, que a continuación se enfrió hasta 15 °C. A la misma se añadieron gota a gota 20,6 ml de cloruro de hidrógeno/1,2-dimetoxietano de 7,0 mol/l a entre 15 y 20 °C durante 40 minutos, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a entre 53 y 57 °C durante 4 horas. Después de enfriar se añadieron a la misma gota a gota 65,5 ml de ácido clorhídrico de 6,0 mol/l, que a continuación se agitó a entre 65 y 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se añadieron

45 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, y el pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico de 5,0 mol/l. Después de separar la capa orgánica, se lavó con 50 ml de agua, y el pH se ajustó a 1,0 con ácido clorhídrico de 6,0 mol/l. La capa acuosa se separó, a la que se añadieron 50 ml de acetato de etilo. El pH se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico de 5,0 mol/l. La capa orgánica se separó, a la que se añadió sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 7,22 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto (100 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 19,2 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

50

Ejemplo 6-8

A una suspensión en tetrahidrofurano (35,0 ml) de 5,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 1,61 g de borhidruro sódico, y se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (15 ml) de 2,09 g de ácido sulfúrico a temperatura ambiente durante 30 minutos, que después se agitó a entre 48 y 52 °C durante

60 7,5 horas. Después de enfriar se añadieron a la misma gota a gota 16,4 ml de ácido clorhídrico de 6,0 mol/l, que a continuación se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se añadieron agua y acetato de etilo, y el pH se ajustó a 9,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico de 5,0 mol/l. La capa orgánica se separó, y se lavó con una disolución acuosa de cloruro sódico saturada. A la misma se añadieron sulfato magnésico anhidro y carbón activo. Después de filtrar la materia insoluble, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 1,81 g de ácido maleico, que se solidificó a partir de un disolvente mixto (25 ml) de acetato de etilo:2-propanol (4:1) para proporcionar 4,82 g de maleato de 1-(3-(2-(1-

65

benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

5 Ejemplo 6-9

A una suspensión en tetrahidrofurano (2,38 l) de 340 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol se añadieron 110 g de borhidruro sódico, y se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (1,02 l) de 142 g de ácido sulfúrico a temperatura ambiente durante 1 hora, que después se agitó a entre 45 y 55 °C durante 5 horas. Después de enfriar se añadieron a la misma 170 ml de acetona y se añadieron gota a gota 204 ml de ácido clorhídrico al 36%, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se dejó reposar hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se añadieron 1,02 l de agua, y se destilaron 3,34 l del disolvente a presión reducida. Después de enfriar, se añadieron a la misma 0,68 l de acetato de etilo, y se añadió gota a gota una disolución acuosa (0,68 l) de 147 g de hidróxido sódico a entre 14 y 22 °C, que después se agitó a entre 7 y 15 °C durante 30 minutos. La materia insoluble se filtró, se lavó con 0,34 l de acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron, y se separó la capa orgánica, se lavó con 0,68 l de agua. Después, a la capa orgánica se añadieron 2,04 l de 2-propanol, se destilaron 3,01 l del disolvente a presión reducida. A la misma se añadieron 1,02 l de acetato de etilo y 34 g de carbón activo, que se agitó durante 20 minutos. La materia insoluble se filtró y se lavó con 0,34 l de acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron, a los mismos se añadieron 116 g de ácido maleico. Después de calentar y disolver esta mezcla de reacción, se enfrió lentamente. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 376 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

25 Ejemplo 6-10

A una suspensión en tetrahidrofurano (250 ml) de 50,0 g 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol se añadieron 13,6 g de borhidruro sódico, y se añadieron gota a gota 18,5 g de ácido sulfúrico a temperatura ambiente durante 3 horas, que después se agitó a entre 45 y 55 °C durante 4,5 horas. Después de enfriar se añadieron a la misma 15 ml de acetona y se añadieron gota a gota 120 ml de ácido clorhídrico de 6,0 mol/l, que a continuación se puso a reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron 150 ml de agua, y el disolvente se destiló a presión reducida. A la misma se añadieron 200 ml de acetato de etilo, y se añadió gota a gota una disolución acuosa (100 ml) de 43,9 g de hidróxido sódico a entre 10 y 21 °C. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa de cloruro sódico al 20%. A la misma se añadieron 50,0 g de ceolita y 5,0 g de carbón activo, que a continuación se agitó durante 20 minutos. La materia insoluble se filtró y se lavó con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron, y a los mismos se añadieron 63 ml de acetato de etilo, 75 ml de 2-propanol y 17,1 g de ácido maleico. Después de calentar y disolver esta mezcla de reacción, se enfrió lentamente. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 56,7 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.

RMN-¹H en in DMSO-d₆ concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

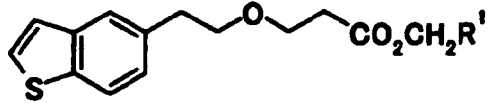
Aplicabilidad industrial

45 El proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol y sales del mismo tiene las siguientes características, (1) seguridad para el cuerpo humano, (2) baja carga medioambiental, y (3) una posibilidad de producción en masa, y similares, por lo tanto, el proceso del 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol y sales del mismo es útil como un proceso de elaboración industrial.

50

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de éster del ácido propiónico I representado por la fórmula general:



5

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido.