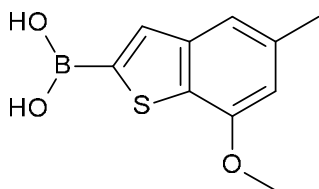


PROCESO PARA PREPARAR EL BENZOTIOFEN-2-IL BORONATO

Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a un proceso novedoso y eficaz para preparar benzotiofen-2-il boronato de la fórmula (VI)

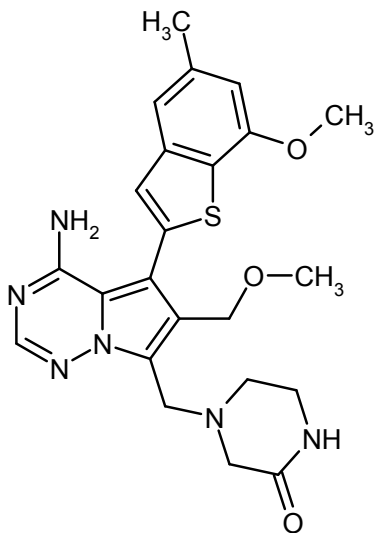


(VI)

que sirve como intermediario para la producción de medicamentos y para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos proliferativos, como cáncer y enfermedades tumorales.

Antecedentes de la invención

Más particularmente, los benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI) son adecuados para la preparación de compuestos de la fórmula (I)



(I)

4-{{[4-Amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrol[2,1-f]-[1,2,4]-triazin-7-il]metil}piperazin-2-ona

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, que sirve para la producción de medicamentos y para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos proliferativos, como cáncer y enfermedades tumorales.

4-{[4-Amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]-triazin-7-il]metil}piperazin-2-ona recibió la denominación común internacional (DCI) ROGARATINIB.

Rogartinib posee valiosas propiedades farmacológicas y se puede usar para la prevención y tratamiento de trastornos en humanos y otros mamíferos.

Rogartinib es un inhibidor potente de la actividad o expresión del receptor tirosina quinasa, particularmente de las FGFR quinasas y, más notablemente de las FGFR-1 y FGFR-3 quinasas. En ciertas realizaciones, los trastornos relacionados con la actividad de las FGFR quinasas son trastornos proliferativos, en particular cáncer y enfermedades tumorales.

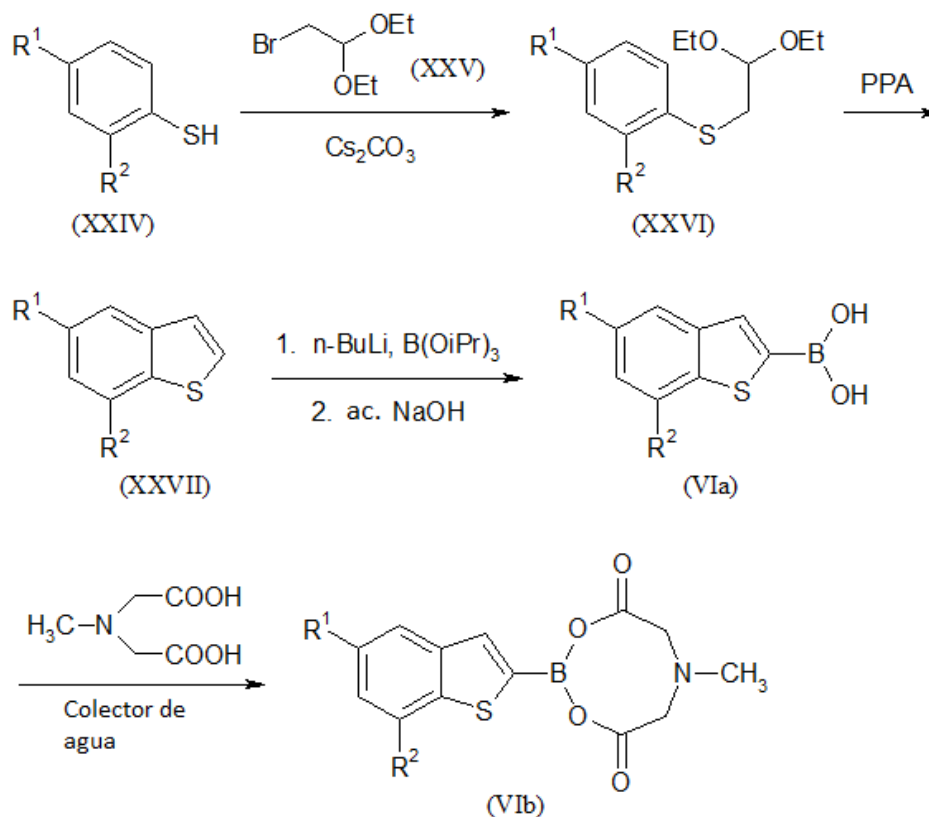
El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo y representó 7,6 millones de muertes (alrededor del 13% del total de muertes) en 2008. Se prevé que las muertes por cáncer sigan aumentando en todo el mundo a más de 11 millones en 2030 (fuente de la OMS, hoja informativa n. ° 297, febrero de 2011).

Un proceso para la preparación de Rogartinib así como también para la síntesis del intermediario clave, los benzotiofen 2-il boronatos, se divulgan en el documento WO 2013/087578.

Los benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI) se pueden preparar de manera conveniente a partir de los derivados de tiofenol sustituidos de

la fórmula (XXIV) (véase el Esquema 1 a continuación). La alquilación con bromo-acetal (XXV) y la posterior ciclación mediada por ácido polifosfórico provee los intermediarios de benzotiofeno de la fórmula (XXVII) que luego son metalados en la posición 2 y se hacen reaccionar con borato de trialquilo. El tratamiento alcalino proporciona los ácidos (benzotiofen-2-il)borónicos libres de la fórmula (VIa) que se pueden transformar, si se desea, en boronatos cíclicos, *por ejemplo*, los denominados boronatos MIDA de la fórmula (VIb) mediante procedimientos estándar conocidos en la técnica [véase, por ejemplo, D. M. Knapp *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (20), 6961-6963 (2009)].

Esquema 1:



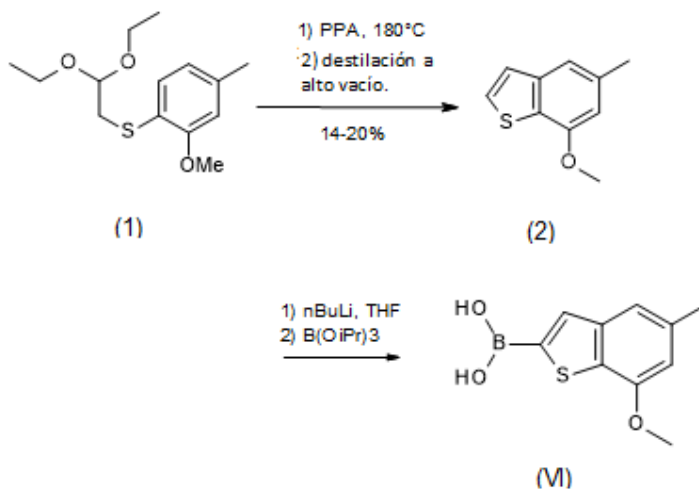
[véanse P. A. Plé y L. J. Marnett, *J. Heterocyclic Chem.* 25 (4), 1271-1272 (1988); A. Venturelli *et al.*, *J. Med. Chem.* 50 (23), 5644-5654 (2007)].

Los compuestos de la fórmula (XXIV) se hallan disponibles en el comercio, se conocen a partir de la bibliografía, o se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante la adaptación de métodos estándar descritos en la bibliografía. Los procedimientos detallados y las referencias de la bibliografía para preparar los materiales de partida se pueden hallar en la Parte Experimental, en la sección para preparar los materiales de partida e intermediarios del documento WO 2013/087578.

