

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 489**

51 Int. Cl.:

**C07C 273/18** (2006.01)

**C07C 309/65** (2006.01)

**C07C 309/66** (2006.01)

**C07C 309/73** (2006.01)

**C07C 69/734** (2006.01)

**C07C 275/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08788207 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2146954**

54 Título: **Procedimiento de síntesis del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico**

30 Prioridad:

**11.05.2007 FR 0755021**

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

**07.03.2013**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT  
(100.0%)  
LES TEMPLIERS, 2400 ROUTE DES COLLES  
06410 BIOT, FR**

72 Inventor/es:

**BOITEAU, JEAN-GUY**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

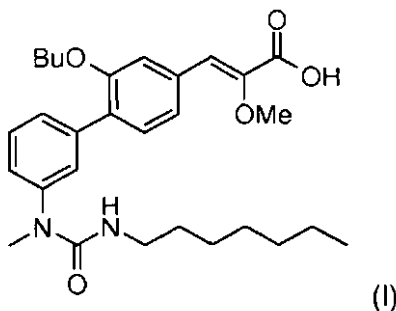
**ES 2 397 489 T3**

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

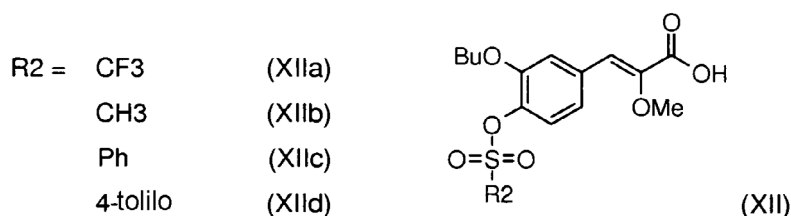
Procedimiento de síntesis del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico de fórmula (I),



5

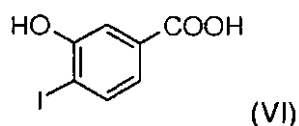
a través del intermedio de reacción de fórmula general (XII),



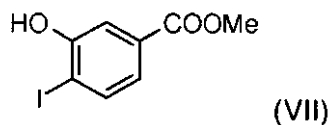
El ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico de fórmula (I) es un modulador de los receptores PPARs (del inglés peroxisome proliferating activated receptors).

10 La síntesis del compuesto de fórmula (I) se ha descrito en 8 etapas en la solicitud internacional W02007/049158 y tal como se presenta en la figura 1:

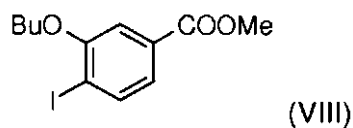
Etapa 1: el ácido 3-hidroxi-benzoico (V) se yoda en presencia de yoduro de sodio y de hipoclorito de sodio para dar el ácido 4-yodo-3-hidroxi-benzoico (VI).



15 Etapa 2: El ácido 4-yodo-3-hidroxi-benzoico (VI) se esterifica con metanol en presencia de ácido sulfúrico para proporcionar el 3-hidroxi-4-yodo-benzoato de metilo (VII).

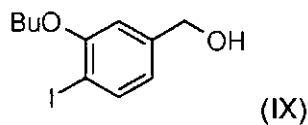


Etapa 3: La reacción entre el 3-hidroxi-4-yodo-benzoato de metilo (VII) y el yoduro de butilo en presencia de carbonato de potasio permite obtener el 3-butoxi-4-yodo-benzoato de metilo (VIII).

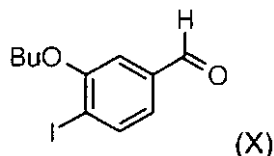


20

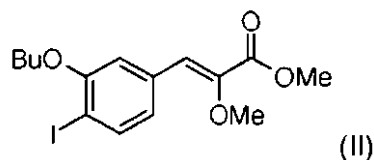
Etapa 4: El compuesto (VIII) se reduce después con la ayuda de borohidruro de litio para dar el (3-butoxi-4-yodo-fenil)-metanol (IX)



Etapa 5: La oxidación del (3-butoxi-4-yodo-fenil)-metanol (IX) con la ayuda de dióxido de manganeso permite obtener el 3-butoxi-4-yodo-benzaldehído (X).

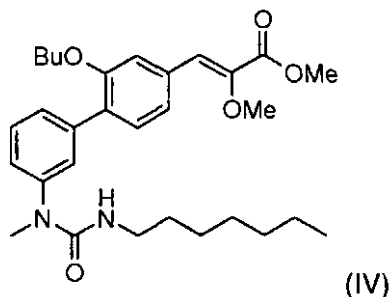


5 Etapa 6: La reacción de Wittig entre el 3-butoxi-4-yodo-benzaldehído (X) y el (dietoxi-fosforil)-metoxi-acetato de metilo (XI) en presencia de hidruro de sodio permite obtener una mezcla de (Z)-3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo (II) y de (E)-3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo (II') en una proporción 60/40. El (Z)-3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo (II) se obtiene puro después de la cromatografía sobre gel de sílice.

