

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 457**

51 Int. Cl.:

C07D 333/54 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2012 PCT/JP2012/069784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13015456**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12748265 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2736894**

54 Título: **Método para producir compuestos de benzo[b]tiofeno**

30 Prioridad:

28.07.2011 JP 2011165724

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

15.02.2017

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**SHINHAMA, KOICHI;
UTSUMI, NAOTO;
SOTA, MASAHIRO;
FUJIEDA, SHIGEO y
OGASAWARA, SHIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 601 457 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

Método para producir compuestos de benzo[b]tiofeno

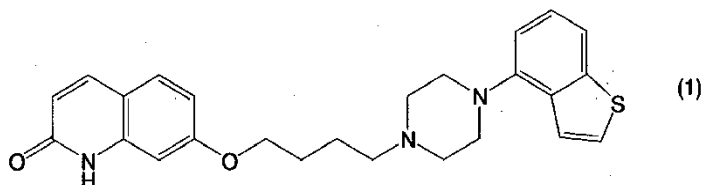
5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de benzo[b]tiofeno.

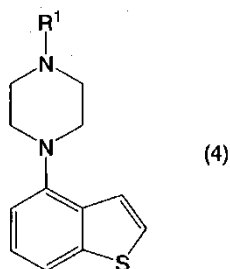
Técnica anterior

10

Un compuesto de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (1):



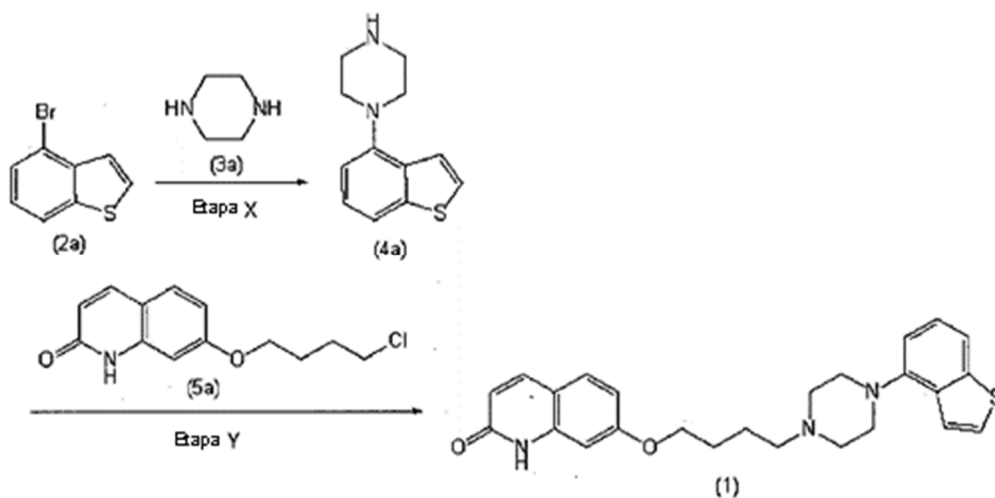
15 es útil para diversas medicinas tales como fármacos antipsicóticos. Además, un compuesto de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (4):



20 donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, es útil como intermedio para sintetizar el compuesto representado por la Fórmula (1).

El Ejemplo de referencia 30 y el Ejemplo 1 de PTL 1 describen específicamente un método para producir un compuesto de benzo[b]tiofeno (esquema de reacción mostrado a continuación). En el Ejemplo de referencia 30, se produce 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno calentando a reflujo una mezcla que comprende 14,4 g de 4-bromobenzo[b]tiofeno, 29,8 g de piperazina anhidra, 9,3 g de terc-butóxido sódico, 0,65 g de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 0,63 g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 250 ml de tolueno (etapa X).

25



30

Sin embargo, la reacción de la etapa X produce una cantidad relativamente grande de subproductos que apenas puede separarse y, por tanto, la pureza del compuesto (4a) se reduce inevitablemente. Además, aunque se realiza purificación en columna para aumentar la pureza del compuesto (4a), es muy difícil retirar completamente los subproductos, incluso por purificación por cromatografía en columna. Por esta razón, existe una demanda para el

35

desarrollo de un método novedoso para producir el compuesto (4a) con alto rendimiento y alta pureza.

Además, los subproductos contenidos en el compuesto (4a) reducen inevitablemente la pureza del compuesto (1) en la posterior etapa Y. Como el método descrito en PTL 1 requiere purificación por cromatografía en columna para obtener el compuesto diana (1) con alta pureza, el método no es adecuado para el proceso industrial de producción en masa. Además, de acuerdo con el método, la incorporación de subproductos que apenas puede separarse es inevitable y no pueden obtenerse productos de alta pureza útiles como ingredientes farmacéuticos activos sin purificación por cromatografía en columna.

10 Lista de citas

Bibliografía de patentes

15 PTL 1: publicación de patente japonesa no examinada n.º 2006-316052 (correspondiente al documento WO 2006/112464 A1)

Bibliografía no de patentes

20 NPL 1: Tetrahedron Lett., 2004, 45, 9645

Sumario de la invención

Problema técnico

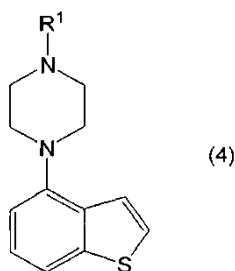
25 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un novedoso método de producción que pueda producir ventajosamente de forma industrial el compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un novedoso método de producción que pueda producir ventajosamente de forma industrial el compuesto de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (4), que es un precursor del compuesto representado por la Fórmula (1).

30 Solución al problema

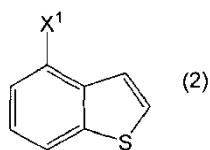
Los presentes inventores realizaron una amplia investigación para resolver los problemas anteriores y descubrieron que los compuestos diana pueden obtenerse mediante etapas específicas con alto rendimiento y alta pureza suprimiendo al mismo tiempo la producción de subproductos, sin realizar purificación por cromatografía en columna. La presente invención se ha conseguido basándose en estos hallazgos.

La presente invención proporciona métodos de acuerdo con los siguientes puntos:

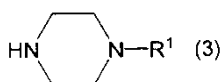
40 Punto 1: Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (4):



45 donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, o una sal del mismo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (2):



50 donde X¹ es un grupo saliente, con un compuesto representado por la Fórmula (3):



donde R^1 es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo; comprendiendo el método:

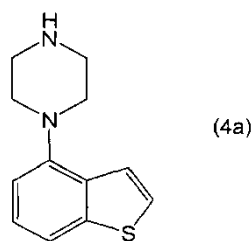
etapa A: hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (2) con el compuesto representado por la Fórmula (3) o una sal del mismo en presencia de (a) un compuesto de paladio y una fosfina terciaria o (b) un complejo de paladio-carbeno, en un disolvente inerte o sin un disolvente;

donde la fosfina terciaria es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en tri-terc-butilfosfina, 2-(di-terc-butilfosfina)-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfina)-2'-metil-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfina)1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, N-fenil-2-(di-terc-butilfosfina)pirrol y 1-fenil-2-(di-terc-butilfosfina)-1H-indeno, y

el complejo de paladio-carbeno es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en (1,4-naftoquinona)-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (I), alilcloro-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]paladio (II) y (3-fenilalilcloro)-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]paladio (II).

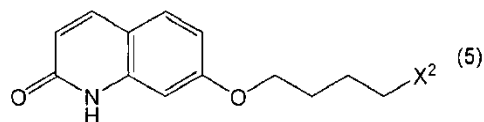
Punto 2: El método de acuerdo con el punto 1, donde R^1 es un grupo protector, que comprende adicionalmente

obtener un compuesto representado por la Fórmula (4a)



o una sal del mismo, retirando el grupo protector del compuesto representado por la Fórmula (4);

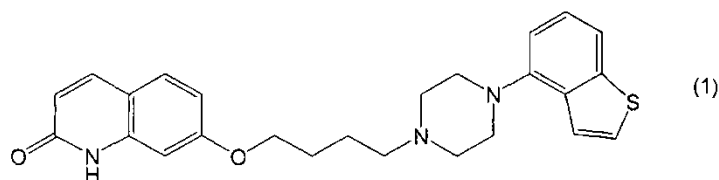
etapa B: hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (4a) o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula (5)



donde X^2 es un grupo saliente, o una sal del mismo en presencia de un compuesto básico, en un disolvente inerte o sin un disolvente;

etapa C: mezclar un ácido acético y un alcohol con el producto de reacción obtenido en la etapa B; y

etapa D: añadir un ácido clorhídrico a la mezcla obtenida en la etapa C para obtener un clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1):



Punto 3: El método de acuerdo con el punto 2, que comprende adicionalmente:

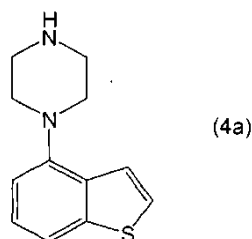
etapa E: hacer reaccionar el clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa D en presencia de un compuesto básico para obtener el compuesto representado por la Fórmula (1).

