

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 081**

51 Int. Cl.:

C07D 263/57 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2020 PCT/EP2020/057683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2020 WO20207753**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2020 E 20710987 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024 EP 3953339**

54 Título: **Procedimiento para preparar 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol**

30 Prioridad:

11.04.2019 EP 19382273

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

02.12.2024

73 Titular/es:

**INKE, S.A. (100.0%)
Argent, 1, Pol. Ind. Can Pelegrí
08755 Castellbisball - Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ ROPERO, SERGIO y
HUGUET CLOTET, JOAN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 991 081 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 para preparar 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol

Campo de la invención

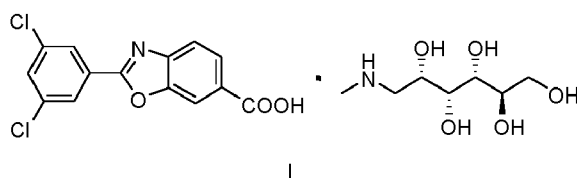
5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, también conocido como 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol meglumina o tafamidis meglumina. El procedimiento de la presente invención es particularmente adecuado para la fabricación a escala industrial de sal de tafamidis meglumina con alta pureza y altos rendimientos.

La presente invención también se refiere a la sal de potasio de 2-(3,5-diclorofenil)benzoxazol-6-carboxilato útil para la preparación de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol meglumina con alto rendimiento y alta pureza.

10 La presente invención también describe un procedimiento mejorado para la preparación del producto intermedio clave 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo, adecuado para la preparación a escala industrial del producto con alto rendimiento y alta pureza.

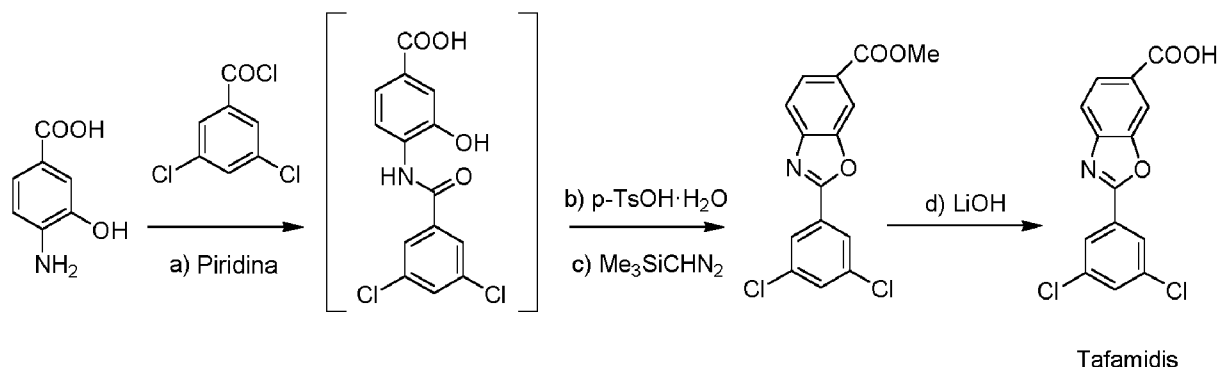
Antecedentes de la invención

15 La 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol meglumina, compuesto de fórmula I (tafamidis meglumina), representado a continuación, es un medicamento huérfano usado para retardar el daño nervioso provocado por la amiloidosis por transtiretina, una enfermedad hereditaria en la que se acumulan fibras denominadas amiloides en los tejidos por todo del cuerpo, incluyendo alrededor de los nervios. La tafamidis meglumina se comercializa con el nombre comercial Vyndaqel por Pfizer.



I

20 El 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol (ácido libre de tafamidis) se dio a conocer por primera vez en la patente europea EP 1 587 821 B1 en nombre de Scripps Research Institute. El documento EP 1 587 821 B1 describe en el ejemplo 5 un enfoque de síntesis para la preparación de tafamidis tal como se muestra en el esquema 1. La condensación de ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico con cloruro de 3,5-diclorobenzóilo en presencia de piridina en tetrahidrofurano a reflujo proporciona ácido 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoico que, sin aislamiento, tras la ciclación en presencia de ácido p-toluenosulfónico monohidratado en xileno a reflujo, seguido de metilación con $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ en benceno/metanol, proporciona 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo que, finalmente, tras la hidrólisis básica por medio de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en tetrahidrofurano/metanol/ H_2O , proporciona el ácido libre de tafamidis como un sólido de color blanco.



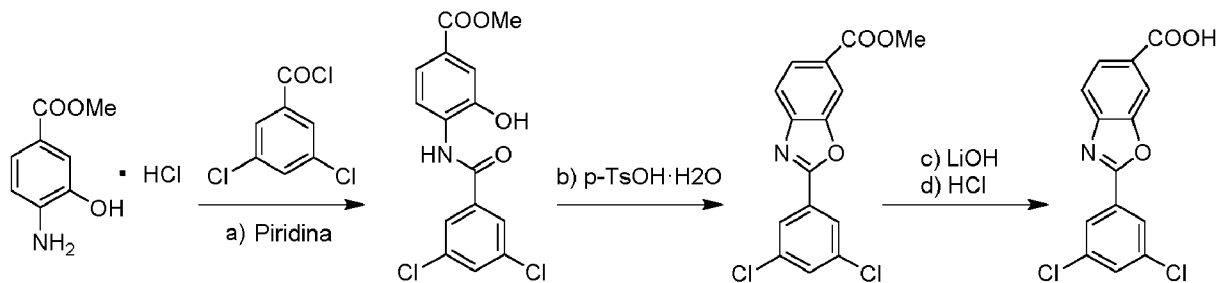
Esquema 1

30 El procedimiento descrito en la patente EP 1 587 821 B1 mencionada anteriormente proporciona ácido libre de tafamidis con bajos rendimientos del 8 %-27 % a lo largo de cuatro etapas. Adicionalmente, se usan reactivos y disolventes tóxicos tales como piridina y benceno y también reactivos peligrosos tales como el derivado de diazometano $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$. No se dan a conocer las purezas.

