

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 159**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/32** (2006.01)

**C07C 319/18** (2006.01)

**C07C 323/56** (2006.01)

**C07C 327/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09714127 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2246343**

54 Título: **Proceso para la producción de compuesto de tiofeno e intermedio del mismo**

30 Prioridad:

**29.02.2008 JP 2008049371**

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

**15.06.2016**

73 Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (100.0%)  
7-1 Kanda-Nishiki-cho 3-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 101-0054, JP**

72 Inventor/es:

**YANAGIHARA, KAZUFUMI;  
UMEZAWA, SHINGO y  
MIYAJI, KATSUAKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 574 159 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 compuesto de tiofeno e intermedio del mismo

**5 Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un proceso para producir, a partir de un compuesto de 2-aril-acetato, un compuesto de carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido correspondiente o un intermedio del mismo.

**10 Técnica anterior**

Los compuestos de carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituidos son compuestos útiles, por ejemplo, como intermedios para la síntesis de activadores del receptor de trombopoyetina (por ejemplo, documento de patente 1).

15 Como proceso para producir un compuesto de carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido, solo se conoce un proceso de síntesis de un compuesto de 2-aril-3-hidroxi-4-éster tiofeno mediante un proceso de producción conocido (por ejemplo documento de patente 2) y convertir el grupo éster en la posición 4 en un grupo alquilcarbonilo se ha conocido (por ejemplo, documento de patente 1). Sin embargo, la conversión del grupo éster en un grupo alquilcarbonilo requiere múltiples etapas y, por lo tanto, se ha deseado un proceso de producción con un menor  
20 número de etapas.

Como proceso de producción que parece ser aplicable a la producción de un compuesto de carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido, puede ser concebible un proceso para producir un compuesto de carboniltiofeno 2-metilcarbonil-3-hidroxi-4-sustituido, cuya posición 2 está sustituida con no metilcarbonilo no con arilo (documento no de patente  
25 1), un proceso para producir un compuesto de tiofeno 3-hidroxi-4-metilcarbonilo, cuya posición 2 no está sustituida, no está sustituida con arilo, o similares. Sin embargo, estos documentos no de patente no han divulgado un proceso para producir un compuesto de carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido.

Documento de patente 1: WO2004/108683

30 Documento de patente 2: JP-A-48-26755

Documento no patente 1: J. CHEM. RESEARCH (S), 12, 386, 1985

Documento no patente 2: J. CHEM. RESEARCH (M), 4135, 1985

**Divulgación de la invención**

35

**Objeto que ha de conseguirse mediante la invención**

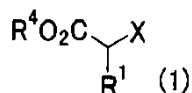
El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para producir un compuesto de carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido o un intermedio del mismo, útil como un intermedio para la producción de medicamentos  
40 y productos químicos agrícolas.

**Medios para lograr el objeto**

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios para conseguir el objeto anterior y, como resultado, encontraron el siguiente nuevo proceso para producir un compuesto de carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido o un intermedio del mismo, y realizaron la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

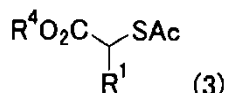
50 (I) Un proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de 2-aril-acetato representado por la fórmula (1):



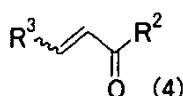
55 donde R<sup>1</sup> significa un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> y el grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)), R<sup>4</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno), y X significa un grupo saliente, con un compuesto de ácido tioacético representado por la fórmula (2):  
60

AcSM (2)

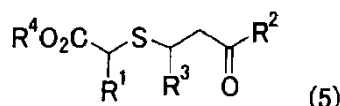
5 donde Ac significa un grupo acetilo (el grupo acetilo está no sustituido o está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno) o un átomo de halógeno), y M significa un átomo de hidrógeno o una sal de metal, para formar un compuesto tioacetilo representado por la fórmula (3):



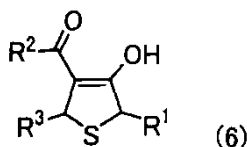
10 hidrolizar el compuesto tioacetilo, haciendo reaccionar el compuesto tiol resultante después de aislar o sin aislar con un compuesto vinil cetona representado por la fórmula (4):



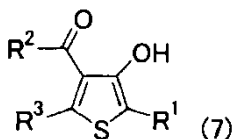
15 donde cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que son independientes uno de otro, significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquenoilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alquinoilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, el grupo alquenoilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alquinoilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)), para formar un compuesto γ-cetosulfuro representado por la fórmula (5):



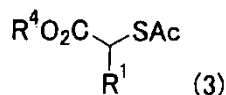
25 ciclar el compuesto γ-cetosulfuro en condiciones básicas para formar un compuesto dihidrotiofeno representado por la fórmula (6):



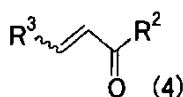
30 y oxidarlo mediante el uso de un agente oxidante para producir un compuesto carboniltiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido representado por la fórmula (7):



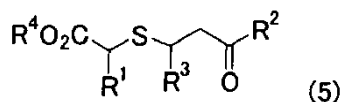
35 (II) Un proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo, que comprende hidrolizar un compuesto de tioacetilo (3):



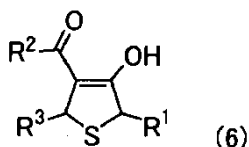
40 donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en (I), y hacer reaccionar el compuesto de tiol resultante después de aislar o sin aislar con un compuesto vinil cetona representado por la fórmula (4):



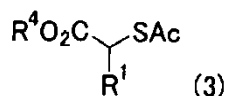
45 donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en (I), para formar un compuesto γ-cetosulfuro representado por la fórmula (5):



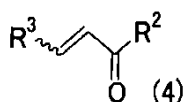
y ciclar el compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro en condiciones básicas para producir un compuesto carbonilo dihidrotiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido representado por la fórmula (6):



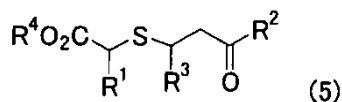
(III) Un proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo, que comprende hidrolizar un compuesto de tioacetilo (3):



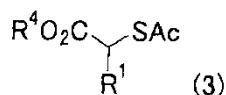
donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^4$  son como se define en (I), y hacer reaccionar el compuesto de tiol resultante después de aislar o sin aislar con un compuesto vinil cetona representado por la fórmula (4):



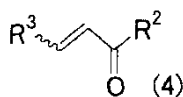
donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se definen en (I), para producir un compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro representado por la fórmula (5):



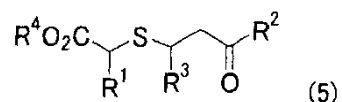
(IV) Un proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo, que comprende hidrolizar un compuesto de tioacetilo (3):



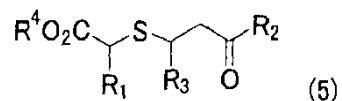
donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^4$  son como se define en (I), en condiciones ácidas, y hacer reaccionar el compuesto de tiol resultante sin aislar con un compuesto vinil cetona representado por la fórmula (4):



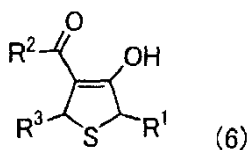
donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se definen en (I), para producir un compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro representado por la fórmula (5):



(V) Un proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo, que comprende ciclar un compuesto de  $\gamma$ -cetosulfuro representado por la fórmula (5):



donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son como se definen en (I), en condiciones básicas, para producir un compuesto carbonilo dihidrotiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido representado por la fórmula (6):



5 (VI) El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de los (I) a (V) anteriores, donde R<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> está no sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)).

(VII) El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las (I) a (VI) anteriores, donde R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno).

10 (VIII) El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las (I) a (VII) anteriores, donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

(IX) El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las (I) a (VIII) anteriores, donde R<sup>4</sup> es un grupo metilo.

15 (X) El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de los (I) a (IX) anteriores, donde R<sup>1</sup> es un grupo fenilo (el grupo fenilo está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)).

20 La invención proporciona adicionalmente un compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro como se define en la reivindicación 11 y un compuesto dihidrotiofeno como se define en la reivindicación 15. Adicionalmente se describen un compuesto tioacetilo de fórmula (3) y un compuesto tiol obtenido hidrolizando el compuesto tioacetilo (3).

### Mejor modo de llevar a cabo la invención

25 A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle. En la presente invención, "n" se refiere a normal, "i" significa iso, "s" o "sec" indica secundario, "t" o "terc" indica terciario, "c" indica ciclo, "o" indica orto " m "indica meta," p "indica para," Me "significa un grupo metilo," Bu" indica un grupo butilo, y" tBu "indica un grupo butilo terciario.

30 El grupo alquilo C<sub>1-10</sub> en la presente invención significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo n-octilo, un grupo n-decilo, un grupo i-propilo, un grupo i-butilo, un grupo t-butilo, un grupo s-butilo, un grupo i-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo t-pentilo, un grupo c-propilo o un grupo c-butilo, y es más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo i-propilo.

40 El grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en la presente invención significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y puede, por ejemplo, ser un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo o un grupo c-propilo, y es más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo i-propilo.

45 El grupo alqueno C<sub>2-6</sub> en la presente invención significa un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-etenilo, 1-butenilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, 4-metil-2-pentenilo o 3-c-pentenilo, y es más preferiblemente etenilo, 1-propenilo o 2-propenilo.

El grupo alquino C<sub>2-6</sub> en la presente invención significa un grupo alquino lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-metil-1-etinilo, 1-butinilo, 2-pentinilo, 3-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo o 3-c-pentinilo, y es más preferiblemente etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo.

50 El grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> en la presente invención significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo i-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo i-butoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo i-pentiloxi o un grupo n-hexiloxi, y es más preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi.

55 El grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub> en la presente invención significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y puede, por ejemplo, ser un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo n-butilcarbonilo, un grupo n-pentilcarbonilo, un grupo n-hexilcarbonilo, un grupo n-octilcarbonilo, un grupo n-decilcarbonilo, un grupo i-propilcarbonilo, un grupo i-butilcarbonilo, un grupo t-butilcarbonilo, un grupo s-butilcarbonilo, un grupo i-pentilcarbonilo, un grupo neopentilcarbonilo, un grupo t-pentilcarbonilo, un grupo c-propilcarbonilo o un grupo c-butilcarbonilo, y es más preferiblemente un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo o un grupo i-propilcarbonilo.