Punto 4: El método de acuerdo con el punto 3, que comprende adicionalmente:

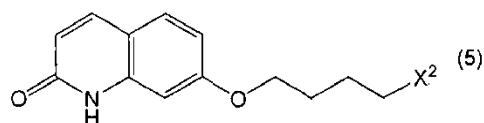
etapa F: convertir el compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa E en una forma salina.

Punto 5: El método de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 2 a 4, donde el alcohol es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y alcohol isopropílico.

Punto 6: El método de acuerdo con el punto 1, donde R¹ es hidrógeno, que comprende adicionalmente etapa B: hacer reaccionar el compuesto obtenido representado por la Fórmula (4a)



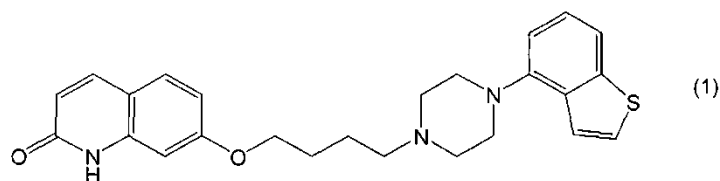
o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula (5)



donde X² es un grupo saliente, o una sal del mismo en presencia de un compuesto básico, en un disolvente inerte o sin un disolvente;

etapa C: mezclar un ácido acético y un alcohol con el producto de reacción obtenido en la etapa B; y

etapa D: añadir un ácido clorhídrico a la mezcla obtenida en la etapa C para obtener un clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1):



Punto 7: El método de acuerdo con el punto 6, que comprende adicionalmente:

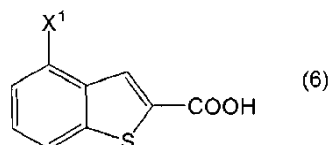
etapa E: hacer reaccionar el clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa D en presencia de un compuesto básico para obtener el compuesto representado por la Fórmula (1).

Punto 8: El método de acuerdo con el punto 7, que comprende adicionalmente:

etapa F: convertir el compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa E en una forma salina.

Punto 9: El método de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 6 a 8, donde el alcohol es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y alcohol isopropílico.

Punto 10: El método de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 6 a 9, que comprende adicionalmente la etapa de obtener el compuesto representado por la Fórmula (2) por descarboxilación de un compuesto representado por la Fórmula (6):



donde X¹ es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo en presencia de un compuesto básico de alto punto de ebullición, en un disolvente de alto punto de ebullición o sin un disolvente.

Efectos ventajosos de la invención

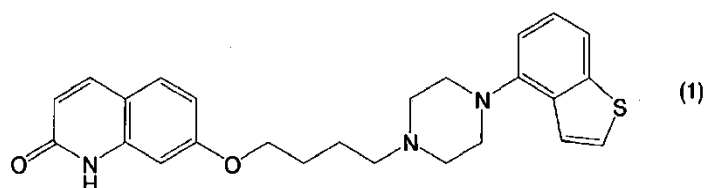
El método de producción de la presente invención puede producir, con alta pureza y alto rendimiento, y por una operación simple, un compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo, que es útil para diversas

medicinas tales como fármacos antipsicóticos. Además, el método de producción de la presente invención puede producir, con alta pureza y alto rendimiento, y por una simple operación, un compuesto representado por la Fórmula (4a) o una sal del mismo, que es un precursor del compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo y es útil para diversas medicinas (por ejemplo, fármacos antipsicóticos) y pesticidas. Es decir, de acuerdo con el método de producción de la presente invención, el compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo, y el compuesto representado por la Fórmula (4a) o una sal del mismo puede producirse con alta pureza y alto rendimiento por una simple operación, en lugar de cromatografía en columna, que es un proceso industrialmente desventajoso.

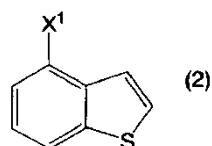
Por lo tanto, el método de producción de la presente invención es adecuado para aplicaciones industriales.

Descripción de realizaciones

En la presente invención, un compuesto representado por la Fórmula (1):

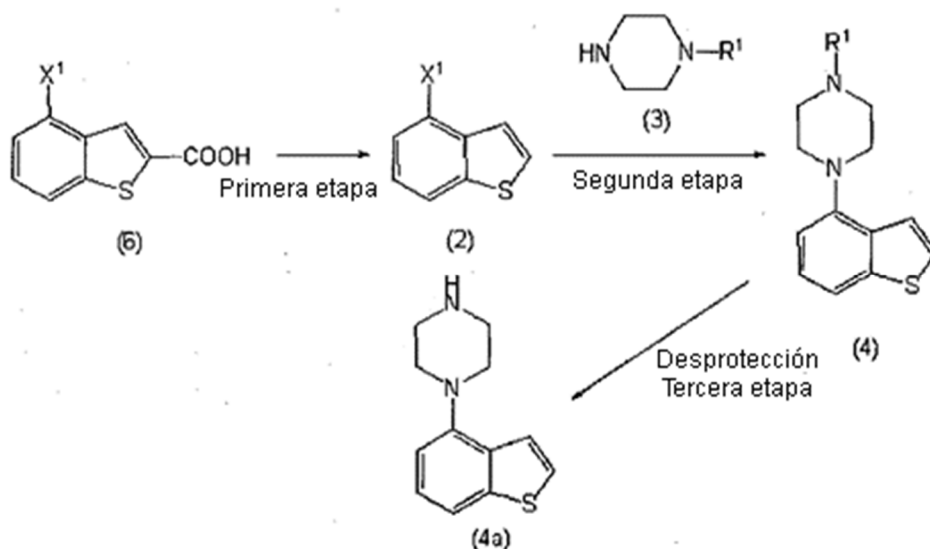


o una sal del mismo puede producirse a partir de un compuesto de benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (2):



donde X¹ es un grupo saliente, o una sal del mismo mediante las etapas específicas mostradas a continuación.

Esquema de reacción 1



donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, y X¹ es como se ha definido anteriormente.

El compuesto de benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (2) se produce por, como se muestra en el anterior Esquema de reacción 1, descarboxilación de un compuesto representado por la Fórmula (6) o una sal del mismo en presencia de un compuesto básico de alto punto de ebullición (primera etapa).

Además, el compuesto de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (4a) o una sal del mismo se produce haciendo reaccionar el compuesto de benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (2) con un compuesto piperazina representado por la Fórmula (3) o una sal del mismo (segunda etapa) y, opcionalmente, retirando el grupo protector de N del compuesto obtenido (tercera etapa). En la presente invención, la segunda etapa también se

menciona como etapa A.

En las Fórmulas (6) y (2), ejemplos del grupo saliente representado por X^1 incluyen halógeno, alquilsulfonilo inferior, perfluoro alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, etc.

Ejemplos del átomo de halógeno representado por X^1 incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente invención, "alquilo inferior", "alcoxi inferior" y "alcanoílo inferior" incluyen "alquilo C_{1-6} lineal o ramificado", "alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado" y "alcanoílo C_{1-6} lineal o ramificado", respectivamente.

Ejemplos específicos del grupo alquilsulfonilo inferior representado por X^1 incluyen grupos alquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

Ejemplos específicos del grupo perfluoro alquilsulfonilo inferior representado por X^1 incluyen grupos perfluoroalquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado tales como trifluorometilsulfonilo, 1,1,2,2,2-pentafluoro-1-etilsulfonilo, 1,1,2,2,3,3,3-hepta-1-propilsulfonilo y 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-1-butilsulfonilo.

Ejemplos del grupo arilsulfonilo representado por X^1 incluyen grupos fenilsulfonilo que tienen, opcionalmente, en el anillo fenilo, de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, grupos alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, grupos nitro y átomos de halógeno; y grupos naftilsulfonilo. Ejemplos específicos del grupo fenilsulfonilo que tienen, opcionalmente, un sustituyente incluyen fenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, 2-metilfenilsulfonilo, 4-nitrofenilsulfonilo, 4-metoxifenilsulfonilo, 2-nitrofenilsulfonilo, 3-clorofenilsulfonilo y similares. Ejemplos específicos de grupos naftilsulfonilo incluyen α -naftilsulfonilo, β -naftilsulfonilo y similares.

Ejemplos del grupo aralquilsulfonilo representado por X^1 incluyen grupos alquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado sustituidos con un grupo fenilo que tiene, opcionalmente, en el anillo fenilo, de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, grupos alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, grupos nitro y átomos de halógeno; y grupos alquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado sustituidos con un grupo naftilo. Ejemplos específicos de grupos alquilsulfonilo sustituidos con un grupo fenilo incluyen bencilsulfonilo, 2-feniletilsulfonilo, 4-fenilbutilsulfonilo, 4-metilbencilsulfonilo, 2-metilbencilsulfonilo, 4-nitrobencilsulfonilo, 4-metoxibencilsulfonilo, 3-clorobencilsulfonilo y similares. Ejemplos específicos de grupos alquilsulfonilo sustituidos con un grupo naftilo incluyen α -naftilmetilsulfonilo, β -naftilmetilsulfonilo y similares.