Razavi *et al.* [Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 2758-2761] y el documento WO 2013/168014 A1 dan a conocer la

preparación de ácido libre de tafamidis, que implica las mismas cuatro etapas que las mostradas en el esquema 1. Particularmente, el producto intermedio 2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol-6-carboxilato de metilo y el ácido libre de tafamidis se purifican mediante cromatografía en columna. No se dan a conocer los rendimientos ni las purezas. Este método presenta algunas desventajas, tales como purificación por medio de cromatografía en columna, un método inadecuado para aplicaciones a escala industrial.

Alternativamente, Bulawa *et al.* [Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, edición anticipada, 2012, vol. 109, n.º 24, 9629-9634] dan a conocer la preparación de ácido libre de tafamidis y sal de tafamidis meglumina a través del producto intermedio clave 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo, tal como se muestra en el esquema 2. Se hace reaccionar sal de clorhidrato de 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo con cloruro de 3,5-diclorobenzóilo en presencia de piridina en diclorometano para proporcionar 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo que se purifica adicionalmente a partir de acetona y agua y se aísla mediante filtración; luego, tras la ciclación en presencia de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, se proporciona 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo, que se aísla adicionalmente mediante filtración; y luego se hace reaccionar con LiOH en tetrahidrofurano/H₂O (1:1 v/v) a 40-45 °C seguido del ajuste de pH con ácido clorhídrico acuoso para producir el ácido libre de tafamidis. Este compuesto se convierte adicionalmente en la sal de meglumina haciéndolo reaccionar con N-metil-D-glucamina (también 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol) en una mezcla de alcohol isopropílico/H₂O a 65 °C-70 °C, que luego se aísla mediante filtración.



Esquema 2

Aunque el procedimiento alternativo descrito por Bulawa *et al.* evita el uso de derivado de diazometano peligroso tal como Me₃SiCHN₂, todavía se usan reactivos tóxicos tales como piridina. No se dan a conocer los rendimientos ni las purezas.

El documento WO 2016/038500 A1 da a conocer formas sólidas cristalinas de ácido libre de tafamidis (6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol), denominadas forma 1, forma 2, forma 4 y forma 6, y métodos para su preparación. Según el documento WO 2016/038500 A1, la forma 1 es una forma sólida cristalina anhidra no higroscópica obtenida mediante recristalización a partir de 2-propanol; la forma 2 es un solvato de tetrahidrofurano cristalino; la forma 4 es otra forma sólida cristalina anhidra no higroscópica obtenida a partir de un método de cristalización con disolvente (tetrahidrofurano)/antisolvente (tolueno) a baja temperatura (de -10 °C a -25 °C) durante 12 horas; la forma 6 es otra forma sólida cristalina anhidra no higroscópica obtenida a partir de una mezcla de tetrahidrofurano/acetamida/diclorometano a baja temperatura (aproximadamente 0 °C). Generalmente, estos procedimientos de cristalización llevados a cabo a bajas temperaturas no son adecuados para su uso a escala industrial. No se dan a conocer las purezas.

Adicionalmente, según el documento WO 2016/038500 A1, el ácido libre de tafamidis obtenido reproduciendo el procedimiento de Razavi *et al.* (es decir, también descrito en el documento EP 1 587 821 B1 y el documento WO 2013/168014 A1) es esencialmente amorfo y físicamente inestable, por lo que no es adecuado para su uso a escala industrial y, lo que es más importante, no es adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas.

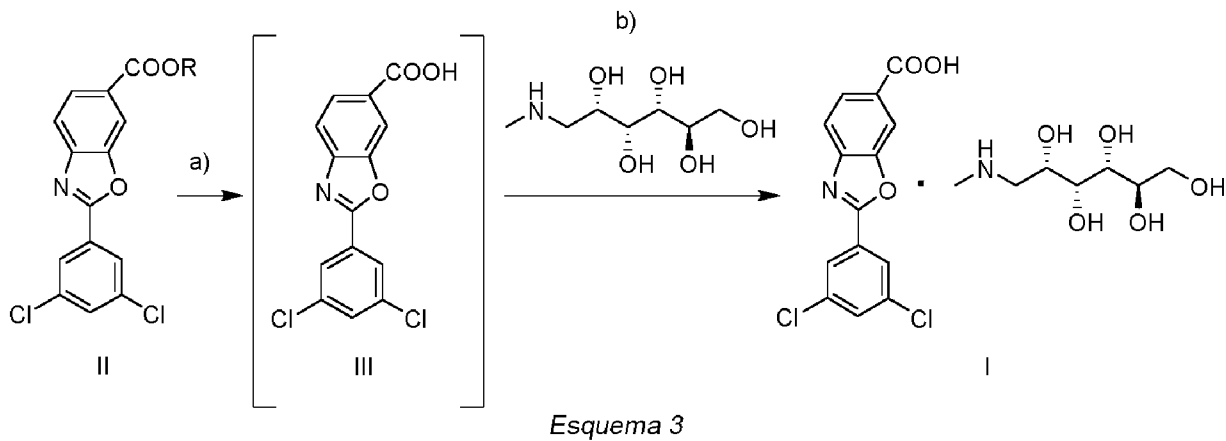
Tal como ya se ha explicado, hasta la fecha, la técnica anterior no ha logrado proporcionar métodos eficientes para obtener sal de tafamidis meglumina con alta pureza y con altos rendimientos. La falta de procedimientos de fabricación eficientes aumenta el coste de la sal de tafamidis meglumina final y de las composiciones farmacéuticas que la contienen, lo cual ya ha dado como resultado medicamentos costosos. Por tanto, en vista del valor farmacéutico del compuesto de fórmula I, es deseable desarrollar un procedimiento eficiente y seguro para la preparación de sal de tafamidis meglumina con alta pureza y alto rendimiento, que pueda aplicarse fácilmente a escala industrial con costes y requisitos energéticos bajos.

Sumario de la invención

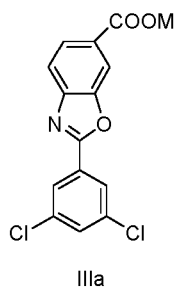
La presente invención proporciona procedimientos eficientes y respetuosos con el medio ambiente para fabricar 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol (sal de tafamidis meglumina) que permiten su preparación con alto rendimiento y alta pureza y pueden aplicarse a escala industrial. Los procedimientos de la invención permiten obtener sal de tafamidis meglumina sin requerir etapas de purificación

laboriosas e inviables, produciendo un producto de sal de alta pureza, que cumple con las normas farmacéuticas.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, que comprende las etapas de a) convertir el compuesto de fórmula II en 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III, en la que R es un alquilo C₁-C₄, y b) convertir 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III en 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I, en el que la etapa a) comprende las subetapas de a1) tratar el compuesto de fórmula II a una temperatura de desde 50 °C hasta 60 °C con una primera base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, en presencia de un primer disolvente o una primera mezcla de disolventes para proporcionar un compuesto de fórmula IIIa en la que M es un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio y potasio y en el que la primera mezcla de disolventes es una mezcla de tetrahidrofurano y agua, y a2) tratar el compuesto de fórmula IIIa obtenido en la subetapa a1) con un ácido, preferiblemente un hidrácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, más preferiblemente ácido clorhídrico, para proporcionar 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III tal como se muestra en el esquema 3. A través del uso de dichas bases, es posible llevar a cabo el procedimiento sin aislar el ácido libre de tafamidis, compuesto de fórmula III (es decir, el procedimiento del primer aspecto se lleva a cabo en un recipiente de reacción). Ventajosamente, el procedimiento de la invención proporciona 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, con alto rendimiento y alta pureza.



Un segundo aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula IIIa, en la que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio, preferiblemente M es sodio.



Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto IIIa, en el que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio, preferiblemente M es sodio, como producto intermedio para la preparación del compuesto de fórmula I (sal de tafamidis meglumina).

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, comprendiendo dicho procedimiento obtener 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I siguiendo el procedimiento definido en el primer aspecto y combinar dicho compuesto de fórmula I con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que dicha composición está adaptada para su uso en el tratamiento de amiloidosis por transtiretina.

Definiciones

El término "reacción en un recipiente de reacción" o "procedimiento en un recipiente de reacción" se conoce generalmente en la técnica y se refiere a una reacción química en la que el material de partida se convierte en el

