



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 506**

51 Int. Cl.:
C07C 401/00 (2006.01)
C07C 39/15 (2006.01)
C07C 37/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05818188 .4**
96 Fecha de presentación : **17.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1814847**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54 Título: **Nuevo procedimiento de preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il] penta-3-ol.**

30 Prioridad: **19.11.2004 FR 04 12325**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

73 Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
Les Templiers, 2400 route des Colles
06410 Biot, FR

72 Inventor/es: **Terranova, Eric;**
Daver, Sébastien;
Marty, Christine y
Pascal, Jean-Claude

74 Agente: **Ungría López, Javier**

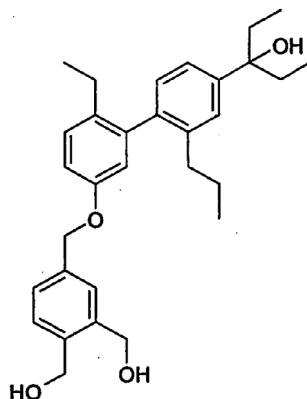
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo procedimiento de preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol de fórmula:

10 **Antecedentes de la invención**

Los compuestos de la familia del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol anterior y su utilización en medicina humana fueron descritos por la solicitante en la patente WO 03/050067.

15 En esta solicitud de patente, se efectúa la síntesis del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol en 17 etapas. La mayoría de los intermediarios generados en esta síntesis son purificados por cromatografía en columna de sílice, lo que hace difícil la fabricación de este producto a gran escala.

20 Igualmente, debido a este importante número de etapas, el rendimiento global de esta síntesis es muy bajo, inferior al 0,5%, y los tiempos de fabricación son muy largos.

Objeto de la invención

25 En la presente invención, la solicitante ha puesto a punto un nuevo procedimiento de preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol en cuatro etapas que permite remediar los problemas antes expuestos según el esquema de la figura 1.

Descripción detallada de la invención

30 La invención se relaciona, por lo tanto, con un procedimiento de preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol, caracterizado por comprender las etapas siguientes:

- 35 a) conversión de la 1-(4-hidroxi-3-propilfenil)propan-1-ona en éster 4-propionil-2-n-propilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico, seguida, *in situ*, de una reacción de tipo Suzuki con el ácido 2-etil-5-metoxifenilborónico;
- b) desmetilación de la 1-(2'-etil-5'-metoxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona por calentamiento con un exceso de sales de piridina;
- c) conversión de la 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona en 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol por reacción con bromuro de etilmagnesio o etillitio;
- 40 d) condensación del 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol con el éster dimetilico del ácido 4-bromometilfáltico, seguida, *in situ*, de una reacción de reducción con borohidruro de litio.

De forma más precisa, el procedimiento según la invención comprende las etapas detalladas siguientes:

- 45 - La primera etapa de este procedimiento (etapa a) anterior o 101 en la figura 1) es una reacción «one pot» de conversión de la 1-(4-hidroxi-3-propilfenil)propan-1-ona (preparada según Demerseman et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 2559-2562, o Stoughton, Baltzly, Bass, J. Am. Chem. Soc., 56, 1934, 2007) por acción del anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf₂O) en presencia de trietilamina (NEt₃) en su derivado éster 4-propionil-2-n-propilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico, seguida de una condensación, *in situ*, de tipo Suzuki con el ácido 2-etil-5-

metoxifenilborónico (preparado según un procedimiento descrito en la solicitud de patente FR 2.863.613 en presencia de K_2CO_3 y de una cantidad catalítica de $PdCl_2(PPh_3)_2$ o de $Pd(PPh_3)_4$.

5 Esta reacción «one pot» se efectúa en solventes tales como el tetrahidrofurano (THF), la dimetilformamida (DMF), los solventes aromáticos como el tolueno, los solventes etéreos como el éter diisopropílico, los solventes halogenados como el cloroformo o los alcanos como el pentano, el hexano o el heptano. Los solventes preferiblemente utilizados en esta reacción son la DMF y/o el tolueno. Se efectúa la reacción a temperaturas comprendidas entre 5 y 140°C, preferiblemente a 120°C.