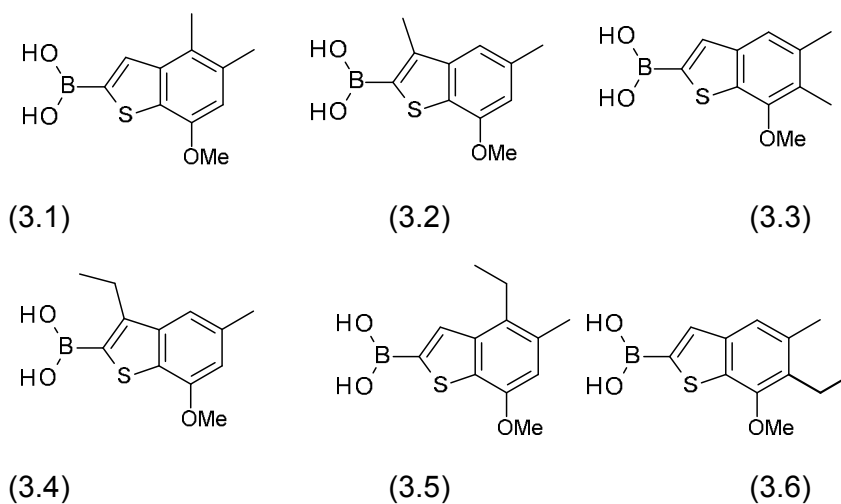
- La síntesis de acuerdo con el esquema precedente presenta la desventaja general que el cierre del anillo que conduce a los compuestos de la fórmula (XXVII) necesita condiciones rigurosas, como temperaturas de reacción inusualmente altas y reactivos desfavorables, como ácido polifosfórico similar al jarabe que puede formar sistemas bifásicos con la mezcla de reacción. Estas condiciones necesitan precauciones de seguridad considerables y esfuerzos de ingeniería importantes en la conversión a escala industrial y, por ende, generan costos de producción elevados.

- La síntesis de acuerdo con el esquema precedente presenta la desventaja de formar impurezas de gran similitud estructural debido a las condiciones de reacciones drásticas mencionadas, que se pueden purgar solamente mediante grandes esfuerzos de purificación en los compuestos de la fórmula (XXVII) o en los siguientes pasos de la síntesis. Ello conduce a costos y esfuerzos adicionales así como también a una reducción significativa del rendimiento, especialmente a escala industrial. Estas impurezas incluso no se pueden purgar en la medida en que sea necesario para los productos farmacéuticos de acuerdo con las pautas reglamentarias adecuadas.

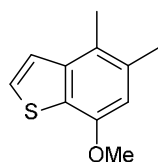
Durante la preparación de los benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI) mediante el cierre de anillo de (1) a (2):



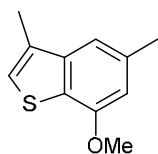
de acuerdo con el proceso indicado en el esquema 1, se observó la formación de impurezas que cumplen con las estructuras de las fórmulas 3.1 a 3.6 de acuerdo con la espectrometría de masas.



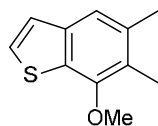
Estas impurezas se podrían deber a impurezas que cumplen con las estructuras de las fórmulas 4.1 a 4.6 en el intermediario (2) de metoxi-metil-benzotiofeno.



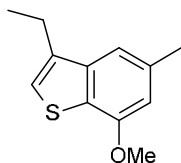
(4.1)



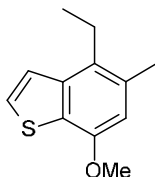
(4.2)



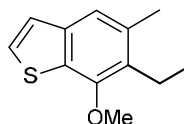
(4.3)



(4.4)



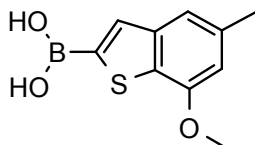
(4.5)



(4.6)

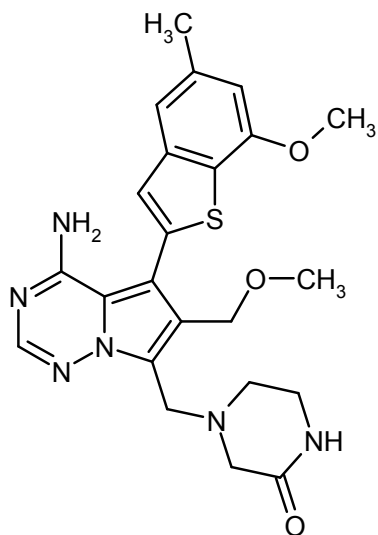
Estas impurezas se forman durante el proceso de cierre de anillo con PPA a temperaturas elevadas y se purgaron mediante destilación fraccionada en alto vacío de (2), que reduce el rendimiento a 14-20% a escala industrial, pero no conduce aún a niveles de impurezas que cumplan con los requisitos para los IFA en la fase final del desarrollo clínico.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso eficaz con alto rendimiento para la preparación de benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI)



(VI)

como componente clave para un proceso eficaz con alto rendimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

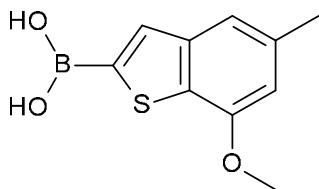


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de la fórmula (VI):

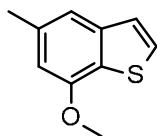


(VI)

que comprende los siguientes pasos:

paso 5:

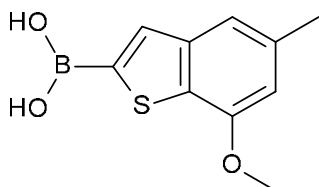
en donde un compuesto de la fórmula (XII):



(VII)

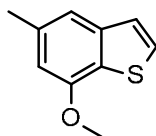
se deja reaccionar, mediante la disolución de un compuesto de la fórmula

(VII) en un solvente inerte como THF, y la adición de una base orgánica de metal como una solución de n-butil litio y un borato de trialquilo como borato de triisopropilo, opcionalmente en un solvente, como THF, proporcionando así un compuesto de la fórmula (VI):



(VI);

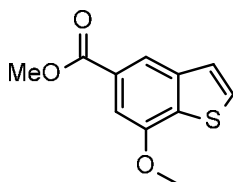
dicho compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

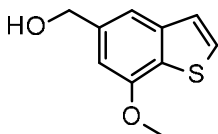
se prepara mediante el siguiente paso 4:

en donde un compuesto de la fórmula (X):



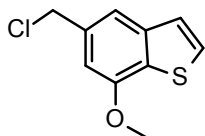
(X),

se deja reaccionar, opcionalmente en presencia de un solvente inerte, como por ejemplo THF, con uno o más agentes reductores, como por ejemplo, una solución de sodio-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminio-dihidruro, proporcionando así un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

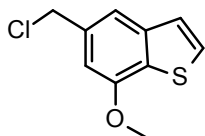
y se deja reaccionar el compuesto de la fórmula (IX) con HCl acuoso en presencia de un solvente como tolueno, proporcionando así un compuesto de la fórmula (VIII):



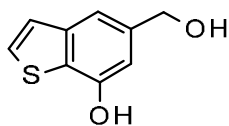
(VIII);

y se deja reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con uno o más agentes reductores, como por ejemplo, una solución de sodio-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminio-dihidruro, proporcionando así un compuesto de la fórmula (VII).

La presente invención se refiere también a un compuesto seleccionado de:

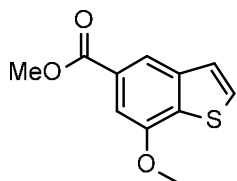


(VIII);



(XVI);

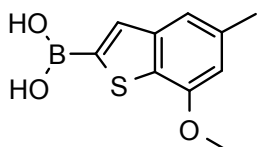
y



(X).