- producto final de la reacción en un único receptáculo de reacción, es decir, no hay ningún producto de reacción intermedio que se aisle, retire o purifique. Una "reacción en un recipiente de reacción" en su significado más amplio todavía permite la formación de productos intermedios que, sin embargo, se convierten adicionalmente en el producto final mediante la adición de reactantes adicionales (generación *in situ* del producto intermedio). Una
- 5 reacción en un recipiente de reacción también abarca una reacción en un único recipiente de reacción en el que el producto de partida se convierte en el producto final a través de la formación de uno o múltiples productos intermedios que se forman secuencialmente, incluso sin la adición adicional de un reactivo (reacción "multietapa"). Por tanto, un "procedimiento en un recipiente de reacción" se caracteriza por al menos dos etapas de reacción
- 10 llevadas a cabo sin aislamiento y/o purificación del producto o los productos intermedio(s), y llevadas a cabo adecuadamente en un único recipiente/receptáculo de reacción. Un experto en la técnica entenderá que una simple transferencia de toda la masa de reacción en una etapa intermedia, pero sin aislar y/o purificar el producto intermedio, es todavía un "procedimiento en un recipiente de reacción" según la presente invención, ya que un procedimiento de este tipo todavía lograría la ventaja técnica asociada con un procedimiento en un recipiente de reacción de que no es necesario que el producto intermedio formado *in situ* se aisle y/o purifique.
- 15 El término "grupo saliente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un fragmento molecular que parte con un par de electrones en escisión heterolítica de enlace, en particular seleccionado del grupo que consiste en grupos acilo tales como acetilo, ésteres sulfonato tales como tosilato y mesilato, y átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, el "grupo saliente" es un halógeno tal como Br, I o Cl, más preferiblemente Cl.
- 20 El término "hidrácido" (también conocido como ácido binario), tal como se usa en el presente documento, se refiere a un ácido inorgánico en el que se combina hidrógeno con un segundo elemento no metálico tal como S, F, Cl, Br o I. Más preferiblemente, el "hidrácido" se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico.
- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "disolvente" se refiere a una sustancia que puede disolver al menos parcialmente otra sustancia (es decir, el soluto). Los disolventes pueden ser líquidos a temperatura ambiente. Los disolventes pueden ser disolventes orgánicos (es decir, que comprenden al menos un átomo de carbono) y agua. En algunas realizaciones, el disolvente puede formarse mediante la combinación de dos o más disolventes orgánicos, o mediante la combinación de un disolvente orgánico y agua.
- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término "disolvente orgánico" se refiere a una molécula orgánica que puede disolver al menos parcialmente otra sustancia (es decir, el soluto). Los disolventes orgánicos pueden ser líquidos a temperatura ambiente. Los ejemplos de disolventes orgánicos que pueden usarse para la presente invención incluyen, pero no se limitan a: disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, parafina, ciclohexano, metilciclohexano, etc.) que también incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno); disolventes de éster (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, malonato de etilo, etc.); disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona o 2-butanona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, ciclopentanona, 3-pentanona, etc.); disolventes de éter (por ejemplo, dietil éter, dipropil éter, difenil éter, isopropil éter, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.); disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, terc-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol, etc.); acetónitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico puede formarse mediante la combinación de dos o más disolventes orgánicos.
- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término "disolvente prótico" se refiere a un disolvente que contiene un H⁺ lábil, por ejemplo, un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno, a un átomo de nitrógeno o a un átomo de flúor. Ejemplos de disolventes próticos son disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, terc-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol, etc.), agua, etc.
- 45 Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un radical de cadena hidrocarbonada de cadena lineal o ramificado que no contiene insaturación que tiene el número indicado de átomos de carbono, tal como desde 1 hasta 10 átomos de carbono, representado como alquilo C₁-C₁₀. Tales grupos alquilo pueden seleccionarse de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineal o ramificado, heptilo lineal o ramificado, nonilo lineal o ramificado o decilo lineal o ramificado. Preferiblemente, el grupo alquilo es alquilo C₁-C₄, más preferiblemente el alquilo es metilo y etilo.
- 50 El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.
- 55 El término "base inorgánica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que tiende a aceptar un protón. Contiene un catión metálico y no contiene ningún resto orgánico, en comparación con una base orgánica, que es una sustancia que contiene un resto orgánico. Las bases inorgánicas adecuadas para la presente invención son hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio y cesio; o de

un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio.

Los términos "técnicas de aislamiento convencionales" o "purificación", tal como se usan en el presente documento, se refieren al procedimiento de hacer que un producto esté libre de elementos foráneos, mediante lo cual puede obtenerse un producto purificado. El término "purificación industrial" se refiere a purificaciones que pueden llevarse a cabo a escala industrial, tales como extracción con disolvente, filtración, preparación de suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización. El término "técnicas de aislamiento convencionales", tal como se usa en el presente documento, se refiere al procedimiento de separar un producto deseado de otros componentes (no deseados) de la mezcla de reacción. Los ejemplos de técnicas de aislamiento convencionales incluyen, pero no se limitan a, centrifugación, decantación, filtración, evaporación de disolvente, y similares.

El término "técnicas de purificación convencionales", tal como se usa en el presente documento, se refiere al procedimiento de hacer que un producto esté (sustancialmente) libre de elementos no deseados, mediante lo cual puede obtenerse un producto purificado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, extracción con disolvente (con o sin separación de fases), filtración, preparación de suspensión y cristalización/precipitación a partir de un disolvente o una mezcla de disolventes. La purificación mediante técnicas cromatográficas también es "convencional", es mucho menos preferida en la industria en vista de los rendimientos normalmente bajos y altos costes asociados con esta técnica (debidos a, entre otros, los grandes volúmenes de disolvente y la necesidad de material de cromatografía) que a menudo evitan de manera eficaz un aumento de escala del procedimiento a una escala industrial.

Tal como se usa en el presente documento, el término "extracción con disolvente" se refiere al procedimiento de separar componentes de una mezcla usando un disolvente que presenta mayor afinidad por un componente y, por tanto, puede separar dicho un componente de al menos un segundo componente que es menos miscible que dicho un componente con dicho disolvente.

El término "filtración" se refiere al acto de retirar partículas sólidas mayores de un tamaño predeterminado a partir de una alimentación que comprende una mezcla de partículas sólidas y líquido. La expresión "filtrado" se refiere a la mezcla sin las partículas sólidas retiradas mediante el procedimiento de filtración. Se apreciará que esta mezcla puede contener partículas sólidas más pequeñas que el tamaño de partícula predeterminado. La expresión "torta de filtración" se refiere a material sólido residual que permanece en un lado de alimentación de un elemento de filtración.

El término "evaporación" se refiere al cambio en el estado del disolvente de líquido a gas y a la retirada de ese gas del reactor o recipiente. Pueden evaporarse diversos disolventes durante la ruta de síntesis dada a conocer en el presente documento. Tal como conocen los expertos en la técnica, cada disolvente puede tener un tiempo y/o una temperatura de evaporación diferentes.

El término "separación de fases" se refiere a una disolución o mezcla que tiene al menos dos regiones físicamente distintas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "preparación de suspensión" se refiere a cualquier procedimiento que emplea un disolvente para lavar, suspender o dispersar un producto sólido en bruto.