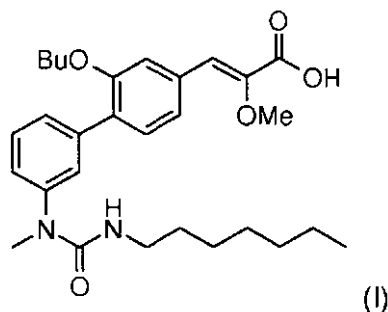


10

Etapa 7: Una reacción de acoplamiento con paladio de tipo Suzuki se realiza entre el (Z)-3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo (II) y el ácido 3-(1-metil-3-pentil-ureido)-fenil-borónico (III) para dar el (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrilato de metilo (IV)



15 Etapa 8: Una reacción de saponificación del (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrilato de metilo (IV) con la ayuda de hidróxido de sodio permite obtener el ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico (I)



20 Un primer inconveniente de esta vía de síntesis es el uso de una secuencia de reacción lineal, larga, en 8 etapas, entre el compuesto comercial (V) y el ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico (I). Una síntesis lineal es siempre desfavorable para una aplicación a escala industrial para la cual se preferirá una síntesis convergente, en particular debido a la búsqueda de un mejor rendimiento.

Por otra parte, el uso de dióxido de manganeso presenta también un inconveniente al nivel de los vertidos industriales que genera.

Finalmente, la separación de los dos isómeros (Z) y (E) de 3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo en la etapa 6 que aplica una técnica de cromatografía sobre gel de sílice es difícilmente trasladable a un procedimiento industrial.

Además, el (Z)-3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo (II) intermedio en este procedimiento es un aceite incoloro, lo que puede presentar unos problemas de aislamiento para el traslado a una escala industrial.

Finalmente, la purificación del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico (I) en la vía de síntesis anteriormente descrita necesita el uso de tres cromatografías sobre gel de sílice.

La presente invención pretende por lo tanto resolver los problemas citados anteriormente, proporcionando un procedimiento de síntesis del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico de fórmula (I) simplificado, que comprende menos etapas, es más económico y susceptible de ser adaptado en síntesis industrial.

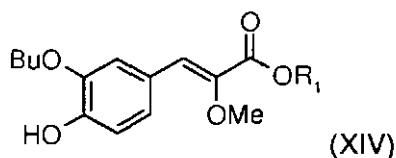
En efecto, el nuevo procedimiento de síntesis del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico (I), objeto de la presente invención, es una síntesis convergente que comprende como máximo una secuencia lineal de 4 etapas, como se presenta en la figura 2.

Este nuevo procedimiento permite asimismo preparar en 3 etapas el ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-2-metoxi-acrílico de fórmula (XIIa) como intermedio de reacción en la preparación del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico (I).

Las etapas del procedimiento según la invención son las siguientes:

Etapa 1 del procedimiento de la invención:

En una primera etapa, el nuevo procedimiento de síntesis hace intervenir una reacción de Wittig entre el halogenuro de (Metoxi-alcoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio (XVII) [preparado según el procedimiento descrito en Tetrahedron 1994, 50, 7543-7556] y el 3-butoxi-4-hidroxi-benzaldehído (XV), [preparado mediante reacción de acoplamiento entre el 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (XVI) comercial y un butanoato de metal alcalino como el sodio, por ejemplo en presencia de sal de cobre (I) o de un complejo de paladio en un disolvente aprótico polar, como la dimetilformamida (DMF) por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 60°C y 150°C (la publicación Synth Commun 1990, 20, 2659 describe unas reacciones similares)] en presencia de una amina orgánica como la trietilamina, por ejemplo, en un disolvente aprótico como el tetrahidrofurano (THF) por ejemplo, permite obtener el (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de alquilo de fórmula general (XIV) en la que R1 representa un radical alquilo. Este procedimiento permite obtener específicamente el isómero (Z) (>95%), lo que permite, al contrario de la vía de síntesis descrita en la solicitud internacional WO2007/049158, librarse de cualquier operación de separación de isómeros Z/E sobre gel de sílice.