5 El grupo alquilcarboniloxi  $C_{1-10}$  en la presente invención significa un grupo carboniloxi sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-10}$  y puede, por ejemplo, ser un grupo metilcarboniloxi, un grupo etilcarboniloxi, un grupo n-propilcarboniloxi, un grupo n-butilcarboniloxi, un grupo n-pentilcarboniloxi, un grupo n-hexilcarboniloxi, un grupo n-octilcarboniloxi, un grupo n-decilcarboniloxi, un grupo i-propilcarboniloxi, un grupo i-butilcarboniloxi, un grupo t-butilcarboniloxi, un grupo s-butilcarboniloxi, un grupo i-pentilcarboniloxi, un grupo neopentilcarboniloxi, un grupo t-pentilcarboniloxi, un grupo c-propilcarboniloxi o un grupo c-butilcarboniloxi, y es más preferiblemente un grupo metilcarboniloxi, un grupo etilcarboniloxi o un grupo i-propilcarboniloxi.

10 El grupo alcoxicarbonilo  $C_{1-10}$  en la presente invención significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi  $C_{1-10}$  y puede ser, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo, un grupo i-propoxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo i-butoxicarbonilo, un grupo s-butoxicarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo n-pentiloxicarbonilo, un grupo i-pentiloxicarbonilo o un grupo n-hexiloxicarbonilo, y es más preferiblemente un grupo metoxicarbonilo o un grupo etoxicarbonilo.

15 El grupo arilo  $C_{6-10}$  en la presente invención significa un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, y como sus ejemplos específicos se pueden mencionar un grupo fenilo, un grupo  $\alpha$ -naftilo y un grupo  $\beta$ -naftilo.

20 El grupo heteroarilo  $C_{1-5}$  en la presente invención significa un anillo heteromonocíclico aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre solos o en combinación, y como sus ejemplos específicos se pueden mencionar un grupo piridilo, un grupo piramidinilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo tetrazol y un grupo triazol.

25 Un átomo de halógeno es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o similares.

A continuación se describirán  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Ac y M en los compuestos de la presente invención.

30  $R^1$  es preferiblemente un grupo arilo  $C_{6-10}$  (el grupo arilo  $C_{6-10}$  está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-10}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-10}$  (el grupo alquilo  $C_{1-10}$  y el grupo alcoxi  $C_{1-10}$  están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)).  $R^1$  es, más preferentemente, un grupo fenilo (el grupo fenilo está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-10}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-10}$  (el grupo alquilo  $C_{1-10}$  y el grupo alcoxi  $C_{1-10}$  están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)), además, preferentemente, un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo o un grupo 4-t-butilfenilo.

35  $R^2$  es, preferentemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  (el grupo alquilo  $C_{1-3}$  puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno).  $R^2$  es, más preferentemente, un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en particular preferentemente un grupo metilo.

40  $R^3$  es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

45  $R^4$  es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .  $R^4$  es más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, particularmente preferentemente un grupo metilo.

50 Como grupo saliente X se puede usar, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo. El grupo saliente es, más preferentemente, un átomo de halógeno, adicionalmente preferentemente un átomo de bromo.

55 El grupo Ac no está particularmente limitado siempre que sean posibles la tioacetilación y la posterior hidrólisis de un grupo tioacetilo, pero es, preferentemente, un grupo acetilo sustituido o no sustituido. Más preferido es un grupo acetilo (el grupo acetilo está no sustituido o está sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ) (el grupo alquilo  $C_{1-3}$  está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno) o un átomo de halógeno, se prefieren, además, un grupo trifluorometilcarbonilo o un grupo metilcarbonilo, y particularmente preferido es un grupo metilcarbonilo.

60 En el proceso de producción de la presente invención, cualquier disolvente de reacción que es estable en las condiciones de reacción y lo suficientemente inerte para no obstaculizar la reacción se puede utilizar sin ninguna restricción concreta. Tal disolvente puede ser, por ejemplo, agua, un alcohol (tal como metanol, etanol, propanol, butanol u octanol), un cellosolve (tal como metoxietanol o etoxietanol), un disolvente orgánico polar aprótico (tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, tetrametilurea, sulfolano, N-metilpirrolidona o N,N-dimetilimidazolidinona), un éter (tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-t-butílico, tetrahidrofurano o dioxano), un hidrocarburo alifático (por ejemplo, pentano, hexano, c-hexano, heptano, octano, decano, decalina o éter de petróleo), un hidrocarburo aromático (tal como benceno, clorobenceno, o-diclorobenceno, nitrobenzoceno, tolueno, xileno, mesitileno o tetralina), un hidrocarburo halogenado (tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano o tetracloruro de carbono), una cetona (tal como acetona, metil etil cetona, metil-butil cetona o metil isobutil cetona),

un éster de ácido alifático inferior (tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo o propionato de metilo), un alcoxicano (tal como dimetoxietano o dietoxietano) o un nitrilo (tal como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo). Uno o más se seleccionan adecuadamente de estos disolventes de conformidad con la reactividad y se usan solos o como una mezcla. Adicionalmente, en algunos casos, el disolvente se utiliza como un disolvente no acuoso utilizando un agente deshidratante o un agente de secado adecuados. Los disolventes descritos anteriormente son ejemplos para la realización de la presente invención y la presente invención no está limitada a estas condiciones.

Como ejemplos del compuesto de ácido tioacético (2) utilizados para tioacetilar el compuesto de acetato de 2-arilo (1) se pueden mencionar ácido tioacético, tioacetato de potasio y tioacetato de sodio, y el tioacetato de potasio es particularmente preferido.

Adicionalmente, como disolvente para la reacción de tioacetilación se puede usar el disolvente de reacción descrito anteriormente. El disolvente de reacción es, más preferentemente, un alcohol, además, preferentemente metanol.

La cantidad de uso del compuesto de ácido tioacético es de 1 a 10 equivalentes molares basados en la cantidad de uso del compuesto de acetato de 2-arilo (1) y es, preferentemente, de 1 a 2 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 1,6 equivalentes molares en vista de la eficiencia de la manipulación y la eficiencia económica.

La temperatura de reacción de la reacción de tioacetilación es, preferentemente, de -20 °C a 60 °C, más preferentemente de 0 °C a 40 °C. En el caso en que R<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con un grupo aceptor de electrones, la temperatura de reacción de la tioacetilación es, adicionalmente, preferentemente, de 0 °C a 29 °C, particularmente preferentemente de 0 °C a 10 °C. En el caso donde R<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con un grupo dador de electrones, la temperatura de reacción de la tioacetilación es, adicionalmente, preferentemente, de 30 °C a 40 °C.

La reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3) de la presente invención se puede llevar a cabo en ausencia de un ácido o una base, pero la hidrólisis se lleva a cabo preferentemente en presencia de un ácido o una base en vista de la eficiencia de manipulación, etcétera. En particular, la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un ácido.

El ácido que se va a usar para la reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3), puede ser, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido acético. El ácido es, más preferentemente, un ácido inorgánico, además, preferentemente, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, particularmente preferentemente ácido clorhídrico.

La cantidad de uso del ácido es de 0,1 a 10 equivalentes molares basados en la cantidad de uso del compuesto de tioacetilo (3) y es, preferentemente, de 0,1 a 2 equivalentes molares, más preferentemente 0,25 a 1,5 equivalentes molares en vista de la eficiencia de la manipulación y la eficiencia económica.

La temperatura de reacción de la reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3) con un ácido es, preferentemente, de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, más preferentemente 55 a 70 °C, adicionalmente preferentemente de 60 a 65 °C.

Como el disolvente que se va a usar para la reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3) con un ácido, se puede usar el disolvente de reacción descrito anteriormente. El disolvente de reacción es, más preferentemente, un alcohol, además, preferentemente metanol.

La base que se va a usar para la reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3) puede ser, por ejemplo, un hidróxido de un metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de bario. Particularmente preferido es el hidróxido de sodio.

La cantidad de uso de la base es de 1 a 5 equivalentes molares basados en la cantidad de uso del compuesto de tioacetilo (3) y es, preferentemente, de 1 a 2 equivalentes molares en vista de la eficiencia de la manipulación y la eficiencia económica.

Como el disolvente que se va a usar para la reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3) con una base, se puede usar el disolvente de reacción descrito anteriormente. El disolvente de reacción es, más preferentemente, un alcohol, además, preferentemente metanol.

El compuesto tiol obtenido mediante la hidrólisis del compuesto tioacetilo (3) puede hacerse reaccionar con el compuesto vinilcetona (4) después de aislar o sin aislar, pero se hace reacciona, preferentemente, con el compuesto vinilcetona (4) sin aislar con el fin de evitar el mala olor del compuesto tiol y una reacción secundaria durante el posprocesamiento.

La base que se va a usar para la reacción del compuesto tiol formado mediante la reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3) con el compuesto vinilcetona (4) puede ser, por ejemplo, una amina tal como dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, DBN (diazabicyclononano), DBU (diazabicycloundeceno), N-metilmorfolina o N, N-dimetilanilina; una piridina tal como piridina, metiletilpiridina, lutidina o 4-N,N-dimetilaminopiridina; un imidazol; un pirazol; un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de bario; un carbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio o carbonato de bario; un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio; una amida de metal alcalino tal como amida de sodio o amida de litio; o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de litio. La base es, más preferentemente, una amina, adicionalmente, preferentemente, trietilamina o diisopropiletilamina, particularmente preferentemente trietilamina.

La cantidad de uso de la bases es de 0,5 a 10 equivalentes molares basados en la cantidad de uso del compuesto tiol (3) y es, preferentemente, de 0,5 a 3 equivalentes molares, más preferentemente 0,75 a 2 equivalentes molares en vista de la eficiencia de la manipulación y la eficiencia económica. Adicionalmente, en un caso donde se utiliza un ácido para la reacción de hidrólisis del compuesto tioacetilo (3), se prefiere añadir la base en exceso a la cantidad equivalente del ácido utilizado.

La cantidad de uso del compuesto vinilcetona (4) que debe utilizarse para la reacción con el compuesto de tiol obtenido hidrolizando el compuesto tioacetilo (3) es de 1 a 10 equivalentes molares basados en la cantidad de uso del compuesto tiol, y es preferentemente de 1 a 2 equivalentes molares, más preferentemente de 1,0 a 1,5 equivalentes molares, en vista de la eficiencia de manipulación y de la eficacia económica.

La temperatura de la reacción del compuesto tiol obtenido hidrolizando el compuesto tioacetilo (3) con el compuesto vinilcetona (4) es preferentemente de 0 a 60 °C, más preferentemente de 10 a 20 °C.

