

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 949 908**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/54 (2006.01)

C07B 63/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.01.2019 PCT/IN2019/050002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2019 WO19138422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.01.2019 E 19738809 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023 EP 3737685**

54 Título: **Proceso para la preparación de Crisaborol y sus intermedios**

30 Prioridad:

09.01.2018 IN 201821000974

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

03.10.2023

73 Titular/es:

**HALCYON LABS PRIVATE LIMITED (100.0%)
405-408 Navbharat Estates, Zakaria Bunder Road,
Sewri (West)
Mumbai Maharashtra 400015, IN**

72 Inventor/es:

**MERCHANT, RUPA SUDHIR;
MERCHANT, ADITYA SUDHIR;
LIMBAD, PIYUSHKUMAR BHIKHALAL;
PANSURIYA, AKSHAY MADHUBHAI;
VAVAIYA, BHAVIN MADHAVJIBHAI y
FALDU, JASMIN JAYSUKHLAL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 949 908 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

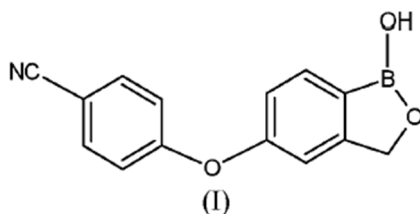
Proceso para la preparación de Crisaborol y sus intermedios

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención proporciona un proceso novedoso y mejorado para la preparación de Crisaborol de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona nuevos intermedios y procesos para la preparación de intermedios utilizados en la preparación de Crisaborol. La presente invención también proporciona un proceso mejorado para la preparación de Crisaborol y sus sales farmacéuticamente aceptables, que es comercial e industrialmente escalable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

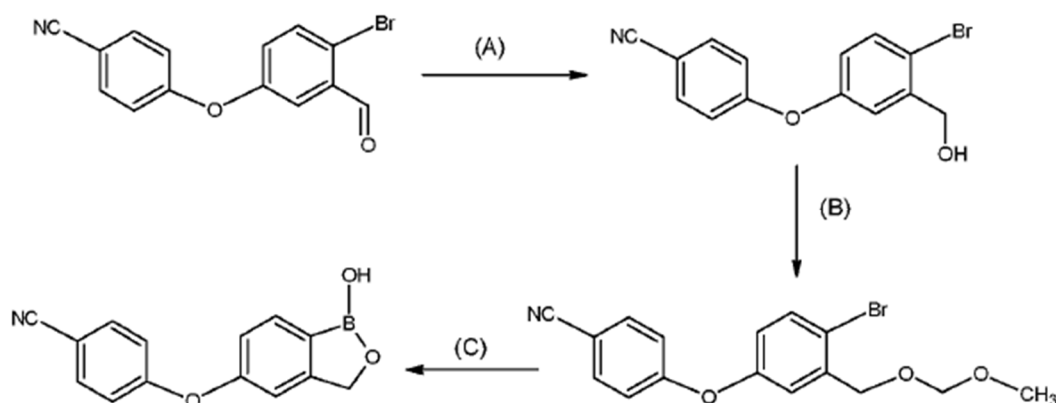
[0002] El Crisaborol es un inhibidor de la PDE4 no esteroideo útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, incluidas la dermatitis atópica leve a moderada y la psoriasis. Crisaborol es el primer inhibidor de la PDE4 en pomada tópica para la dermatitis atópica (DA) de leve a moderada para pacientes de dos años de edad y mayores y se recomienda su aplicación dos veces al día en las áreas afectadas durante aproximadamente 28 días y hasta 48 semanas adicionales. El Crisaborol, conocido químicamente como 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, está representado por el compuesto de fórmula I:



[0003] CN106928264 describe métodos sintéticos para proporcionar Crisaborol. El documento WO2017/193914 describe la recristalización de Crisaborol en disolventes que dan lugar a formas cristalinas.

[0004] La Patente de EE. UU. N^{os} 8.039.451, 8.168.614, 8.501.712 cubren el compuesto y varios métodos de tratamiento del mismo.

[0005] Crisaborol se describió por primera vez en el documento US 8039451. El documento US '451 describe varios procesos para la preparación de Crisaborol y uno de ellos se describe a continuación en el esquema 1.

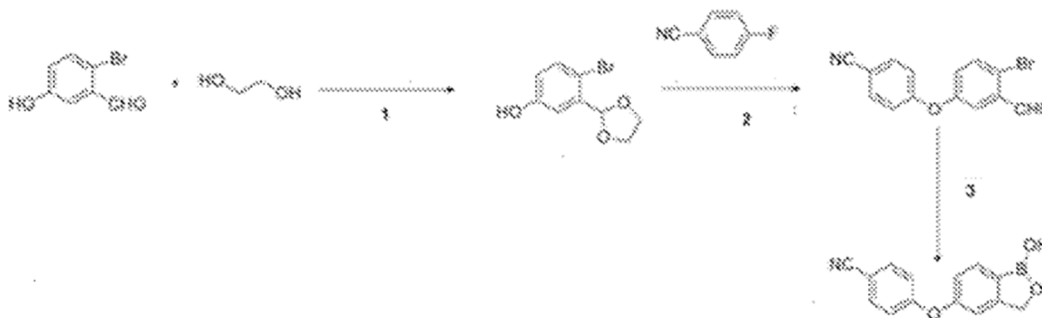
Esquema - 1

[0006] El documento US '451 describe un proceso para la preparación de Crisaborol, que comprende a) la reducción de 4-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-benzonitrilo la presencia de borohidruro de sodio proporciona 4-(4-bromo-3-hidroxi-metil-fenoxi)-benzonitrilo b) la alquilación de dicho alcohol intermedio con clorometil metil éter en presencia de una base adecuada proporciona el compuesto protegido con alquilo y c) Metalación y boronilación del compuesto protegido con alquilo con borato de trimetilo en presencia de n-butil litio a -78 °C en THF seco proporciona Crisaborol.