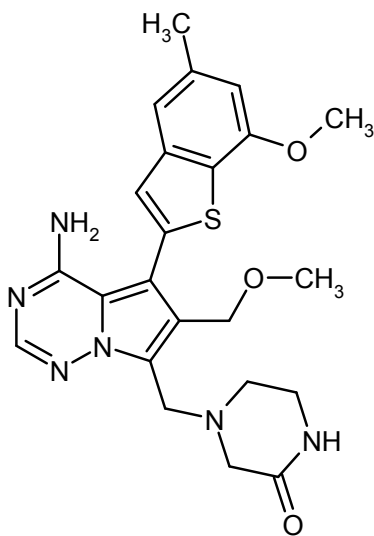
Descripción detallada de la invención

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso eficaz con alto rendimiento para la preparación de benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI)



(VI)

como componente clave para un proceso eficaz con alto rendimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

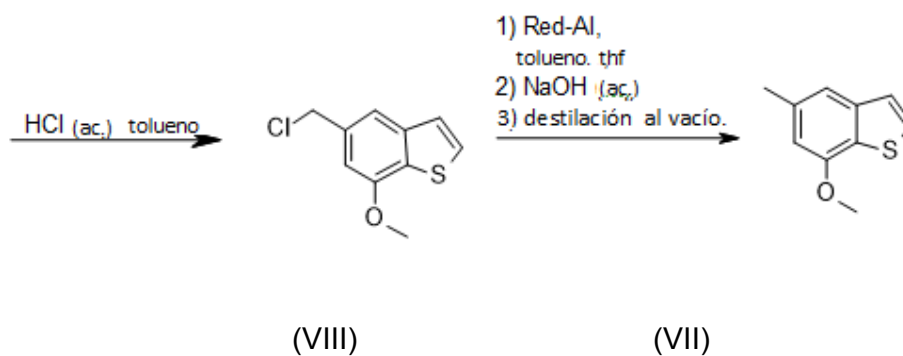
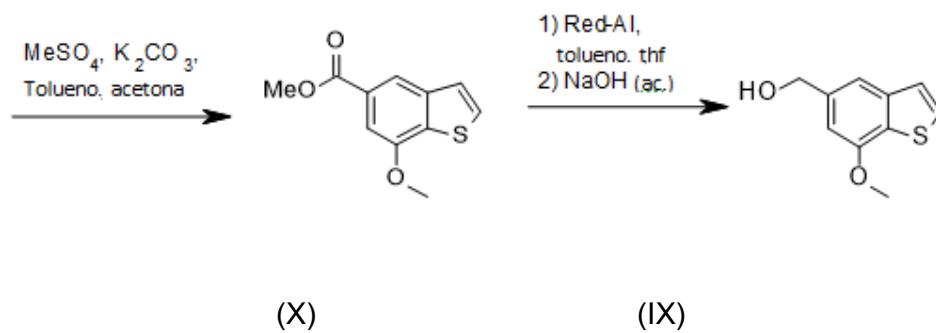
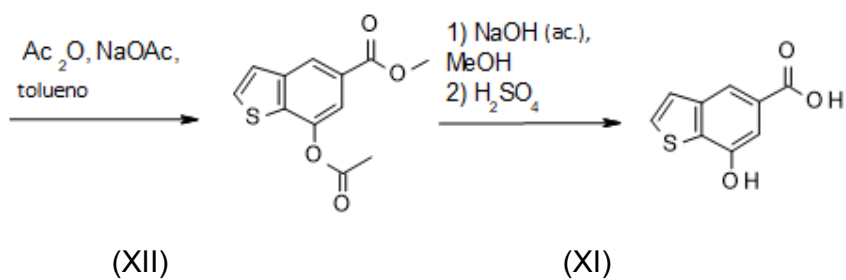
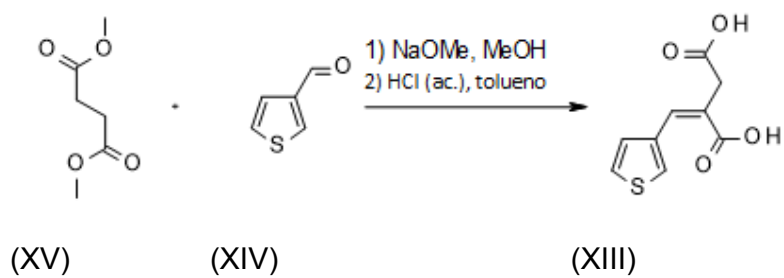


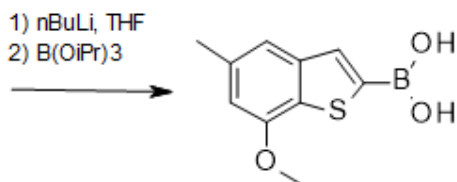
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

Este objetivo se logra de acuerdo con la presente invención de la siguiente manera. El Esquema 2 a continuación ilustra los pasos de reacción individuales a modo de ejemplo.

Esquema 2:





(VI)

Un aspecto de la presente invención se refiere a la preparación de benzotiofen-2-il boronato de la fórmula (VI) libre de impurezas (3.1 a 3.6) mostradas precedentemente mediante el uso de la vía sintética de acuerdo con el Esquema 2 que evita el cierre de anillo del sistema de anillo de tiofeno mediante el uso de condiciones de alta temperatura del tipo Friedel-Crafts y el uso de ácido polifosfórico. En cambio, el derivado de benzotiofeno con la fórmula (X) se forma mediante condiciones de deshidratación y se convierte luego en los benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI) mediante el derivado de benzotiofeno (VII). Estas condiciones moderadas conducen a una alta conversión y las impurezas de este proceso se pueden purgar bien durante la destilación al vacío de (VII). A pesar del aumento en el número de pasos sintéticos, el rendimiento general mejora significativamente y se puede usar el equipo de planta piloto estándar, que conduce a una reducción significativa del costo de producción.

El cierre de anillo divulgado en los pasos 1 y 2 a continuación ya se conoce en forma modificada a partir del documento EP 2338887 A1. Ejemplos de referencia 12 y 13, así como también otra versión modificada de JACS Vol. 129, n. ° 45, 2007 Boger et al.

Las siguientes desventajas se relacionan con estos procesos a escala de laboratorio que conducen a 7-acetoxi-3-metilbenzo[b]tiofen-5-carboxilato de etilo de acuerdo con Boger, et al. Se observan bajos rendimientos en general, probablemente debido a la descomposición del

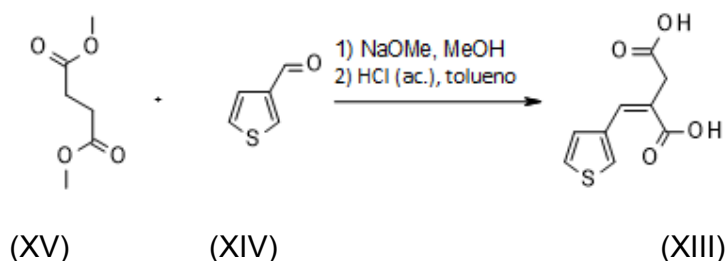
tiofen-aldehído en condiciones de reacción básicas durante la reacción de condensación. Por lo tanto, se aplicaron grandes cantidades de reactivos de succinato (por ejemplo, 6 equivalentes). En la reacción de cierre de anillo en condiciones de deshidratación, se aplicó un gran exceso de anhídrido de ácido acético con el uso de anhídrido de ácido acético como solvente a elevadas temperaturas de reacción de hasta 140°C. Como resultado, el producto 7-acetoxi-3-metilbenzo[b]tiofen-5-carboxilato de etilo se pudo aislar solamente con un rendimiento del 40% luego de una purificación mediante cromatografía. Además, una reacción en el anhídrido de ácido acético en reflujo necesitaría considerables consideraciones de seguridad e ingeniería durante el aumento en escala.

Inesperadamente, pudimos lograr una elevada conversión en la reacción de condensación al intermediario (XIII) al cambiar el orden de adición a través del agregado del tiofen-3-aldehído a una mezcla de éster succínico y metanolato de sodio. En estas condiciones, se debe aplicar solamente un leve exceso de succinato (2,5 equivalentes). Los reactivos en exceso y los componentes secundarios se pueden purgar al principio de este paso mediante la cristalización de este intermediario, por ejemplo, a partir de tolueno, evitando así la purificación cromatográfica en un paso posterior.

Asimismo, el cierre de anillo en condiciones de deshidratación se pudo completar con un leve exceso de anhídrido de ácido acético diluido con tolueno como solvente inerte a temperaturas moderadas de solamente 75°C dentro de 7 horas. Estas condiciones facilitan la reducción de reacciones colaterales y un tratamiento seguro de la masa de reacción a escala industrial. Si el éster benzotiofencarboxílico (XII) intermediario bruto se somete luego a una saponificación con NaOH acuoso en MeOH, seguido de la neutralización con un ácido, el ácido benzotiofencarboxílico se puede aislar con alto rendimiento y pureza como un sólido.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI).

Paso 1:



De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, la reacción de (XV) y (XIV) a (XIII) mostrada precedentemente se lleva a cabo mediante la condensación de (XV) con (XIV). Esto se realiza mediante la adición de una solución de un alcoholato alcalino, como metanolato de sodio, en un alcohol, preferentemente metanol a una solución de succinato de dimetilo a 25-40°C. Se pueden usar otros ésteres de succinato en lugar de (XV), dado que los ésteres se escinden durante los siguientes pasos.