Como disolvente de la reacción del compuesto tiol obtenido hidrolizando el compuesto tioacetilo (3) con el compuesto vinilcetona (4), se puede usar el disolvente de reacción descrito anteriormente. El disolvente de reacción es, preferentemente, un disolvente orgánico polar aprótico, más preferentemente acetato de etilo o tolueno. En un caso donde se hace reaccionar el compuesto tiol con el compuesto vinilcetona (4) sin aislar, el disolvente de reacción es un disolvente mezclado con el disolvente de reacción en la etapa de hidrólisis.

A continuación se describirá la ciclación del compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro (5) obtenido mediante reacción del compuesto tiol obtenido hidrolizando el compuesto tioacetilo (3) con el compuesto vinilcetona.

En la ciclación del compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro (5) puede ser, por ejemplo, una amina tal como dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, DBN (diazabicyclononano), DBU (diazabicycloundeceno), N-metilmorfolina o N, N-dimetilanilina; una piridina tal como piridina, metiletilpiridina, lutidina o 4-N,N-dimetilaminopiridina; un imidazol; un pirazol; un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de bario; un carbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio o carbonato de bario; un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio; una amida de metal alcalino tal como amida de sodio o amida de litio; o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de litio. La base es, preferentemente, un alcóxido de metal tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio; una amida de metal alcalino tal como amida de sodio o amida de litio; o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de litio, más preferentemente una amida de metal alcalino tal como amida de sodio o amida de litio o un alcóxido de metal tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio, particularmente preferentemente amida de sodio o metóxido de sodio.

La cantidad de uso de la base es de 1 a 10 equivalentes molares basados en la cantidad de uso del compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro (5) y es, preferentemente, de 1 a 2 equivalentes molares, más preferentemente 1,0 a 2,0 equivalentes molares en vista de la eficiencia de la manipulación y la eficiencia económica.

En la ciclación del compuesto  $\gamma$ -cetosulfuro (5), como disolvente se puede usar el disolvente de reacción descrito anteriormente. El disolvente de reacción es, más preferentemente, un alcohol, adicionalmente, preferentemente, etanol o isopropanol. En un caso donde el disolvente no se elimina por destilación después del posprocesamiento en la etapa anterior, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente mixto con el disolvente en la etapa anterior.

En la formación de un tiofeno a partir del compuesto dihidrotiofeno (6), como agente oxidante se puede usar, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, cloruro de sulfurilo, hipoclorito de sodio u Oxone (fabricado por DuPont, marca registrada). El agente oxidante es, preferentemente, peróxido de hidrógeno o cloruro de sulfurilo.

La cantidad de uso del agente oxidante es de 1 a 10 equivalentes molares basados en la cantidad de uso del compuesto dihidrotiofeno (6) y es, preferentemente, de 0,9 a 3,0 equivalentes molares. En un caso donde el cloruro



de sulfurilo se utiliza como agente oxidante, la cantidad de uso es, preferentemente de 0,9 a 1,1 equivalentes molares, con vistas a la supresión de subproductos. En un caso donde el peróxido de hidrógeno se utiliza como agente oxidante, la cantidad de uso es, preferentemente de 2 a 4 equivalentes molares, más preferentemente de 2 a 2,5 equivalentes molares.

5 Como disolvente en la formación de un tiofeno, se puede usar el disolvente de reacción descrito anteriormente. El disolvente de reacción es, más preferentemente, un hidrocarburo halogenado o un alcohol. En un caso donde el cloruro de sulfurilo se utiliza como agente oxidante, el disolvente de reacción es más preferentemente cloroformo o diclorometano, particularmente preferentemente cloroformo. En un caso donde se utiliza peróxido de hidrógeno  
10 como agente oxidante, el disolvente de reacción es más preferentemente un alcohol, particularmente preferentemente metanol.

15 En un caso donde los compuestos usados o intermedios o productos formados en el proceso de producción de la presente invención incluyen isómeros tales como tautómeros, isómeros geométricos e isómeros ópticos, el proceso de producción de la presente invención incluye los procesos de producción que usan o producen tales isómeros o una mezcla de isómeros.

### Ejemplos

20 A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos, pero debe entenderse que la presente invención no está en modo alguno restringido a dichos ejemplos específicos.

El análisis de RMN de  $^1\text{H}$  se realizó a 300 MHz y la CL/EM se midió en las siguientes condiciones.

25 Adicionalmente, la RMN indica resonancia nuclear magnética, CL/EM es cromatografía de líquidos de espectrometría de masas, y ESI ionización por electropulverización.

Condición 1 de CL/EM

30 Columna: SunFire C18 fabricada por Waters (tamaño promedio de partículas de carga: 3,5  $\mu\text{m}$ , diámetro interno de la columna x longitud de columna = 4,6 mm x 30 mm, mismo se aplica en lo sucesivo)  
Eluyente: Acetonitrilo/0,1 % en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (10/90→60/40 (% en vol), lo mismo se aplica en lo sucesivo)

35 Condición 2 de CL/EM

Columna: SunFire C18 fabricada por Waters (3,5  $\mu\text{m}$ , 4,6 mm x 30 mm)  
Eluyente: Acetonitrilo/0,1 % en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (10/90→85/15)

40 Condición 3 de CL/EM

Columna: SunFire C18 fabricada por Waters (3,5  $\mu\text{m}$ , 4,6 mm x 30 mm)  
Eluyente: Acetonitrilo/0,1 % en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (20/80→100/0)

45 Condición 4 de CL/EM

Columna: XTerra MSC18 fabricada por Waters (5  $\mu\text{m}$ , 4,6 mm x 50 mm)  
Eluyente: Acetonitrilo/0,1 % en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (10/90→60/40)

50 Condición 5 de CL/EM

Columna: XTerra MSC18 fabricada por Waters (3,5  $\mu\text{m}$ , 2,1 mm x 20 mm)  
Eluyente: Acetonitrilo/0,2 % en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (20/80→90/10)

55 Condición 6 de CL/EM

Columna: XTerra MSC18 fabricada por Waters (3,5  $\mu\text{m}$ , 2,1 mm x 20 mm)  
Eluyente: Acetonitrilo/0,2 % en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (20/80→90/10)

60 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 1

2-(3,4-diclorofenil)acetato de metilo

65 A una solución en 1,2-dicloroetano (400 ml) de ácido 2-(3,4-diclorofenil)acético (100 g, 0,488 mol) se añadió metanol (59 ml, 3,0 cantidades equivalentes). La solución se calentó a 50 °C, y después se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (10 ml) durante un periodo de 15 minutos, seguido de agitación a 50 °C durante 1,5 horas. La solución

de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de separación de líquidos para eliminar una capa de ácido sulfúrico y la capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite incoloro (105 g, rendimiento: 98 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 3,59 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,12 (dd,  $J=8,4$  Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,38–7,41 (m, 2H).

#### 10 EJEMPLOS DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 2, 3, 4 Y 6

Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo de síntesis de referencia 1. Los datos del análisis de RMN de los compuestos se muestran a continuación.

#### 15 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 2

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 1,32 (s, 9H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,19–7,22 (m, 2H), 7,33–7,36 (m, 2H).

#### 20 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 3

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 3,58 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,16 (dd,  $J=8,4$  Hz, 2,1 Hz, 2H), 7,45 ( $J=8,4$  Hz, 2,1 Hz, 2H).

#### 25 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 4

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 3,58 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,20–7,31 (m, 4H).

#### 30 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 6

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 3,58 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,40 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H).

#### 35 EJEMPLOS DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 5, 7, 8, 10 Y 12

Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo de síntesis de referencia 1. La morfología y los datos del análisis de CL/EM de los compuestos se muestran a continuación.

| Ejemplos de síntesis de referencia | Morfología            | Condición de la CL/EM | Pico observado (ESI+)           | Pico observado (ESI-) | Tiempo de retención (min) |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 5                                  | Aceite incoloro       | 2                     | 185,01                          | –                     | 3,02                      |
| 7                                  | Aceite amarillo claro | 1                     | 118,96 (M+1-CO <sub>2</sub> Me) | –                     | 3,77                      |
| 8                                  | Aceite incoloro       | 3                     | 235                             | –                     | 2,77                      |
| 10                                 | Aceite incoloro       | 3                     | 221, 223                        | –                     | 2,82                      |
| 12                                 | Aceite incoloro       | 2                     | 108,97 (M+1-CO <sub>2</sub> Me) | –                     | 2,77                      |

#### EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 13

##### 45 2-(3,4-diclorofenil)2-bromoacetato de metilo

A una solución en 1,2-dicloroetano (320 ml) de 2-(3,4-diclorofenil)acetato de metilo (106,8 g, 0,446 mol) se añadió N-bromosuccinimida (116 g, 1,4 cantidades equivalentes) a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a 85 °C. A esta solución se añadió gota a gota una solución en 1,2-dicloroetano (22,6 ml) de peróxido de benzoilo (2,26 g, 2,0% mol) dividida 10 veces cada 10 minutos, seguido de agitación a 85 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó secuencialmente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M, un líquido mixto de solución acuosa de tiosulfato de sodio (2:1, (v) v / l), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite marrón (142 g, rendimiento: 103 %).

55 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 3,81 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 7,37–7,47 (m, 2H), 7,66 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 19

## 2-(3,4-dimetilfenil)2-bromoacetato de metilo

- 5 En una atmósfera de gas nitrógeno, una solución de n-butil-litio/n-hexano 1,56 M (56,77 ml, 88,57 mmol) se añadió gota a gota a una solución en tetrahidrofurano deshidratado (150 ml) de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (15,60 g, 92,78 mmol) a aproximadamente -30 °C durante un periodo de 10 minutos, seguido de agitación a aproximadamente -40 °C durante 30 minutos. Después, a la solución de reacción, una solución en tetrahidrofurano deshidratado (150 ml) de 2-(3,4-dimetilfenil) acetato de etilo (15,03 g, 84,35 mmol) se añadió gota a gota durante un periodo de 20 minutos. Esta solución de reacción se añadió gota a gota a una solución en tetrahidrofurano deshidratado (150 ml) de bromo (4,54 mmol, 88,57 mmol) en una atmósfera de gas nitrógeno a aproximadamente -35 °C durante un periodo de 1 hora. Después de agitar a aproximadamente -35 °C durante 1 hora, se elevó la temperatura a 0 °C, y se añadió un líquido mixto de solución acuosa de tiosulfato de sodio - agua (1:1, (v)/v) a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite rojo (18,23 g, rendimiento: 84 %).

CL/EM: Condición 1, tiempo de retención 4,10 (min)

20 CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z; 177,05 [M+1-Br]

RMN de <sup>1</sup>H (ppm en CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

δ: 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,25–7,28 (multi, 1H), 7,31 (s a, 1H).