Primera etapa:

El compuesto representado por la Fórmula (6) o una sal del mismo se somete a descarboxilación sin un disolvente o en un disolvente de alto punto de ebullición, en presencia de un compuesto básico de alto punto de ebullición, produciendo de este modo un compuesto representado por la Fórmula (2).

Ejemplos de disolventes de alto punto de ebullición incluyen éteres tales como éter dimetílico y éter dibutílico de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, y mesitileno; alcoholes tales como 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 1-octanol, 2-octanol, 3-octanol, 1-nonaol, 2-nonaol, 1-decanol, 2-decanol y 4-decanol; cetonas tales como 2-octanona, 3-octanona, 2-nonanona, 3-nonanona, 5-nonanona, 2-decanona, 3-decanona y 4-decanona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), triamida hexametilfosfórica y tris(dimetilamino)fosfina. Entre estos disolventes de alto punto de ebullición, son preferibles disolventes que tienen un punto de ebullición de 160°C o más, y DMI es particularmente preferible.

Como compuesto básico de alto punto de ebullición, pueden usarse ampliamente compuestos básicos conocidos que tienen un punto de ebullición de 200°C o más. Ejemplos de los mismos incluyen bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Estos compuestos básicos de alto punto de ebullición pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más. Entre estos compuestos básicos de alto punto de ebullición, es preferible DBU.

La cantidad de compuesto básico de alto punto de ebullición usado es generalmente de aproximadamente 0,05 a 10 moles y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 6 moles, por mol del compuesto de Fórmula (6).

La reacción de la primera etapa puede realizarse a presión reducida, normal o elevada, y también puede realizarse en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

La reacción anterior se realiza generalmente a temperatura ambiente hasta 300°C, preferiblemente de 150 a 250°C y se completa generalmente en aproximadamente 1 a 30 horas.

De acuerdo con la primera etapa, la reacción de descarboxilación prosigue bien sin usar un disolvente de reacción y

la cantidad de compuesto básico de alto punto de ebullición (por ejemplo, DBU) usada es inferior. Por tanto, la primera etapa no solamente tiene ventajas económicas, sino que también se beneficia de la simplificación del tratamiento después de la reacción.

5 Segunda etapa (Etapa A):

10 El compuesto representado por la Fórmula (2) se hace reaccionar con un compuesto representado por la Fórmula (3) sin un disolvente o en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de un compuesto básico y en presencia de (a) un catalizador que comprende la fosfina terciaria definida anteriormente y un compuesto de paladio o (b) el complejo de paladio-carbeno definido anteriormente, produciendo de ese modo un compuesto representado por la Fórmula (4).

15 El compuesto representado por la Fórmula (3) se un compuesto conocido o puede producirse fácilmente a partir de un compuesto conocido.

20 Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico de dietilenglicol y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo.

25 Como compuesto de paladio usado en la reacción, pueden usarse ampliamente compuestos conocidos de paladio. Ejemplos de los mismos incluyen compuestos de paladio tetravalente tales como hexacloropaladato (IV) sódico tetrahidrato y hexacloropaladato (IV) potásico; compuestos de paladio divalente tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorotetraaminapaladio (II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio (II) y trifluoroacetato de paladio (II); compuestos de paladio cerivalente tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0); y similares. Estos compuestos de paladio pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más.

30 La cantidad de compuesto de paladio usado no está particularmente limitada y puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, el compuesto de paladio puede usarse generalmente en una cantidad del 0,000001 al 20% en moles, en términos de átomos de paladio, por mol del compuesto representado por la Fórmula (2). Cuando la cantidad de compuesto de paladio está dentro de este intervalo, el compuesto de Fórmula (4) puede producirse con alta selectividad. Desde el punto de vista de producción del compuesto diana con alto rendimiento en un corto tiempo y desde un punto de vista económico, es preferible usar el compuesto de paladio en una cantidad de aproximadamente el 0,0001 al 20% en moles, más preferiblemente de aproximadamente 0,0001 al 5% en moles, incluso más preferiblemente de aproximadamente el 0,01 al 5% en moles y de forma particularmente preferible de aproximadamente el 0,01 al 0,5% en moles, en términos de átomos de paladio, por mol del compuesto representado por la Fórmula (2).

35 En términos de supresión del progreso de las reacciones secundarias, las fosfinas terciarias a usarse en la presente invención son tri-terc-butilfosfina y biarilfosfinas seleccionadas de 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-bifenilo (a partir de ahora en este documento "L1"), 2-(di-terc-butilfosfino)-2'-metil-1,1'-bifenilo (a partir de ahora en este documento "L2"), 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (a partir de ahora en este documento "L5"), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (a partir de ahora en este documento "L10"), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (RuPhos) (a partir de ahora en este documento "L12"), N-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)pirrol (a partir de ahora en este documento "L16") y 1-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)-1H-indeno (a partir de ahora en este documento "L17"). Son preferibles entre estas la tri-terc-butilfosfina y L12.

40 Además, la fosfina terciaria usada en la presente invención puede prepararse en una forma salina por anticipado. Ejemplos específicos de dichas sales incluyen tetrafenilborato tri-terc-butilfosfonio y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio.

45 La cantidad de fosfina terciaria usada es generalmente de 0,01 a 10.000 moles por mol de átomos de paladio en el compuesto de paladio. Es preferible usar la fosfina terciaria en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1.000 moles, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 moles y de forma particularmente preferible de aproximadamente 1 a 5 moles, por mol de átomos de paladio en el compuesto de paladio.

50 Combinaciones adecuadas de un compuesto de paladio y una fosfina terciaria incluyen combinaciones de un compuesto de paladio seleccionado del grupo que consiste en acetato de paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio; y una fosfina terciaria seleccionada del grupo que consiste en 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3,3,3]undecano, N-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)indol, N-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)pirrol, tri-terc-butilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfonio y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio. Combinaciones

particularmente preferibles son la combinación de acetato de paladio y tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfonio, y la combinación de acetato de paladio y RuPhos.

5 En términos de la supresión del progreso de las reacciones secundarias, combinaciones preferibles de un compuesto de paladio y una fosfina terciaria son combinaciones de acetato de paladio y tri-terc-butilfosfina, L1, L2, L5, L10, L12, L16 o L17, y combinaciones más preferibles son combinaciones de acetato de paladio y tri-terc-butilfosfina o L12.

10 El compuesto de paladio y la fosfina terciaria pueden prepararse en una forma de complejo por anticipado. Cuando el compuesto de paladio y la fosfina terciaria se usan en una forma de complejo, pueden usarse las combinaciones mencionadas anteriormente de un compuesto de paladio y una fosfina terciaria. La cantidad de complejo es preferiblemente la misma que la cantidad mencionada anteriormente de compuesto de paladio.

15 El complejo de paladio-carbeno se selecciona de (1,4-naftoquinona)-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (0) (a partir de ahora en este documento "CX11"), alilcloro-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II) (a partir de ahora en este documento "CX21"), alilcloro-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]paladio (II) (a partir de ahora en este documento "CX23") y (3-fenilalilcloro)-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]paladio (II) (a partir de ahora en este documento "CX32"). Estos complejos de paladio-carbeno pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más.

20 La cantidad de complejo de paladio-carbeno usado no está particularmente limitada, y puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, el complejo de paladio-carbeno puede usarse generalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,0001 al 20% en moles, en términos de átomos de paladio, por mol del compuesto representado por la Fórmula (2). Cuando la cantidad de complejo de paladio-carbeno está dentro de este intervalo, el compuesto de Fórmula (4) puede producirse con alta selectividad. Desde el punto de vista de producción del compuesto diana con alto rendimiento en un corto tiempo y desde un punto de vista económico, es preferible usar el complejo de paladio-carbeno en una cantidad de aproximadamente el 0,001 al 5% en moles, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,01 al 0,5% en moles, en términos de átomos de paladio, por mol del compuesto representado por la Fórmula (2).

30 El complejo de paladio-carbeno puede prepararse en una forma de complejo por anticipado, o puede formarse en un sistema de reacción a partir de un compuesto de paladio mencionado anteriormente y un precursor de carbeno correspondiente. Los precursores de carbeno útiles son las correspondientes sales de haluro N-heterocíclicas. Ejemplos específicos de las mismas incluyen cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazolio, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazolio y otras sales de imidazolio 1,3-disustituidas o sales de dihidroimidazolio 1,3-disustituidas. La cantidad de compuesto de paladio usado en este caso puede ser la misma que la cantidad del complejo de paladio-carbeno mencionado anteriormente en términos de átomos de paladio. Además, la cantidad del precursor de carbeno usado está generalmente en el intervalo de aproximadamente el 0,0001 al 20% en moles por mol del compuesto representado por la Fórmula (2). Desde el punto de vista de la producción del compuesto diana con alto rendimiento en un corto tiempo y desde un punto de vista económico, es preferible usar el precursor de carbeno en una cantidad de aproximadamente el 0,001 al 5% en moles, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,01 al 0,5% en moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (2).