La mezcla se calienta hasta alcanzar el reflujo y se agrega una solución de tiofen-3-aldehído. Una vez completada la conversión, se hidroliza la mezcla mediante la adición de agua y se extrae el producto con tolueno (u otro solvente no miscible en agua). Luego de la eliminación del solvente, se purifica el producto bruto (XIII) mediante cristalización y/o resuspensión a partir de tolueno (u otro solvente adecuado).

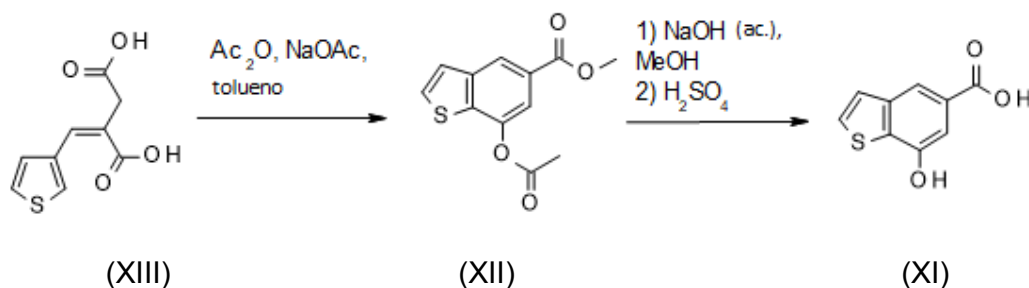
- Este proceso presenta la ventaja de alcanzar una alta conversión relacionada con el aldehído mediante la adición lenta del tiofen-3-aldehído a la mezcla de reacción.

- Este proceso presenta la ventaja de aplicar un exceso reducido de succinato de dimetilo para la conversión completa.

- Este proceso presenta la ventaja de proporcionar un intermediario

(XIII) sólido y muy puro luego de la purificación mediante cristalización y/o resuspensión, lo cual contribuye a evitar la purificación en pasos posteriores, por ejemplo, por cromatografía preparativa.

Paso 2:



De acuerdo con el primer aspecto de la invención, la reacción de (XIII) al intermediario de ácido carboxílico (XI) mediante (XII) como se muestra en el Paso 2 se lleva a cabo mediante el cierre de anillo al derivado de benzotiofeno (XII) en condiciones de deshidratación e hidrólisis de los restos de éster, que proporciona el ácido 7-hidroxi-1-benzotiofen-5-carboxílico (XI). Ello se realiza mediante el calentamiento (XIII) con anhídrido de ácido acético y acetato de sodio en tolueno a 70-75°C durante 7 horas (otros agentes de deshidratación: por ejemplo, anhídridos de ácido (anhídrido de ácido trifluoracético), formiato de metilo y cloro; otras bases además de acetato de sodio (acetato de potasio; T y t pueden variar para todos los pasos del proceso). La mezcla se hidroliza mediante la adición de agua a 25-30°C. La fase orgánica se separa, se lava con agua, nuevamente, y el solvente se elimina parcialmente mediante destilación a presión reducida. La solución restante de (XII) en tolueno se diluye con MeOH y agua y se agrega lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (otras bases, principalmente inorgánicas) a temperaturas inferiores a 45°C y, finalmente, se calienta hasta 50-55°C durante 5 horas. Se separa la fase acuosa y se diluye adicionalmente con agua y el producto precipita mediante la adición de un ácido prótico fuerte como HCl, HNO_3 , ácidos sulfónicos, CH_3COOH y H_2SO_4 , preferentemente H_2SO_4 a 10-15°C hasta

obtener un pH de 2-3. La suspensión se calienta hasta 40-45°C y se enfría hasta 25-30°C dentro de 2 horas para mejorar el comportamiento de filtración del producto, y se aísla mediante filtración.

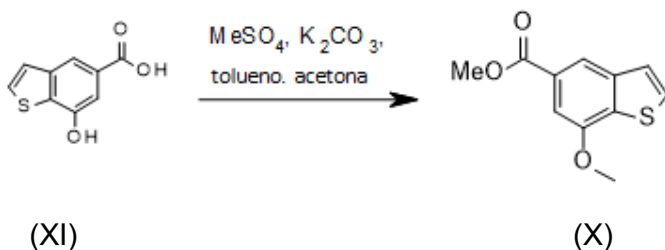
- Este proceso presenta la ventaja de una mayor seguridad de proceso para la escala industrial al no utilizar un gran exceso de anhídrido de ácido acético como solvente, sino que utiliza un exceso limitado mediante la dilución en tolueno. El tratamiento seguro se logra mediante la liberación controlada de energía durante la hidrolización de anhídrido de ácido acético en condiciones diluidas.

- Este proceso presenta la ventaja de proporcionar cantidades reducidas de productos secundarios mediante el uso solamente de temperaturas de reacción moderadas durante el paso de cierre de anillo hacia (XII).

- Este proceso presenta la ventaja de tiempos de filtración aceptables a escala industrial durante el aislamiento de (XI) al mejorar las propiedades del estado sólido durante el tratamiento de temperatura antes del aislamiento.

- Este proceso presenta la ventaja de proporcionar un producto sólido de buena cristalización del intermediario (XI) con una pureza muy elevada y con muy buen rendimiento, por lo que se evitan los pasos de purificación adicionales en el intermediario (XII) o en los pasos posteriores de la síntesis.

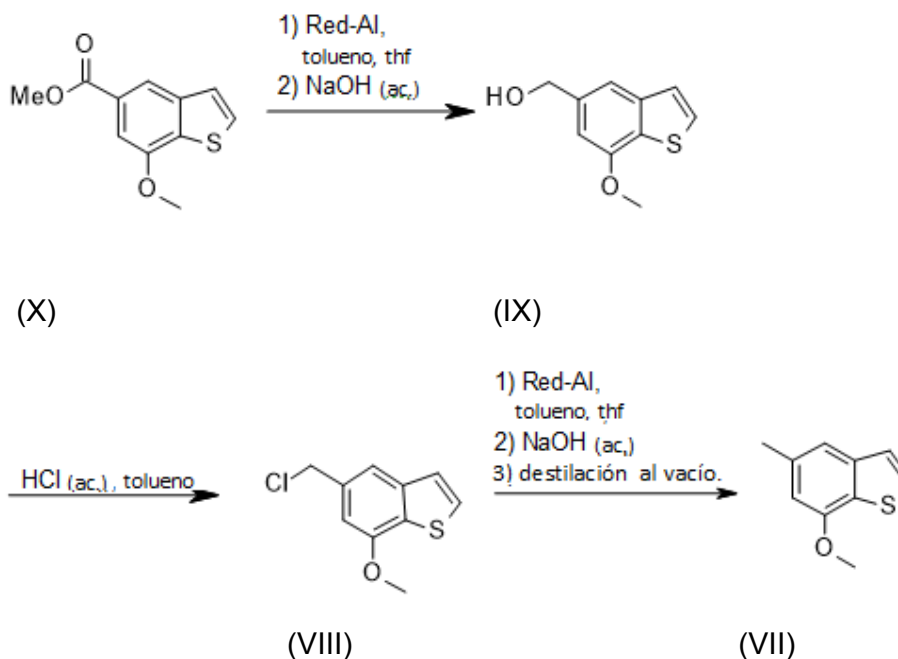
Paso 3:



De acuerdo con el primer aspecto de la invención, la reacción de (XI)

a 7-metoxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de metilo (X), como se muestra en el esquema, se realiza mediante la metilación de la fracción éster y fenol. Ello se realiza mediante la disolución de (XI) en una mezcla de acetona y tolueno (otros solventes). Luego de la adición de un carbonato de potasio (otras bases inorgánicas, aminas), la suspensión se calienta hasta 50-60°C y se agrega lentamente dimetilsulfato (otros agentes de metilación: yoduro de metilo). Luego de la conversión completa, el solvente se destila parcialmente a 85°C y se agrega agua. Se separan las fases y se extrae adicionalmente la fase acuosa con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y se elimina el solvente a presión reducida a 60°C. El producto bruto se somete al siguiente paso.