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 14, 15, 16 Y 18

25

Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo de síntesis de referencia 13.

Los datos del análisis de RMN de los compuestos se muestran a continuación.

## 30 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 14

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, ppm en CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1,32 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 7,37–7,40 (m, 2H), 7,45–7,49 (m, 1H).

## 35 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 15

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, ppm en CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3,79 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 7,40–7,57 (m, 4H).

## 40 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 16

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, ppm en CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3,80 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 7,29–7,64 (m, 4H).

## 45 EJEMPLO DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 18

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, ppm en CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3,80 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 7,57–7,69 (m, 4H).

## 50 EJEMPLOS DE SÍNTESIS DE REFERENCIA 17 Y 20 A 24

Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo de síntesis de referencia 13.

La morfología y los datos de análisis de CL/EM de los compuestos se muestran a continuación.

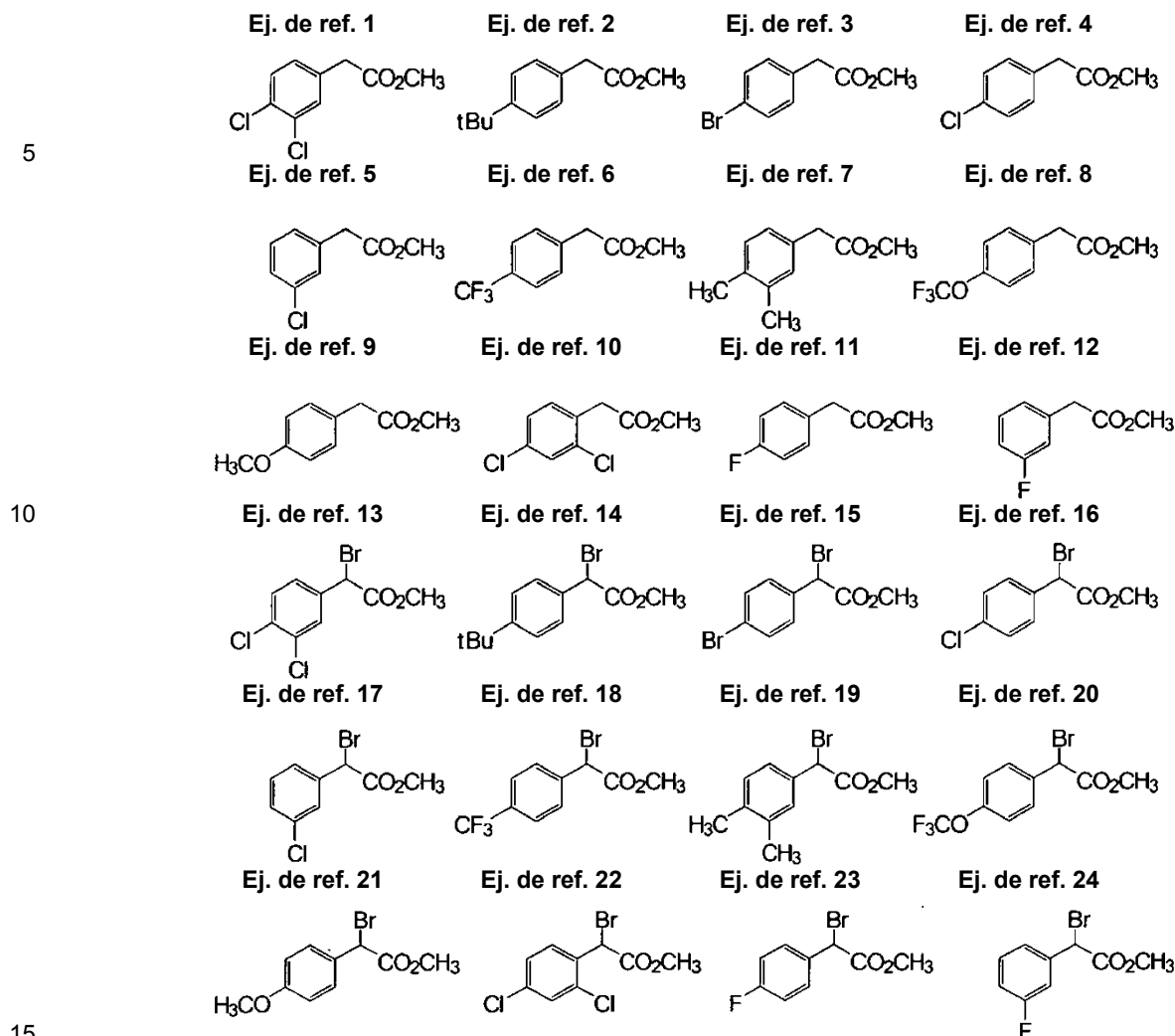
55

TABLA 2

| Ejemplos de síntesis de referencia | Morfología                 | Condición de la CL/EM | Pico observado (ESI <sup>+</sup> ) | Pico observado (ESI <sup>-</sup> ) | Tiempo de retención (min) |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| 17                                 | Aceite amarillo anaranjado | 2                     | 183,00 (M+1-Br)                    | –                                  | 3,30                      |
| 20                                 | Aceite amarillo claro      | 3                     | 233 (M+1-Br)                       | –                                  | 3,00                      |
| 21                                 | Aceite rojo                | 1                     | 179,11 (M+1-Br)                    | –                                  | 3,93                      |
| 22                                 | Aceite amarillo claro      | 3                     | 217,219 (M+1-Br)                   | –                                  | 3,12                      |
| 23                                 | Aceite amarillo            | 3                     | 167 (M+1-Br)                       | –                                  | 2,63                      |

| Ejemplos de síntesis de referencia | Morfología                 | Condición de la CL/EM | Pico observado (ESI+) | Pico observado (ESI-) | Tiempo de retención (min) |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| 24                                 | Aceite amarillo anaranjado | 2                     | 167,04 (M+1-Br)       | -                     | 3,10                      |

A continuación se muestran estructuras de los compuestos de referencia en los ejemplos de síntesis de referencia.



#### EJEMPLO DE SÍNTESIS 1

##### 2-tioacetil-(3,4-diclorofenil)acetato de metilo

20 Una solución en tolueno (403 ml) de 2-(3,4-diclorofenil)-2-bromoacetato de metilo (134 g, 0,451 mol) se añadió gota a gota a una solución en metanol (403 ml) de tioacetato de potasio (67,7 g, 0,586 mol, 1,3 cantidades equivalentes basadas en el material de partida) a 5 °C durante un periodo de 15 minutos, seguido de agitación a 5 °C durante 1 hora. El sólido formado se sometió a filtración y el filtrado se mezcló con tolueno (403 ml), se lavó secuencialmente

25 con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite amarillo (136 g, rendimiento: 103 %).

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, ppm en CDCl<sub>3</sub>)  
 δ: 2,37 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 7,19–7,26 (m, 1H), 7,39–7,43 (m, 1H), 7,51 (s, 1H).

#### EJEMPLOS DE SÍNTESIS 2, 3 Y 6

35 Los compuestos se prepararon de acuerdo con el ejemplo de síntesis 1.

Los datos del análisis de RMN de los compuestos se muestran a continuación.

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 2

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 1,31 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 7,28–7,37 (m, 4H).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 3

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 2,35 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 7,25–7,29 (m, 2H), 7,45–7,48 (m, 2H).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 6

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 2,37 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,38 (s, 1H), 7,42–7,62 (m, 4H).

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS 4, 5 Y 7 A 12

- 20 Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo de síntesis 1. La morfología y los datos del análisis de CL/EM de los compuestos se muestran a continuación.

TABLA 3

| Ejemplos de síntesis de referencia | Morfología            | Condición de la CL/EM | Pico observado (ESI+)              | Pico observado (ESI-) | Tiempo de retención (min) |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 4                                  | Aceite rojo           | 2                     | 259,03                             | –                     | 3,29                      |
| 5                                  | Aceite amarillo       | 1                     | 258,90                             | 256,95                | 3,92                      |
| 7                                  | Aceite amarillo       | 1                     | 252,96                             | 250,95                | 4,00                      |
| 8                                  | Aceite incoloro       | 3                     | 309                                | 307                   | 2,97                      |
| 9                                  | Aceite amarillo       | 2                     | 276,85                             | –                     | 2,45                      |
| 10                                 | Aceite amarillo claro | 3                     | 293, 295<br>(M+1+Na <sup>+</sup> ) | 291, 293              | 3,00                      |
| 11                                 | Aceite amarillo claro | 3                     | 265 (M+1+Na <sup>+</sup> )         | 241                   | 2,59                      |
| 12                                 | Aceite amarillo       | 1                     | 242,99                             | 241,04                | 3,67                      |

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 13

## (MÉTODO DE SÍNTESIS 1)

## 2-(3,4-diclorofenil-2-(3-oxobutilio)acetato de metilo

- 30 Una solución en metanol (400 ml) de 2-thioacetyl-2-(3,4-dichlorophenyl)acetato de metilo (100 g, 341 mmol) se calentó hasta 60 °C y se añadió 35 % en masa de ácido clorhídrico (42,6 ml, 1,5 cantidades equivalentes), seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una mezcla en acetato de etilo (400 ml) de metil vinil cetona (58,3 ml, 1,2 cantidades equivalentes) y trietilamina (95,1 ml, 2,0 cantidades equivalentes) a temperatura ambiente durante un periodo de 25 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió acetato de etilo (200 ml), seguido de separación de líquidos con un líquido mixto de solución salina saturada-agua (1:1, (v/v)) y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se combinó con la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite i (103 g, rendimiento: 94 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )

- 45  $\delta$ : 2,20 (s, 3H), 2,70–2,79 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,57 (s, 1H), 7,30–7,58 (m, 3H).  
 (MÉTODO DE SÍNTESIS 2)

- 50 Una solución en metanol (280 ml) de 2-thioacetyl-2-(3,4-dichlorophenyl)acetato de metilo (70 g, 239 mmol) se calentó hasta 60 °C y se añadió 35 % en masa de ácido clorhídrico (29,9 ml, 1,5 cantidades equivalentes), seguido de agitación a 60 °C durante 3,5 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una mezcla en acetato de etilo (280 ml) de metil vinil cetona (24,1 ml, 1,2 cantidades equivalentes) y trietilamina (66,6 ml, 2,0 cantidades equivalentes) a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 hora. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo (140 ml), se lavó secuencialmente con un líquido mixto de solución salina saturada-agua (1:2, (v/v)),

una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración, el disolvente se retiró mediante destilación y el producto bruto obtenido se mezcló con acetato de etilo (140 ml), carbón activado y gel de sílice y se filtró a través de celite, y el disolvente del filtrado se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite amarillo (70,8 g, rendimiento: 92 %).