45 Como compuesto básico, pueden usarse ampliamente compuestos básicos conocidos. Ejemplos de los mismos incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos tales como sodio y potasio; bases inorgánicas tales como amida sódica, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido de litio, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico; y bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piperidina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilnilina, N-metilmorfolina, DBN, DBU y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Estos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más. Un compuesto básico preferido es alcóxido de metal alcalino.

55 El compuesto básico se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 10 moles y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 6 moles, por mol del compuesto de Fórmula (2).

60 El compuesto de Fórmula (3) se usa generalmente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,5 moles y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (2).

La reacción de la segunda etapa puede realizarse a presión normal o elevada y también puede realizarse en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

65 La reacción anterior se realiza generalmente a temperatura ambiente hasta 200°C, preferiblemente a temperatura

ambiente hasta 150°C, y generalmente se completa en aproximadamente 1 a 30 horas.

Tercera etapa:

- 5 En el compuesto representado por la Fórmula (4) o una sal del mismo obtenido en la segunda etapa, cuando R¹ es un grupo protector de N, el compuesto o una sal del mismo se somete a retirada del grupo protector de N, produciendo de este modo el compuesto (4a) o una sal del mismo.

10 Ejemplos preferibles del "grupo protector de N" incluyen mono-, di- o trifenilalquilo(inferior) (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, benzhidrilo y tritilo), alcanolilo inferior (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, hexanolilo y pivalolilo), mono- (o di-o tri-) haloalcanolilo(inferior) (por ejemplo, cloroacetilo y trifluoroacetilo), alcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), mono- (o di- o tri-) haloalcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, clorometoxicarbonilo, dicloroetoxicarbonilo y tricloroetoxicarbonilo), arilo (por ejemplo, benzoilo, toluoilo, xiloilo y naftoilo), fenilalcanolilo(inferior) (por ejemplo, fenilacetilo y fenilpropionilo),
15 fenilalcoxi(inferior)carbonilo que tiene opcionalmente nitro o alcoxi inferior (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y p-metoxibenciloxicarbonilo), alquil(inferior)sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, pentilsulfonilo y butilsulfonilo), arilsulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, toilsulfonilo, xilsulfonilo y naftilsulfonilo), y fenilalquil(inferior)sulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo, fenetilsulfonilo y benzhidrilsulfonilo).

20 Ejemplos más preferibles del "grupo protector de N" incluyen trifenilalquilo (C₁₋₄), alcanolilo (C₁₋₄) y alcoxicarbonilo (C₁₋₄) y de forma particularmente preferible terc-butoxicarbonilo.

25 La retirada del grupo protector de N (desprotección) se realiza por un método conocido tal como hidrólisis o reducción.

Hidrólisis:

30 La hidrólisis se realiza preferiblemente en presencia de base o ácido, incluyendo un ácido de Lewis.

Ejemplos de bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido sódico e hidróxido potásico), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato sódico y carbonato potásico), carbonatos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de magnesio y carbonato de calcio) y
35 hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico); y bases orgánicas tales como trialkilamina (por ejemplo, trimetilamina y trietilamina), picolina, DBN, DBU y DABCO.

40 Ácidos adecuados son ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético) y ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico).

La desprotección usando un ácido de Lewis tal como ácido trihaloacético (por ejemplo, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético), se realiza preferiblemente en presencia de un aceptor de cationes (por ejemplo, anisol o fenol).

45 La hidrólisis se realiza en una disolvente usado comúnmente que no afecta de forma adversa a la reacción. Ejemplos del mismo incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol, trifluoroetanol y etilenglicol; acetona; éteres tales como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, y cloruro de etileno; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; acetonitrilo y DMF; y mezclas de los mismos. Cuando la base o el ácido es líquido, la base o el ácido también puede usarse como un
50 disolvente.

La reacción de hidrólisis se realiza generalmente con enfriamiento o calentamiento, o a temperatura ambiente.

Reducción:

55 Puede aplicarse la reacción de reducción conocida tal como reducción química y reducción catalítica para la reducción.

60 Agentes reductores preferibles usados en reducción química son, por ejemplo, combinaciones de hidruros (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico e hidruro de diisopropil aluminio), metales (por ejemplo, estaño, zinc y hierro) o compuestos metálicos (por ejemplo, cloruro de cromo y acetato de cromo) con ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico).

65 Los catalizadores preferibles usados en la reducción catalítica son catalizadores de platino (por ejemplo, placas de platino, esponjas de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino e hilos de platino), catalizadores de

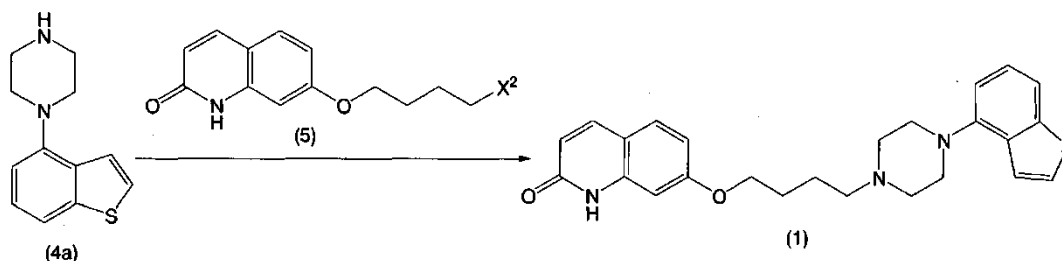
paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, paladio coloidal, paladio-sulfato de bario y paladio-carbonato de bario), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel y níquel Raney), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido y cobalto Raney), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro reducido y hierro Raney) y catalizadores de cobre (por ejemplo, cobre reducido, cobre Raney y cobre Ullmann).

La reacción de reducción se realiza en un disolvente usado comúnmente que no afecta de forma adversa a la reacción. Ejemplos del mismo incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol, trifluoroetanol y etilenglicol; acetona; éteres tales como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y cloruro de etileno; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; acetonitrilo, DMF y piridina; y mezclas de los mismos.

La reacción de reducción se realiza generalmente con enfriamiento o calentamiento, o a temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente hasta 100°C, durante aproximadamente 0,5 a 10 horas.

Además, la desprotección mencionada anteriormente del grupo protector de N no está limitada a las condiciones de reacción anteriores. Por ejemplo, la reacción descrita en T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª ed., John Wiley & Sons; Nueva York, 1991, pág. 309, puede aplicarse a la tercera etapa.

Esquema de reacción 2



donde X^2 es un grupo saliente.

En la Fórmula (5), ejemplos del grupo saliente representado por X^2 incluyen los mencionados como ejemplos del grupo saliente representado por X^1 , tal como halógeno, alquilsulfoniloxi inferior, perfluoro alquilsulfoniloxi inferior, arilsulfoniloxi y aralquilsulfoniloxi.

El compuesto representado por la Fórmula (5) es un compuesto conocido y puede producirse por un método conocido.

Etapa B:

Como se muestra en el Esquema de reacción 2 anterior, el compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno representado por la Fórmula (4a) o una sal del mismo con un compuesto representado por la Fórmula (5) o una sal del mismo sin un disolvente o en un disolvente inerte, en presencia de un compuesto básico. En la etapa B, hay un haluro de metal alcalino preferiblemente presente en el sistema de reacción.

El compuesto de Fórmula (4a) o una sal del mismo se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 5 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,9 a 2 moles y más preferiblemente de aproximadamente 1 a 1,2 moles, por mol del compuesto de Fórmula (5) o sal del mismo.

Como compuesto básico, pueden usarse ampliamente compuestos básicos conocidos. Ejemplos de los mismos incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos tales como sodio y potasio; bases inorgánicas tales como amida sódica, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido de litio, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico; bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, DBN, DBU y DABCO. Estos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más. Los compuestos básicos preferibles incluyen carbonatos de metales alcalinos.

El compuesto básico se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,3 a 5 moles y preferiblemente de

aproximadamente 1 a 2 moles, por mol del compuesto de Fórmula (5).

5 Ejemplos de haluros de metales alcalinos incluyen yoduro potásico y yoduro sódico. Estos haluros de metales alcalinos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más. Los haluros de metales alcalinos preferibles incluyen yoduro potásico.

El haluro de metal alcalino se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 10 moles y preferiblemente de aproximadamente 1 a 1,2 moles, por mol del compuesto de Fórmula (5).