[0007] Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2129-2132 describe otro proceso para la preparación de Crisaborol, que comprende 1) la reacción de 2-bromo-5-hidroxiBenzaldehído con etilenglicol proporciona el compuesto protegido con acetal b) la reacción del compuesto protegido con acetal con 4-ciano-fluorobenceno se proporciona 4-(4-bromo-3-

formilfenoxi)-benzonitrilo y c) la boronilación del compuesto de aldehído obtenido se lleva a cabo en presencia de n-butil litio y borato de trialkilo a -78 °C en THF seco, que además sufre desprotección en presencia de ácido clorhídrico y ciclación espontánea para proporcionar Crisaborol.

Esquema - 2



[0008] Las principales desventajas asociadas con los procesos de la técnica anterior son:

- El uso de reactivos peligrosos como el n-butil litio puede causar muchas reacciones inconvenientes como incendios o explosiones, irritación o humos tóxicos en un incendio, produce un rendimiento más bajo y mayor impurezas. Además, debido a la naturaleza explosiva del n-butil litio, es difícil de manejar a escala de planta.

- El uso de n-butilitio y borato de trialkilo, que invoca la formación de impurezas dímeras y trímeras. La eliminación de impurezas de dímeros y trímeros necesita un paso adicional de purificación, lo que aumenta el costo total de la síntesis.

- El uso de la laboriosa purificación cromatográfica en columna Flash, que no solo aumenta el consumo de disolvente sino que también dificulta su manejo a escala comercial, incluidas las evidentes limitaciones prácticas de la cromatografía en columna a escala industrial.

- El uso de temperatura criogénica de -78 °C, que es difícil de alcanzar durante la producción comercial.

[0009] La complejidad de los procesos conocidos para la preparación del Crisaborol y sus intermedios son reactivos caros, corrosivos/tóxicos, condiciones de reacción drásticas y purificación por cromatografía en columna flash. Los reactivos o condiciones de proceso anteriores son difíciles de aplicar a escala industrial.

[0010] Por lo tanto, en consecuencia existe la necesidad de un proceso novedoso para la preparación de Crisaborol y sus intermedios. Las desventajas anteriores se superan con la presente invención que proporciona un proceso industrial viable para la preparación de Crisaborol (I) y este método es simple y eficiente, fuentes de materias primas de gran alcance, la ruta sintética es simple, operación fácil, condiciones de reacción suaves, alto rendimiento con bajo costo de síntesis, fácil posprocesamiento, ecológico y apto para la producción industrial.

OBJETO DE LA INVENCION

[0011] El objeto principal de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de Crisaborol, que alivia los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior y proporciona un proceso alternativo para la preparación de Crisaborol.

[0012] Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso rentable e industrialmente factible para la preparación de Crisaborol, que minimiza la formación de subproductos y proporciona Crisaborol con alto rendimiento y pureza.

[0013] Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso económicamente significativo para la preparación de Crisaborol o sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación industrial a gran escala.

[0014] Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado y comercialmente viable para la preparación de Crisaborol a través de nuevos intermedios de fórmula (IV), (III) y (II).

RESUMEN DE LA INVENCION

[0015] En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Crisaborol de fórmula (I) que comprende los pasos de:

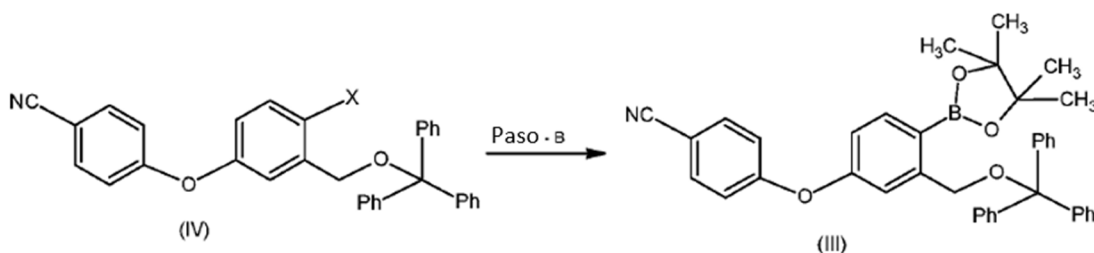
a) tratar 4-(4-halo-3-hidroxi-metil-fenoxi)-benzonitrilo de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base

y un disolvente adecuado para dar 4-{4-halo-3-[(tritoloximetil)]fenoxi}benzonitrilo de fórmula (IV);