Etapa 2 del procedimiento de la invención:

El (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de alquilo (XIV) se hace reaccionar con el anhídrido tríflico por ejemplo, o cloruro de mesilo o cloruro de bencenosulfonilo, o cloruro de tosilo, en presencia de una base orgánica como por ejemplo la trietilamina, en un disolvente como el diclorometano para dar respectivamente el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIIIa) o el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-metanosulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIIIb) o el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-fenilsulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIIIc) o el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-tolilsulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIII d):

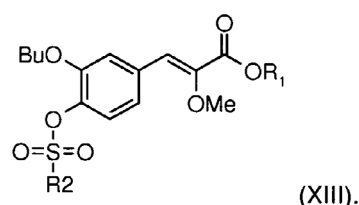
R1 = radical alquilo

R2 = CF3 (XIIIa)

CH3 (XIIIb)

Ph (XIIIc)

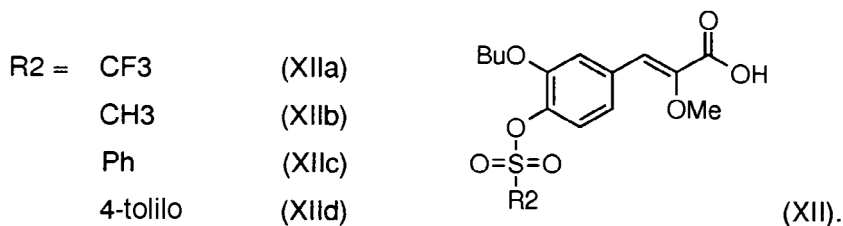
4-tolilo (XIII d)



Etapa 3 del procedimiento de la invención:

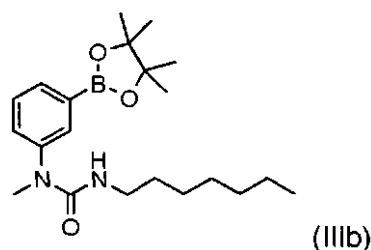
La saponificación del éster (XIII), por ejemplo, del (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-acrilato de alquilo (XIIIa) con la ayuda de una base como el hidróxido de litio, por ejemplo, en un disolvente como el THF por ejemplo en presencia de agua, permite obtener el ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-2-metoxi-acrílico (XIIa).

De la misma manera, la saponificación a partir de los ésteres (XIIIb), (XIIIc) o (XIII d) conduce respectivamente a los ácidos (XIIb), (XIIc) o (XIId).

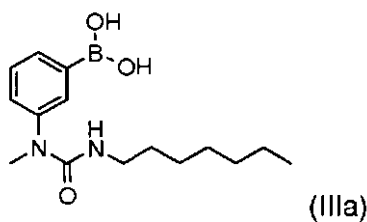


Etapa 4 del procedimiento de la invención:

La etapa 4 del procedimiento objeto de la presente invención consiste en la síntesis del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico de fórmula (I) mediante reacción de acoplamiento, preferiblemente catalizada con paladio o con níquel, entre, por ejemplo, el ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-2-metoxi-acrílico (XIIa) y la 3-heptil-1-metil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea (IIIb)



o su ácido borónico correspondiente (IIIa)



El compuesto (IIIb) puede ser preparado en particular como se describe en la solicitud internacional WO2007/049158, a saber:

a- 1-(3-bromo-fenil)-3-heptil-1-metil-urea:

Se prepara la (3-bromo-fenil)-metilamina como sigue:

Se colocan 150 g (500 mmoles) de (3-bromo-fenil)-N-metilcarbamato de terc-butilo en 600ml de diclorometano y 383 ml (5 moles) de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se trata con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 99 g (100%) de (3-bromo-fenil)-metil-amina.

Después:

Se añaden 3,2 ml (20 mmoles) de isocianato de heptilo sobre una disolución de 2,5 g (13 mmoles) de (3-bromo-fenil)-metilamina así preparada en 10 ml de tetrahidrofurano en presencia de 2 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene por la adición de 2 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas son agrupadas y secadas sobre sulfato de sodio. Los disolventes son evaporados y después el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice eluida

con una mezcla heptano/acetato de etilo 70/30. Se obtienen 3,4 g (77%) de 1-(3-bromo-fenil)-3-heptil-1-metil-urea en forma de sólido.

b- 3-heptil-1-metil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea:

5 Se añaden 4,0g (15,5 mmoles) de bis-pinacol diborano sobre una mezcla de 3,4 g (10 mmoles) de 1-(3-bromo-fenil)-3-heptil-1-metil-urea, 3,0 g (31 mmoles) de acetato de potasio, en presencia de 380 mg (0,5 mmole) de dicloruro de paladio difenilfosfino-ferrógeno en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C. La reacción se detiene por la adición de 50 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas son agrupadas y secadas sobre sulfato de sodio. Los disolventes son evaporados y después el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 70/30. Se obtienen 2,5 g (64%) de 3-heptil-1-metil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea (IIIb) en forma de aceite.