10 Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dimetilico de dietilenglicol y éter dimetilico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo.

15 La reacción anterior se realiza generalmente a temperatura ambiente hasta 200°C, preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C y generalmente se completa en aproximadamente 1 a 30 horas.

20 En el Esquema de reacción 2, el compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo puede producirse con alta pureza por un método simple que incluye las siguientes etapas C y D. Es decir, el compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo, que es suficientemente aplicable a aplicaciones de medicina, puede obtenerse con alta pureza mediante las etapas C y D, sin realizar purificación por cromatografía en columna.

Etapas C:

25 Una solución del compuesto representado por la Fórmula (1) puede obtenerse mezclando un ácido acético y un alcohol con el compuesto representado por la Fórmula (1), que es un producto de reacción obtenido en la etapa B.

30 Ejemplos de alcoholes incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, alcohol terc-butílico y similares. Son preferibles metanol, etanol y alcohol isopropílico, y es más preferible el etanol. Estos disolventes alcohólicos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más.

35 En la etapa C, el ácido acético y el alcohol pueden mezclarse simultáneamente o por separado. Más específicamente, puede mezclarse un disolvente mixto del ácido acético y el alcohol con el compuesto de Fórmula (1); o uno del ácido acético y el alcohol se mezcla primero con el compuesto de Fórmula (1) y el otro se mezcla después.

40 La cantidad de ácido acético usado puede ser de 0,1 ml o más, preferiblemente de 1 ml o más y más preferiblemente de 1,5 ml o más, por gramo del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa B. Aunque el límite superior de la cantidad no está particularmente limitado, la cantidad de ácido acético usado es, por ejemplo, de 10 ml o inferior por gramo del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa B.

45 El disolvente alcohólico puede usarse en una cantidad que permite suficiente disolución del compuesto representado por la Fórmula (1) y precipitación del clorhidrato representado por la Fórmula (1) en la etapa D descrita posteriormente. Por ejemplo, el método de purificación anterior puede realizarse usando de 1 a 100 ml de disolvente alcohólico por gramo del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa B.

En la etapa C, pueden mezclarse disolventes diferentes de ácido acético y alcohol. Ejemplos de dicho disolvente incluyen agua y otros disolventes.

50 Etapas D:

Puede obtenerse un clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1) añadiendo un ácido clorhídrico a la mezcla obtenida en la etapa C.

55 Ejemplos de ácidos clorhídricos incluyen ácidos clorhídricos concentrados y ácidos clorhídricos con una normalidad de 1 a 12. También puede usarse una solución mixta de un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, o alcohol isopropílico) y un ácido clorhídrico concentrado o ácidos clorhídricos con una normalidad de 1 a 12. Además, también puede usarse una solución preparada disolviendo cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o alcohol isopropílico), éter (por ejemplo, dioxano) o éster (por ejemplo, acetato de etilo).

60 Como cantidad de ácido clorhídrico usada, la cantidad molar de cloruro de hidrógeno en el ácido clorhídrico se preferiblemente de 1 mol o más por mol del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa B. Aunque el límite superior de la cantidad no está particularmente limitado, la cantidad molar de cloruro de hidrógeno en el ácido clorhídrico es, por ejemplo, de 10 moles o inferior, y preferiblemente de 2 moles o inferior por mol del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa B.

La temperatura a la que se realiza la etapa D no está particularmente limitada; por ejemplo, el clorhidrato puede obtenerse añadiendo un ácido clorhídrico a aproximadamente 50°C hasta una temperatura de reflujo, y enfriando la mezcla hasta 20°C (preferiblemente 10°C) o menos.

Empleando un método de producción que incluye las anteriores etapas B, C y D, puede retirarse los subproductos apenas eliminables por un método simple, sin usar un método de purificación tal como cromatografía en columna, y el compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo puede producirse con alto rendimiento y alta pureza.

Etapa E:

El compuesto representado por la Fórmula (1) también puede obtenerse haciendo reaccionar adicionalmente el clorhidrato del compuesto de Fórmula (1) obtenido en la etapa D en una mezcla de agua y alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico) en presencia de un compuesto básico.

La mezcla de agua y alcohol usada en la etapa E puede obtenerse, por ejemplo, mezclando el alcohol con agua en una cantidad tal que la relación en volumen de agua a alcohol sea de 0,1 a 10.

Como compuesto básico, pueden usarse ampliamente compuestos básicos conocidos. Ejemplos de los mismos incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos tales como sodio y potasio; bases inorgánicas tales como amida sódica, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido de litio, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico; y bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, DBN, DBU y DABCO. Estos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más. Un compuesto básico preferido es alcóxido de metal alcalino. Los compuestos básicos preferidos son hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; e hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio. Un compuesto básico más preferido es hidróxido sódico.

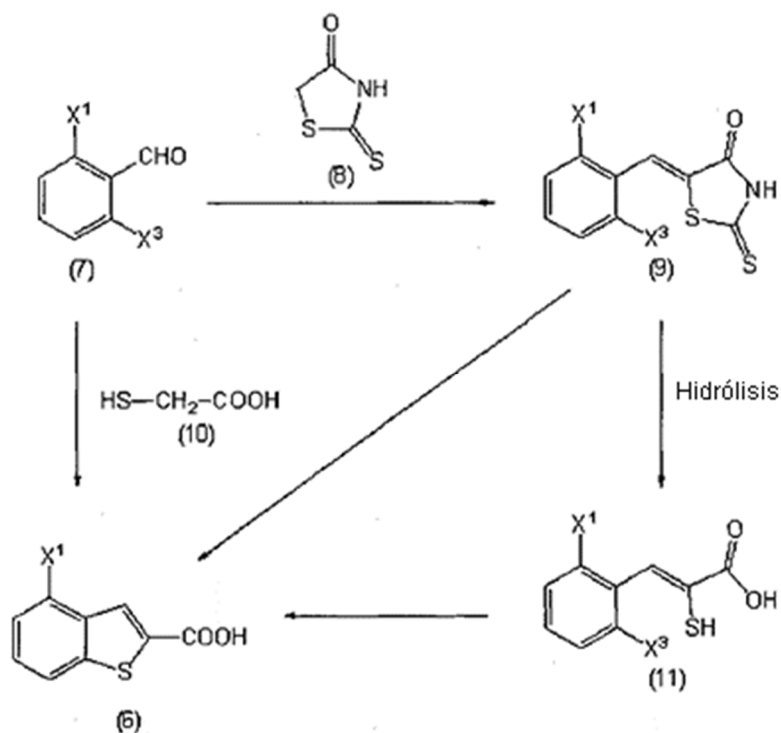
La temperatura a la que se realiza la etapa E no está particularmente limitada; por ejemplo, el compuesto de Fórmula (1) puede obtenerse añadiendo el compuesto básico a aproximadamente 60°C hasta una temperatura de reflujo, y enfriando la mezcla hasta 50°C (preferiblemente 40°C) o menos.

Etapa F:

Una sal del compuesto representado por la Fórmula (1) puede obtenerse convirtiendo adicionalmente el compuesto de Fórmula (1) obtenido en la etapa E en una forma salina. Como método para obtener la sal del compuesto de Fórmula (1), pueden usarse métodos conocidos generalmente usados. Por ejemplo, un compuesto correspondiente a la sal diana (por ejemplo, ácido tal como ácido clorhídrico) se hace reaccionar en una solución del compuesto representado por la Fórmula (1).

En el método mostrado en el Esquema de reacción 1 anterior, el compuesto (6) usado como material de partida puede ser un compuesto conocido fácilmente disponible o puede producirse fácilmente por un método conocido. Por ejemplo, el compuesto (6) puede producirse por un método mostrado en el siguiente Esquema de reacción 3:

Esquema de reacción 3



donde X¹ es como se ha definido anteriormente y X³ es halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo).

5 Los compuestos representados por las Fórmulas (7) a (11) son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos.

Estas series de reacciones pueden realizarse por los métodos descritos en los Ejemplos de referencia 1 a 8 o por métodos similares a esos métodos.

10 El compuesto de partida usado en cada uno de los esquemas de reacción anteriores puede ser una sal preferible. Además, el compuesto diana obtenido en cada reacción puede formar una sal preferible. Ejemplos de dichas sales preferibles incluyen sales preferibles de los compuestos (1) y (4a) ejemplificados a continuación.

15 Las sales preferibles de los compuestos (1) y (4a) son sales farmacológicamente aceptable. Ejemplos de las mismas incluyen sales de metales tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio); sales de amonio; sales de otras bases inorgánicas tales como carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de cesio), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico) e hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de cesio); sales de bases orgánicas tales como trialkil(inferior)aminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanelina, N-alkil(inferior)morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina), DBN, DBU y DABCO; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, citrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato y glutamato; y similares.