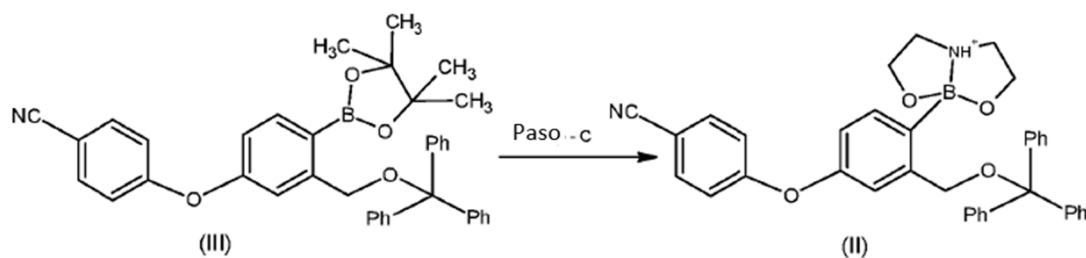
X = Cl, Br, I, F o Triflato

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con pinacolborano o bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-tritoloximetilfenoxi]-benzonitrilo de fórmula (III);

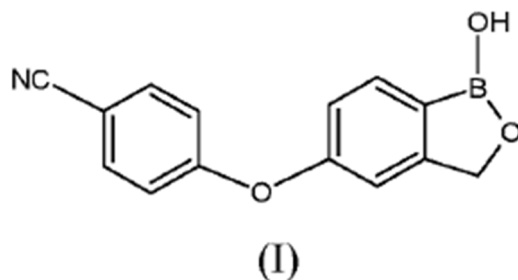


X = Cl, Br, I, F o Triflato

c) transesterificar opcionalmente el compuesto de fórmula (III) con dietanolamina en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II);



d) desproteger y ciclar el compuesto de fórmula (II) o (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Crisaborol de fórmula (I); y



e) opcionalmente purificar Crisaborol de fórmula (I).

[0016] En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Crisaborol de fórmula (I) que comprende los pasos de:

a) tratar 4-(4-halo-3-hidroximetil-fenoxi)-benzonitrilo de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar 4-{4-halo-3-[(tritoloximetil)]fenoxi}benzonitrilo de fórmula (IV);

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con pinacolborano o bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-tritoloximetilfenoxi]-benzonitrilo de fórmula (III);

c) desproteger y ciclar el compuesto de fórmula (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Crisaborol de fórmula (I); y

d) opcionalmente purificar Crisaborol de fórmula (I).

[0017] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Crisaborol de fórmula (I) que comprende los pasos de:

a) tratar 4-(4-halo-3-hidroximetil-fenoxi)-benzonitrilo de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar 4-{4-halo-3-[(tritoloximetil)]fenoxi}benzonitrilo de fórmula (IV);

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con pinacolborano o bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-tritoloximetilfenoxi]-benzonitrilo de fórmula (III);

c) transesterificar el compuesto de fórmula (III) con dietanolamina en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II);

d) desproteger y ciclar el compuesto de fórmula (II) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Crisaborol de fórmula (I); y

e) opcionalmente purificar Crisaborol de fórmula (I).

[0018] En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Crisaborol de fórmula (I) que comprende los pasos de:

a) desproteger y ciclar el compuesto de fórmula (III) en presencia de un ácido y un disolvente adecuados para dar Crisaborol de fórmula (I); y

b) opcionalmente purificar Crisaborol de fórmula (I).

[0019] En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Crisaborol de fórmula (I) que comprende los pasos de:

a) desproteger y ciclar el compuesto de fórmula (II) en presencia de un ácido y disolvente adecuado para dar Crisaborol de fórmula (I); y

b) opcionalmente purificar Crisaborol de fórmula (I).

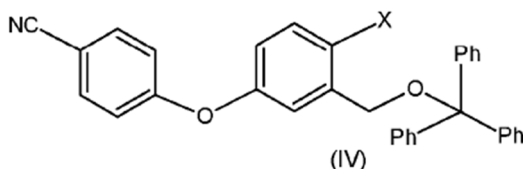
[0020] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso para preparar Crisaborol de alta pureza que comprende:

a) hacer reaccionar Crisaborol con monoetanolamina en un disolvente adecuado para obtener la sal de etanolamina de Crisaborol,

b) aislar la sal de monoetanolamina de Crisaborol obtenida en paso a), y

c) convertir la sal de monoetanolamina de Crisaborol obtenida en un Crisaborol de alta pureza.

[0021] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un nuevo intermedio del compuesto de fórmula (IV);



donde, X = cloro, bromo, yodo, fluoro o triflato.

[0022] En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (IV) para la preparación de Crisaborol.

[0023] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un nuevo intermedio del compuesto de fórmula (IV) en estado sólido, en el que X es bromo.

[0024] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un nuevo intermedio del compuesto de fórmula (III).

[0025] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un nuevo intermedio del compuesto de fórmula (III) en estado sólido.

[0026] En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (III) para la preparación de Crisaborol.

[0027] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un nuevo intermedio del compuesto de fórmula (II).

[0028] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un nuevo intermedio del compuesto de fórmula (II) en estado sólido.

[0029] En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (II) para la preparación de Crisaborol.

[0030] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso eficiente, industrialmente ventajoso y respetuoso con el medio ambiente para la preparación de Crisaborol con un alto rendimiento global y una alta pureza usando nuevos intermedios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

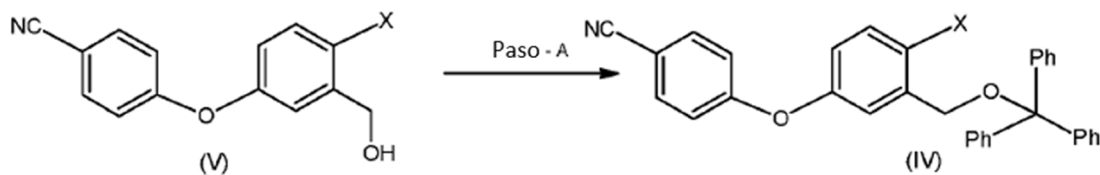
[0031] Ahora se hará referencia en detalle a las formas de realización preferidas de la invención. Sin embargo, esta invención puede realizarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las formas de realización expuestas en este documento.

