



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 963 960**

⑮ Int. Cl.:  
**C07F 5/02**  
(2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2018 PCT/IN2018/050702**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019 WO19087208**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2018 E 18873485 (9)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023 EP 3704100**

④ Título: **Procedimiento nuevo para la preparación de Tavaborol y sus intermediarios**

⑩ Prioridad:

**02.11.2017 IN 201721039067**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.04.2024**

⑦ Titular/es:

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

⑦ Inventor/es:

**MERCHANT, RUPA;  
MERCHANT, ADITYA;  
LIMBAD, PIYUSHKUMAR y  
PANSURIYA, AKSHAY**

⑦ Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 963 960 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 nuevo para la preparación de Tavaborol y sus intermediarios

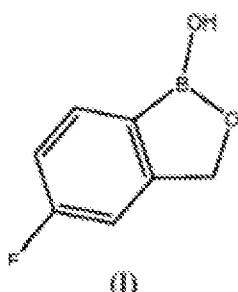
## 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

**[0001]** La presente invención proporciona un proceso novedoso y mejorado para la preparación de Tavaborol 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 Tavaborol.

10

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

**[0002]** Tavaborol es un antifúngico oxaborol indicado para el tratamiento tópico de la onicomicosis de las uñas de los pies debida a *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton mentagrophytes*. El Tavaborol, conocido químicamente como 5-fluoro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, está representado por el compuesto de fórmula I:

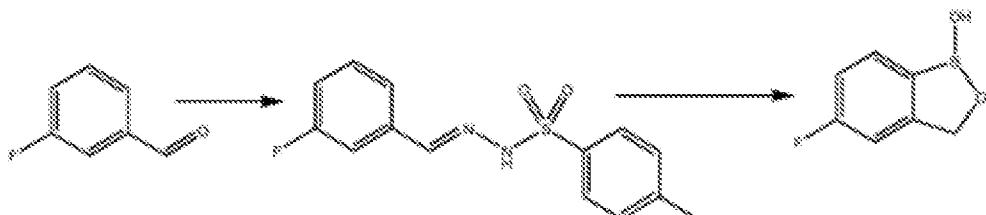


**[0003]** Tavaborol se comercializa actualmente en Estados Unidos con el nombre comercial solución tópica KERYDIN®, 30 5% contiene Tavaborol, 5% (p/p) en una solución transparente e incolora a base de alcohol para uso tópico. El Tavaborol es un polvo de color blanco a blanquecino.

**[0004]** Tavaborol se describió por primera vez en el documento US 5880188. El documento US '188 describe un proceso para la preparación de Tavaborol como se representa en el esquema 1.

35

Esquema 1



**[0005]** El documento US '188 describe un proceso para la preparación de Tavaborol, que comprende la reacción de 3-clorobenzaldehído con p-tolueno-sulfonilhidrazida para proporcionar la tosilhidrazida de 3-clorobenzaldehído. Dicho aducto de tosilhidrazida se hace reaccionar además con tribromuro de boro en presencia de un catalizador de cloruro férrico a temperatura de reflujo para dar Tavaborol.

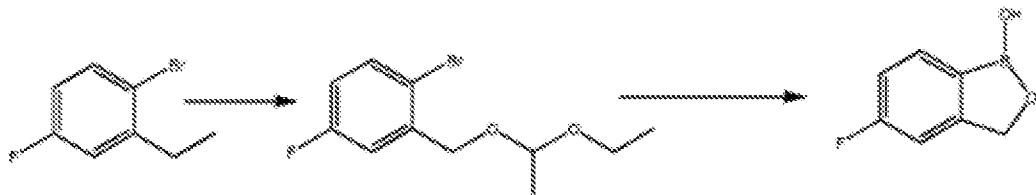
50

**[0006]** El principal inconveniente del proceso descrito en US '188 es el uso de tribromuro de boro, que es extremadamente tóxico por inhalación y mortal por ingestión y, por tanto, la necesidad de una manipulación especial conduce a procesos insatisfactorios para aplicaciones industriales. Además, el proceso descrito en el documento US '188 proporciona un rendimiento bajo.

55

**[0007]** El documento WO 2004009578 describe otro proceso para la preparación de Tavaborol, que comprende la reacción de (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol con etil vinil éter en presencia de PPTS para proporcionar el 1-bromo-2-(1-ethoxietoximetil)-4-fluorobenceno. El compuesto resultante se hace reaccionar con n-butil-litio a -78°C en THF seco, que luego se hace reaccionar con borato de trimetilo a la misma temperatura. El compuesto resultante se sometió a tratamiento con ácido clorhídrico para proporcionar Tavaborol. La secuencia de reacción de la patente anterior se ilustra en el esquema 2.

Esquema 2



5

10

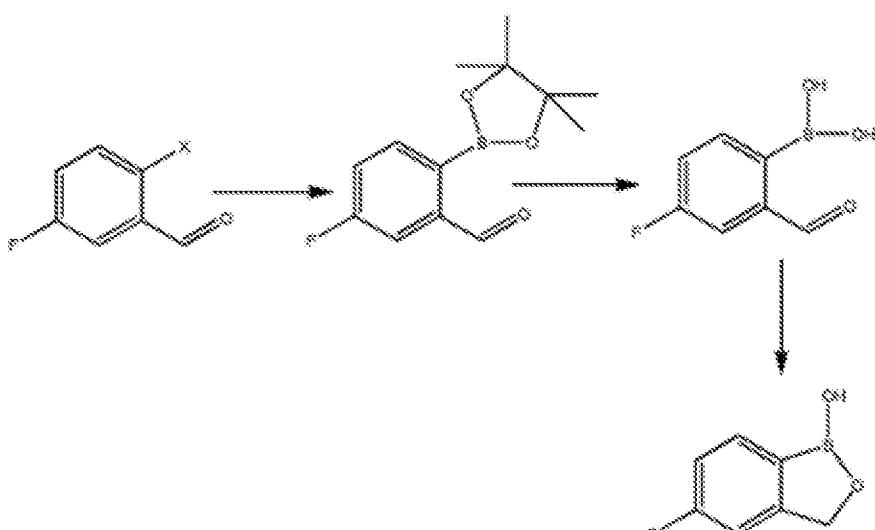
15

**[0008]** La principal desventaja del proceso descrito en el documento WO 2004009578 es el uso de n-butil litio y borato de trialquilo, que provoca 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 coste total de la síntesis. Además, debido a la naturaleza explosiva del n-butil litio, es difícil manipularlo a escala de planta. Además, dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura de -78°C, que es difícil de alcanzar durante la producción comercial.

**[0009]** El documento WO 2006089067 describe varios procesos para la preparación de Tavaborol y uno de dichos procesos implica la reacción de un aldehído intermedio con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición para proporcionar el éster de pinacol. El éster de Pinacol resultante se escinde luego por oxidación para dar el compuesto de ácido borónico. El compuesto de ácido borónico obtenido se reduce con un agente reductor seguido de ciclación para dar Tavaborol como residuo, que se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna. La secuencia de reacción de la patente anterior se ilustra en el esquema 3.

25

Esquema 3



30

35

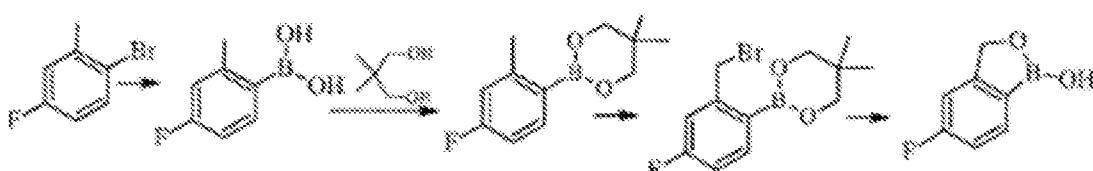
40

45

**[0010]** Los principales inconvenientes del proceso anterior es el uso de una laboriosa purificación cromatográfica en columna, que no sólo aumenta el consumo de disolvente, sino que también es difícil de manejar a escala comercial, incluidas las limitaciones prácticas obvias de la cromatografía en columna a escala industrial.

**[0011]** El documento WO 2017125835 describe un proceso alternativo para la preparación de Tavaborol como se muestra en el siguiente esquema 4:

Esquema 4



55

60

**[0012]** El principal inconveniente del proceso descrito en el documento WO 2017125835 es el uso de n-butil litio y criogénico. temperatura de -78°C, lo que dificulta su aplicación a escala industrial.

65

**[0013]** El documento CN 106467557 A describe la preparación de Tavaborol, que comprende la reacción de alcohol 3-fluorobencílico con BC13 en un disolvente orgánico, y somete directamente el líquido de reacción obtenido a la reacción de ciclación para proporcionar Tavaborol.

- 5 [0014] La principal desventaja del proceso de la técnica anterior es que el uso de n-butil-litio peligroso puede causar muchas reacciones inconvenientes tales como incendio o explosión, irritación o vapores tóxicos en un incendio, produce un menor rendimiento y mayores impurezas. Debido a la complejidad de los procesos conocidos para la preparación del Tavaborol y sus intermedios, se utilizan reactivos costosos, corrosivos/tóxicos, condiciones de reacción drásticas y purificación mediante cromatografía en columna. Los reactivos o condiciones de proceso anteriores son difíciles de aplicar para ampliación a escala industrial. El documento WO 2017/183043 A1 divulga un proceso para la preparación de Tavaborol. Por tanto, existe la necesidad de un proceso novedoso para la preparación de Tavaborol y sus intermedios. Las desventajas anteriores se superan mediante la presente invención que proporciona un proceso industrial viable para la preparación de Tavaborol (I) y este método es simple y eficiente, cuenta con una amplia variedad de fuentes de materias primas, la ruta sintética es simple, de fácil operación, condiciones de reacción suaves, alto rendimiento con bajo coste de síntesis, fácil postprocesamiento, ecológico y apto para producción industrial.

10

15

## OBJETO DE LA INVENCION

[0015] El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de Tavaborol, que alivie los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior.

**[0016]** Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso rentable e industrialmente factible para la preparación de Tavaborol, que minimice la formación de subproductos y proporcione Tavaborol con alto rendimiento y pureza.

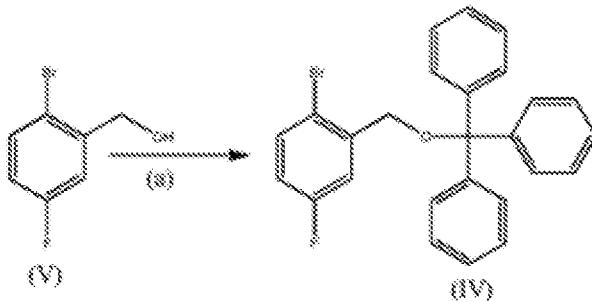
25 [0017] Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso económico significativo para la preparación de Tavaborol o sus sales farmacéuticamente aceptables para una preparación industrial a gran escala.

30 [0018] Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado y comercialmente viable para la preparación de Tavaborol mediante nuevos intermedios de fórmula (III) y (II).

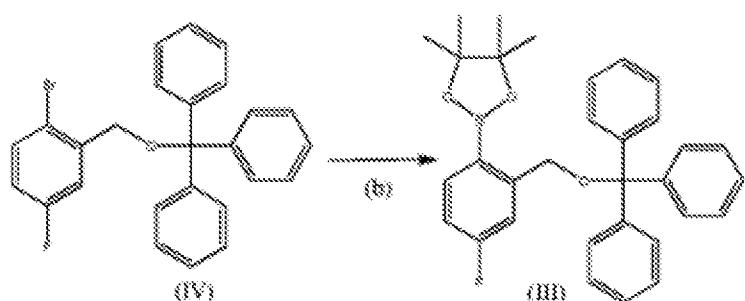
## RESUMEN DE LA INVENCION

35 [0019] En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Tavaborol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

a) tratar (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar 1-bromo-4-fluoro-2-tritiloximetilbenceno de fórmula (IV);

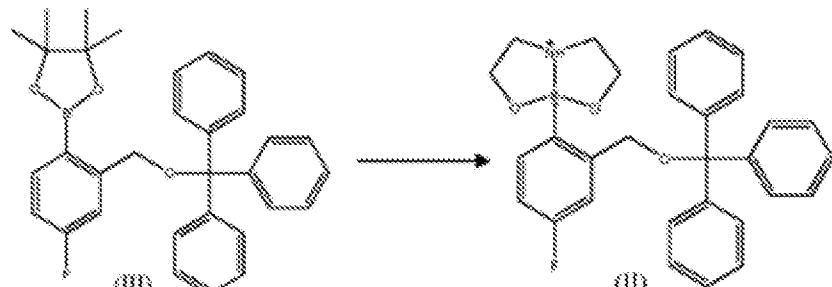


b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 2-(4-fluoro-2-trítilmetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolano del compuesto de fórmula (III);



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

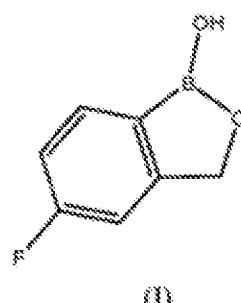
5



15

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

20



25

e) opcionalmente purificar Tavaborol de fórmula (I).

35

**[0020]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Tavaborol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

35

a) tratar (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar 1-bromo-4-fluoro-2-tritiloximetilbenceno de fórmula (IV);

40

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 2-(4-fluoro-2-tritilmetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano del compuesto de fórmula (III);

45

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

45

d) opcionalmente purificar Tavaborol de fórmula (I).

50

**[0021]** En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Tavaborol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

50

a) tratar (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar 1-bromo-4-fluoro-2-tritiloximetilbenceno de fórmula (IV);

55

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 2-(4-fluoro-2-tritilmetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano del compuesto de fórmula (III);

60

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

65

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

e) opcionalmente purificar Tavaborol de fórmula (I).

**[0022]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Tavaborol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

- 5 a) desproteger y ciclizar el compuesto de fórmula (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Tavaborol de fórmula (I); y  
b) opcionalmente purificar Tavaborol de fórmula (I).

**[0023]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Tavaborol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

- 10 a) desproteger y ciclizar el compuesto de fórmula (II) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Tavaborol de fórmula (I); y  
b) opcionalmente purificar Tavaborol de fórmula (I).