30 Cada uno de los compuestos diana obtenidos de acuerdo con los anteriores esquemas de reacción puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción por, por ejemplo, enfriamiento de la mezcla de reacción, seguido de un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración o extracción, para separar un producto de reacción en bruto, y después sometiendo el producto de reacción en bruto a un procedimiento habitual de purificación, tal como recristalización. Desde el punto de vista industrial, el procedimiento de purificación es preferiblemente recristalización o similares.

35 Los compuestos de las Fórmulas (1) y (4a) de acuerdo con la presente invención incluyen de forma natural isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros similares.

Ejemplos

40 La presente invención se describe a continuación en más detalle con referencia a los Ejemplos de referencia y

Ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

5 • Síntesis de 2,6-diclorobencilidenorrodanina

Se suspendieron 2,6-diclorobenzaldehído (77,0 g), rodanina (58,6 g) y ácido acético (539 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se añadió acetato sódico anhidro (116 g) a la suspensión y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 45°C y se añadió agua enfriada en hielo (700 ml). Después de agitar la mezcla durante 0,2 horas, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y después se secaron para obtener 2,6-diclorobencilidenorrodanina. Incluso en la forma no secada, este producto podría someterse a la etapa posterior.

Rendimiento: 125,4 g

¹H-RMN (CDCl₃) δppm;

15 7,30-7,44 (3H, m), 7,70 (1H, s), 9,6 (1H, a).

Ejemplo de referencia 2

20 • Síntesis de 2-cloro-6-fluorobencilidenorrodanina

Se agitaron 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (9,50 g), rodanina (7,98 g), y ácido acético (57 ml) a temperatura ambiente. Se añadió acetato sódico anhidro (14,0 g) a la suspensión obtenida y la mezcla se calentó con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió agua enfriada en hielo (190 ml) a la misma. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y después se secaron para obtener 2-cloro-6-fluorobencilidenorrodanina.

Rendimiento: 15,7 g

¹H-RMN (CDCl₃) δppm;

7,37-7,64 (4H, m), 13,9 (1H, a).

30 Ejemplo de referencia 3

• Síntesis de ácido (Z)-3-(2,6-diclorofenil)-2-mercapto-2-propenoico

Una suspensión de 2,6-diclorobencilidenorrodanina (160,4 g) y agua (800 ml) se agitó a temperatura ambiente, y se añadió hidróxido sódico (83,0 g) durante un periodo de 1 hora. La mezcla resultante se calentó con agitación durante otras 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo (10°C) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (192 ml). Después de agitar la mezcla con enfriamiento con hielo durante 0,5 horas, los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos por filtración se lavaron con agua y después se secaron para obtener una cantidad equivalente de ácido (Z)-3-(2,6-diclorofenil)-2-mercapto-2-propenoico.

Rendimiento: 138,9 g

¹H-RMN (DMSO-d₆) δPPM;

7,23-7,67 (4H, m), 3,5-5,7 (1H, a), 11,7-14,5 (1H, a).

Ejemplo de referencia 4

45 • Síntesis de 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno

Una suspensión de ácido (Z)-3-(2,6-diclorofenil)-2-mercapto-2-propenoico (72,4 g) y agua (362 ml) se agitó a temperatura ambiente. Además, se añadió hidróxido potásico (40,8 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo. Los cristales precipitados (sal de potasio del ácido (Z)-3-(2,6-diclorofenil)-2-mercapto-2-propenoico) se recogieron por filtración y se lavaron con agua fría. Después de suspender los cristales en agua, se añadió ácido clorhídrico concentrado al 35% (32 ml) (pH = 1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno.

Rendimiento de 48,8 g

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm;

7,53 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 0,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 5

60 • Síntesis de 4-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxilato sódico

Después de disolver hidróxido sódico (4,55 g) en agua (50 ml), se añadió 2,6-diclorobencilidenorrodanina (10,00 g). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua fría para obtener 4-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxilato sódico.

Rendimiento: 7,24 g

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm;
7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 6

5

• Síntesis de 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno

Se disolvió 4-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxilato (2,40 g) sódico en agua (33 ml) a 60°C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,3 ml) a la solución a la misma temperatura y la mezcla resultante se agitó. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y después se secaron para obtener 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno.

10

Rendimiento: 1,61 g

¹H-RMN (DMSO-d₆);

7,53 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 0,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz).

15

Ejemplo de referencia 7

• Síntesis de 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno

Después de disolver hidróxido potásico (30,8 g) en agua (179 ml), se añadió ácido tioglicólico (19,4 g) a la solución, y se añadió adicionalmente 2,6-diclorobenzaldehído (32,0 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados (4-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxilato potásico) se recogieron por filtración y se lavaron con agua fría. Además, los cristales se dispersaron en agua (256 ml). Después de añadir ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a la misma, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los cristales en bruto de este 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno se dispersaron en acetato de etilo (96 ml) y se lavaron a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se lavaron con acetato de etilo y después se secaron para producir 29,12 g de un producto seco. El producto seco se lavó adicionalmente con acetato de etilo y el lavado se concentró hasta 70 ml. Los cristales secundarios precipitados se recogieron y se secaron para obtener 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno (1,35 g).

20

25

30

Rendimiento: 30,5 g

Cristales blancos

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm;

7,53 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 0,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz).

35

Ejemplo de referencia 8

• Síntesis de 4-clorobenzo[b]tiofeno

Una mezcla de 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno (7,24 g), quinolina (36 ml) y cobre en polvo (1,45 g) se agitó a 145 hasta 155°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter diisopropílico (145 ml) y los materiales insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico diluido (40 ml de ácido clorhídrico concentrado al 35% + 200 ml de agua fría) y con agua, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se retiró adicionalmente una cantidad traza de precipitados del concentrado por filtración para obtener 4-clorobenzo[b]tiofeno.

40

45

Rendimiento: 5,59 g

Aceite marrón claro

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm;

7,38 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 5,5, 0,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,7, 0,9 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,5, 0,4 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 8,0, 0,9 Hz).

50

Ejemplo 1

• Síntesis de 4-clorobenzo[b]tiofeno

Una mezcla de 2-carboxi-4-clorobenzo[b]tiofeno (50,00 g), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI; 200 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (140,7 ml) se calentó a 160 hasta 195°C con agitación durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla hasta 10°C, la mezcla se añadió a ácido clorhídrico 3 N (350 ml) enfriado hasta 10°C. Después de extraer la mezcla con tolueno (500 ml), la capa de tolueno se lavó con ácido clorhídrico 3 N, agua, solución acuosa de bicarbonato sódico, agua, solución salina y agua en este orden, y después se concentró para obtener 4-clorobenzo[b]tiofeno.

55

60

Rendimiento: 36,78 g

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm;

7,38 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 5,5, 0,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,7, 0,9 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,5, 0,4 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 8,0, 0,9 Hz).

65

Ejemplo 2

• Síntesis de clorhidrato de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno

5 Se agitaron 4-clorobenzo[b]tiofeno (5,00 g), piperazina (5,11 g), acetato de paladio (II) (2,7 mg), tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfonio (6,2 mg), terc-butóxido sódico (8,548 g) y xileno (70 ml) se agitaron a 120 hasta 130°C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y las capas se separaron. La capa de xileno se lavó con agua y después con solución salina. Después de la adición de carbono activado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la filtración de la

10 mezcla, se añadió ácido clorhídrico concentrado al filtrado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener clorhidrato de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno.

Rendimiento: 6,94 g

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm;

15 3,30 (4H, s a), 3,61 (4H, s a), 6,97 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,32 (1H, dd a, J= 8,4, 7,8 Hz), 7,53 (1H, d, J= 5,6 Hz), 7,70 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J= 5,6 Hz), 9,37 (1H, s a).

Ejemplo 3

• Síntesis de clorhidrato de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno

Se colocaron 4-clorobenzo[b]tiofeno (10,0 g) y xileno (100 ml) en un vaso de reacción. El recipiente de reacción se evacuó y después se purgó con argón. Posteriormente, se añadieron piperazina (15,3 g), terc-butóxido sódico (17,1 g), acetato de paladio (II) (13,0 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (RuPhos) (69,0 mg).

25 Después de la evacuación y purga con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C, se añadió agua (50 ml) y sílice n.º 600H (0,65 g). La mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 10 minutos y después se filtró. Después de separar el filtrado en capas, la capa de xileno se lavó con agua. Posteriormente, la capa de xileno se puso en el vaso de reacción de nuevo. Después de la adición de agua (200 ml) y ácido clorhídrico concentrado (8,0 ml), la mezcla se calentó con agitación para su disolución. Las capas se separaron a 75°C o más. Después de recogerse la capa acuosa, se añadió tolueno (150 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico al 25% (16 ml), y la mezcla se agitó. Las capas se separaron y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró con un evaporador. Se añadió metanol (150 ml) al aceite concentrado para disolver el aceite, produciendo así una solución de metanol. Se colocaron 2-propanol (150 ml) y ácido clorhídrico concentrado (7 ml) en otro vaso de reacción y la solución de metanol se añadió gota a gota durante un periodo de 15 minutos o más. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se enfrió y se agitó a 10°C o menos durante aproximadamente 30 minutos, y después se filtró (se lavó con una mezcla de 5 ml de metanol y 5 ml de 2-propanol). Los cristales se recogieron y después se secaron para obtener clorhidrato de 4-(1-piperazinil)benzo[b]tiofeno.