Paso 4:



De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, la reacción de (X) a 7-metoxi-5-metil-1-benzotiofeno (VII) se realiza mediante la reducción de la fracción éster al grupo metilo, lo cual proporciona (VII). Ello se logra preferentemente mediante una reducción gradual a través de la reducción de la fracción éster de (X) al alcohol (IX), seguido por cloración

de la fracción alcohol a (VIII), seguido por la reducción a (VII) como se muestra en el Paso 4. Ello se realiza mediante la disolución el producto bruto (X) en un solvente inerte como, por ejemplo, éteres, por ejemplo dioxano Me-THF, CPME, y MTBE, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xilol ciclohexano; preferentemente se usa THF y la adición de una solución de sodio-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminio-dihidruro (Red-Al®) en tolueno a 25-30°C. Otros agentes reductores adecuados incluyen hidrógeno (con un catalizador adecuado), LAH, boranos y silanos.

La mezcla se hidroliza mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (otras bases acuosas), se extrae el producto con tolueno (otros solventes no miscibles en agua o se precipita/cristaliza mediante la adición de un antisolvente) y se aísla mediante la eliminación del solvente a presión reducida a 60°C.

El producto bruto (IX) se disuelve en tolueno y a 50-55°C se agrega lentamente HCl acuoso. Se pueden usar otros agentes clorados como SOCl_2 . Una vez completada la conversión, la mezcla se hidroliza con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca con un tratamiento con salmuera, Na_2SO_4 y secado azeotrópico mediante la eliminación del solvente a presión reducida a 60°C.

También, es posible usar otros grupos salientes como un cloro alternativo en la estructura (VIII), como por ejemplo Br, I, F, RSO_3 .

El producto bruto (VIII) se disuelve en un solvente inerte como éteres, por ejemplo, dioxano Me-THF, CPME, y MTBE, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xilol ciclohexano; preferentemente se usa THF y se agrega un agente reductor como una solución de sodio-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminio-dihidruro (Red-Al®) en

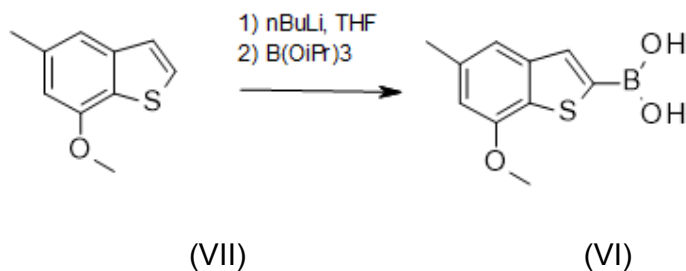
tolueno a 25-30°C. Otros agentes reductores adecuados incluyen hidrógeno (con un catalizador adecuado), LAH, boranos y silanos.

La mezcla se hidroliza mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (otras bases acuosas), el producto se extrae con tolueno (otros solventes no miscibles en agua o se precipita/cristaliza con la adición de un antisolvente) y se aísla mediante la eliminación del solvente a presión reducida a 60°C. (VIII) se purifica mediante destilación a vacío a 125-160°C.

- Este proceso posee la ventaja de proporcionar 7-metoxi-5-metil-1-benzotiofeno (VII) con alto rendimiento y elevada pureza sin impurezas de acuerdo con el Esquema 1, que son importantes con respecto a la calidad del ingrediente farmacéutico final (I) para aplicaciones clínicas y que no se pueden purgar fácilmente en uno de los siguientes pasos de proceso hacia (I).

- Este proceso presenta la ventaja de proporcionar 7-metoxi-5-metil-1-benzotiofeno (VII), con el uso de un equipo estándar de múltiples fines y reactivos seguros a escala industrial. Se evita el uso de condiciones de reacción drásticas tales como temperaturas elevadas >160°C y reactivos desfavorables como el ácido polifosfórico similar al jarabe, que no se disuelve completamente en la mezcla de reacción. Por ende, se evitan las consideraciones de seguridad e ingeniería a escala industrial que son muy costosas.

Paso 5:

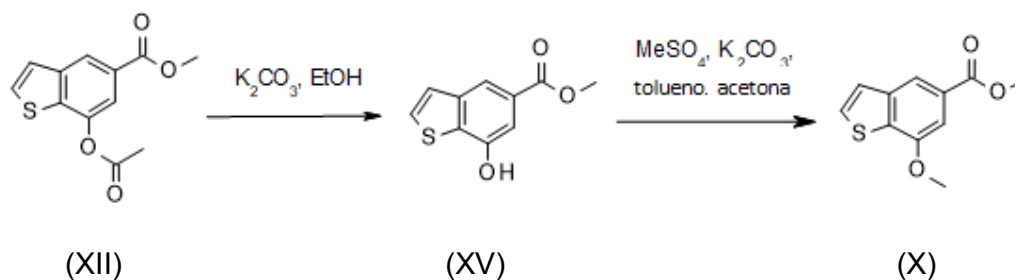


De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, la

reacción de (VII) a benzotiofen-2-il boronatos de la fórmula (VI) se realiza mediante borilación. (VII) se disuelve en un solvente inerte como THF y se somete a metalación mediante la adición a una base orgánica de metal como una solución de *n*-butil litio en THF/hexano a -73 hasta -80°C. Luego de agitar la masa de reacción durante 30 minutos, se agrega lentamente borato de triisopropilo a -73 hasta -80°C. Luego de un tiempo de reacción de 30 minutos, la mezcla se hidroliza con una solución acuosa de hidróxido de potasio a <10°C y se separan las fases a 20-30°C. Se lava la fase acuosa con tolueno y el producto precipita mediante la adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico a 0-5°C (otros ácidos). (VI) se aísla mediante filtración y se lava con agua. El producto se resuspende con un solvente como, ciclohexano a 40-45°C, se aísla y seca a 40-45°C a presión reducida.

- Este proceso posee la ventaja de proporcionar ácido (7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)borónico (VI) con un alto rendimiento y elevada pureza sin impurezas de acuerdo con el Esquema 1, que son importantes con respecto a la calidad del ingrediente farmacéutico final (I) para aplicaciones clínicas y no se pueden purgar fácilmente en uno de los siguientes pasos de proceso hacia (I).

De acuerdo con una realización alternativa del primer aspecto de la presente invención, se muestra una vía a partir del intermediario (XII) a (X) en el siguiente Esquema 3:



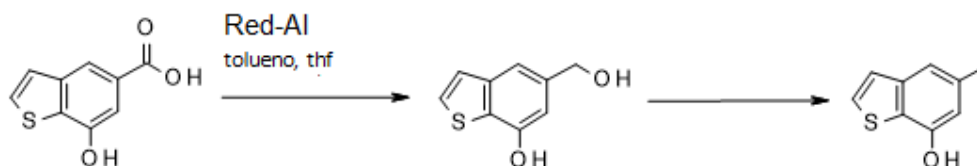
Una realización alternativa de este primer aspecto de la presente

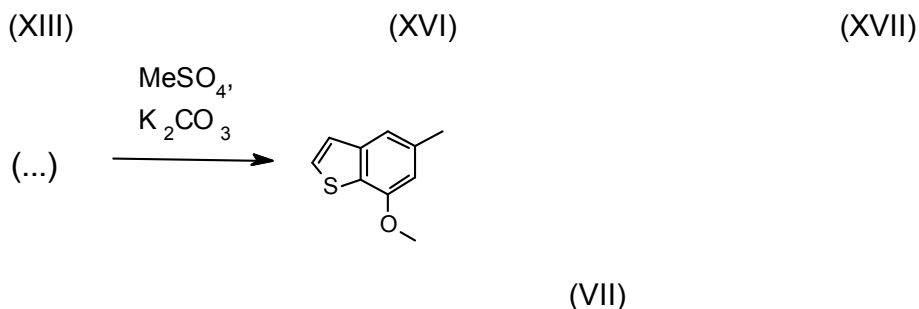
invención es la conversión del intermediario (XII) a (X) por medio del intermediario (XV). Solamente la función acetilo de (XII) se hidroliza selectivamente al intermediario (XV) mediante la aplicación de una base más débil en comparación con el proceso para la preparación del intermediario (XI). Esto se realiza al mezclar (XII) con carbonato de potasio en etanol a temperatura elevada. La masa de reacción se hidroliza mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno y el producto se extrae con *t*-butiléter de metilo. (XV) se obtiene luego de la eliminación del solvente a presión reducida.