El compuesto (IIIa) es preparado a su vez también como se describe en la solicitud internacional WO2007/049158, a saber:

a- 1-(3-Bromo-fenil)-3-heptil-1-metil-urea:

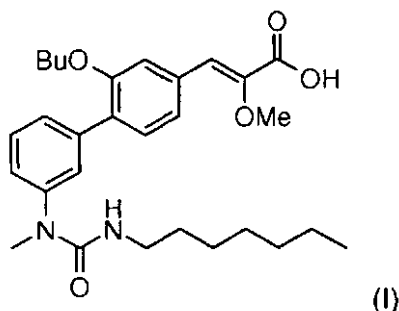
15 Modo operativo idéntico al anteriormente descrito

b- ácido 3-(3-heptil-1-metil-ureido)-fenil-borónico:

20 Mediante reacción de 113 g (345 mmoles) de 1-(3-bromo-fenil)-3-heptil-1-metil-urea en 1,1l de tetrahidrofurano, de 127 ml (380 mmoles) de una disolución de metil-litio 1,6M en éter dietílico, de 530 ml (760 mmoles) de una disolución de terc-butil-litio 1,7M en pentano y de 97 ml (904 mmoles) de trimetilborano, se obtienen 36 g (36%) de ácido 3-(3-heptil-1-metil-ureido)-fenil-borónico (IIIa) en forma de un polvo rosado después de la purificación del residuo bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con una mezcla de heptano/acetato de etilo 50/50 y cristalización en una mezcla de acetato de etilo/heptano.

25 De la mismas manera, la reacción de acoplamiento a partir de los ácidos (XIIb), (XIIc) o (XIId) (ácidos de fórmula (XII) para los cuales R2 representa un grupo metilo, un grupo fenilo o un grupo toliilo) conduce al ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico de fórmula (I).

El ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico de fórmula (I) se purifica mediante recristalización en diisopropiléter, técnica trasladable a escala industrial.



30 Las condiciones de acoplamiento de esta última etapa son bien conocidas por el experto en la materia. Este último, en el ámbito de la presente invención, puede también utilizar unas condiciones clásicas de acoplamiento (véase A. Suzuki *et al.*, Synth. Commun. 1981, 11, 513 o Sharp. M. J. Tet. Lett. 1985, 26, 5997), como unas condiciones optimizadas (véase por ejemplo Littke. A.F. *et al.* J Am Chem Soc 2000, 122 (17), 4020-4028). El modo de aplicación descrito a continuación implica una selección no exclusiva de condiciones.

35 Según la presente invención, se designa por alquilo una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Preferiblemente, tal radical se selecciona entre los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, i-propilo y t-butilo.

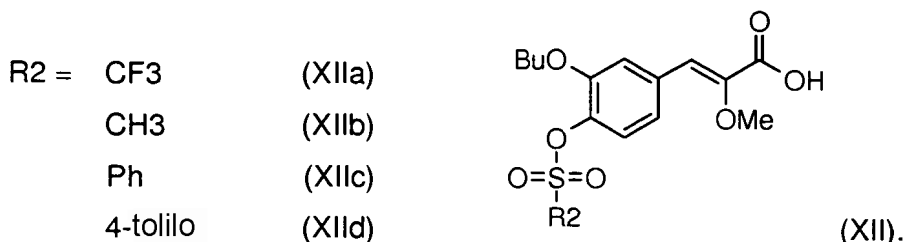
Según la presente invención, se designa mediante alcoxi un átomo de oxígeno sustituido con una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

40 Según la presente invención, se designa por alcoxicarbonilo un carbonilo sustituido con un alcoxi tal como se define anteriormente.

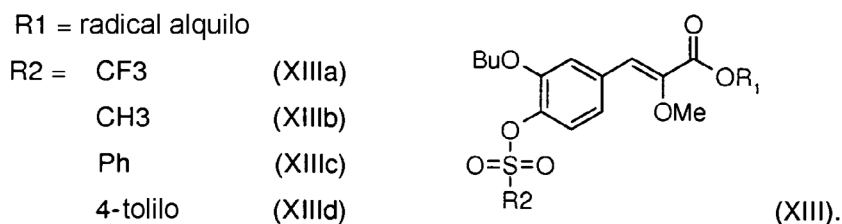
Según la presente invención, se designa por halógeno un átomo de cloro, de flúor, de bromo o de yodo.