10 Las cantidades de catalizador $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ utilizadas en esta reacción pueden variar entre 0,001 y 0,05 equivalentes molares con respecto a la cantidad de 1-(4-hidroxi-3-propilfenil)propan-1-ona. Preferentemente, se utilizarán entre 0,01 y 0,05 equivalentes molares de $PdCl_2(PPh_3)_2$ o de $Pd(PPh_3)_4$.

15 - En la segunda etapa (etapa b) anterior o 102 en la figura 1), la 1-(2'-etil-5'-metoxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona es sometida a una reacción de desmetilación con una sal de piridina. Se efectúa la reacción sin solvente a temperaturas comprendidas entre 80 y 200°C, preferiblemente a 170°C.

20 Las sales de piridina utilizadas en esta reacción pueden ser el clorhidrato, el bromhidrato o el yodhidrato y pueden variar entre 1 y 10 equivalentes molares. Preferentemente, se utilizarán 5 equivalentes molares.

- La tercera etapa (etapa c) anterior o 103 en la figura 1) es la transformación de la 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona en un compuesto nuevo, el 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol, por reacción con bromuro de etilmagnesio o con etililitio.

25 Los solventes preferiblemente utilizados en esta reacción son éteres tales como el éter etílico, el terc-butil dimetil éter o el tetrahidrofurano.

Se efectúa la reacción a temperaturas comprendidas entre -20°C y 20°C, preferiblemente a 0°C.

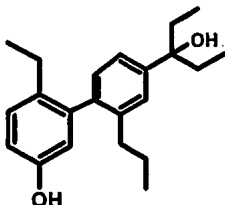
30 Las cantidades de bromuro de etilmagnesio o de etililitio utilizadas en esta reacción pueden variar entre 2 y 5 equivalentes molares. Preferentemente, se utilizarán 2,2 equivalentes molares.

35 - En la etapa siguiente (etapa d) anterior o 104 en la figura 1), se condensa el 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol con éster dimetílico del ácido 4-bromometiltálico (preparado según un método análogo al descrito por E.H. White, D.F. Roswell y O.C. Zafiriou en J. Org. Chem. 34 (8), 2462-2468, 1969, y J.W. Leon, M. Kawa y J.M.J. Frechet en J. Amer. Chem. Soc., 118, 8847-8859, 1996) en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) en tetrahidrofurano a reflujo. Se reducen entonces las dos funciones carboxílicas *in situ* por adición de borohidruro de litio ($LiBH_4$) y calentamiento luego al reflujo del tetrahidrofurano.

40 La primera reacción puede ser catalizada por agentes de transferencia de fase, tales como el Aliquat 336 o el bromuro de tetrabutilamonio en presencia de yoduro de potasio.

La presente invención se relaciona igualmente con el nuevo compuesto 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol, de estructura:

45



y con su procedimiento de fabricación.

50 La invención se relaciona, pues, también con el procedimiento de transformación de la 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona en 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol por reacción con bromuro de etilmagnesio o con etililitio.

Los solventes preferiblemente utilizados en esta reacción son éteres tales como el éter etílico, el terc-butil dimetil éter o el tetrahidrofurano.

55 La reacción se efectúa a temperaturas comprendidas entre -20°C y 20°C, preferiblemente a 0°C. Las cantidades de bromuro de etilmagnesio o de etililitio utilizadas en esta reacción pueden variar entre 2 y 5 equivalentes molares.

Preferentemente, se utilizarán 2,2 equivalentes molares.

Tras el tratamiento, se cristaliza el 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol en éter diisopropílico o diclorometano, lo que permite obtener este producto con una pureza superior al 99%.

La invención se relaciona igualmente con la utilización del 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol para la preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol.

A modo de ejemplo, sin carácter limitativo alguno, se encontrará a continuación una descripción del procedimiento que permite la preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol.

Ejemplo 1: Preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol.