La reacción de (XV) a 7-metoxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de metilo (X) se realiza mediante un tratamiento con un agente de metilación con o sin la presencia de una base. Ello se realiza al mezclar (XV) con carbonato de potasio y sulfato de dimetilo en 2-butanona y agitación a temperatura ambiente. Luego de completada la reacción, se agrega una solución acuosa de amoníaco y *t*-butiléter de metilo. La fase orgánica se concentra a presión reducida, lo cual proporciona (X).

- Este proceso alternativo posee la desventaja de evitar un producto sólido de buena cristalización del intermediario (XI).
- Este proceso alternativo posee la ventaja de permitir XV telescópico como solución y la aplicación de una menor cantidad de agente de metilación tóxico a una temperatura moderada.

En una realización alternativa del primer aspecto de la presente invención, la vía a partir del intermediario (XI) a 7-metoxi-5-metil-1-benzotiofeno (VII) se muestra en el siguiente Esquema 4:





En esta vía, (XIII) se reduce primero en un único paso proporcionando (XVII) o en 2 pasos proporcionando el intermediario (XVI) por medio del intermediario (XVI). (XVII) se metila luego a (VII).

A los fines de la presente invención, las sales son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, véase S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1-19). También se incluyen las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos, pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, y ácido benzoico.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de bases habituales, como, por ejemplo y preferentemente, sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de potasio y sodio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio), y sales de amonio

derivadas de amoníaco o aminas orgánicas, como de manera ilustrativa y preferida, etilamina, dietilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitclohexilamina, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, arginina, lisina, y 1,2-etilendiamina.

Los solvatos en el contexto de la invención se designan como aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante la coordinación estequiométrica con moléculas de solventes. Los hidratos son formas específicas de solvatos, en los que la coordinación se produce con agua. Los hidratos son solvatos preferidos en el contexto de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden estar presentes, ya sea por naturaleza de centros asimétricos o por rotación restringida, en forma de isómeros (enantiómeros, diastereómeros). Puede estar presente cualquier isómero en el cual el centro asimétrico esté en la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*).

Todos los isómeros, ya sea separados, puros, parcialmente puros o en mezcla racémica, de los compuestos de la presente invención están comprendidos dentro del alcance de esta invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de tales mezclas isoméricas se puede lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereoméricas se pueden separar en los isómeros individuales mediante procesos cromatográficos o cristalización, y los racematos se pueden separar en los respectivos enantiómeros ya sea mediante procesos cromatográficos en fases quirales o mediante resolución.

Además, todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos

descriptos precedentemente se incluyen de acuerdo con la presente invención.

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende que significa un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente a la de la masa atómica que en general o predominantemente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, cloro, bromo y yodo, como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para la examinación del mecanismo de acción o de la distribución de compuestos activos en el cuerpo. Debido a la capacidad de preparación y detección comparativamente fáciles, en especial los compuestos etiquetados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este fin. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una extensión de la vida media en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida. Por lo tanto, estas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden constituir en algunos casos una realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante procesos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante los métodos descriptos a continuación y los métodos descriptos en los ejemplos de trabajo, mediante

el uso de modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida particulares en los mismos.

A menos que se indique lo contrario, las bases adecuadas para reacciones de acoplamiento, cuando fuere necesario, son particularmente carbonatos alcalinos, como carbonato de sodio, potasio o cesio, fosfatos alcalinos, como fosfato de sodio o potasio, o fluoruros alcalinos, como fluoruro de potasio o cesio. Generalmente, se emplean estas bases como soluciones acuosas. Las reacciones se realizan en solventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Preferentemente, se emplean solventes orgánicos miscibles en agua, como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), pero se pueden usar también otros solventes inertes, como diclorometano o tolueno.

A menos que se indique lo contrario, los agentes de condensación adecuados para los pasos del proceso, cuando fueren necesarios, incluyen, por ejemplo, carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo, α -cloroenaminas como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo como anhídrido propanfosfónico, dietilcianofosfonato, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidin)fosfonio (PyBOP), y compuestos de uronio como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato

de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), si correspondiere, en combinación con otros auxiliares, como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), y/o bases como carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, o bases de aminas orgánicas, como trietilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolino (NMM), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). Se prefiere el uso de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) en combinación con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y, opcionalmente, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

A menos que se indique lo contrario, los solventes inertes aceptables para procesar (cuando fuere necesario) son, por ejemplo, éteres, como dietiléter, terc-butilmetiléter, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros solventes tales como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidinona (NMP). También, es posible usar mezclas de estos solventes. Se prefiere el uso de diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o sus mezclas.

Ejemplos

Abreviaturas y siglas:

Ac	acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
ac.	acuosa (solución)
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo

br.	amplio (señal de ^1H -RMN)
Bu	butilo
cat.	catalítico
conc.	concentrado
d	doblete (señal de ^1H -RMN)
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína
DCI	ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano
Periodinano	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-
Dess-Martin	ona
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
IE	ionización por impacto de electrones (EM)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (EM)
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
CG-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía
	de gases
h	hora(s)
Hal	halógeno
^1H -RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear de
	protones
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
iPr	isopropilo
CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía
	líquida
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)

EM:	espectrometría de masas
m/z	relación de masa respecto de carga (EM)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
de t.	de teoría (rendimiento químico)
Pd/C	paladio sobre carbón
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd(dba) ₂	bis(dibencilidenacetona)paladio
Ph	fenilo
PPA	ácido polifosfórico
q	cuarteto (señal de ¹ H-RMN)
cuant.	cuantitativo (rendimiento)
rac	racémico
R _f	factor de retención de TLC
RP	fase inversa (HPLC)
rt	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (HPLC)
s	singlete (señal de ¹ H-RMN)
sat.	saturada (solución)
t	triplete (señal de ¹ H-RMN)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio
tBu	<i>tert</i> -butilo
<i>tert</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada

CL-EM (método 1): HSST3

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 50 x 1 mm; eluyente A: 1 L de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 L de acetonitrilo + 0,25 ml 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% A $\rightarrow$ 1,2 min 5% A $\rightarrow$ 2,0 min 5% A; velocidad de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

CL-EM (método 2): MHZ-QP-Gold

Instrumento: Sistema Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ m 50 x 1 mm; eluyente A: 1 L de agua + 0,5 ml 50% de ácido fórmico, eluyente B: 1 L de acetonitrilo + 0,5 ml 50% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 97% A $\rightarrow$ 0,5 min 97% A $\rightarrow$ 3,2 min 5% A $\rightarrow$ 4,0 min 5% A horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

CL-EM (método 3): MCW-FT-MS-M1

Instrumento: Sistema Thermo Scientific FT-MS UHPLC+; Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C18 1,8 μ m; eluyente A: 1 L de agua + 0,01% de ácido fórmico; eluyente B: 1 L de acetonitrilo + 0,01% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% B $\rightarrow$ 2,5 min 95% B $\rightarrow$ 3,5 min 95% B; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ vía de integración óptima 210-300 nm

CL-EM (método 4): MCW SQ-HSST3 LONG

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 x 1 mm; eluyente A: 1 L de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 L de acetonitrilo + 0,25 ml 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95% A $\rightarrow$ 6,0 min 5% A $\rightarrow$ 7,5 min 5% A horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

CG-EM (método 1): DSQ-II

Instrumento: Sistema Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante de helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60°C, 30°C/min $\rightarrow$ 300°C (tiempo de retención 3,33 min).