[0032] Como se usa en el presente documento, "que comprende" significa los elementos enumerados, o sus equivalentes en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se enumeran. Los términos "tener" e "incluir" también deben interpretarse como abiertos a menos que el contexto sugiera lo contrario.

[0033] Cuando una molécula u otro material se identifica aquí como "puro", generalmente significa, a menos que se especifique lo contrario, que el material tiene una pureza del 99 % o superior, según se determina utilizando métodos convencionales en la técnica, como la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), cromatografía de gases (CG) o métodos espectroscópicos. En general, esto se refiere a la pureza con respecto a solventes residuales no deseados, subproductos de reacción, impurezas y materiales de partida sin reaccionar.

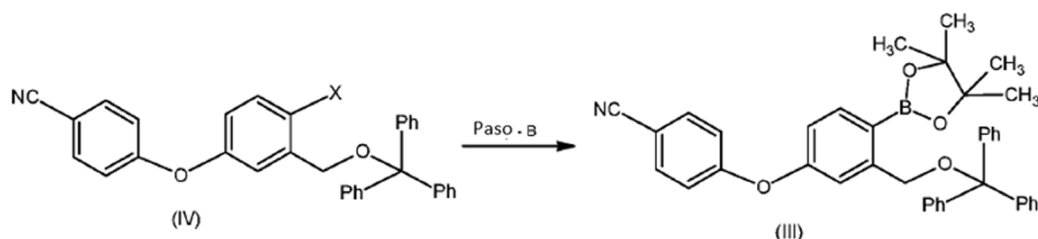
[0034] En general, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de Crisaborol de fórmula (I) que comprende los pasos de:

a) tratar 4-(4-halo-3-hidroxi-metil-fenoxi)-benzonitrilo de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar 4-{4-halo-3-[(tritiloximetil)]fenoxi}benzonitrilo de fórmula (IV);



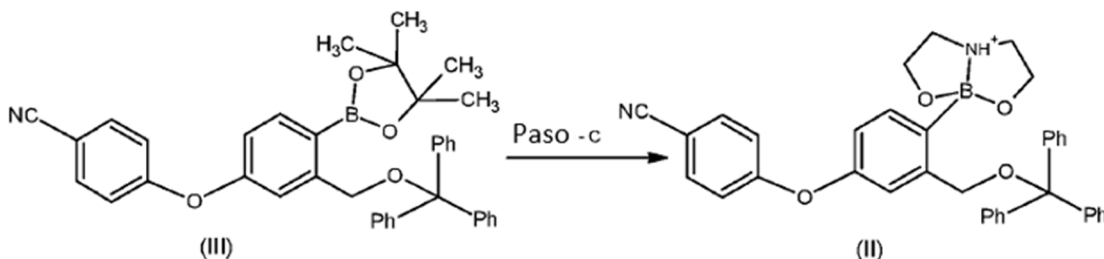
X = Cl, Br, I, F o Triflato

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con pinacolborano o bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-3-tritiloximetilfenoxi]-benzonitrilo de fórmula (III);

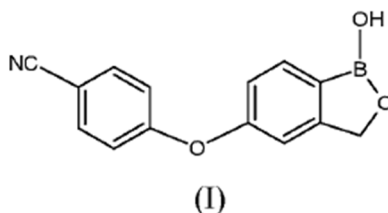


X = Cl, Br, I, F o Triflato

c) transesterificar opcionalmente el compuesto de fórmula (III) con dietanolamina en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II);



d) desproteger y ciclar el compuesto de fórmula (II) o (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Crisaborol de fórmula (I); y



e) opcionalmente purificar Crisaborol de fórmula (I).

Los procesos para obtener el compuesto de fórmula (V) pueden estar de acuerdo con los métodos de la literatura.

[0035] Según la presente invención, el paso a) implica la reacción del compuesto de fórmula (V) y cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (IV). La reacción del paso a) se puede llevar a cabo en cualquier intervalo adecuado de temperatura, generalmente entre 20 °C y 140 °C, preferiblemente entre 20 °C y 80 °C durante un período de aproximadamente 1 a 10 horas, preferiblemente durante 2 a 8 horas.

[0036] El disolvente adecuado usado para el paso a) anterior se selecciona del grupo que comprende alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol y similares; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo y similares; éteres tales como éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahydrofurano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; disolvente de cetona tal como metilisobutilcetona, acetona y similares; disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y agua o una mezcla de los mismos.

[0037] La base adecuada utilizada para el paso de reacción a) anterior se selecciona de una base orgánica o inorgánica, dependiendo de la clase de disolvente. La base orgánica se selecciona del grupo que comprende trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilbencilamina, picolina, lutidina y similares; donde la base inorgánica se selecciona del grupo que comprende carbonato de metal tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de bario, carbonato de calcio y carbonato de magnesio; bicarbonato de metal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de bario, bicarbonato de calcio y bicarbonato de magnesio e hidróxido de metal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio.