1) 1-(2'-Etil-5'-metoxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona

En un reactor de 4 litros bajo nitrógeno, se cargan 203 g de 1-(4-hidroxi-3-propilfenil)propan-1-ona y 1 litro de tolueno. Se enfría el medio hacia -5°C y se añaden luego rápidamente 176 mL de trietilamina y después 196 mL de anhídrido trifluorometanosulfónico en 1 hora a entre -5°C y +1°C. Después de 30 min. de agitación, se introducen 1 litro de una solución de K₂CO₃ 2M y luego 190 g de ácido 2-etil-5-metoxifenilborónico en solución en 610 mL de dimetilformamida. Se añaden 12 g de tetrakis(trifenilfosfinop)paladio (0) y se calienta el medio de reacción a reflujo durante 2 h. Después de retornar a temperatura ambiente, se lava el medio de reacción 3 veces con 610 mL de una solución de NH₄Cl saturada y luego con 610 mL de agua. Se evaporan a vacío los solventes de la fase orgánica. Se recoge el producto bruto obtenido en 1 volumen de diclorometano, que se deposita sobre 3 veces su peso de sílice. Se eluye con 16 volúmenes de cloruro de metileno. Tras evaporación del solvente, se obtienen 335 g de 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona (aceite beis; rendimiento 100%).

2) 1-(2'-Etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona

En un matraz, se ponen 413 g (1,33 moles) de 1-(2'-etil-5'-metoxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona y 768 g (6,64 moles) de clorhidrato de piridina. Bajo agitación, se calienta la mezcla a 160-170°C durante 4 horas. Se deja que el medio de reacción retorne a 100-110°C y se añaden 800 ml de agua. Se enfría la mezcla a 30°C y se extrae con 1,6 litros de acetato de etilo. Tras decantación, se extrae la fase acuosa con 600 ml de acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se lavan dos veces con 800 ml de agua. Tras evaporación a vacío reducido, se obtienen 410 g de 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona en forma de aceite.

3) 6-Etil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol

En un reactor, se ponen 370 g (1.248 moles) de 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona en solución en 3,7 litros de tetrahidrofurano. Se vierten lentamente en esta solución, enfriada a -0°C, 915 ml de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter etílico. Al finalizar la adición, se mantiene la mezcla de reacción bajo agitación durante 1 hora y se transfiere después a 5 litros de una solución de cloruro de amonio 2,5 molar en agua. Se decanta la fase orgánica y se lava dos veces con 800 ml de agua. Tras evaporación a vacío reducido, se disuelve el residuo con 2,75 litros de cloruro de metileno a reflujo. Se deja que el medio retorne a temperatura ambiente bajo agitación y se enfría después a 5°C. Se filtran los cristales y se secan luego a vacío. Se obtienen 260 g (64%) de 6-etil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol.

Punto de fusión: 130°C.

¹H RMN (DMSO d₆) (ppm): 0,67-0,74, m, 9H; 0,9, t, 3H; 1,38, m, 2H; 1,71-1,77, m, 4H; 2,13-2,35, m, 4H; 4,48, s, 1H; 6,45, d, 1H; 6,70, dd, 1H; 6,94, d, 1H; 7,07, d, 1H; 7,18, dd, 1H; 7,26, s, 1H; 9,16, s, 1H.

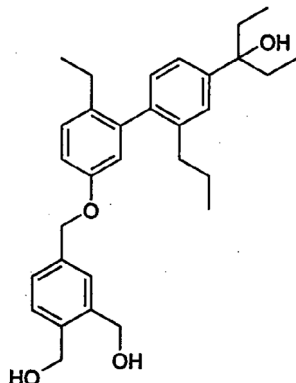
4) 13-[5'-(3,4-Bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil]penta-3-ol

En un matraz provisto de agitación mecánica, se introducen 40 g (0,123 moles) de 6-etil-4-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol, 37 g (0,129 moles) de éster dimetílico del ácido 4-bromo-metilftálico, 17,8 g (0,129 moles) de carbonato de potasio, 500 mg de Aliquat 336 y 100 mg de yoduro de potasio en 400 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas. Después de retornar a temperatura ambiente, se añaden en porciones 4 g (0,184 moles) de borohidruro de litio. Se calienta de nuevo durante 4 horas. Se deja que el medio retorne a temperatura ambiente y se transfiere después lentamente a 600 ml de agua helada. Después de dos horas bajo agitación, se extrae la fase orgánica con 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 200 ml de agua. Se evapora la fase orgánica a vacío reducido y se disuelve el residuo en una mezcla de éter diisopropílico/etanol a 50°C.