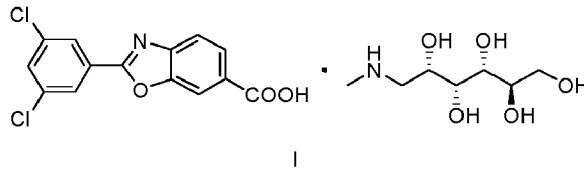
El término "cristalización" se refiere a cualquier método conocido por un experto en la técnica, tal como cristalización a partir de un único disolvente o una combinación de disolventes mediante la disolución del compuesto, opcionalmente a temperatura elevada, y la precipitación del compuesto enfriando la disolución o eliminando el disolvente a partir de la disolución, o ambos. Incluye además métodos tales como la disolución del compuesto en un disolvente y su precipitación mediante la adición de un antidisolvente (es decir, un disolvente en el que el compuesto deseado tiene una solubilidad más baja).

El término "alta pureza", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una pureza de más del 98 %, o más del 99 %, o más del 99,5 %, o más del 99,7 %, o más del 99,8 %.

El término "alto rendimiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un rendimiento de más del 70 %, o más del 75 %, o más del 80 %, o más del 85 %.

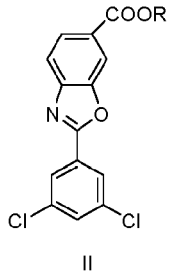
Descripción detallada de la invención

Según el primer aspecto de la invención, en el presente documento se describe un procedimiento mejorado para preparar 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol (tafamidis meglumina, compuesto de fórmula I)

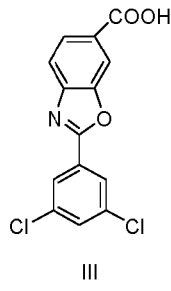


que comprende las etapas de:

a) convertir un compuesto de fórmula II

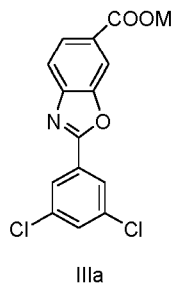


- 5 en la que R es alquilo C₁-C₄,
en 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III



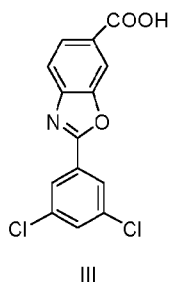
en el que la etapa a) comprende las subetapas de:

- 10 a1) tratar el compuesto de fórmula II, a una temperatura de desde 50 °C hasta 60 °C, con una primera base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, en presencia de un primer disolvente o una primera mezcla de disolventes para proporcionar un compuesto de fórmula IIIa



en la que M es un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio y potasio; y en el que dicha primera mezcla de disolventes es una mezcla de tetrahidrofurano y agua,

- 15 a2) tratar el compuesto de fórmula IIIa obtenido en la subetapa a1), con un ácido, preferiblemente un hidrácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, más preferiblemente ácido clorhídrico, para proporcionar 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III



b) convertir el compuesto de fórmula III obtenido en la etapa a) en 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I.

5 El uso de hidróxido de sodio o potasio como primera base inorgánica permite llevar a cabo el procedimiento sin aislamiento del compuesto de fórmula III.

10 Los presentes inventores se han dado cuenta de que el ácido libre de tafamidis, compuesto de fórmula III, precipita en los medios de reacción justo después de la adición de un ácido clorhídrico acuoso cuando se reproduce el procedimiento tal como describen Bulawa *et al.* Por tanto, el ácido libre de tafamidis obtenido se aísla a partir de los medios de reacción mediante filtración y se convierte adicionalmente en la sal de meglumina. Por otro lado, los presentes inventores han hallado sorprendentemente que el compuesto de fórmula I puede prepararse a través de las etapas a) y b) según el procedimiento del primer aspecto en un único recipiente de reacción. El punto es que el ácido libre de tafamidis, compuesto de fórmula III, preparado según el primer aspecto, no se aísla, dado que no precipita en los medios de reacción. Ventajosamente, el procedimiento de la invención según el primer aspecto proporciona 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, con alto rendimiento y alta pureza.

Ventajosamente, el procedimiento de la presente invención evita el aislamiento de productos intermedios avanzados, los compuestos de fórmula IIIa y el compuesto de fórmula III, y, por tanto, reduce el número de etapas para proporcionar 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, y esto constituye una realización preferida de la invención.

20 En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la etapa a) comprende además una subetapa a3) adicional de añadir agua a la mezcla resultante obtenida después de la subetapa a2). La cantidad de agua (en volumen, en mililitros) puede ser de desde 1:1 (v/v) hasta 10:1 (v/v), preferiblemente es de desde 1:1 (v/v) hasta 5:1 (v/v) con respecto al peso (en gramos) del compuesto de fórmula II tratado en la etapa a1).

25 En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la etapa a) comprende la subetapa a3), tal como se describe en el párrafo anterior, seguida de una subetapa a4) adicional de decantar la mezcla resultante obtenida en la subetapa a3) para separar la fase acuosa (que contiene principalmente sales inorgánicas) a partir de la fase orgánica deseada (que contiene principalmente el compuesto de fórmula III), seguido de descartar la fase acuosa.

30 Ventajosamente, la separación de las sales inorgánicas obtenidas en la subetapa a2), que son impurezas subproducto, a partir del compuesto de fórmula III permite la siguiente etapa b) del primer aspecto de la presente invención, la formación de sal de meglumina, dado que la competición de la formación de sal se reduce significativamente y, por consiguiente, no sólo aumenta el rendimiento global del procedimiento, sino también la pureza del compuesto de fórmula I.

35 En otra realización del primer aspecto, la razón (en volumen) de tetrahidrofurano con respecto a agua usada en la subetapa a1) está en el intervalo de desde 2:1 (v/v) hasta 15:1 (v/v), preferiblemente de desde 5:1 (v/v) hasta 10:1 (v/v), más preferiblemente de desde 6:1 (v/v) hasta 8:1 (v/v).