[0038] El compuesto de fórmula (IV) se puede aislar y/o purificar mediante cualquier método convencional conocido por un experto en la técnica.

[0039] Según la presente invención, el paso b) implica la reacción del compuesto de fórmula (IV), en la que X es como se ha definido anteriormente, con pinacolborano o bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en disolvente adecuado para dar el compuesto de fórmula (III). La reacción del paso b) se puede llevar a cabo en cualquier rango adecuado de temperatura, generalmente entre 20 °C y 200 °C, preferiblemente entre 70 °C y 120 °C durante un período de aproximadamente 5 a 25 horas. En lugar de pinacolborano o bis(pinacolato)diboro, puede usarse otro reactivo de borilación adecuado conocido en la técnica.

[0040] El catalizador de metal de transición que se usa en el paso b) comprende uno o más ligandos de fosfina que forman complejos con el metal de transición. Los más preferidos son los complejos de fosfina de paladio como Pd(PPh₃)₄,

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ y catalizadores de paladio relacionados que son complejos de ligandos de fosfina como $\text{P}(\text{i-Pr})_3$, $\text{P}(\text{ciclohexil})_3$, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (BINAP) o $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ con n de 2 a 5. Más preferido es $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, es decir, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano.

[0041] La base preferida tal como se usa en el paso b) debe ser capaz de catalizar una reacción de borilación. Los ejemplos son acetato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, análogos de sodio o litio de estas sales de potasio, trimetilamina y trietilamina. Más preferido es el acetato de potasio.

[0042] El disolvente adecuado usado para el paso b) anterior se selecciona del grupo que comprende disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, sulforano, N-metilpirrolidona y similares; disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, dietilbenceno, estireno, viniltolueno, divinilbenceno, alfa-metilestireno o mezclas de los mismos.

[0043] Según la presente invención, el paso c) implica la transesterificación del compuesto de fórmula (III) con dietanolamina en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II).

[0044] La reacción del paso c) se puede llevar a cabo en cualquier rango adecuado de temperatura, generalmente entre 20 °C y 80 °C, preferiblemente entre 20 °C y 50 °C durante un período de aproximadamente 5 a 25 horas.

[0045] La reacción de transesterificación del paso c) alivia la necesidad de un mayor aislamiento y/o purificación del compuesto de fórmula (III), es decir, el compuesto de fórmula (III) se puede convertir *in situ* en Crisaborol (I) mediante transesterificación.

[0046] La reacción de transesterificación del paso c) se lleva a cabo en el mismo disolvente que se usó para la preparación del compuesto de fórmula (III), es decir, el paso b).

[0047] Según la presente invención, el paso d) implica la desprotección y ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Crisaborol de fórmula (I). La reacción del paso d) se puede llevar a cabo en cualquier rango adecuado de temperatura, generalmente entre 20 °C y 80 °C, preferiblemente entre 20 °C y 50 °C durante un período de aproximadamente 5 a 25 horas.

[0048] En el paso d), la desprotección y ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III) se lleva a cabo en pasos individuales en presencia de un ácido y un disolvente adecuados. Los ácidos adecuados se seleccionan del grupo que consiste en ácidos carboxílicos orgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos. El ácido carboxílico orgánico puede ser ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trimetilacético o ácido trifluoroacético, preferentemente ácido acético. El ácido sulfónico puede ser ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. El ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido pívico o ácido fosfórico, preferentemente ácido clorhídrico.

[0049] El disolvente adecuado usado para el paso d) anterior se selecciona del grupo que comprende alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol y similares; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo y similares; éteres tales como éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; disolvente de cetona tal como metilisobutilcetona, acetona y similares; disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y agua o una mezcla de los mismos.

[0050] La desprotección y ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III) del paso d) también se puede llevar a cabo en presencia de sal de amonio cuaternario seleccionada de un grupo que comprende cloruro de tetrabutilamonio (TBAC), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), yoduro de tetrabutilamonio (TBAI), sulfato de tetrabutilamonio, yoduro de cetiltrimetilamonio, cloruro de tetraetilamonio (TEAC), bromuro de tetrapropilamonio (TPAB), fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), cloruro de benciltrimetilamonio (BTMAC), cloruro de benciltriethylamonio (BTAC), hidróxido de tetrabutilamonio (TBAH), cloruro de metiltricaprilamonio (MTCAC), cloruro de tributilmetilamonio (MTBAC) o cloruro de trioctilmetilamonio. Preferiblemente, la sal de amonio cuaternario es TBAB.

[0051] Según la presente invención, el paso (f) comprende la purificación opcional de Crisaborol mediante recristalización o suspensión en un disolvente adecuado seleccionado del grupo que comprende alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol y similares; cetonas tales como acetona, etilmetilcetona, dietilcetona, metilisobutilcetona y similares; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo y similares; éteres tales como éter diisopropílico, éter metil terc-butílico y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares y agua o una mezcla de los mismos.

[0052] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso para preparar Crisaborol de alta pureza que comprende:

a) hacer reaccionar Crisaborol con monoetanolamina en un disolvente adecuado para obtener la sal de

etanolamina de Crisaborol,

b) aislar la sal de monoetanolamina de Crisaborol obtenida en paso a), y

c) convertir la sal de monoetanolamina de Crisaborol obtenida en un Crisaborol de alta pureza.