La presente invención se refiere también a los diferentes intermedios de reacción utilizados en el procedimiento de la invención, a saber:

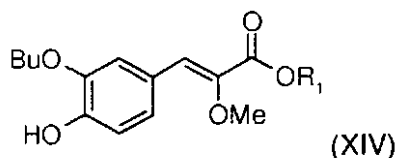
- 5 - los sulfonatos de fórmula general (XII) en la que R2 se selecciona entre un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo y un grupo toliilo, representados por el ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-2-metoxi-acrílico (XIIa), el ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-metanosulfonilo-fenil)-2-metoxi-acrílico (XIIb), el ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-fenilsulfonilo-fenil)-2-metoxi-acrílico (XIIc) y el ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-tolilsulfonilo-fenil)-2-metoxi-acrílico (XIIId)



- 10 - los sulfonatos de fórmula general (XIII) en la que R1 representa un radical alquilo y R2 representa un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo o un grupo toliilo, y representados por el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIIIa), el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-metanosulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIIIb), el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-fenilsulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIIIc) y el (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-tolilsulfonilo-fenil)-acrilato de alquilo (XIIId)



- 15 - el (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de alquilo (XIV), en el que R1 es un radical alquilo:



Otras características y ventajas de la presente invención aparecerán también con la lectura del modo operativo dado a continuación a título ilustrativo y no limitativo.

Preparación de las materias primas

- 20 3-butoxi-4-hidroxi-benzaldehído (XV)

25 Se disuelven 2,16 g (93,9 mmoles) de sodio en 15 ml de n-butanol a 110°C durante 3 horas. Se añaden 20 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente y después el medio se desgasifica varias veces. Se añaden 3,4 g (34,1 mmol) de cloruro de cobre I a temperatura ambiente y después el medio de reacción se agita durante 10 minutos. Se añaden 6,2 g (31 mmoles) de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído, y después el medio de reacción se agita durante 2 horas a 120°C. La reacción se enfría a temperatura ambiente y después se detiene por la adición de 50 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2M. El medio se extrae con 250 ml de acetato de etilo. Los disolventes son evaporados y después el residuo se filtra sobre un parche de gel de sílice (2 cm): eluyente (heptano/acetato de etilo 8/2). Después de la evaporación de los disolventes, se obtienen 5,55 g de aceite anaranjado. Este aceite se cristaliza con pentano. Se obtienen 4,8 g de 3-butoxi-4-hidroxi-benzaldehído en forma de sólido marrón después de la filtración. Rendimiento = 80%.

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,99 (t, J = 8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,52 (hex, J = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,85 (pent, J = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,14 (t, J = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,24 (s, 1H, ArH); 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H, ArH); 7,42 (m, 2H, ArH + OH); 9,83 (s, 1H, CHO).

Cloruro de (metoxi-metoxicarbonil-meti)trifenil-fosfonio (XVII)

Se añaden 25 g (0,186 mol) de dimetoxiacetato de metilo a 27 ml (0,215 moles) de cloruro de acetilo a temperatura ambiente. Se añaden 0,1 g (0,2 moles/%) de di-yodo y después la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 55°C. El exceso de cloruro de acetilo se evapora al vacío y después el residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano. Se añaden 49 g (0,204 moles) de trifenilfosfina y después la mezcla de reacción se agita a 37°C durante 3 horas. Los disolventes son evaporados y después el residuo se cristaliza en éter diisopropílico. Se obtienen 70 g de cloruro de (metoxi-metoxycarbonil-metil)-trifenil-fosfonio. Rendimiento = 88%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,66 (m, 6 H, ArH), 7,77 (m, 3H, ArH); 8,01 (m, 6H, ArH); 8,71 (d, J = 13Hz, 1H, CH).

Etapas del procedimiento

10 Etapa 1: (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo (XIV)

Se ponen en suspensión 4,0 g (20,6 mmoles) de 3-butoxi-4-hidroxi-benzaldehído y 13,25 g (30,9 mmoles) de cloruro de (metoxi-metoxycarbonil-metil)-trifenil-fosfinio en 40 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 6 ml (42 mmoles) de trietilamina y después el medio de reacción se agita durante 16 horas a 40°C. El medio de reacción se filtra, y después los disolventes son evaporados. Se añaden 50 ml de dietiléter, la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se filtra. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se recoge con una mezcla heptano/acetato de etilo 8/2 y después se filtra sobre un parche de sílice (2 cm). Se obtienen 5,3 g de (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo después de la evaporación de los disolventes. Rendimiento = 92%.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (t, J = 8 hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,42 (hex, J = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,75 (pent, J = 8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,00 (t, J = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,79 (s, 1H, CH=); 6,84 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH), 6,88 (s, 1H, ArH); 7,13 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH); 7,39 (s, 1H, OH).

Etapa 2: (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acrilato de metilo (XIIIa).

