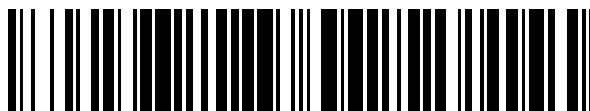


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 934**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/54** (2006.01)

**C07D 333/64** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2006 E 11002265 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2348022**

54 Título: **Proceso de la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-ol o sales del mismo**

30 Prioridad:

**28.03.2005 JP 2005090831**

**15.06.2005 JP 2005174738**

**15.07.2005 JP 2005206808**

**09.08.2005 JP 2005230666**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.03.2013**

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**2-5 Nishishinjuku 3-Chome**  
**Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**SAITOH, AKIHITO;**  
**SUZUKI, YOSHIKI;**  
**YONEZAWA, KENJI;**  
**KAWAMURA, MITSUhide;**  
**KUSANAGI, TAKAHIKO y**  
**NAKAI, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 398 934 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**

Proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-ol o sales del mismo

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la producción de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-ol o sales del mismo que es útil como remedio 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 tienen 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 enfermedades nerviosas periféricas.

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 de patente 1 definido a continuación y documento EP 1614419 A1).

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

Gordon Gribe, Chemical Society Reviews 27 (1998) 395-404, describe borohidruro sódico en medio de ácido carboxílico como un sistema de reducción fenomenal. Weiss et al., J. Am. Chem. Soc. 81 (1959) 6167-6168, describe la producción de diborano a partir de la reacción de borohidruro sódico-ácido sulfúrico.

35

[documento de patente 1]

Opúsculo de Publicación Internacional de patente N° 03/035,647, que corresponde al documento EP 1 431 353 A1.

40

**Descripción de la invención****Problema que debe resolver la invención**

Es muy esperado 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 sea seguro para el cuerpo humano, bajas cargas medioambientales y una posibilidad de producción en masa.

45

**Medios para resolver el problema**

En estas circunstancias, los inventores de la presente invención han estudiado concienzuda y consecuentemente, y han descubierto un proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo, sometiendo 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol a una reacción de reducción con una adición de activador, en presencia de borohidruro de metal alcalino, en la que el activador es un ácido protónico, y han completado la presente invención.

50

55

**Efecto de la invención**

El proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-acetidinol o sales del mismo de la presente invención tiene las siguientes características, (1) el rendimiento es alto, (2) no se necesita cromatografía en columna sobre gel de sílice, (3) por tanto, la cantidad de desperdicios es pequeña, (4) no se usan reactivos que tengan nocividad y problemas de estabilidad, etcétera, y el proceso es útil como proceso de fabricación industrial.

60

**Mejor modo de realizar la invención**

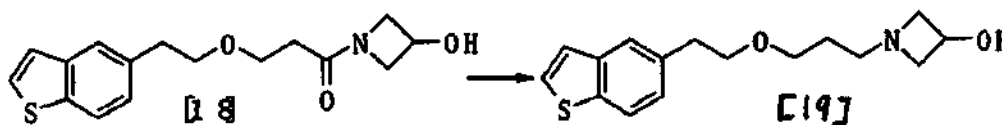
A continuación, la presente invención se explica con detalle.

65

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

Se prefiere el proceso para la producción en el que en que el activador de ácido protónico es ácido sulfúrico o cloruro de hidrógeno, etcétera, y se prefiere más el proceso para la producción en el que el activador usado es ácido sulfúrico.

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



Puede producirse 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol del compuesto de la fórmula [19] o sales del mismo, sometiendo el compuesto de la fórmula [18] a una reacción de reducción con una adición de un activador de ácido protónico, en presencia de borohidruro de metal alcalino.

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

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

Como el borohidruro de metal alcalino usado en esta reacción, por ejemplo, se dan borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro potásico y similares; y se prefiere borohidruro sódico.

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

Como el activador de ácido protónico usado en esta reacción, por ejemplo, se dan ácido sulfúrico, hidrógeno cloruro, ácido trifluoroacético y similares.

Como un activador preferido, se dan ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno y similares; y se prefiere más ácido sulfúrico.

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

Además, el tiempo de adición del activador es diferente en cada clase de activador, pero en el caso de ácido sulfúrico, es preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, y es más preferiblemente de 30 minutos a 4 horas.

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

Además, en el caso de que la cantidad de borohidruro 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 borohidruro 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 a 70 °C.

Después de 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.

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.

5 En la presente invención, 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  
10 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), 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.