[0053] El proceso para preparar la sal de etanolamina de Crisaborol se puede llevar a cabo combinando una solución de Crisaborol en un disolvente orgánico adecuado con etanolamina. El solvente orgánico se selecciona de alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares y agua o una mezcla de los mismos. La sal de etanolamina de Crisaborol resultante se puede aislar por cualquier medio conocido en la técnica que incluye, entre otros, filtración, centrifugación o decantación.

[0054] La sal de etanolamina de Crisaborol resultante se vuelve a convertir en Crisaborol combinando la sal de etanolamina de Crisaborol con la solución de un ácido adecuado. Preferiblemente, la solución del ácido adecuado se prepara añadiendo ácido tartárico en agua.

[0055] En una forma de realización, el Crisaborol puro obtenido de acuerdo con la presente invención tiene una pureza superior al 99 %.

[0056] Los procesos para la preparación de Crisaborol y sus intermedios descritos en el presente documento tienen las siguientes ventajas sobre los procesos descritos en el estado de la técnica:

i) el proceso implica el uso de un nuevo compuesto intermedio de fórmula (IV), (III) y (II);

ii) se incrementa el rendimiento global del Crisaborol y su intermedio clave y se incrementa la pureza del producto sin purificaciones adicionales y purificaciones cromatográficas en columna;

iii) el proceso evita el uso de reactivos altamente inflamables como el n-butillitio;

iv) el proceso evita el uso de procedimientos tediosos y engorrosos extracciones múltiples usando diferentes solventes, purificaciones cromatográficas en columna, múltiples aislamientos/recristalizaciones;

vii) los procesos implican métodos de elaboración sencillos y procesos de aislamiento sencillos, y hay una reducción de los residuos químicos.

Ejemplos

Ejemplo-1:

Preparación de 4-{4-bromo-3-[(tritoloximetil)]fenoxi}benzonitrilo [Compuesto de fórmula (IV), en el que X = Br]

[0057] Se añadió cloruro de tritilo (68,75 g) a una solución agitada de cloruro de metileno (100 ml) a 25 °C - 30 °C. Se añadió DIPEA (45,8 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 40 °C - 45 °C. La solución de alcohol 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)bencílico (50 g) en cloruro de metileno (400 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 40 °C - 45 °C durante un período de 1 hora y se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C - 30 °C y se añadió lentamente agua (200 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 a 20 minutos. La capa orgánica se añadió con agua y se agitó durante 15 a 20 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se destiló al vacío a 40 °C - 45 °C. Se añadió metanol (250 ml) a la masa de reacción obtenida y se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C - 30 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con metanol (25x2 ml) y se secó a 50 °C en ATD durante 2 horas y luego se secó a 25 °C - 30 °C al vacío durante 12 horas para obtener 4-{4-halo-3-[(tritoloximetil)]fenoxi}benzonitrilo (85,5 g); Pureza = 88%.

[0058] ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,235 (s, 2H), 6,806-6,834 (dd, J=8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,051-7,073 (dd, J=6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,211-7,309 (m, 9H), 7,439-7,463 (m, 7H), 7,545-7,552 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,620-7,643 (dd, J=6,8, 2,0 Hz, 2H).

Ejemplo-2:

Preparación de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-3-tritoloximetil-fenoxi]-benzonitrilo (III)

[0059] Una mezcla de compuesto de fórmula (IV-A) (50 g), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (1,49 g), acetato de potasio (26,90 g) y bis(pinacolato)diboro (27,90 mg) en 1,4-dioxano (1000 ml) se calentó a 90 °C y se mantuvo durante 25 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C - 30 °C, se filtró y se lavó el lecho con 1,4-dioxano (50 ml). El solvente se destiló al vacío a 50 °C - 60 °C y a la masa obtenida se le añadió isopropanol (350 ml) a 55 °C - 60 °C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La masa obtenida se enfrió a 25 °C - 30 °C en 1-2 horas y se mantuvo durante 1 hora. El sólido

obtenido se filtró y se lavó con isopropanol (5032 ml) y se secó a 25 °C a 30 °C al vacío durante 14 h para obtener el compuesto del título (42 g); Pureza = 98,11%.

[0060] ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 1,165 (s, 12H), 4,490 (s, 2H), 6,904-6,930 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,102-7,125 (dd, J=7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,213-7,303 (m, 9H), 7,449-7,467 (m, 6H), 7,626-7,655 (dd, J=6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,666-7,672 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,775-7,795 (d, J=8,0 Hz, 1H).

Ejemplo-3:

Preparación de Crisaborol [Compuesto de fórmula (I)]

[0062] Se añadieron 10,0 g de compuesto de fórmula (III) a la solución agitada de cloruro de metileno (50 ml) a 25°C-30°C. Se añadió TBAB (0,5 g). Después de la adición de ácido clorhídrico concentrado (30 ml), la mezcla se agitó durante 24 horas a 25 °C-30 °C. Una vez completada la reacción, se separaron las fases. Se añadió agua (30 ml) a la capa orgánica y se separaron las fases. A la capa orgánica obtenida se le añadieron 200 ml de agua seguido de hidróxido de sodio acuoso (4,49 ml al 30%) y se agitó durante 15 min. La capa acuosa se filtró y acidificó con ácido clorhídrico (9,22 ml al 10%) a 25 °C-30 °C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (10 ml) y se secó a 50 °C al vacío durante 24 h para obtener Crisaborol (3,6 g); Pureza = 99,5%.