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS 14 Y 15

Los compuestos se prepararon de acuerdo con el ejemplo de síntesis 13 (método de síntesis 2). Los datos del análisis de RMN de los compuestos se muestran a continuación.

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 14

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 15  $\delta$ : 1,30 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,64–2,75 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 7,36 (s, 4H).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 15

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 20  $\delta$ : 2,20 (s, 3H), 2,66–2,76 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 4,57 (s, 1H), 7,33–7,50 (m, 4H).

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS 16 A 24

Los compuestos se prepararon de acuerdo con el ejemplo de síntesis 13 (método de síntesis 2). La morfología y los datos de análisis de CL/EM de los compuestos se muestran a continuación.

TABLA 4

| Ejemplos de síntesis de referencia | Morfología            | Condición de la CL/EM | Pico observado (ESI+)               | Pico observado (ESI-) | Tiempo de retención (min) |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 16                                 | Aceite rojo           | 1                     | 308,79 ( $\text{M}+1+\text{Na}^+$ ) | –                     | 3,75                      |
| 17                                 | Aceite marrón         | 1                     | 286,84                              | 285,07                | 3,74                      |
| 18                                 | Aceite marrón         | 4                     | 320,85                              | –                     | 3,97                      |
| 19                                 | Aceite marrón rojizo  | 1                     | 302,88 ( $\text{M}+1+\text{Na}^+$ ) | –                     | 3,82                      |
| 20                                 | Aceite incoloro       | 3                     | 337                                 | –                     | 2,85                      |
| 21                                 | Aceite marrón         | 1                     | 282,94                              | –                     | 3,35                      |
| 22                                 | Aceite amarillo claro | 3                     | 321.323                             | –                     | 2,87                      |
| 23                                 | Aceite amarillo claro | 3                     | 293 ( $\text{M}+1+\text{Na}^+$ )    | –                     | 2,47                      |
| 24                                 | Aceite marrón         | 1                     | 292,88 ( $\text{M}+1+\text{Na}^+$ ) | –                     | 3,52                      |

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 25

30 2–(3,4–Diclorofenil)–3–hidroxi–4–metilcarbonil–2,5–dihidrotiofeno

## (MÉTODO DE SÍNTESIS 1)

35 Una solución en metanol (500 ml) de amida de sodio (19,2 g, pureza: 90 %, 1,5 cantidades equivalentes basadas en el material de partida) se calentó a 40 °C, y a esta solución gota a gota se añadió una mezcla en metanol (200 ml) de 2–(3,4–diclorofenil)–2–(3–oxobutiltio)acetato de metilo (100 g, pureza: 95 %, 296 mmol) durante un periodo de 12 minutos, seguido de agitación a 40 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 5 °C, gota a gota se añadió agua (300 ml) durante un periodo de 10 minutos y después el disolvente se retiró mediante destilación. Al producto bruto obtenido se añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico, seguido de separación de líquidos y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite i (59,3 g, rendimiento: 65 %).

45 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 2,17 (s, 3H), 3,79–3,92 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 7,22–7,25 (m, 1H), 7,37–7,43 (m, 1H), 7,50–7,51 (m, 1H).

## (MÉTODO DE SÍNTESIS 2)

50 Una solución en metanol (325 ml) de amida de sodio (13,2 g, 325 mmol) se calentó a 40 °C, y a esta solución, gota a gota se añadió una mezcla en metanol (130 ml) de 2–(3,4–diclorofenil)–2–(3–oxobutiltio)acetato de metilo (65 g, 202

mmol) durante un periodo de 20 minutos, seguido de agitación a 40 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, gota a gota se añadió agua (13 ml) durante un periodo de 3 minutos y después el disolvente se retiró mediante destilación. Al producto bruto obtenido se añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico, seguido de separación de líquidos y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite marrón (46,4 g, rendimiento: 79 %).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 26

Se preparó un compuesto de acuerdo con el ejemplo de síntesis 25 (método de síntesis 2). El producto se usó en la siguiente etapa sin análisis estructural.

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS 27 Y 33

Los compuestos se prepararon de acuerdo con el ejemplo de síntesis 25 (método de síntesis 2). Los datos del análisis de RMN de los compuestos se muestran a continuación.

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 27

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2,16 (s, 3H), 3,79–3,91 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 7,25–7,29 (m, 2H), 7,46–7,52 (m, 2H).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 33

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2,14 (s, 3H), 3,80–3,91 (m, 5H), 4,99 (s, 1H), 6,67–6,92 (m, 2H), 7,29–7,34 (m, 2H).

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS 28 A 32 Y 34 A 36

Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo de síntesis 25 (método de síntesis 2).

La morfología y los datos de análisis de CL/EM de los compuestos se muestran a continuación.

TABLA 5

| Ejemplos de síntesis de referencia | Morfología                | Condición de la CL/EM | Pico observado (ESI+) | Pico observado (ESI-) | Tiempo de retención (min) |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| 28                                 | Aceite rojo               | 6                     | 254,93                | 252,98                | 2,88                      |
| 29                                 | Aceite rojo               | 1                     | 254,88                | 252,93                | 4,14                      |
| 30                                 | Aceite marrón             | 4                     | 288,90                | 286,96                | 4,39                      |
| 31                                 | Aceite marrón amarillento | 1                     | 248,97                | 247,02                | 4,27                      |
| 32                                 | Aceite marrón             | 3                     | 305                   | 303                   | 3,10                      |
| 34                                 | Aceite marrón             | 3                     | 289, 291              | 287, 289              | 3,22                      |
| 35                                 | Aceite marrón             | 3                     | 239                   | 237                   | 2,74                      |
| 36                                 | Aceite rojo               | 1                     | 238,97                | 237,02                | 3,85                      |

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 37

## 2-(3,4-Diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

Una solución en cloroformo (967 ml) de 2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-diclorotiofeno (96,7 g, 221 mmol, pureza: 63 %) se enfrió a -18 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (193 ml) de cloruro de sulfurilo (19,5 ml, 1,15 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 20 minutos, seguido de agitación a -20 °C durante 1 hora. La temperatura de la solución se elevó a 0 °C y gota a gota se añadió agua (193 ml) durante un periodo de 5 minutos, seguido de separación de líquidos. La solución de cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración, y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. Al producto bruto obtenido, se añadió 2-propanol (967 ml), seguido de agitación a 5 °C durante 1 hora. Los cristales formados fueron sometidos a filtración para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (49,4 g, rendimiento: 51 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, ppm en  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2,56 (s, 3H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,91–7,93 (m, 2H), 10,51 (s, 1H).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 38 2-(4-t-butilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

Una solución en cloroformo (250 ml) de 2-(4-t-butilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidrotiofeno (24,94 g, 64,6 mmol, pureza: 78 %) se enfrió a -23 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (50 ml) de cloruro de sulfuro (5,45 ml, 1,05 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 27 minutos, seguido de agitación a de -22 a -24 °C durante 33 minutos. La temperatura de la solución se elevó a -3 °C y gota a gota se añadió agua (50 ml) durante un periodo de 2,5 minutos, seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. El producto bruto obtenido se destiló en cloroformo (80 ml) a 45 °C, la solución se enfrió a 0 °C y gota a gota se añadió isopropanol (375 ml), seguido de agitación a 0 °C durante 40 minutos. Los cristales formados fueron sometidos a filtración para dar el producto deseado como un sólido amarillo (15,5 g, rendimiento: 63 %).

CL/EM: Condición 2, tiempo de retención 4,54 (min)

CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z; 297, 299 [M+1]

CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z; 295, 297 [M-1]

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 39

## 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

Una solución en cloroformo (249 ml) de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (24,9 g, 64,6 mmol, pureza: 78 %) se enfrió a -23 °C y una solución en cloroformo (50 ml) de cloruro de sulfuro (5,45 ml, 1,05 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 27 minutos, seguido de agitación a -20 °C durante 1 hora. La temperatura de la solución se elevó a -5 °C y gota a gota se añadió agua (50 ml) durante un periodo de 3 minutos, seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. Al producto bruto obtenido, se añadió 2-propanol (374 ml), seguido de agitación a 0 °C durante 40 minutos. Los cristales formados se sometieron a filtración para dar el producto deseado como un sólido amarillo (15,7 g, rendimiento: 63 %).

CL/EM: Condición 1, tiempo de retención 4,54 (min)

CL/EN (ESI<sup>+</sup>) m/z; 297, 299 [M+1]

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 40

## 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

Una solución en cloroformo (100 ml) de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (10,00 g, 37,29 mmol, pureza: 95 %) se enfrió a -40 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (150 ml) de cloruro de sulfuro (3,6 ml, 1,2 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 50 minutos, seguido de agitación a -35 °C durante 40 minutos. La temperatura de la solución se elevó a -3 °C y gota a gota se añadió agua (20 ml), seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. El producto bruto obtenido se suspendió en alcohol isopropílico (100 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 0 °C durante 15 minutos. Los cristales formados fueron sometidos a filtración para dar el producto deseado como un sólido amarillo (7,26 g, rendimiento: 77 %).

CL/EM: Condición 6, tiempo de retención 3,17 (min)

CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z; 252,92, 254,87 [M+1]

CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z; 250,97, 252,92 [M-1]

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 41

## 2-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

Una solución en cloroformo (25 ml) de 2-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (2,49 g, 8,02 mmol, pureza: 82 %) se enfrió a -43 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (50 ml) de cloruro de sulfuro (0,77 ml, 1,1 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 32 minutos, seguido de agitación a -15 °C durante 1 hora. La temperatura de la solución se elevó a -0 °C y gota a gota se añadió agua (5 ml), seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una



solución salina saturada, una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un sólido amarillo (2,0 g, rendimiento: 99 %).

- 5  
 CL/EM: Condición 1, tiempo de retención 4,49 (min)  
 CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z; 252,87 254,82 [M+1]  
 CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z; 250,92, 252,93 [M-1]

#### 10 EJEMPLO DE SÍNTESIS 42

2-(4-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

- 15 Una solución en cloroformo (223 ml) de 2-(4-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (22,25 g, 69,46 mmol, pureza: 90 %) se enfrió a -46 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (334 ml) de cloruro de sulfurilo (6,70 ml, 1,2 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 10 minutos, seguido de agitación a -4 °C durante 10 minutos. La temperatura de la solución se elevó a 0 °C y gota a gota se añadió a la misma agua (45 ml) durante un periodo de 15 minutos, seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo  
 20 obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. El producto bruto obtenido se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/cloroformo = 1/1 (v/v)) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (14,78 g, rendimiento: 69 %).