15 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.

20 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 maleico, 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 En el compuesto producido en la presente invención, si existen isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos), hidrato, solvato y varios tipos de formas cristalinas, pueden producirse todos éstos.

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 de la presente invención.

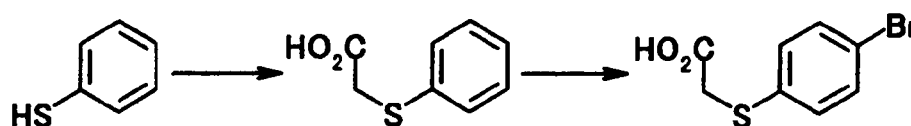
#### 45 Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos. Los ejemplos 1 a 5, 6-1, 6-2 y 6-4 son ejemplos de referencia.

50 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.).

Las abreviaturas de los ejemplos significan lo siguiente: Me: metilo, Et: etilo, Pr: propilo, Bu: butilo, tBu: terc-butilo, DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>

55 Ejemplo de referencia 1

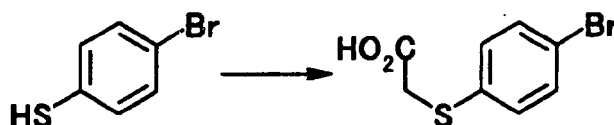


60 A una suspensión acuosa (275 ml) de 546 g de tiofenol se añadió una disolución acuosa gota a gota (550 ml) de 585 g de hidróxido potásico a no más de 20 °C. A continuación, se añadió gota a gota a la misma una disolución acuosa (825 ml) de 492 g de ácido cloroacético, que a continuación se agitó a 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 de magnesio 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 2000 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 1108 g de ácido (4-bromofeniltio)acético en forma de un sólido blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de δ: 3,65 (2H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40-7,50 (1 H, m)

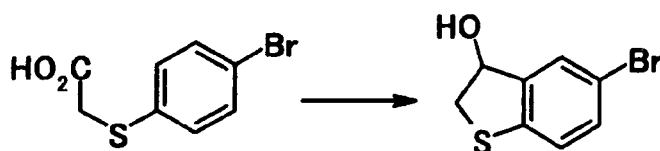
Ejemplo de referencia 2



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 después se agitó a entre 60 y 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a 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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> concuerdan con los valores del ejemplo de referencia 1.

Ejemplo 1-1

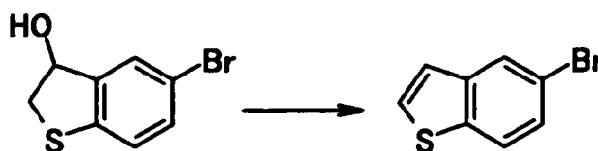


A una suspensión en diclorometano (750 ml) de 250 g de ácido (4-bromofeniltio)acético se añadieron 2,5 ml de N, N-dimetilformamida y 132 g de cloruro de tionilo, que a continuación se puso a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 20 °C, a la misma se añadió gota a gota una suspensión en diclorometano (1500 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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

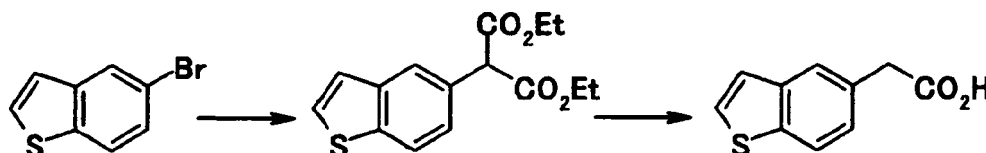


A una disolución en acetona (600 ml) de 300 g de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-ol se añadieron 12,4 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado, que a continuación se puso a reflujo durante 2 horas. A la disolución de reacción se añadieron 15,0 g de carbón activo, que después se agitó. La materia 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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(dibencilidenacetona) 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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de δ:

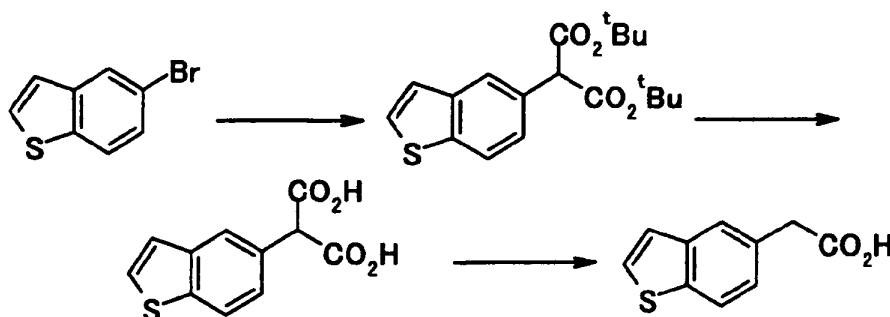
1,27 (6H, t, J=7,1 Hz), 4,1-4,3 (4H, m), 4,73 (1H, s), 7,33 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,87 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (1H, d, J=2,0 Hz)

(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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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(dibencilidienacetona) 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(dibencilidienacetona) 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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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.