40 En otra realización del primer aspecto, el ácido usado en la subetapa a2) según el primer aspecto de la presente invención es un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos adecuados son aquellos que tienen un pKa (con respecto al agua) por debajo de 5, preferiblemente por debajo de 3, más preferiblemente por debajo de 1. Preferiblemente, el ácido tiene un pKa (con respecto al agua) de desde -10 hasta 5, preferiblemente desde -10 hasta 3, más preferiblemente desde -10 hasta 1. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido dicloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido alcanforsulfónico. Preferiblemente, el ácido es un hidrácido tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, que puede estar presente o bien como gas o bien como disolución acuosa o generarse *in situ*, por ejemplo, a partir de un halogenuro de alquilsililo en presencia de un disolvente prótico.

45 En una realización preferida del primer aspecto, el ácido usado en la subetapa a2) es ácido clorhídrico. La razón molar del compuesto de fórmula IIIa con respecto al ácido es de desde 1:1 hasta 1:3. Preferiblemente, la razón molar del compuesto de fórmula IIIa con respecto al ácido es de desde 1:1 hasta 1:1,5.

En otra realización preferida del primer aspecto, la subetapa a2) del procedimiento puede realizarse a un intervalo de temperatura de desde 35 °C hasta 70 °C, preferiblemente de desde 40 °C hasta 60 °C, más preferiblemente de desde 45 °C hasta 55 °C.

5 En otra realización preferida del primer aspecto, la subetapa a3) del procedimiento puede realizarse a un intervalo de temperatura de desde 35 °C hasta 70 °C, preferiblemente de desde 40 °C hasta 60 °C, más preferiblemente de desde 45 °C hasta 55 °C.

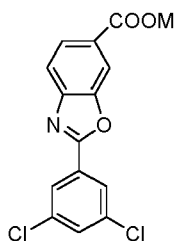
En otra realización preferida del primer aspecto, la subetapa a4) del procedimiento puede realizarse a un intervalo de temperatura de desde 35 °C hasta 70 °C, preferiblemente de desde 40 °C hasta 60 °C, más preferiblemente de desde 45 °C hasta 55 °C.

10 En otra realización del primer aspecto de la presente invención, R se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, preferiblemente R es metilo.

En otra realización del primer aspecto, el catión M es sodio. Por consiguiente, el hidróxido de un metal alcalino usado en la subetapa a1) es hidróxido de sodio.

15 En una realización preferida del primer aspecto, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I comprende las siguientes etapas y subetapas:

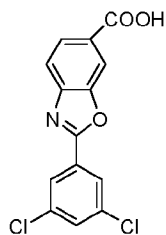
a1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, a una temperatura de desde 50 °C hasta 60 °C, en el que R es metilo, con un hidróxido de un metal alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio en presencia de un primer disolvente o una primera mezcla de disolventes para proporcionar el compuesto de fórmula IIIa



IIIa

20 en la que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio; y en el que la primera mezcla de disolventes es una mezcla de tetrahidrofurano y agua,

a2) añadir ácido clorhídrico al compuesto de fórmula IIIa obtenido en la subetapa a1) para proporcionar ácido libre de tafamidis, compuesto de fórmula III



III

25 a3) añadir agua a la mezcla resultante obtenida en la subetapa a2),

a4) decantar la mezcla resultante obtenida en la subetapa a3) seguido de descartar la fase acuosa resultante, y

la etapa b) de convertir el compuesto de fórmula III en 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I,

30 en el que los compuestos de fórmula IIIa y 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III no se aíslan (es decir, el procedimiento se lleva a cabo en un recipiente de reacción).

En otra realización del primer aspecto, la etapa b) del procedimiento comprende convertir el compuesto de fórmula III obtenido en la etapa a) en 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, en presencia de un segundo disolvente o una segunda mezcla de disolventes.

En una realización adicional del primer aspecto, la etapa b) del procedimiento comprende las subetapas de:

b1) añadir N-metil-D-glucamina (1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol) al compuesto de fórmula III obtenido en la etapa a),

5 b2) eliminar el disolvente de la mezcla resultante obtenida en la subetapa b1), preferiblemente mediante destilación, y

b3) tratar la mezcla resultante obtenida en la subetapa b2) con un segundo disolvente o una segunda mezcla de disolventes.

10 El procedimiento de añadir N-metil-D-glucamina al compuesto de fórmula III se lleva a cabo al final de la etapa a), en particular después de la subetapa a2) o después de la última de las subetapas a3) y a4) cuando se realizan estas subetapas. Preferiblemente, se lleva a cabo la subetapa a4) y se añade N-metil-D-glucamina al compuesto III obtenido en la subetapa a4).

El disolvente o la mezcla de disolventes presente en la mezcla obtenida en la subetapa b1) es el disolvente presente al final de la etapa a). En particular, el disolvente o la mezcla de disolventes presente en la última subetapa realizada de las subetapas a1), a2), a3) y/o a4).

15 En una realización del primer aspecto, el segundo disolvente o la segunda mezcla de disolventes usado en la subetapa b3) puede ser una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Los disolventes orgánicos adecuados pueden seleccionarse de alcoholes, éteres, ésteres, cetonas y mezclas de los mismos, preferiblemente el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en alcoholes y éteres. Los alcoholes adecuados incluyen alcoholes C₁-C₆ lineales, ciclados o ramificados, preferiblemente metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Los éteres adecuados incluyen dietil éter, terc-butil dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos. Los ésteres adecuados incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. Las cetonas adecuadas incluyen acetona, metil isobutil cetona y mezclas de las mismas. Preferiblemente, el disolvente o la mezcla de disolventes usado en la subetapa b3) es una mezcla de un alcohol y agua. Más preferiblemente, el alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol. Más preferiblemente, el alcohol es isopropanol.