[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 el uso de un compuesto de fórmula (III) para la preparación de Tavaborol.

20

[0027] En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) para la

25 [0028] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso eficiente, industrialmente ventajoso y respetuoso con el medio ambiente para la preparación de Tavaborol con alto rendimiento general y alta pureza utilizando

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

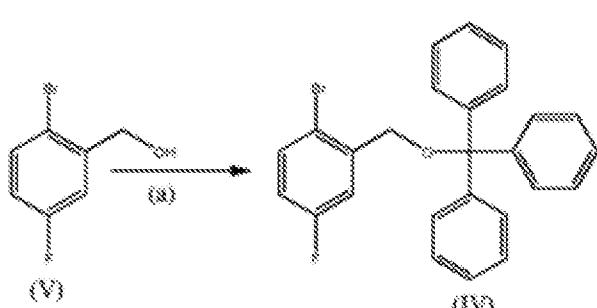
**[0029]** Ahora se hará referencia en detalle a las formas de realización preferidas de la invención. Sin embargo, esta invención puede realizarse de muchas formas diferentes y no debe considerarse limitada a las formas de realización expuestas en este documento.

**[0030]** Tal como se utiliza 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" o "incluir" también deben interpretarse como abiertos a menos que el contexto sugiera lo contrario.

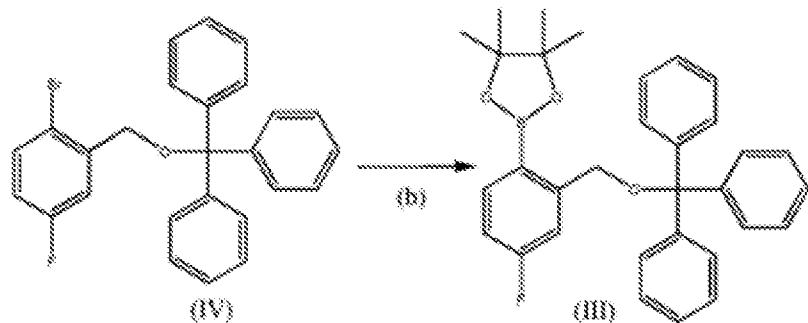
40 **[0031]** Cuando una molécula u otro material se identifica en el presente documento como "puro", generalmente significa, a menos que se especifique lo contrario, que el material tiene una pureza del 99 % o superior, según se determina usando métodos convencionales en la técnica tales como cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), cromatografía de gases (CG) o métodos espectroscópicos. En general, esto se refiere a la pureza con respecto a disolventes residuales no deseados, subproductos de reacción, impurezas y materiales de partida sin reaccionar.

45 [0032] La presente invención proporciona un proceso para la preparación de Tavaborol de fórmula (I) que comprende

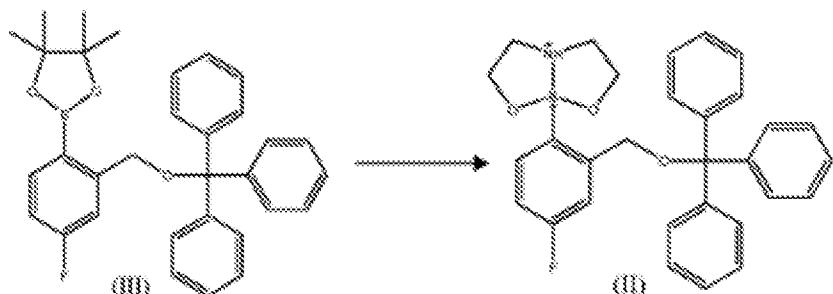
- a) tratar (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y disolvente adecuado para dar 1-bromo-4-fluoro-2-tritiloxino-filobenceno de fórmula (IV).



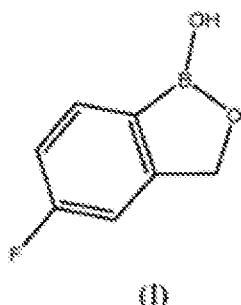
- 65 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 2-(4-fluoro-2-tritilmethyl-fenil)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxaborolano del compuesto de fórmula (III):



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



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



45 e) opcionalmente purificar Tavaborol de fórmula (I).

**[0033]** Los procesos para obtener el compuesto de fórmula (V) pueden ser según los métodos de la literatura.

**[0034]** Según la presente invención, la etapa a) implica el tratamiento del compuesto de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (IV). La reacción de la etapa a) se puede llevar a cabo en cualquier intervalo de temperatura adecuado, generalmente de 20°C a 140°C, preferiblemente de 20°C a 60°C durante un período de aproximadamente 1 a 5 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas. En el compuesto de fórmula (V), se pueden usar otros grupos salientes como cloro, fluoro, yodo, triflato, etc. en lugar de bromo.