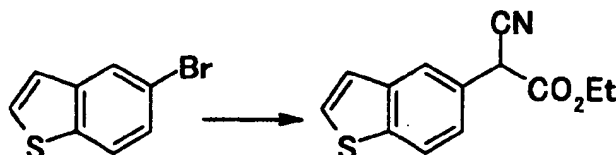
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de δ:

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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> concuerdan con los valores del ejemplo de referencia 2-1 (2).

#### Ejemplo 2-3

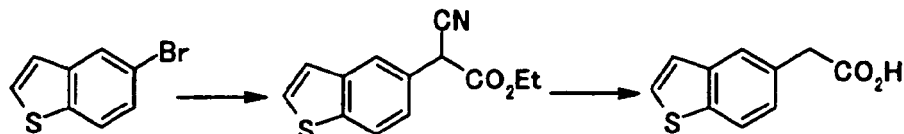


A una disolución en tolueno (3 ml) de 0,21 g de cianoacetato de etilo se añadieron 0,41 g de terc-butóxido potásico, 0,30 g de 5-bromobenzotiofeno y 0,02 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), que después se puso a reflujo durante 7,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y el pH se ajustó 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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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

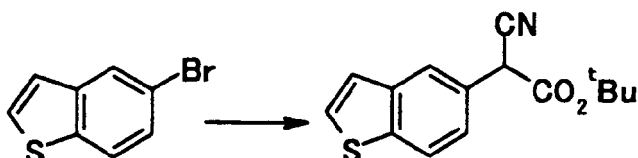


A una suspensión en tolueno (25 ml) de 0,16 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) se añadieron 0,12 g de tri(terc-butil)fosfina, 0,01 g de borhidruro sódico, 5,79 g de terc-butóxido potásico y 2,92 g de cianoacetato de etilo, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 2-1(2).

## Ejemplo 2-5

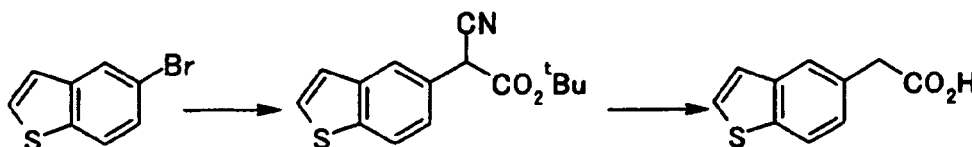


A una suspensión en 1,2-dimetoxietano (25 ml) de 0,16 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) se añadieron 0,12 g de trifenilfosfina, 0,01 g de borhidruro sódico, 5,53 g de terc-butóxido potásico y 3,48 g de cianoacetato de terc-butilo, que a continuación se agitaron a temperatura ambiente durante 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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)

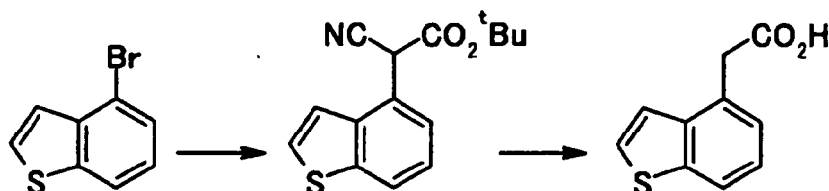
## Ejemplo 2-6



A una disolución en 1,2-dimetoxietano (1,00 l) de 250 g de 5-bromobenzotiofeno se añadieron 276 g de terc-butóxido potásico 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 potásico, 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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> 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 potásico, 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 potásico, 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 de



magnesio 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 pardo claro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de δ:

5 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 de magnesio anhidro, seguido de una destilación del disolvente a presión reducida. 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.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de δ:

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)

### 20 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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, 1,7 Hz), 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 de magnesio anhidro, seguido de una destilación del disolvente.

45 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.