Después de una noche bajo agitación, se filtran los cristales y se secan a vacío. Se obtienen 41,6 g (71%) de 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil]penta-3-ol.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol de estructura:



caracterizado por comprender las 4 etapas siguientes:

- conversión de la 1-(4-hidroxi-3-propilfenil)propan-1-ona en éster 4-propionil-2-n-propilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico, seguida de una reacción con el ácido 2-etil-5-metoxifenilborónico;
- desmetilación de la 1-(2'-etil-5'-metoxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona por calentamiento con un exceso de sales de piridina;
- conversión de la 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona en 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol por reacción con bromuro de etilmagnesio o con etillitio;
- condensación del 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol con éster dimetilico del ácido 4-bromometilftálico, seguida, *in situ*, de una reacción de reducción con borohidruro de litio.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por** ser la reacción de la etapa a) una reacción de conversión de la 1-(4-hidroxi-3-propilfenil)propan-1-ona por acción del anhídrido trifluorometanosulfónico (Trf_2O) en presencia de trietilamina (NEt_3) en su derivado éster 4-propionil-2-n-propilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico, seguida de una condensación de tipo Suzuki con el ácido 2-etil-5-metoxifenilborónico, y **por** realizarse dichas reacciones de la etapa a) *in situ* en presencia de K_2CO_3 y de una cantidad catalítica de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en solventes tales como el tetrahidrofurano (THF), la dimetilformamida (DMF), los solventes aromáticos, como el tolueno, los solventes etéreos, como el éter diisopropílico, los solventes halogenados, como el cloroformo, y los alcanos, como pentano, el hexano o el heptano.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por** realizar la reacción de la etapa a) a temperaturas comprendidas entre 5 y 140°C y **por** estar comprendidas las cantidades catalíticas de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ entre 0,01 y 0,05 equivalentes molares.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** seleccionar la sal de piridina de la etapa b) entre un clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato de piridina a una concentración que puede variar entre 1 y 10 equivalentes molares.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por** utilizar la sal de piridina de la etapa b) a una concentración de 5 equivalentes molares.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por** realizar la etapa b) sin solvente.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por** realizar la etapa b) a temperaturas comprendidas entre 80 y 200°C .

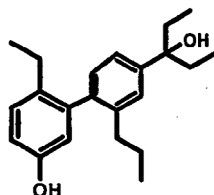
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por** realizar la etapa b) a una temperatura de 170°C .

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por** ser la etapa c) la transformación de la 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona en 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol por reacción con bromuro de etilmagnesio o con etillitio, en presencia de solventes tales como el éter

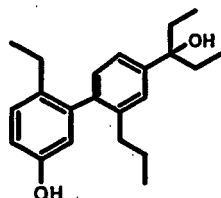
etílico, el terc-butil dimetil éter o el tetrahydrofurano.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por** ser la etapa d) la condensación del 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol con el éster dimetílico del ácido 4-bromometil-ftálico en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) en tetrahydrofurano a reflujo. Se reducen entonces las dos funciones carboxílicas *in situ* por adición de borohidruro de litio ($LiBH_4$) y calentamiento después al reflujo del tetrahydrofurano.

11. Compuesto 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol de estructura:



12. Procedimiento de preparación del 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol de estructura:



caracterizado por obtener el compuesto a partir de la 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propilbifenil-4-il)propan-1-ona por adición de bromuro de etilmagnesio o de etilitio en presencia de solventes.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado por** ser los solventes utilizados éteres tales como el éteretílico, el terc-butil dimetil éter o el tetrahydrofurano.

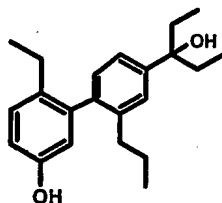
14. Procedimiento según las reivindicaciones 12 ó 13 precedentes, **caracterizado por** efectuar la reacción a temperaturas comprendidas entre $-20^{\circ}C$ y $20^{\circ}C$.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 precedentes, **caracterizado por** efectuar la reacción a una temperatura de $0^{\circ}C$.

16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 precedentes, **caracterizado por** poder variar las cantidades de bromuro de etilmagnesio o de etilitio entre 2 y 5 equivalentes molares.

17. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 precedentes, **caracterizado por** ser las cantidades de bromuro de etilmagnesio 2,2 equivalentes molares.

18. Utilización del 6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ol de estructura:



para la preparación del 3-[5'-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-2'-etil-2-propilbifenil-4-il]penta-3-ol.

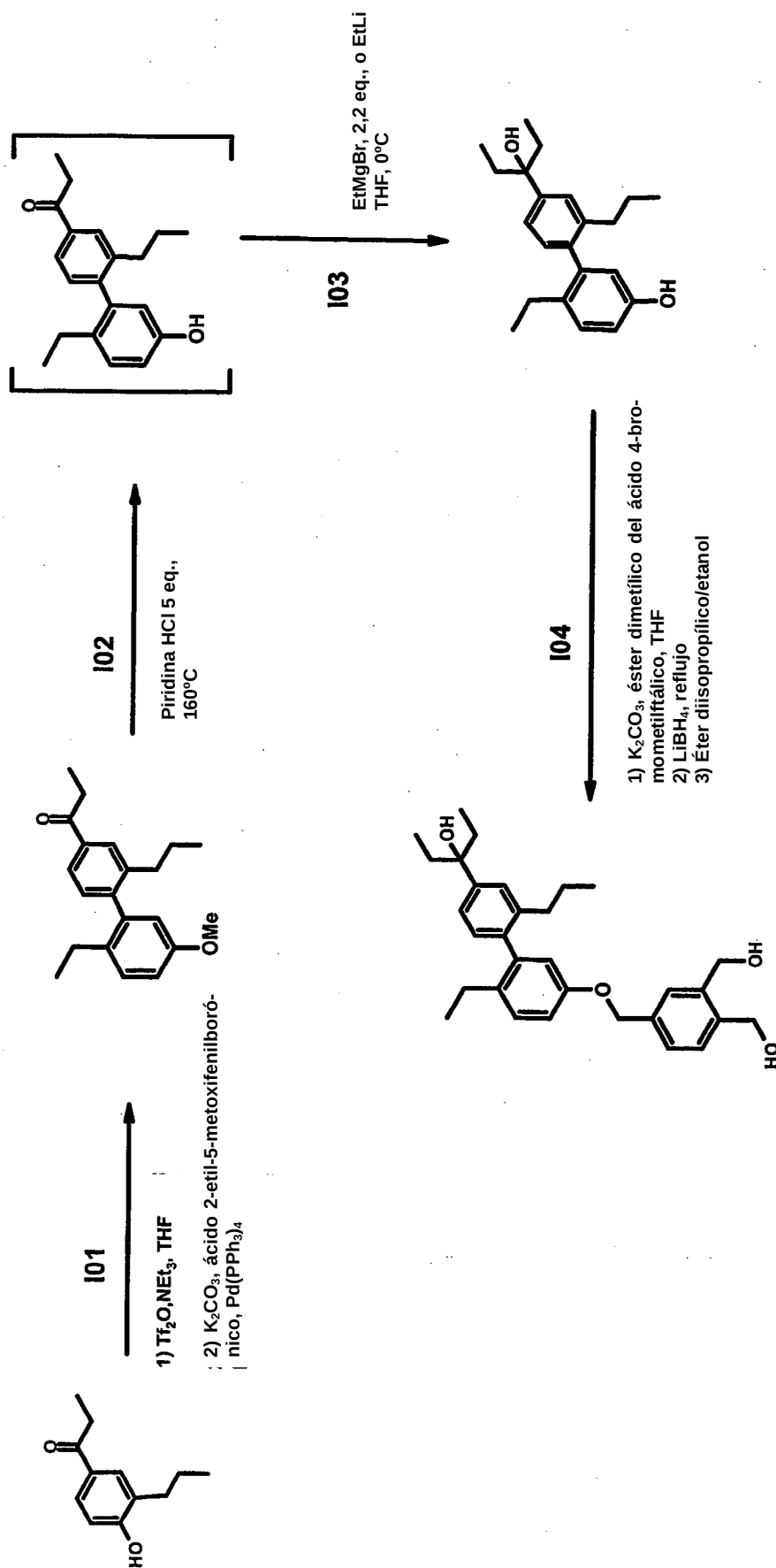


Figura 1