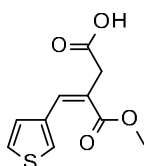
Método 1 de HPLC:

Sistema: Cromatografía líquida de alto rendimiento equipada con bombas de gradiente, detector UV y con un registrador de datos adjunto y un software integrador; columna: Zorbax Eclipse XDB C18 (150mm*3mm, 3,5 μ m); flujo: 0,5 ml/min; temperatura de la columna: 30°C; volumen de inyección 10 μ l, detección 226 nm, tiempo de ejecución: 30 min; fase móvil A: 1,15 g $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ y 1,16 g H_3PO_4 (85%) en 1 L de agua mili-Q; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente:

Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0,0	85	5
5,0	40	60
15,0	30	70
25,0	20	80
25,1	95	5
30,0	95	5
30,01	Detención	

Ejemplo 1

Ácido 3-(metoxycarbonil)-4-(3-tienil)but-3-enecarboxílico (XIII)



Se cargan inicialmente 256 kg de succinato de dimetilo en 296 L de

metanol. Se agregan 332 kg de NaOMe (30% en MeOH) durante un período de 2 horas a una temperatura de 25-40°C. La mezcla de reacción se calienta hasta 65-70°C y se agrega una solución de 98,5 kg de tiofen-3-aldehído en 20 L de metanol durante un período de 4 horas. La mezcla se agita adicionalmente durante 2 horas y, luego se enfría hasta 30-35°C. El solvente se destila a presión reducida a <55°C (volumen residual de aproximadamente 400 L). La mezcla se enfría hasta 10-30°C y se agregan 296 L de tolueno y 788 L de agua. Se separan las fases y la fase acuosa se ajusta entre pH 1-3 con HCl concentrado. Se extrae la fase acuosa tres veces más con un total de 789 L de tolueno y se lavan las fases orgánicas con una solución de 98,5 kg de NaCl en 493 L de agua. El solvente se destila a presión reducida a <60°C y se agregan 197 L de tolueno al residuo a 35-40°C. La mezcla se enfría hasta -5°C y se filtra. El residuo del filtro se lava con 49 L de tolueno y 197 L de hexano y, luego se seca a presión reducida a 45-50°C. Se obtienen 128,9 kg de **3** con un rendimiento de 65%.

El producto bruto de los experimentos de laboratorio preparado de manera análoga al procedimiento precedente, pero a menor escala, se purificó adicionalmente de acuerdo con el siguiente método para la caracterización analítica:

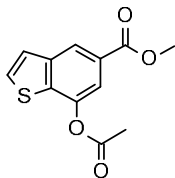
45 g de producto bruto en 90 ml de tolueno se agitaron a 40°C durante 1 hora y se enfriaron posteriormente hasta -5°C durante un período de 2 horas y se aislaron sobre un filtro. El residuo del filtro se lavó adicionalmente con tolueno y hexano fríos y se secó en una cabina de secado al vacío a 40°C. Se obtuvieron 25,6 g de (**XIII**) y se caracterizaron:

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,53 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,31 (dd, *J*=4,95, 1,10 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*=4,95, 2,93 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,57 Hz, 1H), 12,53 (br s, 1H).

CL-EM (método 3): *R*_t = 1,27 min; EM (ESIpos): *m/z* = 227 (*M*+H)⁺

Ejemplo 2

7-Acetoxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de metilo (XII)



Se cargan inicialmente 73,1 kg de **(XIII)** en 731 L de tolueno y se agregan 115,5 kg de anhídrido acético y 32,2 kg de acetato de sodio. La mezcla de reacción se calienta hasta 70-75°C durante 7 horas. Se agregan 366 L de agua a 25-30°C, las fases se separan y la fase orgánica se lava con 366 L de agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida a <60°C hasta que queda un volumen residual de 300-360 L. Se usa el producto bruto como solución en el siguiente paso.

La caracterización analítica se realizó sobre una muestra a partir del siguiente procedimiento de laboratorio:

204 g del intermediario **(XIII)** se cargan inicialmente en 720 ml de tolueno y se agregan 230 g de anhídrido acético y 89 g de acetato de sodio. La mezcla de reacción se calienta hasta 70-75°C durante 7 horas. Luego de un enfriamiento, la mezcla de reacción se filtra, el filtrado se lava con 1 L de agua y se separan las fases. La fase orgánica se lava con 1 L de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se concentra a presión reducida a <60°C, se agregan 2x 200 ml de etanol y la mezcla se concentra nuevamente. Se obtienen 202 g de producto bruto **4**, y se pueden usar sin purificación adicional en el siguiente paso.

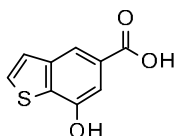
Se recristalizan 10 g del producto bruto a partir de 50 ml de diisopropiléter y se secan en una cabina de secado a 40°C.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,41 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,70 (d, *J*=5,38 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=5,38 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL-EM (método 4): $R_t = 2,72$ min; EM (ESIpos): $m/z = 251$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 3

Ácido 7-hidroxi-1-benzotiofen-5-carboxílico (XI)



Se agregan 146 L de metanol y 292 L de agua a la solución bruta concentrada de **(XII)** a 25-30°C y se agrega una solución de 77,5 kg de NaOH en 366 L de agua a <45°C durante un período de 1,5 horas. La mezcla de reacción se calienta hasta 50-55°C durante 5 horas. Se separan las fases y la fase acuosa se diluye adicionalmente con 73 L de agua. La fase acuosa se acidula hasta pH 2-3 con ácido sulfúrico semiconcentrado a 10-15°C y, luego se calienta hasta 40-45°C durante 1 hora adicional. Luego de un enfriamiento lento hasta 25-30°C durante un período de 2 horas, se aísla el producto sobre un filtro centrífugo y se lava con 219 L de agua. Luego de secar en un secador de aire tibio a 60-65°C, se obtienen 57,5 kg de intermediario **(XI)** (rendimiento: 92%).

La caracterización analítica se realizó sobre una muestra a partir del siguiente procedimiento de laboratorio:

Se cargaron inicialmente 2,0 g de **4** en 15 ml de etanol y se agregaron 5 ml de THF a temperatura ambiente y 20 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 molar). La mezcla se calienta hasta 50°C durante 3 horas y se agregan 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de tolueno. Se separan las fases y la fase acuosa se acidula con 3,6 g de ácido sulfúrico semiconcentrado. La suspensión se enfría hasta 0°C y se filtra. El residuo del filtro se lava con agua y se seca en la cabina de secado al vacío a 40°C. Se obtienen 1,4 g (90%) de **(XI)** y se caracterizan:

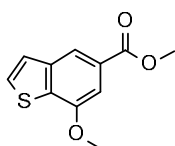
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,50 (dt, $J=3,55, 1,77$ Hz, 1H),

2,54 (s, 1H) 3,32 (s, 3H), 7,33 (d, $J=1,10$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=1,34$ Hz, 1H), 10,64 (s, 1H), 12,79 (s, 1H).

CL-EM (método 1): $R_t = 0,67$ min; EM (ESI neg): $m/z = 194$ (M-H).

Ejemplo 4

7-Metoxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de metilo (X)



Método A:

Se cargan inicialmente 61,0 kg del intermediario **(XI)** en 244 L de acetona y se agregan 427 L de tolueno y 130,2 kg de K_2CO_3 . La suspensión se calienta hasta 50-60°C y se agregan 79,2 kg de sulfato de dimetilo durante un período de 1 hora. La mezcla se agita durante otras 8 horas a esta temperatura y el solvente se destila posteriormente a 85°C hasta que no pasa ningún destilado más.

Luego de un enfriamiento hasta 25-30°C, se agregan 610 L de agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con 244 L de tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavan con 305 L de agua y el solvente se destila a presión reducida a 60°C. El producto bruto **(X)** se usa sin purificación adicional en el siguiente paso.

Método B:

Se cargan inicialmente 18,5 g del intermediario **(XV)** en 220 ml de 2-butanona, se agregan 18,4 g de carbonato de potasio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregan luego 8,4 ml de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregan a la suspensión 26,7 ml de una solución de amoníaco al

28%, 220 ml de agua y 220 ml de *t*-butiléter de metilo y la mezcla se agita durante 1 hora. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 3x 220 ml de *t*-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida a 40°C. Se obtiene el intermediario (**X**) con un rendimiento cuantitativo.

Para la caracterización analítica, se purificó una muestra combinada de varios experimentos de laboratorio mediante cromatografía preparativa y se caracterizó:

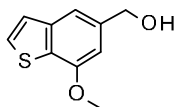
Se purificaron cromatográficamente 11,4g de producto bruto (**X**) sobre aproximadamente 370 g de gel de sílice con el uso de *n*-heptano y acetato de etilo (95:5 a 90:10). Se obtuvieron 7,4 g de **6** mediante la concentración de la fracción principal y se caracterizaron analíticamente:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,91 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,61 (d, $J=5,26$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

CG-EM (método 1): $R_t = 6,51$ min; EM: $m/z = 222$ (M) $^+$

Ejemplo 5

(7-metoxi-1-benzotiofen-5-il)metanol (**IX**)



El producto bruto (**X**) del paso precedente se disuelve en 244 L de THF y se agregan 159 kg de una solución al 60% de dihidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (Red-Al®) en tolueno a 25-30°C durante un período de 3 horas. La mezcla de reacción se agita durante otras 3 horas, se enfría hasta 0-5°C y posteriormente se hidroliza con una solución de 61,0 kg de NaOH en 610 L de agua a <25°C. Se agregan luego 122 L de tolueno a 25-30°C, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 305

L de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de 61 kg de NaCl en 305 L de agua y se concentraron a presión reducida a 60°C. El intermediario **(IX)** se usa sin purificación adicional en el siguiente paso.