Ejemplo-4:

Preparación del compuesto de fórmula (II)

[0062] Una mezcla del compuesto de fórmula (IV-A) (50 g), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1,49 g), acetato de potasio (26,9 g) y bis (pinacolato)diboro (27,9 g) en 1,4-dioxano (1000 ml) se calentó a 90 °C y se mantuvo durante 25 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C - 30 °C, se filtró y se lavó el lecho con 1,4-dioxano (50 ml). Se añadió dietanolamina (19,2 g) y se agitó durante 24 horas a 25 °C - 30 °C. El sólido se filtró, se lavó con 1,4-dioxano (50 ml) y se secó a 25 °C a 30 °C al vacío durante 24 h para obtener el compuesto de fórmula (II) (40 g); pureza = 99,88%.

[0063] ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 2,543-2,573 (m, 2H), 2,766-2,852 (m, 2H), 3,700-3,754 (m, 2H), 3,931-3,991 (m, 2H), 4,306 (s, 2H), 6,377 (s, 1H), 6,952-6,957 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,987-6,993 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,011-7,033 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,252-7,430 (m, 15H), 7,573-7,595 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,850-7,870 (d, J=8,0 Hz, 1H)

Ejemplo-5:

Preparación de Crisaborol [Compuesto de fórmula (I)]

[0064] Se añadieron 10,0 g del compuesto de fórmula (II) a la solución agitada de cloruro de metileno (50 ml) a 25°C-30°C. Se añadió TBAB (0,5 g). Después de la adición de ácido clorhídrico concentrado (30 ml), la mezcla se agitó durante 24 horas a 25 °C-30 °C. Una vez completada la reacción, se separaron las fases. Se añadió agua (30 ml) a la capa orgánica y se separaron las fases. La capa orgánica obtenida se enfrió a 5 °C-10 °C. La solución resultante se diluyó con hidróxido de sodio acuoso (4,59 ml al 30%) a 5 °C-10 °C y se agitó durante 15 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó con cloruro de metileno (10 ml) y se secó por succión durante 20 minutos. La torta húmeda se añadió al agua (180 ml) y se agitó a 25 °C-30 °C durante 30 minutos. La solución obtenida se filtró y acidificó con ácido clorhídrico (9,43 ml al 10%) a 25 °C-30 °C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (10 ml) y se secó a 50 °C al vacío durante 24 h para obtener Crisaborol (3,9 g); Pureza = 99,4%.

Ejemplo 6:

Preparación de sal de etanolamina de Crisaborol

[0065] Se añadió crudo de Crisaborol (2,0 g) a metanol (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para obtener la solución transparente. A esta solución transparente se añadió etanol amina (0,73 g) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 60 minutos. La masa de reacción se enfrió de 25 °C a 30 °C y se agitó durante 60 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó con metanol y se secó al vacío de 50 °C a 55 °C durante 6 horas para obtener la sal de amina de etanol de Crisaborol (1,95 g) (pureza CLAR 99,90%).

[0066] ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ (ppm): 2,501-2,505 (s, 2H), 3,768-3,799 (t, 2H), 4,689 (s, 2H), 5,795 (s, 2H), 6,858-6,881 (t, 2H), 7,023-7,045 (d, 2H), 7,400-7,419 (d, 2H), 7,786-7,808 (d, 2H).

Ejemplo 7:

Preparación de Crisaborol a partir de sal de etanolamina de Crisaborol

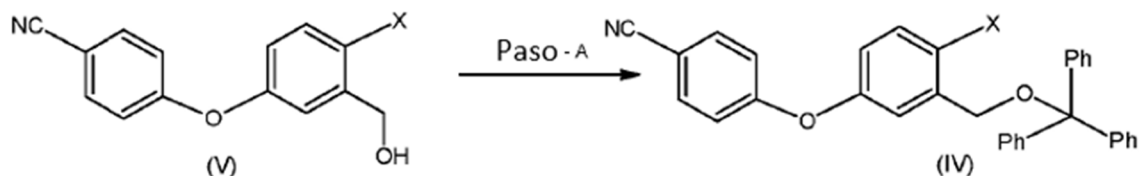
[0067] Se preparó una solución de ácido L-tartárico (1,94 g) en agua (28,5 ml) y se calentó a 50-55 °C. Se añadió sal de amina de etanol de Crisaborol (1,9 g) en porciones a una solución acuosa de ácido L-tartárico a 50-55 °C en 1 hora y la

masa de reacción se mantuvo adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título Crisaborol (1,62 g) (pureza CLAR 99,91%).

REIVINDICACIONES

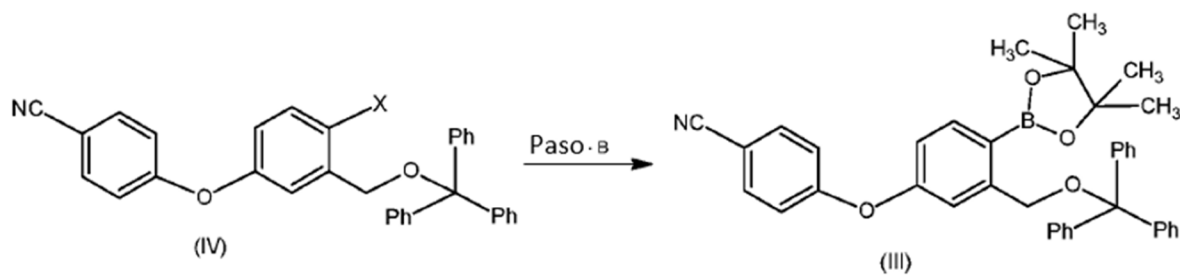
1. Un proceso para la preparación de Crisaborol de fórmula (I) que comprende los pasos de:

a) tratar 4-(4-halo-3-hidroximetil-fenoxi)-benzonitrilo de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de base y disolvente adecuado para dar 4-{4-halo-3-[(tritoloximetil)]fenoxi}benzonitrilo de fórmula (IV);