Rendimiento: 11,61 g

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm;

3,25-3,40 (8H, s a), 6,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,0, 7,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,5 Hz), 9,35 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 9

• Síntesis de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona

Después de calentar 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (10 g) y DMF (50 ml) a aproximadamente 30°C, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (carbonato potásico: 8,6 g, agua: 10 ml). Después de agitar la mezcla a 30 hasta 40°C durante aproximadamente 15 minutos, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (14,3 ml) y se agitó a aproximadamente 40°C durante 5 horas. Se añadió gota a gota agua (100 ml) durante un periodo de 30 minutos o más mientras la temperatura se mantenía a 30°C o más. Después de agitar la mezcla a aproximadamente 30°C durante 30 minutos, se continuó la agitación a 10°C o menos durante 1 hora, después de los cual los cristales precipitados se recogieron por filtración. Después de añadir metanol (100 ml) a los cristales precipitados, la mezcla se agitó a reflujo para asegurar la disolución. Esta solución se enfrió y se agitó a 30 hasta 40°C durante 30 minutos y después a 5°C o menos durante aproximadamente 1 hora, después de los cual los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se secaron a 60°C para obtener 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona como un polvo blanco.

Rendimiento: 12,3 g

60 ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δppm;

1,95-2,05 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 9,5 Hz), 12,45 (1H, s a).

Ejemplo 4

• Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Después de agitar clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina (10,6 g), carbonato potásico (5,8 g) y DMF (50 ml) a 30 hasta 40°C durante aproximadamente 30 minutos, se añadieron 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (10,0 g) y yoduro potásico (6,9 g). La mezcla se agitó a 90 hasta 100°C durante 2 horas. Mientras la temperatura de la mezcla se mantenía a 60°C o más, se añadió gota a gota agua (150 ml) durante un periodo de 10 minutos o más. Después de enfriar la mezcla a 10°C o menos, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua y después con etanol.

Después de añadir etanol (325 ml) y ácido acético (25 ml) a los cristales precipitados, la mezcla se agitó a reflujo durante disolución. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,6 ml) a aproximadamente 70°C y la mezcla se enfrió. Después de confirmar la precipitación de cristales, la mezcla se calentó de nuevo y se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a 10°C o menos, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con etanol.

Después de añadir etanol (191 ml) y agua (127 ml) a los cristales precipitados, la mezcla se agitó a reflujo durante disolución. Después de añadir carbono activado (0,89 g), la mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos y después se filtró en caliente. Después de retirar el carbono activado, la mezcla se calentó de nuevo para disolución. Después de añadir solución acuosa de hidróxido sódico al 25% (5,8 ml) a aproximadamente 70°C, la mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos, después de lo cual se añadió agua (64 ml) a aproximadamente 70°C. Después de agitar la mezcla a 40°C durante 30 minutos, los cristales precipitados se recogieron por filtración a 40°C o menos, después se lavaron con agua y se secaron para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona como cristales blancos.

Rendimiento: 14,30 g

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ ppm;

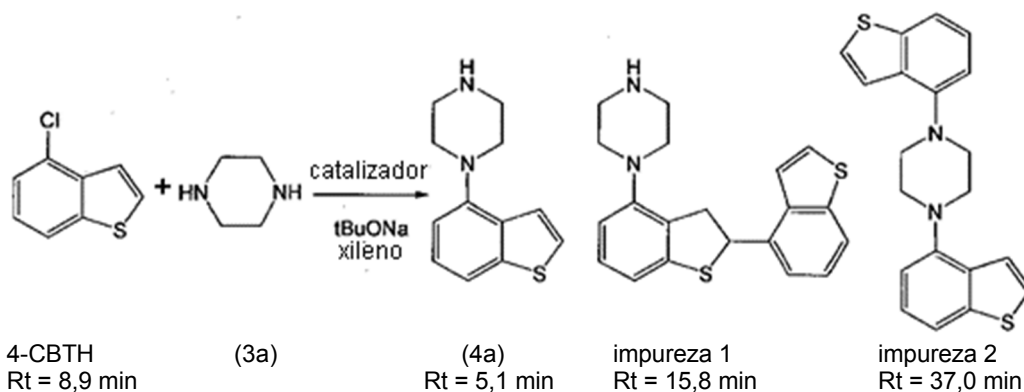
1,6-1,75 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,55-2,70 (4H, m), 3,00-3,15 (4H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8 Hz, 8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,5 Hz), 11,58 (1H, s a).

Ejemplo 5

Se investigó un compuesto de paladio y un compuesto de fosfina terciaria, o un complejo de paladio-carbeno, usado en la segunda etapa (etapa A).

Ejemplo 5a

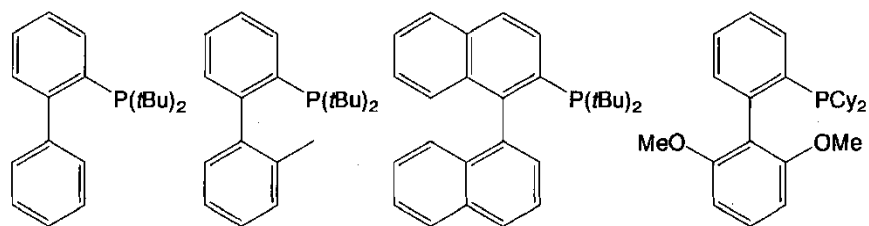
Se colocaron 4-clorobenzo[b]tiofeno (500 mg) y xileno (5 ml) en un vaso de reacción. Posteriormente, se añadió piperazina (766 mg) al mismo y el vaso de reacción se purgó con gas argón. Posteriormente, se colocaron terc-butóxido sódico (855 mg), acetato de paladio (II) (6,6 mg, 1,0% en moles) y 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-bifenilo (17,6 mg, 2,0% en moles) en el vaso de reacción. El vaso de reacción se evacuó y después se purgó con argón. Posteriormente, la reacción se dejó continuar a reflujo durante 3 horas. Después de la reacción, se muestreó una parte de la suspensión y se analizaron los materiales sin reaccionar y el producto de reacción contenidos en la suspensión de reacción usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (columna; XBridge C8 (4,6 mm D.I. x 15 cm), eluato; 10 mmol/l de solución acuosa de dodecil sulfato sódico (SDS): acetonitrilo: ácido acético = 50:50:1, 290 nm, caudal: 1,0 ml/min, temperatura: 30°C). La Tabla 1 a continuación muestra los resultados.



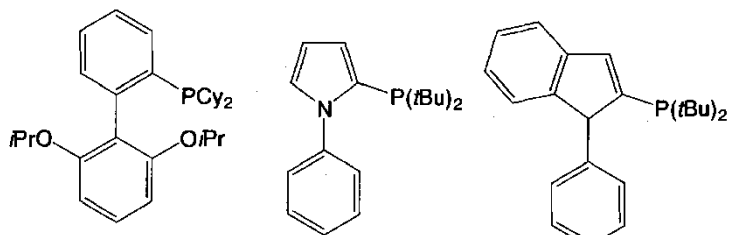
Rt es el tiempo de retención en las condiciones mencionadas anteriormente en HPLC, tBu es terc-butilo y 4-CBTH significa 4-clorobenzo[b]tiofeno.

Ejemplos 5b a 5g

El producto de reacción contenido en la suspensión de reacción se analizó del mismo modo que en el Ejemplo 5a, excepto que se usaron los compuestos de fosfina terciaria (los anteriores L2, L5, L10, L12, L16 y L17) (2,0% en moles) en lugar de 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-bifenilo (L1). La Tabla 1 a continuación muestra los resultados.