- 25  
 CL/EM: Condición 2, tiempo de retención 3,70 (min)  
 CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z; 286,90 [M+1]  
 CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z; 284,95 [M-1]

#### 30 EJEMPLO DE SÍNTESIS 43

2-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

- 35 Una solución en cloroformo (24 ml) de 2-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (2,44 g, 9,82 mmol, pureza: 72 %) se enfrió a -40 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (37 ml) de cloruro de sulfurilo (0,79 ml, 1,0 cantidad equivalente) se añadió gota a gota durante un periodo de 55 minutos, seguido de agitación a -40 °C durante 60 minutos. La temperatura de la solución se elevó a 0 °C y gota a gota se añadió agua (5 ml) durante un periodo de 1 minuto, seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato  
 40 de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. El producto bruto obtenido se suspendió en alcohol isopropílico (37 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. Los cristales formados fueron sometidos a filtración para dar el producto deseado (0,47 g, rendimiento: 20 %) como un sólido amarillento. Adicionalmente, el filtrado se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1 (v/v)) para dar el producto deseado (0,81 g, rendimiento: 33 %) como un sólido amarillo (1,28 g, rendimiento: 53 %).

- 50  
 CL/EM: Condición 1, tiempo de retención 4,52 (min)  
 CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z; 246,95 [M+1]  
 CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z; 245,00 [M-1]

#### EJEMPLO DE SÍNTESIS 44

- 55 2-(4-trifluorometoxifenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

- Una solución en cloroformo (45 ml) de 2-(4-trifluorometoxifenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (4,5 g, 12,6 mmol, pureza: 85 %) se enfrió a -5°C y a esta solución, la solución en cloroformo (90 ml) de cloruro de sulfurilo (1,1 ml, 1,1 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos, seguido de agitación a -15 °C durante 1 hora. La temperatura de la solución se elevó a -0 °C y gota a gota se añadió agua (11 ml), seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. El producto bruto  
 65 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (3,15 g, rendimiento: 83 %).

CL/EM: Condición 3, tiempo de retención 3,34 (min)

CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z: 303 [M+1]

CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z: 301 [M-1]

5

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 45

## 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

- 10 Una solución en cloroformo (67 ml) de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (6,67 g, 18,45 mmol, pureza: 80 %) se enfrió a -16 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (13 ml) de cloruro de sulfurilo (1,78 ml, 1,2 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 20 minutos, seguido de agitación a -12 °C durante 42 minutos. La temperatura de la solución se elevó a -3 °C y gota a gota se añadió agua (13 ml) durante un periodo de 5 minutos, seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. El producto bruto obtenido se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/cloroformo = 7,5/2,5/1 (v/v/v)) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (4,83 g, rendimiento: 73 %).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, ppm en CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2,56 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,99 (s, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

25 EJEMPLO DE SÍNTESIS 46

## 2-(2,4-Diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

- 30 Una solución en cloroformo (3 ml) de 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidrotiofeno (0,3 g, 0,93 mmol, pureza: 90 %) se enfrió a -36 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (5 ml) de cloruro de sulfurilo (0,082 ml, 1,2 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 10 minutos, seguido de agitación a -25 °C durante 40 minutos. La temperatura de la solución se elevó a -5 °C y gota a gota se añadió agua (0,6 ml), seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un sólido amarillo (0,27 g, rendimiento: 91 %).

CL/EM: Condición 3, tiempo de retención 3,29 (min)

40 CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z: 287, 289, 291 [M+1]

CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z: 285, 287, 289 [M-1]

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 47

45 2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

- 50 Una solución en cloroformo (6,3 ml) de 2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (0,63 g, 2,38 mmol, pureza: 90 %) se enfrió a -12 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (1,3 ml) de cloruro de sulfurilo (0,23 ml, 1,2 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 6 minutos, seguido de agitación a -11 °C durante 2 horas. La temperatura de la solución se elevó a 3 °C y gota a gota se añadió agua (1,3 ml), seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un sólido amarillo (0,28 g, rendimiento: 50 %).

CL/EM: Condición 3, tiempo de retención 2,99 (min)

CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z: 237 [M+1]

CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z: 235 [M-1]

60

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 48

## 2-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil tiofeno

- 65 Una solución en cloroformo (6,2 ml) de 2-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidroclorotiofeno (0,61 g, 2,58 mmol, pureza: 78 %) se enfrió a -40 °C y a esta solución, la solución en cloroformo (1,2 ml) de cloruro de sulfurilo

(0,21 ml, 1,0 cantidad equivalente) se añadió gota a gota durante un periodo de 3 minutos. La temperatura de la solución se elevó a 0 °C y gota a gota se añadió agua (1,2 ml) durante un periodo de 1 minuto, seguido de separación de líquidos. La solución en cloroformo obtenida se lavó secuencialmente con agua, una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para obtener un producto bruto. El producto bruto obtenido se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo= 5/1 (v/v/v)) para dar el producto deseado como un sólido verde (0,27 g, rendimiento: 44 %).

10 CL/EM: Condición 1, tiempo de retención 4,22 (min)  
 CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z; 236,95 [M+1]  
 CL/EM (ESI<sup>-</sup>) m/z; 235,00 [M-1]

#### EJEMPLO DE SÍNTESIS 49

15 2-(3,4-diclorofenil-2-((3-oxopent-2-il)-tio)acetato de metilo

Una solución en metanol (6,8 ml) de 2-tioacetil-2-(3,4-diclorofenil)acetato de metilo (1,0 g, 3,4 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 1 se calentó hasta 60 °C y a esta solución se añadió 35 % en masa de ácido clorhídrico (0,43 ml, 1,5 cantidades equivalentes), seguido de agitación a 52 a 56 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una solución en N,N-dimetilformamida (6,8 ml) de 3-buten-2-ona (0,67 ml, 2 cantidades equivalentes) y trietilamina (0,95 ml, 2,0 cantidades equivalentes) a temperatura ambiente durante un periodo de 8 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo (50 ml), se lavó secuencialmente con un líquido mixto de solución salina saturada-agua (1:1, (v/v)), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite amarillo claro (1,08 g, rendimiento: 95 %).

#### 30 EJEMPLO DE SÍNTESIS 50

2-(3,4-Diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-5-metil-2,5-dihidrotiofeno

Una solución en 2-propanol (8 ml) de 2-(3,4-diclorofenil)-2-((3-oxopentil-2-il)tio) acetato de metilo (1,07 g, 3,20 mmol) y amida de sodio (0,17 g, pureza: 90%, 1,2 cantidades equivalentes basadas en el material de partida) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se mezcló con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y luego con agua, y el disolvente se retiró mediante destilación. El producto bruto obtenido que contiene agua se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó sobre un agente de secado. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite rojo (0,92 g, rendimiento: 95 %).

#### EJEMPLO DE SÍNTESIS 51

45 2-(3,4-Diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-5-metiltiofeno

Una solución en diclorometano (13 ml) de 2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-5-metil-2,5-dihidrotiofeno (806 mg, 2,66 mmol) se enfrió a -72 °C, y a esta solución gota a gota se añadió una mezcla de diclorometano (2,7 ml) de solución de cloruro de sulfurilo (0,11 ml, 0,5 cantidad equivalente) durante un periodo de 3 minutos. Después de elevar la temperatura de la solución a la temperatura ambiente, la solución se mezcló con agua (16 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (16 ml), y se extrajo con diclorometano. La solución en diclorometano se secó sobre un agente de secado y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 85/15 y después 4/1 (v/v)) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (0,25 g, rendimiento: 31 %).

#### 55 EJEMPLO DE SÍNTESIS 52

La misma reacción que en el Ejemplo de Síntesis 1 se llevó a cabo usando los mismos materiales en las mismas condiciones de reacción, excepto que la cantidad equivalente de tioacetato de potasio se cambió a 1,6 cantidades equivalentes basadas en el material de partida. El rendimiento fue del 91 %.

#### 60 EJEMPLO DE SÍNTESIS 53

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo de Síntesis 1 usando los mismos materiales en las mismas condiciones de reacción, excepto que la temperatura de reacción se cambió a 29 °C. El rendimiento fue de 92 %.

#### 65 EJEMPLO DE SÍNTESIS 54

## 2-(3,4-diclorofenil-2-(3-oxobutiltio)acetato de metilo

A una solución en metanol (2 ml) de 2-tioacetil-2-(3,4-diclorofenil) acetato de metilo (0,50 g, 1,7 mmol), se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,050 ml, 0,55 cantidad equivalente), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una solución en acetato de etilo (2 ml) de metil vinil cetona (0,17 ml, 1,2 cantidades equivalentes) y trietilamina (0,36 ml, 1,5 cantidades equivalentes) a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo (1 ml), seguido de separación de líquidos con una solución salina saturada-agua (1:1, (v/v)), y, después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró mediante destilación para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,42 g, rendimiento: 76 %).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 55

## 15 2-tioacetil-(2-(4-t-butilfenil)acetato de metilo

A una solución en metanol (203 g) de tioacetato de potasio (70,4 g, 0,616 mol, 1,3 cantidades equivalentes basadas en el material de partida), gota a gota se añadió una solución mixta de una solución en metanol al 33 % en masa (408,5 g, 0,473 mol) de 2-(4-t-butilfenil)-2-bromoacetato de metilo y metanol (270 g) durante un periodo de 1 hora y 20 minutos, seguido de agitación a 30-40 °C durante 1 hora. Después, la solución de reacción se mezcló con heptano (674 g) y agua (675 g) y se agitó durante 20 minutos, seguido de separación de líquidos. El disolvente se retiró mediante destilación de la capa orgánica obtenida a presión reducida a 40 °C hasta que la cantidad total se convirtió en 382 g. La solución obtenida se enfrió a 30 °C durante un periodo de 1 hora, y se añadieron 0,13 g de cristales de siembra. Después, la solución se agitó durante 1 hora y se enfrió adicionalmente a -10 °C durante un periodo de 3 horas. Después, la solución se agitó durante 1 hora y se sometió a filtración y los cristales obtenidos se secaron para dar el producto deseado (110,7 g, rendimiento: 83,3 %).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 56