Se preparó una muestra para la caracterización analítica de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se disuelven 26,3 g de **(X)** en 230 ml de THF y se agregan 25,2 ml de una solución 2,4 molar de anhídrido de litio y aluminio en THF a 10-20°C durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora más y, luego se hidroliza con 84 ml de ácido clorhídrico acuoso (1M) en un baño de hielo.

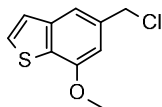
Se agregan 130 ml de *terc*-butiléter de metilo y el pH se ajusta a 1 con 80 ml de ácido clorhídrico acuoso (2M). La fase acuosa se separa y se extrae con *terc*-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de una solución salina acuosa al 5%, se secan sobre Na₂SO₄ y concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía preparativa sobre 900 g de gel de sílice (eluyente *n*-heptano: acetato de etilo 70:30 a 65:35). Se obtienen 18,5 g (92%) de producto **(IX)** como un aceite.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,95 (s, 3H), 4,61 (d, *J*=5,75 Hz, 2H), 5,25 (t, *J*=5,75 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H) 7,70 (d, *J*=5,26 Hz, 1H).

CG-EM (método 1): *R*_t = 6,45 min; EM: *m/z* = 194 (M)⁺

Ejemplo 6

Metiléter de 5-(clorometil)-1-benzotiofen-7-ilo (**VIII**)



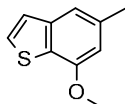
El intermediario **(IX)** se calienta hasta 50-55°C en 852 L de tolueno y se agregan 609 L de HCl acuoso concentrado durante un período de 90 minutos. La mezcla se agita durante 6 horas más y luego se enfría hasta 25-30°C. Se separan las fases y la fase orgánica se agrega a una solución de 54,8 kg de NaHCO₃ en 609 L de agua. La fase orgánica se separa, se lava con 61 kg de NaCl en 304 L de agua y se agregan 60,9 kg de Na₂SO₄. La suspensión se filtra y el remanente del filtro se lava con 61 L de tolueno. El solvente se destila a presión reducida a <60°C y **(VIII)** se usa sin purificación adicional en el siguiente paso.

Se produjo una muestra para la caracterización analítica de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se agregaron 6,3 ml de cloruro de tionilo a 14,0 g del intermediario **(IX)** en 210 ml de tolueno a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida a 60°C, se agrega tolueno dos veces más, 150 ml por vez, y la mezcla se concentra.

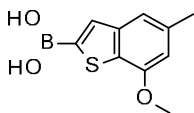
El residuo se recoge en 230 ml de *terc*-butiléter de metilo y 150 ml de agua. Se agregan 30 ml de una solución salina acuosa al 10% y la mezcla se neutraliza con 15 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lava con 30 ml de una solución salina acuosa al 10% y se concentra a presión reducida. Para el secado, el residuo se trata dos veces con un poco de acetato de etilo y se concentra. Se obtienen 14,20 g (93%) de producto **(VIII)** como un aceite.

CG-EM (método 1): R_t = 6,29 min; EM: m/z = 212 (M)⁺

Ejemplo 7**7-Metoxi-5-metil-1-benzotiofeno (VII)**

El producto bruto (**VIII**) del paso anterior se disuelve en 304 L de THF y se agregan 237,5 kg de una solución al 60% de dihidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (Red-Al®) en tolueno a 20-35°C durante un período de 4 horas. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas más, se enfría hasta 0-5°C y luego se agrega lentamente una solución de 91,3 kg de NaOH en 913 L de agua a <25°C. Luego, se agregan 122 L de tolueno a 25-30°C, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 304 L de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de 60,9 kg de NaCl en 305 L de agua y se concentran a presión reducida a 60°C. El producto bruto se purifica mediante destilación fraccional a 125-160°C a alto vacío. Se obtuvieron 34,3 kg de intermediario (**VII**).

HPLC (método 1): % de área: 99,56% de VII; contenido: 99,9% en peso

Ejemplo 8**Ácido (7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)borónico (VI)**

Se enfrían 357 L de THF a -68 hasta -80°C y se agregan 118,2 kg de *n*-butil litio (2,5M en hexano) a esta temperatura. La mezcla se enfría luego adicionalmente hasta -73 a -80°C.

En otro recipiente de reacción, se disuelven 51,0 kg de (**VII**) en 87 L

de THF y se agregan lentamente a la solución de *n*-butil litio muy enfriada que se preparó anteriormente. La mezcla de reacción se agita luego otros 30 minutos a la menor temperatura y se agregan luego 109 L de borato de triisopropilo a -70 hasta -80°C. Luego de 30 minutos, se agregan 20,9 kg de KOH en 102 L de agua a <10°C. La mezcla se diluye luego adicionalmente con 663 L de agua y se separa la fase orgánica a 20-30°C.

La fase acuosa se lava 3 veces con 153 L de tolueno, se enfría a 0 hasta 5°C y se acidula lentamente hasta un pH 2-3 con ácido sulfúrico semiconcentrado. Luego de 3 horas a 0 hasta -5°C, la mezcla se filtra y el residuo del filtro se lava con 510 L de agua. El remanente húmedo del filtro se suspende en 510 L de ciclohexano a 40-45°C, se aísla mediante filtración a 20-35°C y se lava sobre el filtro con 255 L de ciclohexano.

El producto se seca en la cabina de secado a vacío a 40-45°C. Se obtienen 64,8 kg de **(VI)** con un contenido de agua de aproximadamente 10% a 15%.

HPLC (método 1): % de área: 99,01% de **VI**, 0,97% de **VII**; contenido: 88,6% en peso.

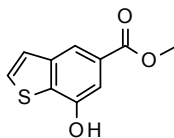
Una muestra para la caracterización de RMN se produjo siguiendo el procedimiento idéntico de acuerdo con lo descripto anteriormente, pero a una menor escala de laboratorio:

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 6,77 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,44 (s, 2 H)

Intermediarios sintéticos alternativos

Ejemplo 9

7-Hidroxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de metilo (XV)



Se cargan inicialmente 22,6 g de intermediario (**X**) en 560 mL de etanol y se agregan 13,7 g de K_2CO_3 . La suspensión se calienta hasta el reflujo durante 4 horas y, posteriormente se concentra a presión reducida a 40°C.

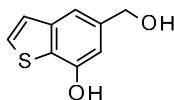
Se agregan 560 ml de agua y 560 ml de *t*-butiléter de metilo al residuo y se ajusta el pH hasta 2-3 con HCl acuoso 2M. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 3 x 230 ml de *t*-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida a 40°C. Se obtienen 18,8 g de intermediario (**XV**) con un rendimiento cuantitativo.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,87 (s, 3H), 7,34 (d, $J=0,98$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=5,26$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=1,10$ Hz, 1H), 10,73 (s, 1H).

CL-EM (método 3): R_t = 1,52 min; EM (ESI pos): m/z = 209 ($M+H$)⁺

Ejemplo 10

5-(Hidroximetil)-1-benzotiofen-7-ol (XVI)



Se cargan inicialmente 25,0 g de intermediario (**XI**) en 250 ml de tetrahidrofurano y se agregan 117,1 g de una solución al 60% de dihidruro

de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (Red-Al®) en tolueno a 15-20°C durante un período de 1,5 horas. La mezcla de reacción se agita otras 20 horas, se enfría hasta 5-10°C y luego se agregan lentamente 300 ml de ácido clorhídrico acuoso 2M y 100 ml de agua. Se agregan 350 ml de *t*-butiléter de metilo y la mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas con otros 100 ml de *t*-butiléter de metilo. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 2 x 60 ml de *t*-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida a 35°C. Se obtienen 18,4 g del intermediario **(XVI)**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,53 (d, *J*=5,75 Hz, 2H), 5,16 (t, *J*=5,75 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,35 (d, *J*=5,26 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=5,26 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H).

CL-EM (método 1): R_t = 0,58 min; EM (ESI pos): *m/z* = 179 (M+H)⁺