**[0035]** El disolvente adecuado usado para la etapa 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, metil terc-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; disolvente cetónico tal como metil isobutil cetona, acetona y similares; disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y agua o mezclas de los mismos.

**[0036]** La base adecuada utilizada para la etapa de reacción a) anterior se selecciona entre 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; en el que la base inorgánica se selecciona del grupo que comprende carbonato metálico tal como carbonato de

litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de bario, carbonato de calcio y carbonato de magnesio; bicarbonato metálico tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de bario, bicarbonato de calcio y bicarbonato de magnesio e hidróxido de metal tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio.

5

**[0037]** El compuesto de fórmula (IV) se puede aislar y/o purificar mediante cualquier método convencional conocido por un experto en la técnica.

10 **[0038]** Según la presente invención, la etapa b) implica la reacción del compuesto de fórmula (IV) con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar el compuesto de fórmula (III). La reacción de la etapa b) se puede llevar a cabo en cualquier intervalo de temperatura adecuado, generalmente de 20°C a 200°C, preferiblemente de 70°C a 120°C durante un período de aproximadamente 5 a 25 horas. En lugar de bis(pinacolato)diboro, se puede utilizar otro reactivo de borilación adecuado conocido en la técnica.

15 **[0039]** El catalizador de metal de transición usado en la etapa b) comprende uno o más ligandos de fosfina que forman complejos con el metal de transición. Los más preferidos son los complejos de paladio -fosfina como  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ , y catalizadores de paladio relacionados que son complejos de ligandos de fosfina como  $P(i-Pr)_3$ ,  $P(ciclohexil)_3$ , 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1"-binaftil) (BINAP) o  $Ph_2P(CH_2)_n PPh_2$  con  $n$  es de 2 a 5. Más preferido es  $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ , es decir, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] complejo de dicloropaladio (II) con diclorometano.

20 **[0040]** La base preferida utilizada en la etapa b) debería poder catalizar una reacción de borilación. 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.

25 **[0041]** El disolvente adecuado usado para la etapa b) anterior se selecciona del grupo que comprende disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, sulforano, N-metilpirrolidona y similares; disolvente hidrocarbonado aromático tal como benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, dietilbenceno, estireno, viniltolueno, divinilbenceno, alfa-metilestireno o mezclas de 30 los mismos.

35 **[0042]** Según la presente invención, la etapa c) implica la transesterificación del compuesto de fórmula (III) con dietanolamina en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II). La reacción de la etapa c) se puede llevar a cabo en cualquier intervalo de temperatura adecuado, generalmente de 20°C a 80°C, preferiblemente de 20°C a 50°C durante un período de aproximadamente 5 a 25 horas.

40 **[0043]** La reacción de transesterificación de la etapa c) alivia la necesidad de aislamiento y/o purificación adicional del compuesto de fórmula (III), es decir, el compuesto de fórmula (III) se puede convertir in situ en Tavaborol (I) mediante transesterificación.

45 **[0044]** La reacción de transesterificación del paso c) se lleva a cabo en el mismo disolvente que se usa para la preparación del compuesto de fórmula (111), es decir, el paso b).

50 **[0045]** Según la presente invención, la etapa d) implica la desprotección y ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Tavaborol de fórmula (I). La reacción de la etapa d) se puede llevar a cabo en cualquier intervalo de temperatura adecuado, generalmente de 20°C a 80°C, preferiblemente de 20°C a 50°C durante un período de aproximadamente 5 a 25 horas.

55 **[0046]** En la etapa d), la desprotección y ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III) se lleva a cabo en etapas individuales en presencia de un ácido y un disolvente adecuados. Los ácidos adecuados se seleccionan del grupo formado por 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 ptoluenosulfónico. El ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido piválico o ácido fosfórico, preferentemente ácido clorhídrico.

60 **[0047]** El disolvente usado para el paso d) es el mismo que el usado en el paso a) como se menciona anteriormente en este documento.

65 **[0048]** La desprotección y ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III) de la etapa 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), tetrabutilamonio yoduro (TBAI), sulfato de tetrabutilamonio, yoduro de cetil trimetilamonio, cloruro de tetraetilamonio (TEAC), bromuro de tetrapropilamonio (TPAB), fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), cloruro de benciltrimetilamonio (BTMAC), cloruro de benciltrietilamonio (BTAC), hidróxido de tetrabutilamonio (TBAH), cloruro de metiltricaprilamonio (MTCAC), cloruro de tributilmelilamonio (MTBAC) o cloruro de trioctilmelilamonio. Preferiblemente la sal de amonio cuaternario es TBAB.

5 [0049] El aislamiento de Tavaborol se puede llevar a cabo opcionalmente mediante la adición de un disolvente seleccionado 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, metil terc-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y similares, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y similares; y agua o mezcla de los mismos.

10 [0050] Según la presente invención, la etapa (e) comprende opcionalmente la purificación de Tavaborol 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, etilmelilcetona, 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 mezclas de los mismos.