## 30 2-(4-t-butilfenil)-2-(3-oxobutiltio)acetato de metilo

A una solución en metanol (200 g) de 2-tioacetil-2-(4-t-butilfenil)acetato de metilo (100 g, 0,357 mol), se añadió 35 de masa de ácido clorhídrico (9,29 g, 0,25 cantidades equivalentes) y la solución se calentó a 63 °C y se agitó durante 5 horas y 27 minutos. Después, el líquido de reacción se enfrió a alrededor de 30 °C. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución mixta de tolueno (400 g), trietilamina (27,1 g, 0,75 cantidades equivalentes) y metil vinil cetona (30,3 g, 1,2 cantidades equivalentes) a de 25-26 °C durante un periodo de 1 hora y 37 minutos, seguido de agitación a 25 °C durante 1 hora y 43 minutos. A la solución de reacción se añadieron 35 % en masa de ácido clorhídrico (22,3 g, 0,60 equivalentes), tolueno (500 g) y agua (502 g), seguido de separación de líquidos y la capa orgánica obtenida se lavó con agua (500 g). Después, el disolvente de la capa orgánica se retiró mediante destilación a presión reducida y se añadió tolueno (378 g) para dar una solución en de tolueno 16,7 % en masa del producto deseado (618 g, rendimiento cuantitativo mediante HPLC: 93,9 %).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 57

## 45 2-(4-t-butilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidrotiofeno

Gota a gota se añadió 2-(4-t-butilfenil)-2-(3-oxobutiltio)acetato de metilo (540 g, 16,7 % en masa de solución en tolueno) a una solución de un 28 % en masa de metanol de metóxido sódico (112,6 g, 2,0 cantidades equivalentes basadas en el material de partida), tolueno (451 g) e isopropanol (90 g) a de 20 a 30 °C durante un periodo de 31 minutos, seguido de agitación a de 20 a 30 °C durante 2 horas. Esta solución se añadió gota a gota a una solución mixta de 35 % en masa de ácido clorhídrico (63,8 g, 2,1 cantidades equivalentes), agua (386 g) y tolueno (180 g) a 20-30 °C durante un periodo de 1 hora. Después de agitar durante 1 hora, se llevó a cabo la separación líquido y la capa orgánica obtenida se lavó con agua (450 g). Después, el disolvente de la capa orgánica se retiró mediante destilación a presión reducida para dar el producto deseado en forma de una solución de 11,2 % en masa de metanol (665 g, rendimiento cuantitativo mediante HPLC: 92,6 %).

## EJEMPLO DE SÍNTESIS 58

## 60 2-(4-t-butilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarboniltiofeno

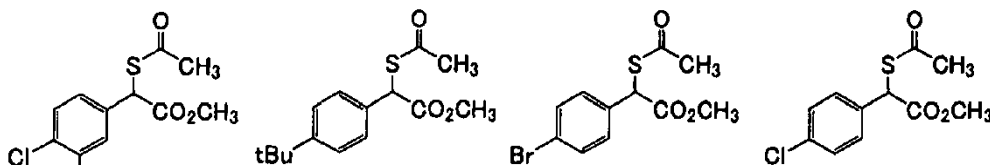
Una solución en metanol (121,20 g) añadida a una solución de 11,2 % en masa de metanol (539,0 g, 217,08 mmol) de 2-(4-t-butilfenil)-3-hidroxi-4-metilcarbonil-2,5-dihidrotiofeno se calentó a 51 °C y una solución de 30 % en masa de peróxido de hidrógeno (61,6 g, 2,5 cantidades equivalentes) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos, seguido de agitación a 50-52 °C durante 5 horas. Después, la solución se enfrió a 25-30 °C, y después se añadieron tolueno, heptano y agua, seguido de separación de líquidos. Después, a la capa orgánica obtenida se añadieron una solución acuosa de 7% en masa de hidrogenocarbonato de sodio, tolueno y heptano, seguido de

separación de líquidos, y después, la capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina de 3 % en masa. El disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida de la capa orgánica obtenida para dar una solución de 26,6 % en masa del producto deseado. A la solución obtenida se añadió metanol para ajustar la concentración a 9 % en masa y la solución se calentó a 55-60 °C para disolver el sólido formado. A esta solución, se añadieron adicionalmente gota a gota 24,2 g de agua, seguido de agitación durante 1 hora. Después, la solución se enfrió a -10 °C y se agitó durante 1 hora. Los cristales formados se sometieron a filtración para dar el producto deseado como cristales amarillos (44,2 g, rendimiento: 73,9 %).

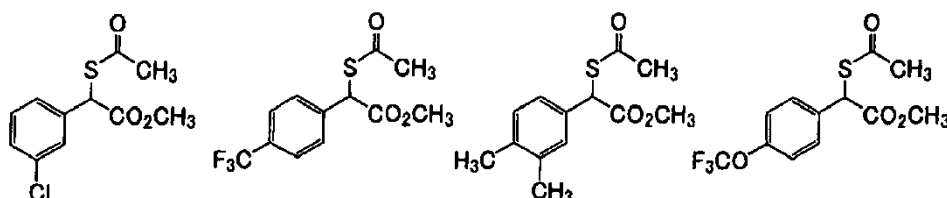
A continuación se muestran estructuras de los compuestos en los ejemplos de síntesis 1 a 51.

10

**Ejemplo de síntesis 1    Ejemplo de síntesis 2    Ejemplo de síntesis 3    Ejemplo de síntesis 4**

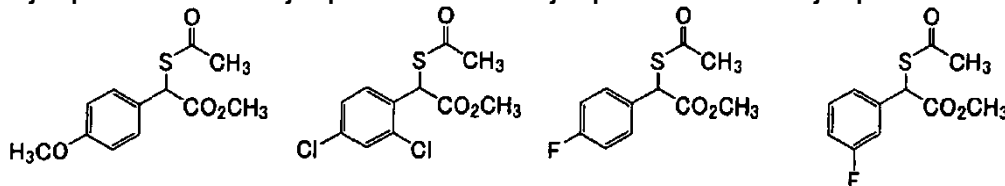


**Ejemplo de síntesis 5    Ejemplo de síntesis 6    Ejemplo de síntesis 7    Ejemplo de síntesis 8**

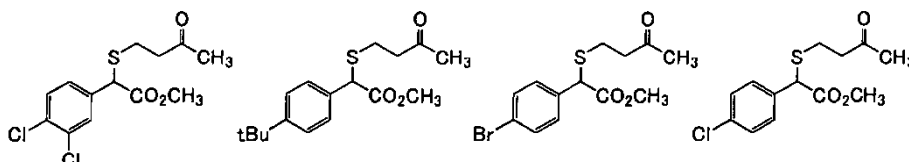


15

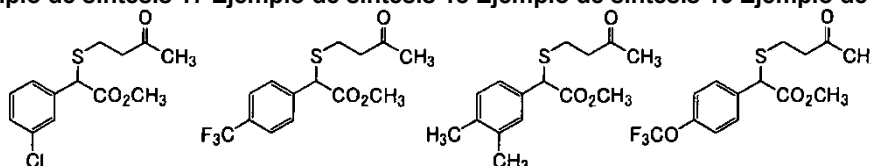
**Ejemplo de síntesis 9    Ejemplo de síntesis 10    Ejemplo de síntesis 11    Ejemplo de síntesis 12**



**Ejemplo de síntesis 13    Ejemplo de síntesis 14    Ejemplo de síntesis 15    Ejemplo de síntesis 16**

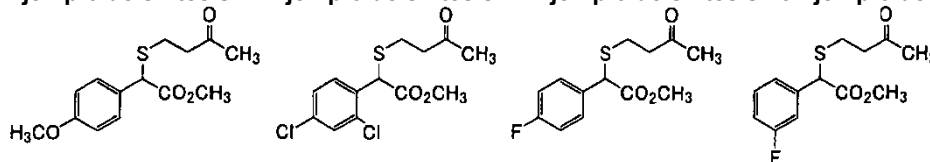


**Ejemplo de síntesis 17    Ejemplo de síntesis 18    Ejemplo de síntesis 19    Ejemplo de síntesis 20**

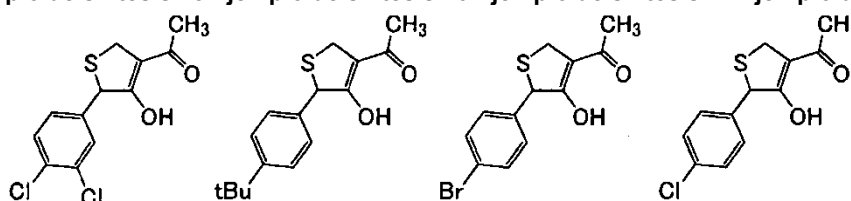


20

**Ejemplo de síntesis 21    Ejemplo de síntesis 22    Ejemplo de síntesis 23    Ejemplo de síntesis 24**

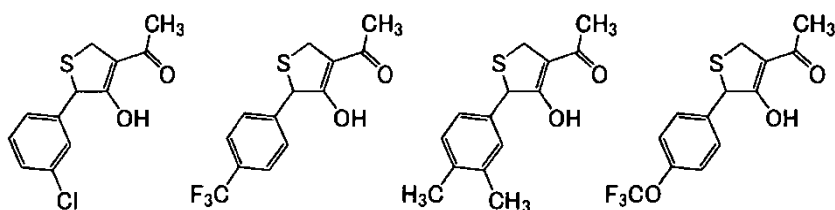


**Ejemplo de síntesis 25    Ejemplo de síntesis 26    Ejemplo de síntesis 27    Ejemplo de síntesis 28**

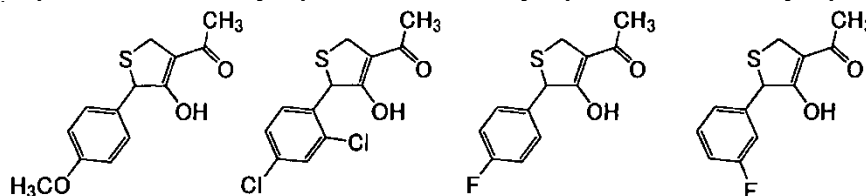


25

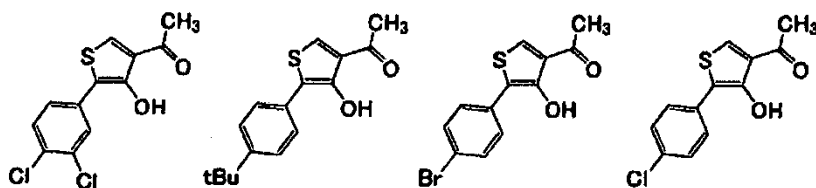
**Ejemplo de síntesis 29    Ejemplo de síntesis 30    Ejemplo de síntesis 31    Ejemplo de síntesis 32**