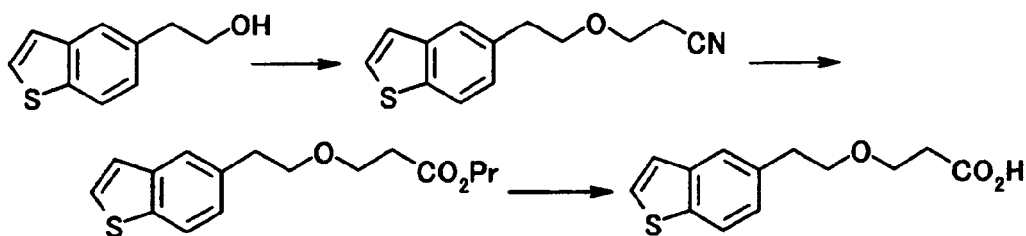
### Ejemplo 3-3

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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> 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 de magnesio 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.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de δ:

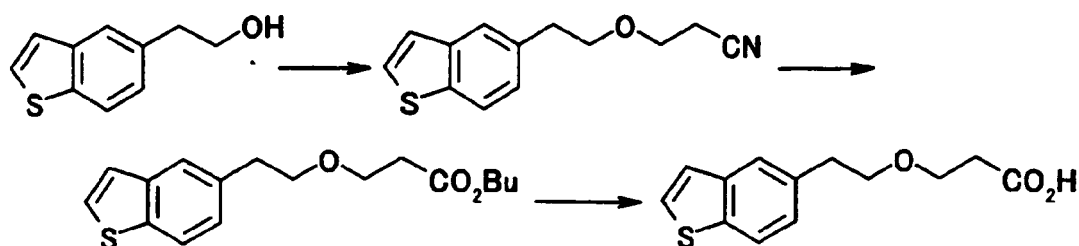
- 15 0,91 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,57-1,67 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,71 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,74 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,7 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,2, 1,6 Hz), 7,28 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,41 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,60-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8,2 Hz)

- 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.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 de magnesio 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.

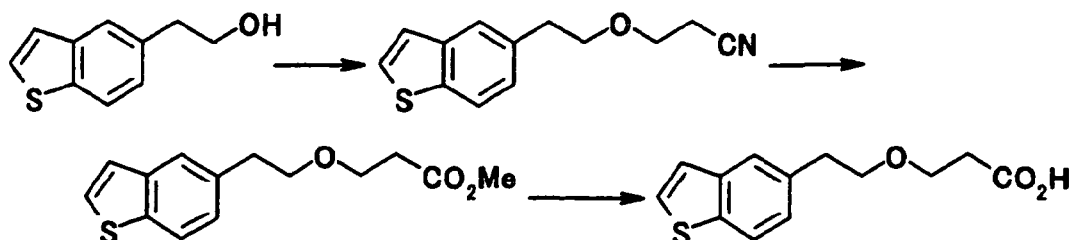
40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de δ:

- 45 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, 1,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J=5,4, 0,7 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)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  
 5 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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).  
 10

## 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 acrilonitrilo 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 de magnesio 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.  
 15

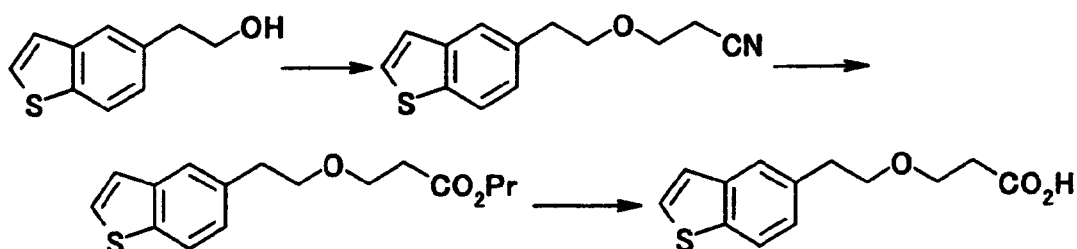
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) valor de  $\delta$ :