25 Se disuelven 2,6 g (9,27 mmoles) de (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de metilo en 25 ml de diclorometano y después se añaden 2 ml de trietilamina. Se añaden 1,67 ml de anhídrido triflico (10,2 mmoles) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 0°C. La reacción se detiene con la ayuda de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El medio se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y después se filtran sobre un parche de sílice (1 cm), y se evaporan los disolventes. Se obtienen 3,57 g de (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acrilato de metilo. Rendimiento = 93%.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (t, J = 7 hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,46 (hex, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,76 (pent, J = 7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,00 (t, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,83 (s, 1 H, CH=); 7,11 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH); 7,20 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH); 7,45 (s, 1 H, ArH)

Etapa 3: ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-2-metoxi-acrílico (XIIa)

35 Se añaden 1,53 g (36,3 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado sobre una disolución de 7,5 g (18,2 mmoles) de (Z)-2-metoxi-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acrilato de metilo en 50 ml de una mezcla 10/1 de tetrahidrofurano/agua. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 68°C. El medio de reacción es acidificado con una disolución de ácido clorhídrico 2N hasta un pH = 1. La mezcla de reacción se extrae con dos veces 100 ml de una mezcla heptano/acetato de etilo 1/2. Las fases orgánicas son agrupadas y después secadas sobre sulfato de sodio. Los disolventes se evaporan y después se recoge el residuo en 30 ml de pentano. Se obtienen 4,7 g de ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-2-metoxi-acrílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 63%.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,00 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,56 (hex, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,86 (pent, J = 7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,10 (t, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,07 (s, 1H, CH=); 7,23 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH); 7,33 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH); 7,56 (s, 1 H, ArH)

Etapa 4: ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico (I)

45 Se disuelven 870 mg (2,2 mmoles) de ácido (Z)-3-(3-butoxi-4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-2-metoxi-acrílico (XII), 981 mg (2,62 mmoles) de (3-heptil-1-metil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea (III) [preparado según la solicitud internacional WO2007/049158], 14 mg (3 moles/%) de acetato de paladio, y 46 mg (6 moles/%) de dicitclohexilbifenilfosfina en 8 ml de dimetilformamida. Se añaden 1,5 ml de una disolución 2M de fosfato de potasio y se desgasifica el medio varias veces. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 90°C. La reacción se detiene con una disolución de ácido clorhídrico 2M y después la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con una disolución de cloruro de sodio y después se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los disolventes se evaporan y después el residuo se recoge en 10 ml de heptano/AcOEt 1/1. Se filtra sobre un parche de sílice (1 cm), y se evaporan los disolventes. El residuo se precipita en pentano. El sólido se recrystaliza en éter isopropílico/heptano. Se obtienen 510 mg de ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico en forma de un sólido. Rendimiento = 47%.



## ES 2 397 489 T3

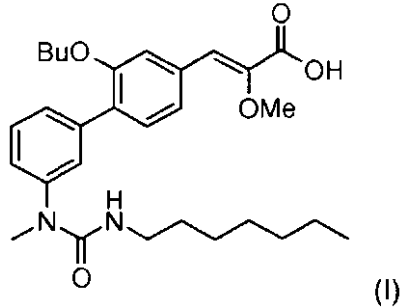
Punto de fusión = 99

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,85 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,95 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,24 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ); 1,42 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1,78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,18 (td,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,33 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,05 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,46 (t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{NH}$ ); 7,17 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ); 7,23 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H, ArH); 7,35-7,54 (m, 6H, ArH).

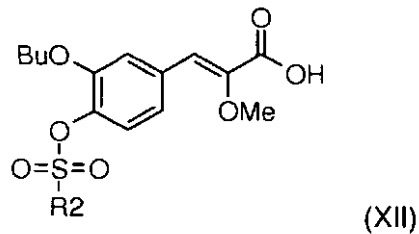
5

**REIVINDICACIONES**

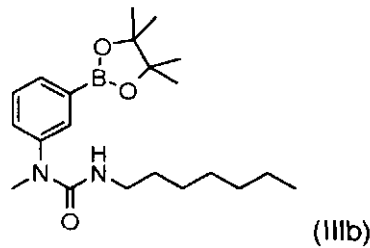
1. Procedimiento de síntesis del ácido (Z)-3-[2-butoxi-3'-(3-heptil-1-metil-ureido)-bifenil-4-il]-2-metoxi-acrílico de fórmula (I)