15 [0051] Los procesos para la preparación de Tavaborol y sus intermedios descritos en el presente documento tienen las siguientes ventajas sobre los procesos descritos en la técnica anterior:

- 20 i) el proceso implica el uso de un nuevo compuesto intermedio del compuesto de fórmula (III) y (II);  
 ii) se aumenta el rendimiento global del Tavaborol y su intermedio clave y se aumenta la pureza del producto sin purificaciones adicionales ni purificaciones cromatográficas en columna;  
 25 iii) el proceso evita el uso de reactivos altamente inflamables como el n-butil litio;  
 iv) el proceso evita el uso de procedimientos tediosos y engorrosos: múltiples extracciones usando diferentes disolventes, purificaciones cromatográficas en columna, múltiples aislamientos/recristalizaciones;  
 v) los procesos implican métodos fáciles de elaboración y procesos de aislamiento simples, y hay una reducción de los desechos químicos.

30 [0052] Los detalles del proceso de la invención se proporcionan en los ejemplos que se dan a continuación, que se proporcionan a modo de ilustración únicamente y, por lo tanto, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo-1:

#### 35 Preparación de 1-bromo-4-fluoro-2-tritiloximetilbenceno [compuesto de fórmula (IV)]

40 [0053] Se añadió cloruro de tritilo (204 g) a una solución agitada de cloruro de metileno (150 ml) a 25°C - 30°C. Se añadió DIPEA (136 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 40°C - 45°C. A la mezcla de reacción obtenida se le añadió una solución de (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol (100 g) en cloruro de metileno (1050 ml) a 40°C - 45°C durante un período de 3 horas y se agitó dicha mezcla por 2 horas. El progreso de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina (TLC). Despues de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C - 30°C y se añadió lentamente agua (400 ml) a la mezcla de reacción 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 (500 ml) a la masa de reacción obtenida y se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 45°C - 50°C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con metanol (100 x 2 ml) y se secó a 65°C al vacío durante 24 horas para obtener 1-bromo-4-fluoro-2-tritiloximetilbenceno bruto (210,5 g). Dicho compuesto bruto se añadió a la solución agitada de acetona (875 ml) y se calentó a 58°C - 60°C con agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona (50 ml). El filtrado se destiló al vacío a 58°C - 60°C y se enfrió a 15°C - 20°C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con acetona (102 ml) y se secó a 65°C al vacío durante 24 horas para obtener 177 g del compuesto de fórmula (IV); Pureza: 99,68%.

#### Ejemplo-2:

#### 50 Preparación de 2-(4-fluoro-2-tritilmetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolano [compuesto de fórmula (III)]

55 [0054] Una mezcla de compuesto de fórmula (IV) (50 g), PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,83 g), acetato de potasio (32,91 g) y bis(pinacolato)diboro (34,06 mg) en 1,4-dioxano. (850 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 disolvente se destiló al vacío a 25°C - 30°C y a la masa obtenida se le añadió isopropanol (200 ml) a 35°C - 40°C y se agitó durante 1 hora a 0°C - 5°C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con isopropanol (50 ml) y se secó de 25°C a 30°C al vacío durante 4 horas para obtener el compuesto del título (41,5 g).

[0055] RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6. 400MHz) δ (ppm): 1,117 (s, 12H), 4,381 (s, 2H), 7,079-7,128 (dt, 1H), 7,268-7,467 (m, 15H), 7,591-7,624 (dd, 1H), 7,664-7,701 (dd, 1H).

**Ejemplo-3:****Preparación de Tavaborol [compuesto de fórmula (I)]**

**[0056]** Se añadieron 10,0 g del compuesto de fórmula (III) a la solución agitada de tolueno (100 ml) a 25°C-30°C. Se añadió TBAB (0,5 g). Después de la adición de ácido clorhídrico concentrado (35 ml), la mezcla se agitó durante 21 horas a 25°C-30°C. La solución resultante se diluyó con hidróxido sódico acuoso (1,61 g en 8,5 ml de agua) a 15°C-20°C y se filtró a través de un lecho Hyflo. Las fases se separaron y se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a la capa acuosa a 15°C-20°C y se agitó durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua enfriada (20 ml) y se secó a 50°C al vacío durante 24 horas para obtener Tavaborol (2,45 g); Pureza: 99,92%.

**Ejemplo-4:****Preparación del compuesto de fórmula (II)**

**[0057]** Una mezcla del compuesto de la fórmula (IV) (50 g),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,83 g), acetato de potasio (32,91 g) y bis(pinacolato)diboro (34,06 mg) en 1,4-dioxano (850 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 (41,13 g) y se agitó durante 24 horas a 25°C - 30°C. El sólido se filtró, se lavó con 1,4-dioxano (100 ml) y se secó de 25°C a 30°C al vacío durante 4 horas para obtener el compuesto de fórmula (II) (44 g); pureza: 99%.