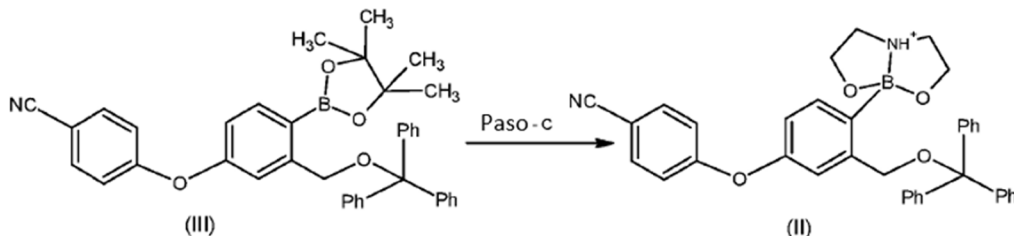
X = Cl, Br, I, F o Triflato

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con pinacolborano o bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-tritoloximetil-fenoxi]-benzonitrilo de fórmula (III);

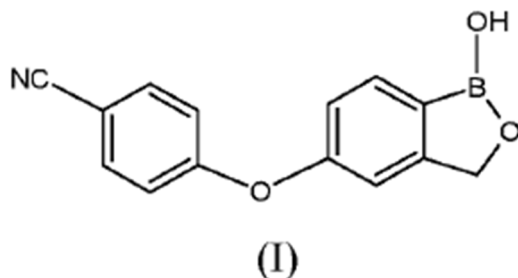


X = Cl, Br, I, F o Triflato

c) transesterificar opcionalmente el compuesto de fórmula (III) con dietanolamina en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II);



d) desproteger y ciclar el compuesto de fórmula (II) o (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Crisaborol de fórmula (I); y



e) opcionalmente purificar Crisaborol de fórmula (I).

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde el solvente utilizado en el paso a) o el paso d) se selecciona de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, cloruro de metileno, cloroformo, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metilisobutilcetona, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, agua o una mezcla de los mismos.

3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde la base utilizada en el paso a) se selecciona de trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilbencilamina, picolina, lutidina, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de bario, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio.

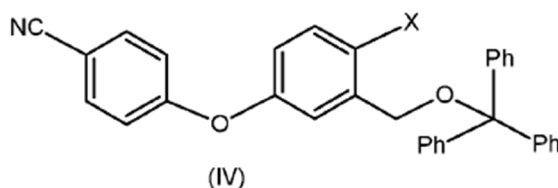
4. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde el catalizador de metal de transición utilizado en el paso b) se selecciona de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{P}(\text{i-Pr})_3$, $\text{P}(\text{ciclohexil})_3$, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), (2,2''-bis(difenilfosfino)-1,1''-binaftilo) (BINAP) o $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ con n de 2 a 5.

5. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde la base utilizada en el paso b) se selecciona de acetato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, trimetilamina o trietilamina.

6. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el solvente adecuado usado en el paso b) o el paso c) se selecciona del grupo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, sulfurano, N-metilpirrolidona, benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, dietilbenceno, estireno, viniltolueno, divinilbenceno, alfa-metilestireno o mezclas de los mismos.

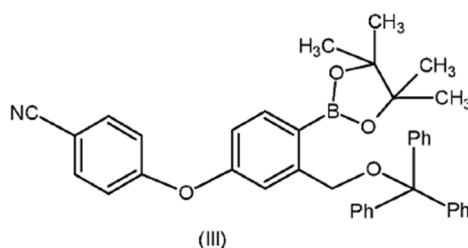
7. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, donde el ácido utilizado en el paso d) se selecciona de ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético, metanosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido píválico o ácido fosfórico.

8. Un compuesto de fórmula (IV),

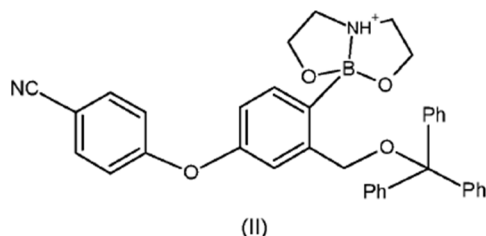


en donde X = Cl, Br, I, F o Triflato.

9. Un compuesto de fórmula (III),



10. Un compuesto de fórmula (II),



11. Uso de un compuesto de fórmula (IV), (III) o (II) según la reivindicación 8, 9 o 10 para la preparación de Crisaborol de compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

12. Un proceso para preparar Crisaborol de alta pureza que comprende:

d) hacer reaccionar Crisaborol con monoetanolamina en un disolvente adecuado para obtener la sal de etanolamina de Crisaborol,

- e) aislar la sal de monoetanolamina de Crisaborol obtenido en el paso a), y
- f) convertir la sal de monoetanolamina de Crisaborol obtenida en un Crisaborol de alta pureza.

13. Una sal de monoetanolamina de Crisaborol.

5