20 En otra realización del primer aspecto, la etapa b) del procedimiento puede realizarse a un intervalo de temperatura de desde 30 °C hasta 70 °C, preferiblemente de desde 40 °C hasta 50 °C, más preferiblemente a 45 °C.

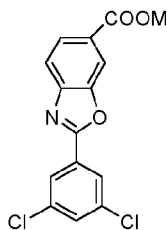
En otra realización preferida del primer aspecto, las subetapas b1), b2) y/o b3) del procedimiento pueden realizarse a un intervalo de temperatura de desde 30 °C hasta 70 °C, preferiblemente de desde 40 °C hasta 50 °C, más preferiblemente a 45 °C.

30 En otra realización del primer aspecto, el procedimiento comprende además aislar el compuesto de fórmula I, preferiblemente por medio de técnicas de aislamiento convencionales, más preferiblemente mediante filtración.

En otra realización del primer aspecto, el procedimiento comprende además purificar el compuesto de fórmula I, preferiblemente por medio de técnicas de purificación convencionales, más preferiblemente mediante cristalización.

35 En otra realización preferida del primer aspecto, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I comprende las siguientes etapas y subetapas:

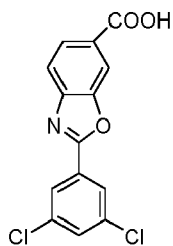
a1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R es metilo, con un hidróxido de un metal alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, a una temperatura de desde 50 °C hasta 60 °C, en presencia de un primer disolvente o una primera mezcla de disolventes para proporcionar el compuesto de fórmula IIIa



IIIa

40 en la que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio; y en el que la primera mezcla de disolventes es una mezcla de tetrahidrofurano y agua,

a2) añadir ácido clorhídrico al compuesto de fórmula IIIa obtenido en la subetapa a1) para proporcionar ácido libre de tafamidis, compuesto de fórmula III



III

a3) añadir agua a la mezcla resultante obtenida en la subetapa a2),

a4) decantar la mezcla resultante obtenida en la subetapa a3) seguido de descartar la fase acuosa resultante, y

5 la etapa b) de convertir el compuesto de fórmula III en 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, que comprende las subetapas de:

b1) añadir N-metil-D-glucamina (1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol) al compuesto de fórmula III obtenido en la subetapa a4) para proporcionar el compuesto de fórmula I,

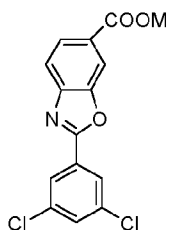
b2) eliminar el disolvente de la mezcla resultante obtenida en la subetapa b1), preferiblemente mediante destilación, y

10 b3) tratar la mezcla resultante obtenida en la subetapa b2) con un segundo disolvente o una segunda mezcla de disolventes;

en el que los compuestos de fórmula IIIa y 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III no se aíslan (es decir, el procedimiento se lleva a cabo en un recipiente de reacción).

15 En otra realización más preferida del primer aspecto, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I comprende las siguientes etapas y subetapas:

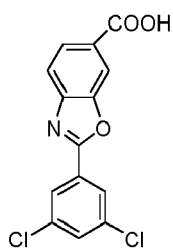
a1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, a una temperatura de desde 50 °C hasta 60 °C, en la que R es metilo, con un hidróxido de un metal alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio en presencia de tetrahidrofurano y agua para proporcionar el compuesto de fórmula IIIa,



IIIa

20 en la que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio; y en el que la primera mezcla de disolventes es una mezcla de tetrahidrofurano y agua,

a2) añadir ácido clorhídrico al compuesto de fórmula IIIa obtenido en la subetapa a1) para proporcionar ácido libre de tafamidis, compuesto de fórmula III,



III

25 a3) añadir agua a la mezcla resultante obtenida en la subetapa a2),

a4) decantar la mezcla resultante obtenida en la subetapa a3) seguido de descartar la fase acuosa resultante, y

la etapa b) de convertir el compuesto de fórmula III en 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, que comprende las subetapas de:

5 b1) añadir N-metil-D-glucamina (1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol) al compuesto de fórmula III obtenido en la subetapa a4) para proporcionar el compuesto de fórmula I,

b2) eliminar el disolvente de la mezcla resultante obtenida en la subetapa b1), preferiblemente mediante destilación, y

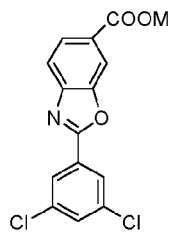
b3) tratar la mezcla resultante obtenida en la subetapa b2) con un segundo disolvente o una segunda mezcla de disolventes;

10 en el que los compuestos de fórmula IIIa y 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III no se aíslan (es decir, el procedimiento se lleva a cabo en un recipiente de reacción).

Las subetapas a1), a2) a3 y a4) pueden llevarse a cabo tal como se describe anteriormente en el presente documento.

Las subetapas b1), b2) y b3) pueden llevarse a cabo tal como se describe anteriormente en el presente documento.