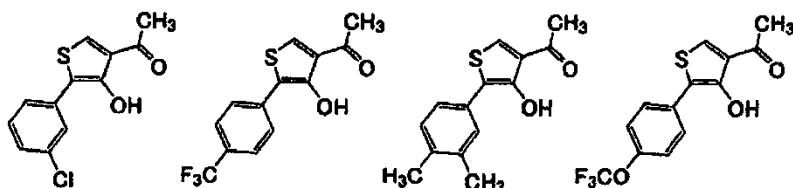
Ejemplo de síntesis 33 Ejemplo de síntesis 34 Ejemplo de síntesis 35 Ejemplo de síntesis 36



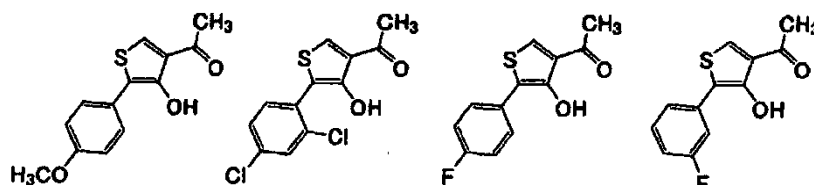
Ejemplo de síntesis 37 Ejemplo de síntesis 38 Ejemplo de síntesis 39 Ejemplo de síntesis 40



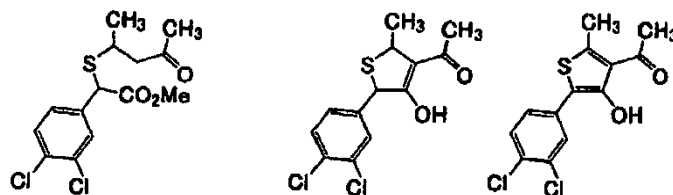
Ejemplo de síntesis 41 Ejemplo de síntesis 42 Ejemplo de síntesis 43 Ejemplo de síntesis 44



Ejemplo de síntesis 45 Ejemplo de síntesis 46 Ejemplo de síntesis 47 Ejemplo de síntesis 48



Ejemplo de síntesis 49 Ejemplo de síntesis 50 Ejemplo de síntesis 51

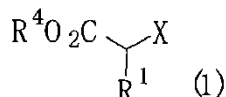


### Aplicabilidad industrial

- 15 Los compuestos de carbonil tiofeno 2-aryl-3-hidroxi-4-sustituidos obtenidos mediante el proceso de producción de la presente invención son compuestos industrialmente útiles como intermedios para la producción de medicamentos y productos químicos agrícolas, por ejemplo como intermedios para la síntesis son los activadores del receptor de trombopoyetina (por ejemplo, documento WO2004/108683).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de 2-aryl-acetato representado por la fórmula (1):

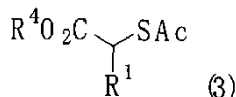


- 10 donde R<sup>1</sup> significa un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> y el grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, el grupo alquino C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, el grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)), R<sup>4</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno), y X significa un grupo saliente, con un compuesto de ácido tioacético representado por la fórmula (2):



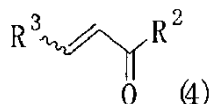
donde Ac significa un grupo acetilo (el grupo acetilo está no sustituido o está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno) o un átomo de halógeno), y M significa un átomo de hidrógeno o una sal de metal, para formar un compuesto tioacetilo representado por la fórmula (3):

25



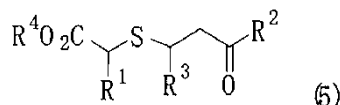
hidrolizar el compuesto tioacetilo, haciendo reaccionar el compuesto tiol resultante después de aislar o sin aislar con un compuesto vinil cetona representado por la fórmula (4):

30



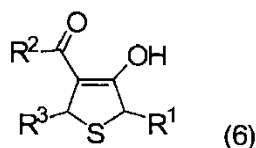
donde cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que son independientes uno de otro, significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, el grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, el grupo alquino C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)), para formar un compuesto γ-cetosulfuro representado por la fórmula (5):

40



45 ciclar el compuesto γ-cetosulfuro en condiciones básicas para formar un compuesto dihidrotiofeno representado por la fórmula (6):

45



y oxidarlo mediante el uso de un agente oxidante para producir un compuesto carboniltiofeno 2-aryl-3-hidroxi-4-sustituido representado por la fórmula (7):

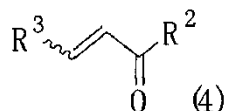
50





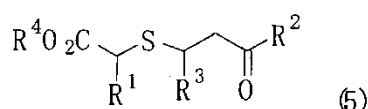
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno), y Ac significa un grupo acetilo (el grupo acetilo está no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno) o un átomo de halógeno)) y hacer reaccionar el compuesto tiol resultante después de aislar o sin aislar con un compuesto de vinil cetona representado por la fórmula (4):

5



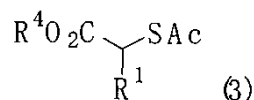
donde cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que son independientes uno de otro, significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, el grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, el grupo alquino C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)), para producir un compuesto γ-cetosulfuro representado por la fórmula (5):

15



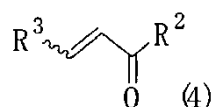
4. El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende hidrolizar el compuesto de tioacetilo (3):

20



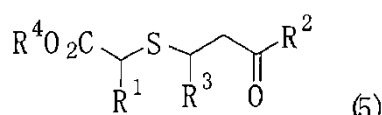
en condiciones ácidas, y hacer reaccionar el compuesto tiol resultante sin aislar con el compuesto de vinil cetona representado por la fórmula (4):

25



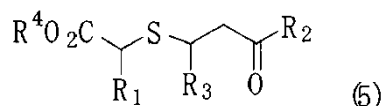
para producir un compuesto γ-cetosulfuro representado por la fórmula (5):

30



5. Un proceso para producir un compuesto de tiofeno, que comprende ciclar un compuesto de γ-cetosulfuro representado por la fórmula (5):

35



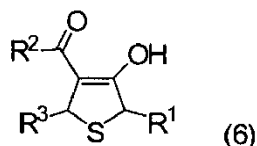
donde

R<sup>1</sup> significa un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> y el grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, el grupo alquino C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)), cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que son independientes uno de otro, significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el

grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, el grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno), y

R<sup>4</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno),

- 5 en condiciones básicas para producir un compuesto carbonilo dihidrotiofeno 2-aril-3-hidroxi-4-sustituido representado por la fórmula (6):



- 10 6. El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> está no sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)).

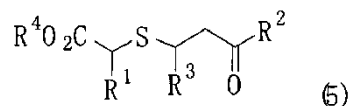
- 15 7. El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> está no sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno).

- 20 8. El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

9. El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R<sup>4</sup> es un grupo metilo.

- 25 10. El proceso para producir un compuesto de tiofeno o un intermedio del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R<sup>1</sup> es un grupo fenilo (el grupo fenilo está no sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)).

- 30 11. Un compuesto γ-cetosulfuro representado por la fórmula (5):



donde

- 35 R<sup>1</sup> significa un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> y el grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, el grupo
- 40 alcoxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)),
- 45 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que son independientes uno de otro, significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un
- grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, el grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)), y
- R<sup>4</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno).

- 50 12. El compuesto γ-cetosulfuro de acuerdo con la reivindicación 11, donde

R<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)),

- 55 R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno),

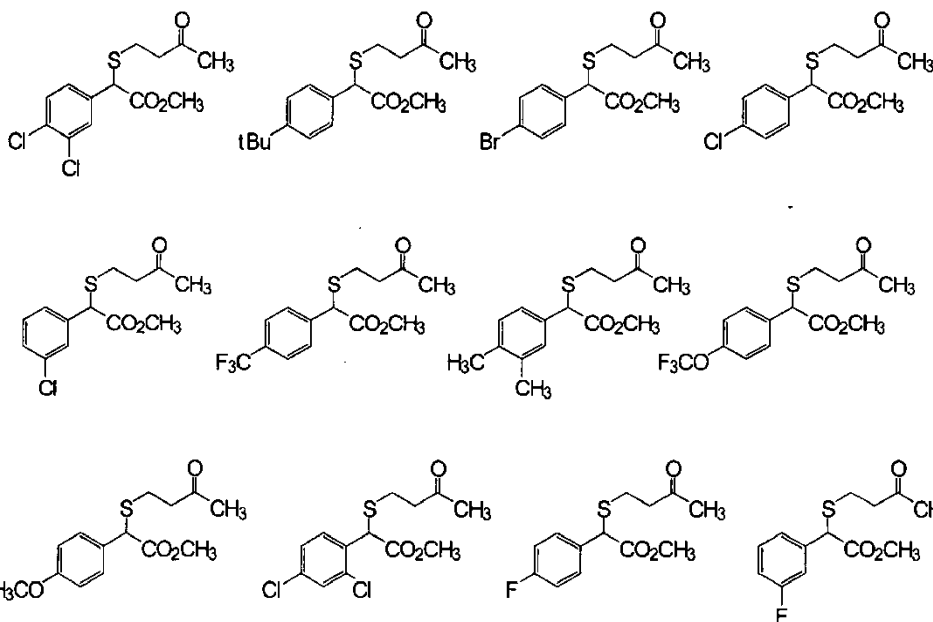
R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno o un grupo metilo, y

R<sup>4</sup> es un grupo metilo.

13. El compuesto γ-cetosulfuro de acuerdo con la reivindicación 12, donde R<sup>1</sup> es un grupo fenilo (el grupo fenilo está

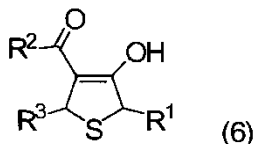
no sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)).

5 14. El compuesto γ-cetosulfuro de acuerdo con la reivindicación 11 representado por una cualquiera de las fórmulas siguientes:



10

15. Un compuesto de dihidrotiofeno representado por la fórmula (6):



15

donde

20 R<sup>1</sup> significa un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> y el grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-10</sub>, el grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)), y  
 25 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que son independientes uno de otro, significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, el grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> y el grupo arilo C<sub>6-10</sub> no están sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)).

16. El compuesto de dihidrotiofeno de acuerdo con la reivindicación 15, donde

35 R<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (el grupo arilo C<sub>6-10</sub> está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno)),  
 R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno), y  
 40 R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno o un grupo metilo.

17. El compuesto de dihidrotiofeno de acuerdo con la reivindicación 16, donde R<sup>1</sup> es un grupo fenilo (el grupo fenilo está no sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> (el grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y el grupo alcoxi C<sub>1-10</sub> están no sustituidos o están sustituidos con un átomo de halógeno)).

18. El compuesto de dihidrotiofeno de acuerdo con la reivindicación 15 representado por una cualquiera de las fórmulas siguientes:

5