5 **L1** **L2** **L5** **L10**



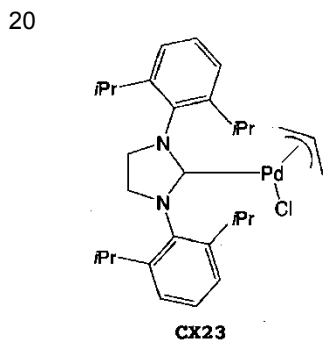
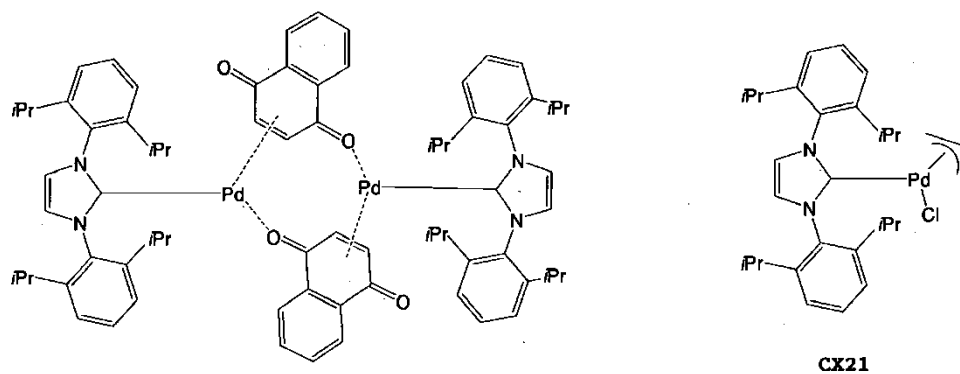
L12 **L16** **L17**

En las fórmulas anteriores, Me es metilo, tBu es terc-butilo, iPr es isopropilo y Cy es ciclohexilo.

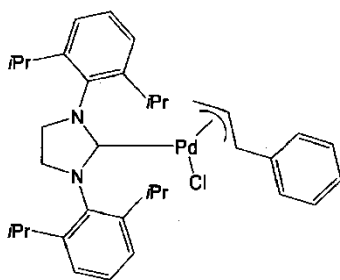
10 Ejemplo 6

Ejemplos 6a a 6d

15 El producto de reacción contenido en la suspensión de reacción se analizó del mismo modo que en el Ejemplo 5a, excepto que se usaron complejos de paladio-carbeno (los anteriores CX11, CX21, CX23 y CX32) (1,0% en moles) en lugar de acetato de paladio (II) y L1. La Tabla 1 a continuación muestra los resultados.



CX23



CX32

iPr es como se ha definido anteriormente.

25 Ejemplo 7

5 El producto de reacción contenido en la suspensión de reacción se analizó del mismo modo que en el Ejemplo 5a, excepto que se cambió la cantidad de acetato de paladio (II) usada en el Ejemplo 5a al 0,08% en moles, y se usó tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfonio (0,12% en moles) en lugar de 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-bifenilo. La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1

Ejemplo	Fosfina terciaria o complejo de carbeno	% de área de HPLC			
		(4a)	4-CBTH	Impureza 1	Impureza 2
5a	L1	68,55	N.D.	0,14	9,99
5b	L2	65,08	16,19	0,07	2,22
5c	L5	64,72	15,10	0,13	2,14
5d	L10	88,29	N.D.	0,98	2,04
5e	L12	80,03	N.D.	0,41	4,20
5f	L16	82,57	0,01	0,06	7,20
5g	L17	74,64	0,02	0,01	14,26
6a	CX11	83,74	0,03	0,44	6,58
6b	CX21	92,33	0,02	0,63	1,85
6c	CX23	96,08	N.D.	0,28	0,13
6d	CX32	87,56	0,02	0,45	5,51
7	TTBuP-K	81,42	0,13	0,30	1,83

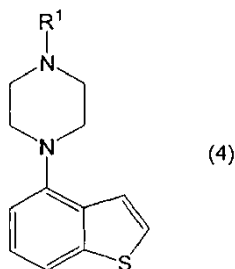
10 En la Tabla 1, cada valor de rendimiento numérico se calculó a partir del área en el área de pico en HPLC. TTBuP-K es tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfonio y 4-CBTH es como se ha definido anteriormente.

Aplicabilidad industrial

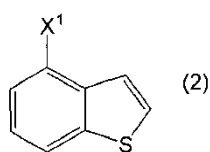
15 La presente invención proporciona un método industrialmente ventajoso para producir un compuesto de benzo[b]tiofeno que es útil como intermedio en la síntesis de diversos agentes farmacéuticos tales como fármacos antipsicóticos, pesticidas, etc. En particular, este método puede realizarse ventajosamente en el campo de fabricación farmacéutica.

REIVINDICACIONES

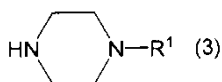
1. Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (4):



en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, o una sal del mismo haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (2):



en la que X¹ es un grupo saliente, con un compuesto representado por la Fórmula (3):



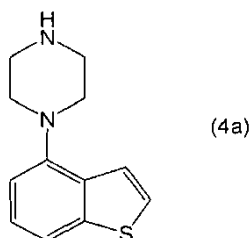
en la que R¹ es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo; comprendiendo el método:

etapa A: hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (2) con el compuesto representado por la Fórmula (3) o una sal del mismo en presencia de (a) un compuesto de paladio y una fosfina terciaria o (b) un complejo de paladio-carbeno, en un disolvente inerte o sin un disolvente;

en el que la fosfina terciaria es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en tri-terc-butilfosfina, 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-2'-metil-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, N-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)pirrol, y 1-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)-1H-indeno, y

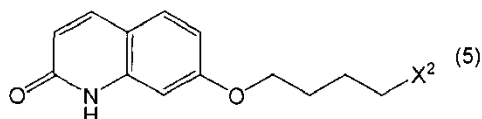
el complejo de paladio-carbeno es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en (1,4-naftoquinona)-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (I), alilcloro-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]paladio (II) y (3-fenilalilcloro)-[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]paladio (II).

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo protector, que comprende adicionalmente obtener un compuesto representado por la Fórmula (4a)



o una sal del mismo retirando el grupo protector del compuesto representado por la Fórmula (4);

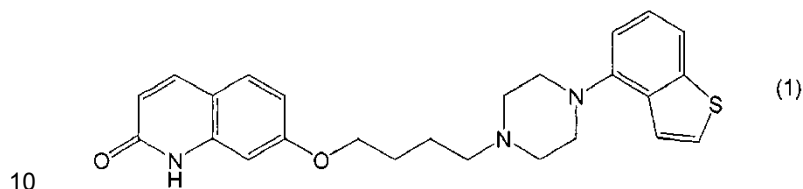
etapa B: hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (4a) o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula (5)



en la que X^2 es un grupo saliente o una sal del mismo en presencia de un compuesto básico, en un disolvente inerte o sin un disolvente;

5 etapa C: mezclar un ácido acético y un alcohol con el producto de reacción obtenido en la etapa B; y

etapa D: añadir un ácido clorhídrico a la mezcla obtenida en la etapa C para obtener un clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1):



3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende adicionalmente:

15 etapa E: hacer reaccionar el clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa D en presencia de un compuesto básico para obtener el compuesto representado por la Fórmula (1).

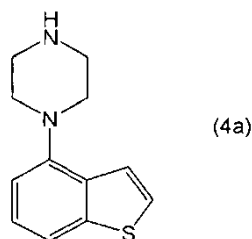
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende adicionalmente:

etapa F: convertir el compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa E en una forma salina.

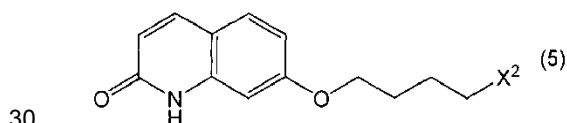
20 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el alcohol es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y alcohol isopropílico.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, que comprende adicionalmente

25 etapa B: hacer reaccionar el compuesto obtenido representado por la Fórmula (4a)



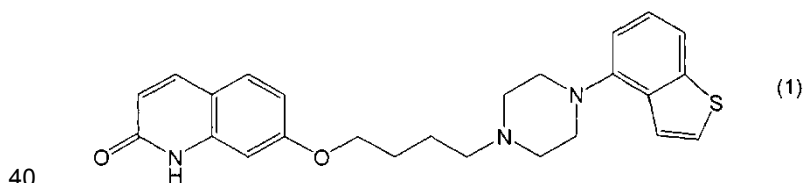
o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula (5)



en la que X^2 es un grupo saliente o una sal del mismo en presencia de un compuesto básico, en un disolvente inerte o sin un disolvente;

35 etapa C: mezclar un ácido acético y un alcohol con el producto de reacción obtenido en la etapa B; y

etapa D: añadir un ácido clorhídrico a la mezcla obtenida en la etapa C para obtener un clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1):



7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende adicionalmente:

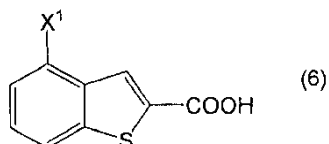
etapa E: hacer reaccionar el clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa D en

presencia de un compuesto básico para obtener el compuesto representado por la Fórmula (1).

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente:
etapa F: convertir el compuesto representado por la Fórmula (1) obtenido en la etapa E en una forma salina.

5 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el alcohol es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y alcohol isopropílico.

10 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende adicionalmente la etapa de obtener el compuesto representado por la Fórmula (2) por descarboxilación de un compuesto representado por la Fórmula (6):



15 en la que X¹ es como se ha definido anteriormente o una sal del mismo en presencia de un compuesto básico de alto punto de ebullición, en un disolvente de alto punto de ebullición o sin un disolvente.