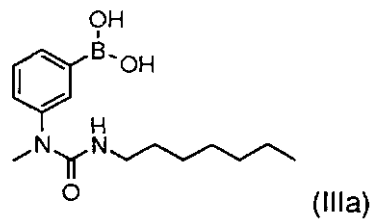
5 caracterizado porque se hace reaccionar un sulfonato de fórmula general (XII)



en la que R2 representa un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo o un grupo toliilo, con el 3-Heptil-1-metil-1-[3-(4,4,5,5- tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea de fórmula (IIIb)

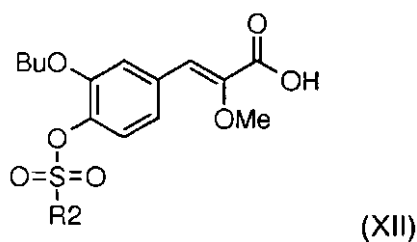


10 o su ácido borónico correspondiente de fórmula (IIIa)

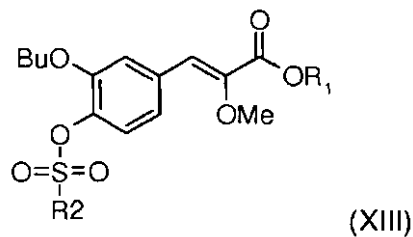


2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un catalizador con paladio o níquel.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el sulfonato de fórmula general (XII)

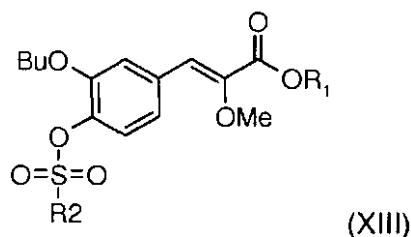


se obtiene mediante saponificación del éster de fórmula general (XIII).

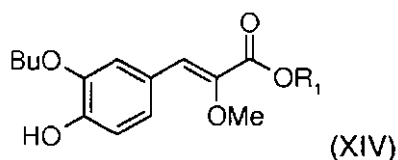


en la que R1 representa un radical alquilo.

- 5 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el éster de fórmula general (XIII)

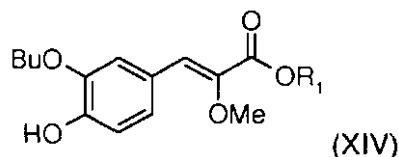


se obtiene mediante reacción del (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de alquilo de fórmula general (XIV)

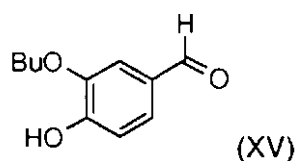


- 10 con un compuesto seleccionado entre el anhídrido tríflico, el cloruro de mesilo, el cloruro de bencenosulfonilo y el cloruro de tosilo.

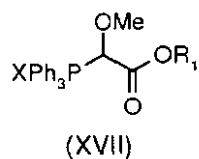
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acrilato de alquilo de fórmula (XIV)



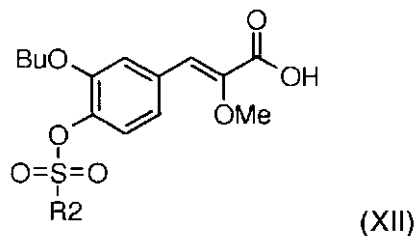
se obtiene mediante reacción de Wittig entre el 3-butoxi-4-hidroxi-benzaldehído de fórmula (XV)



- 15 y un halogenuro de (metoxi-alcoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio de fórmula (XVII).

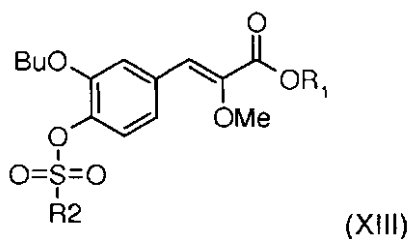


6. Compuesto de fórmula general (XII)



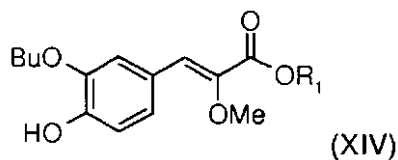
en el que R2 representa un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo o un grupo toliolo.

5 7. Compuesto de fórmula general (XIII)



en la que R1 representa un radical alquilo y R2 representa un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo o un grupo toliolo.

8. Compuesto (Z)-3-(3-butoxi-4-hidroxifenil)-2-metoxiacrilato de alquilo de fórmula general (XIV)



10

en la que R1 representa un radical alquilo.