**[0058]** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6. 400MHz) δ (ppm): 2,490-2,519 (t, 2H), 2,704-2,789 (dt, 2H), 3,652-3,702 (dt, 2H), 3,888-3,948 (q, 2H), 4,306 (s, 2H), 6,209 (s, 1H), 6,945-6,951 (d, 1H), 6,972-6,997 (d, 1H), 7,259-7,445 (m, 15H), 7,734-7,771 (t, 1H).

**Ejemplo-5:****Preparación de Tavaborol [compuesto de fórmula (I)]**

**[0059]** Se añadieron 8,0 g del compuesto de fórmula (II) a la solución agitada de THF (53,3 ml) a 25°C-30°C. Se añadieron agua (26,6 ml) y ácido clorhídrico concentrado (36,6 ml) y se agitaron a 25°C-30°C durante 24 horas. El pH de la solución resultante se ajustó a 7-8 usando hidróxido de sodio a 25°C-30°C. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (10 x 2 ml). La fase de MDC obtenida se mezcló con una capa de THF y el disolvente se eliminó a presión reducida a 50°C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (25 ml, 30%) y se agitó durante 15 minutos. La solución se filtró para eliminar el tritanol y el pH de la solución se ajustó a 1-3 usando ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a 15°C-20°C. El sólido se filtró y se disolvió en cloruro de metileno (30 ml). La solución resultante se lavó con salmuera ácida (10 ml, 20%) y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener Tavaborol (1,0 g); Pureza: 99,79%.

**[0060]** Ejemplo 6 (ejemplo de referencia que no forma parte de la invención):

**Preparación de sal de etanolamina de Tavaborol.**

**[0061]** Se añadió Tavaborol bruto (3,7 g, pureza por CLAR = 98,5%) a acetato de etilo (48 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para obtener la solución transparente. A esta solución transparente se le añadieron 2,24 g de etanolamina y la reacción se agitó de 25 °C a 30 °C durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío de 50 °C a 55 °C durante 6 horas para obtener el compuesto del título, sal de Tavaborol etanolamina (4,3 g) (pureza por CLAR = 99,90 %).

**[0062]** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6. 400MHz) δ (ppm): 2,886-2,915 (t, 2H), 3,758-3,789(t, 2H), 4,681(s, 2H), 5,799 (s-ancho, 2H), 6,880-6,930 (dt, 2H), 7,311-7,345 (t, 1H).

**[0063]** Ejemplo 7 (ejemplo de referencia que no forma parte de la invención):

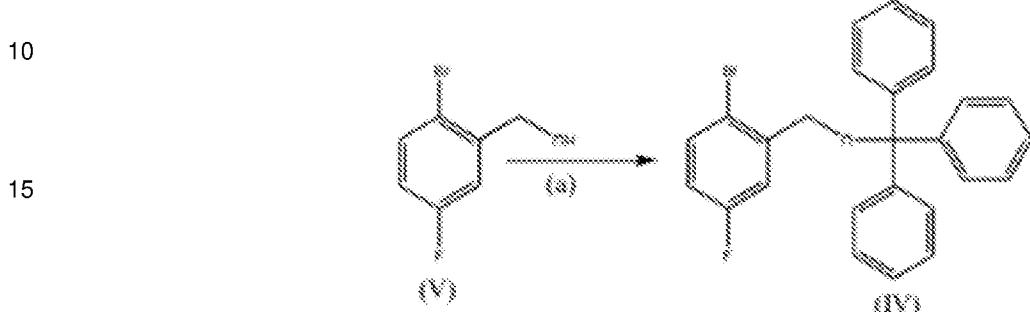
**Preparación de Tavaborol a partir de sal de etanolamina de Tavaborol**

**[0064]** Se preparó una solución de ácido L-tartárico (2,88 g) en agua (37,5 ml) y se calentó a 50 °C-55 °C. Se añadió en porciones sal de etanol amina de Tavaborol (2,5 g) a la misma temperatura en 1 hora y la masa de reacción se mantuvo adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora más. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título Tavaborol (1,6 g) (pureza por CLAR = 99,96%).