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)  
 20

(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.  
 30

Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).  
 40

## Ejemplo 4-4

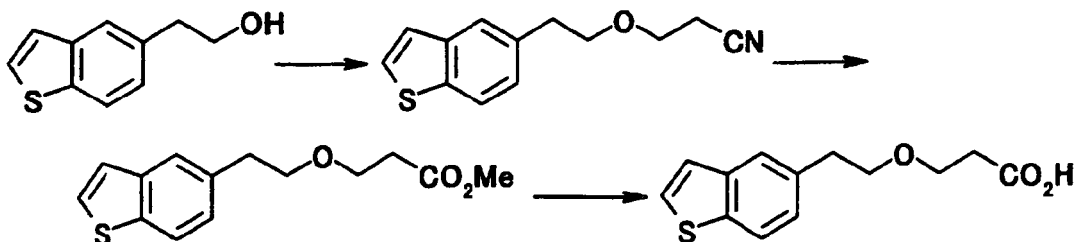


A una suspensión en tolueno (50 ml) de 50,0 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)etanol se añadieron 2,35 g de una disolución acuosa de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40% (p/p), y se añadieron gota a gota 17,9 g de acrilonitrilo a entre 8 y 15 °C, que a continuación se agitó a entre 10 y 20 °C durante 1,5 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  
 45

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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> 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.

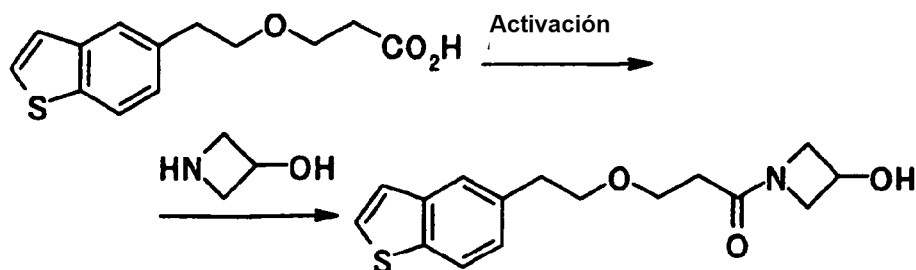
Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 4-1(2).

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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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.

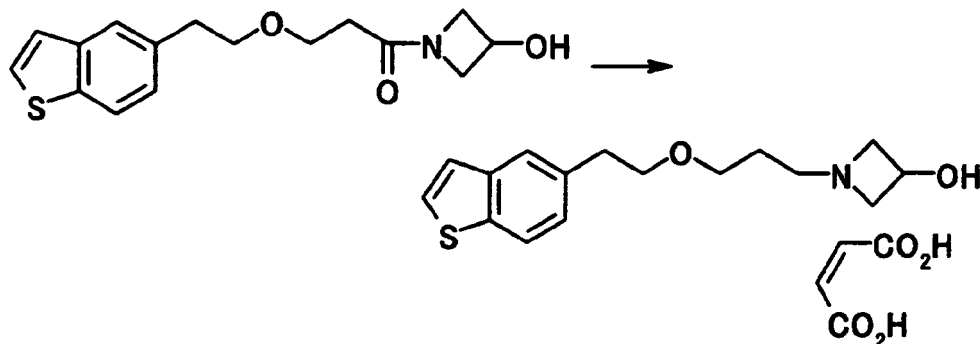
Los valores del desplazamiento químico del espectro de RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 5-1.

## 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-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> 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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 a 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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> 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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> 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 de magnesio 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-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

## Ejemplo 6-5

- 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 15 °C durante 22 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. 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 de magnesio 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 0,86 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol en forma de un cristal incoloro.
- RMN-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

## 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. 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 de magnesio 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.
- RMN-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

## Ejemplo 6-7

- 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 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 de magnesio 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.

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

#### Ejemplo 6-8

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

RMN-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

#### Ejemplo 6-9

- 20 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-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

#### Ejemplo 6-10

- 45 A una suspensión en tetrahidrofurano (250 ml) de 50,0 g de 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.
- 55 RMN-<sup>1</sup>H en in DMSO-d<sub>6</sub> concuerdan con los valores del ejemplo 6-1.

#### Aplicabilidad industrial

- 60 El proceso para la producción 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol y sales del mismo de la presente invención 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.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo **caracterizado por que** se somete 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propionil)acetidin-3-ol a una reacción de reducción con una adición de activador, en presencia de borohidruro de metal alcalino, en el que el activador es un ácido protónico.
- 10 2. El proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el activador usado es ácido sulfúrico.
3. El proceso para la producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el borohidruro de metal alcalino usado es borohidruro sódico.
- 15 4. El proceso para la producción 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)acetidin-3-ol o sales del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de ácido sulfúrico usada es de 0,5 a 0,6 veces en mol por mol del borohidruro de metal alcalino y el proceso está **caracterizado por** la adición de ácido sulfúrico a entre 0 y 30 °C durante entre 10 minutos y 6 horas, y posteriormente reacción a entre 30 y 70 °C.