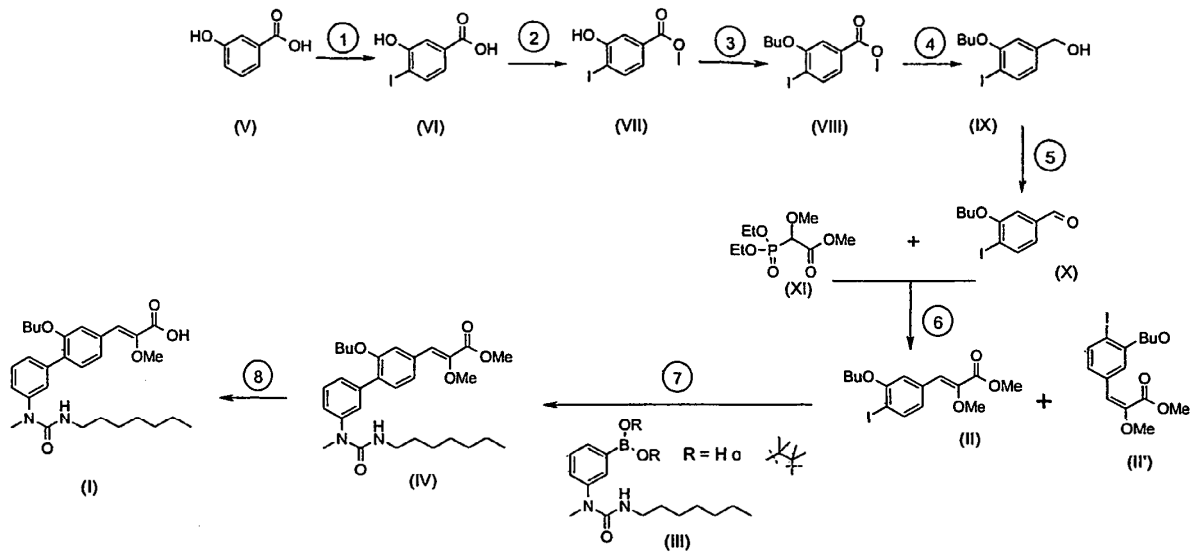


Figura 1

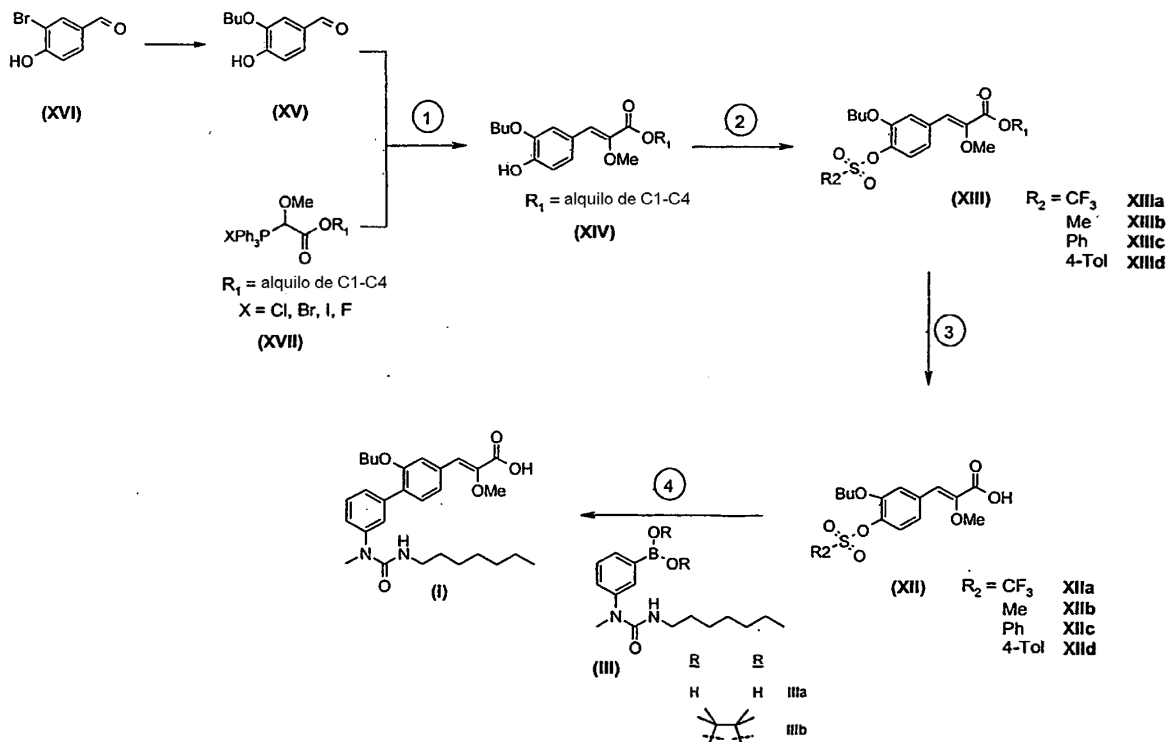


Figura 2