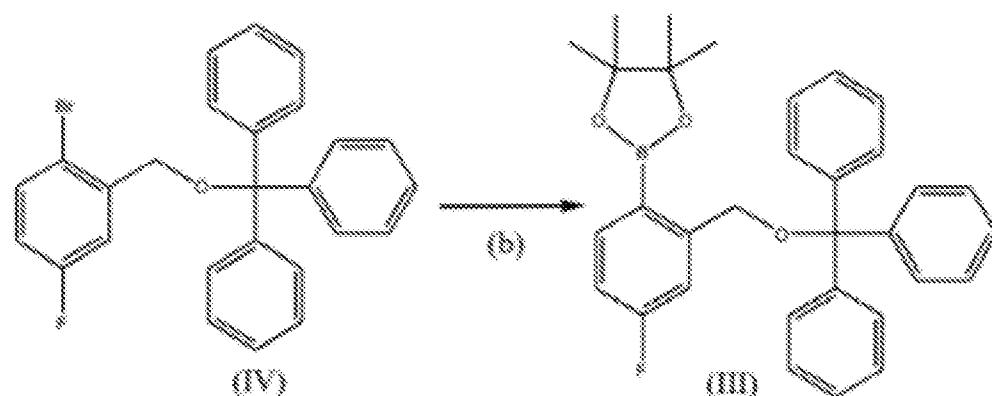
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de Tavaborol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

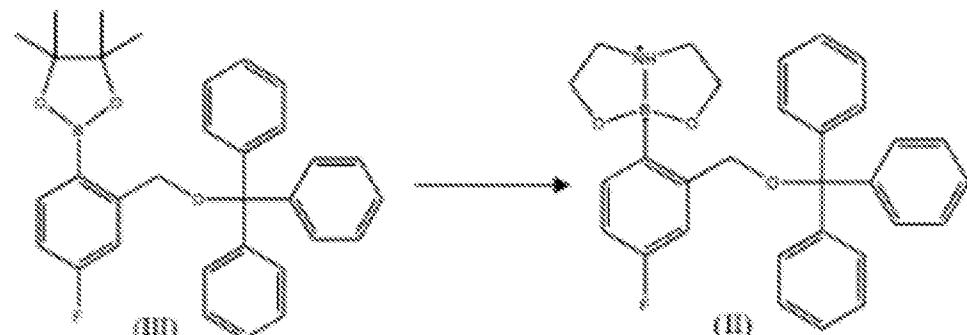
- 5 a) tratar (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol de fórmula (V) con cloruro de tritilo en presencia de una base y disolvente para dar 1-bromo-4-fluoro-2-tritioximetilbenceno de fórmula (IV);



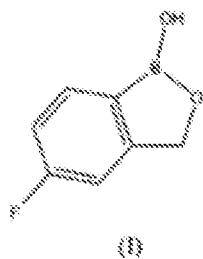
- 30 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente adecuado para dar 2-(4-fluoro-2-tritilmethyl-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano del compuesto de fórmula (III);



- 55 c) opcionalmente 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) o (III) en presencia de un ácido y disolvente adecuados para dar Tavaborol de fórmula (I); y



e) opcionalmente purificar Tavaborol de fórmula (I).

5 2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el disolvente usado en la etapa a) o en la etapa d) se selecciona entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, cloruro de metileno, cloroformo, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil isobutil cetona, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, agua o mezclas de los mismos.

10 3. El proceso según la reivindicación 1, en el que la base utilizada en la etapa a) se selecciona de trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletamina, 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.

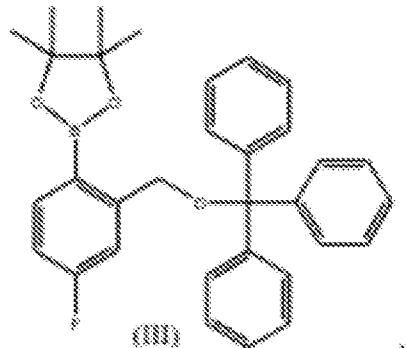
15 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador de metal de transición usado en la etapa b) se selecciona de  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ ,  $P(i-Pr)_3$ ,  $P(ciclohexilo)_3$ , 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), (2,2"-bis(difenilfosfino)-1,1"-binaftil) (BINAP) o  $Ph_2P(CH_2)_nPPh_2$  donde n es de 2 a 5.

20 5. El proceso según la reivindicación 1, en el que la base utilizada en la etapa b) se selecciona entre acetato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, trimetilamina o trietilamina.

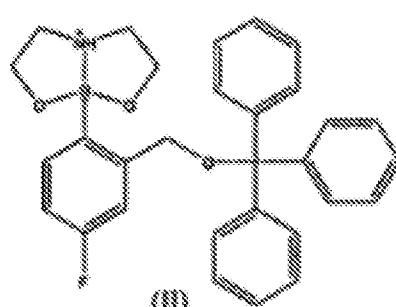
25 6. El proceso según la reivindicación 1, en el que el disolvente adecuado usado en la etapa b) o en la etapa c) se selecciona del grupo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, sulforano, N-metilpirrolidona, benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, dietilbenceno, estireno, viniltolueno, divinilbenceno, alfa-metilestireno o mezclas de los mismos.

30 7. El proceso según la reivindicación 1, en el que el ácido usado en la etapa d) se selecciona entre ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido piválico o ácido fosfórico.

8. Un compuesto de fórmula (III),



40 45 9. Un compuesto de fórmula (II)



60