15 El segundo aspecto proporciona el compuesto de fórmula IIIa, en la que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio, preferiblemente M es potasio. Ventajosamente, la sal de potasio del compuesto IIIa (sal de potasio de 2-(3,5-diclorofenil)benzoxazol-6-carboxilato) es particularmente útil para la preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, con alto rendimiento y alta pureza.

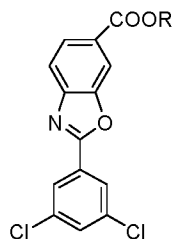


IIIa

20 Los inventores se han dado cuenta de que el compuesto de fórmula IIIa, en la que M es un catión seleccionado de litio, compite con la sal de meglumina en el procedimiento de formación de sal correspondiente que precipita la sal de litio del compuesto IIIa en lugar de la sal de meglumina. Sorprendentemente, el compuesto de fórmula IIIa, en la que M es potasio o sodio, 2-(3,5-diclorofenil)benzoxazol-6-carboxilato de potasio o 2-(3,5-diclorofenil)benzoxazol-6-carboxilato de sodio, permanece soluble en los medios de reacción y no hay competición en el momento de la precipitación de la sal de meglumina. Por tanto, el compuesto IIIa, en el que M es potasio o sodio, preferiblemente el compuesto en el que M es sodio, es particularmente útil para la preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, compuesto de fórmula I, con alto rendimiento y alta pureza, debido a su mayor solubilidad en los medios de reacción en comparación con la sal de litio conocida correspondiente del compuesto IIIa.

El tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto IIIa, en el que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio, como producto intermedio para la preparación del compuesto de fórmula I (sal de tafamidis meglumina).

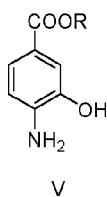
35 El cuarto aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II, en la que R es un alquilo C₁-C₄,



II

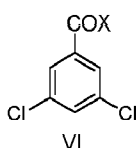
que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,



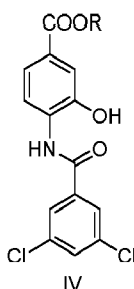
en la que R es alquilo C₁-C₄,

5 con un compuesto de fórmula VI,



en la que X es un grupo saliente, preferiblemente un halógeno, más preferiblemente X es cloruro,

en presencia de una segunda base inorgánica y en un tercer disolvente o una tercera mezcla de disolventes para proporcionar el compuesto de fórmula IV,



10

en la que R es tal como se definió anteriormente, y

ii) convertir el compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula II.

En una realización del cuarto aspecto, R se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, preferiblemente metilo.

15 En otra realización del cuarto aspecto, la segunda base inorgánica es un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio, más preferiblemente bicarbonato de sodio.

En otra realización del cuarto aspecto, el tercer disolvente es tetrahidrofurano, o la tercera mezcla de disolventes comprende tetrahidrofurano, preferiblemente el tercer disolvente es tetrahidrofurano.

20 En otra realización del cuarto aspecto, el procedimiento comprende además aislar el compuesto de fórmula IV, preferiblemente por medio de técnicas de aislamiento convencionales, más preferiblemente mediante filtración.

En otra realización del cuarto aspecto, el procedimiento comprende además purificar el compuesto de fórmula IV, preferiblemente por medio de técnicas de purificación convencionales, más preferiblemente mediante cristalización.

25 El compuesto de fórmula IV puede convertirse en el compuesto de fórmula II tal como se describe en la técnica anterior (por ejemplo, Bulawa *et al.* [Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, edición anticipada, 2012, vol. 109, n.º 24, 9629-9634]. En particular, el compuesto IV puede ciclarse en presencia de ácido p-toluenosulfónico en tolueno (preferiblemente a temperatura de reflujo), y opcionalmente seguido de tratamiento con carbón, para dar el correspondiente 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de fórmula II. En una realización preferida, el compuesto de fórmula II así obtenido se purifica en una mezcla de acetona y agua.

30 Un quinto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende tafamidis o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente tafamidis meglumina,

comprendiendo dicho procedimiento obtener 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I siguiendo el procedimiento definido en el primer aspecto y combinar además dicho tafamidis o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente en el que la composición farmacéutica está adaptada para su uso en el tratamiento de amiloidosis por transtiretina.

Habiendo descrito los diversos aspectos de la presente invención en términos generales, resultará evidente para los expertos en la técnica que son posibles muchas modificaciones y ligeras variaciones sin alejarse del alcance de la presente invención. Ahora se ilustra adicionalmente la presente invención mediante los siguientes ejemplos de realización. En ningún caso deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. A menos que se indique lo contrario, todas las indicaciones de porcentaje son en peso y las temperaturas son en grados centígrados.

Parte experimental

Los compuestos de la presente invención se caracterizaron mediante técnicas analíticas habituales tales como ^1H -RMN o ^{13}C -RMN, espectrometría IR (aparato FTIR Spectrum One de Perkin Elmer usando un accesorio ATR de Perkin Elmer), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y PXRD (difracción de rayos X de polvo) usando los siguientes métodos:

Se registraron análisis de DSC en un calorímetro DSC822e de Mettler Toledo. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40 μl ; atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de flujo de 50 ml/min; velocidad de calentamiento de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ entre 30 y 300 $^\circ\text{C}$. Se realizó la recogida y evaluación de datos con el software STARe.

Se adquirieron análisis de PXRD en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2Theta/Theta usando radiación $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) en geometría de transmisión. El sistema está equipado con un PSD de recuento de fotón único VÁNTEC-1, un monocromador de germanio, una plataforma cambiadora de muestras automática de noventa posiciones, ranuras de divergencia fijas y Soller radial. Se midió la muestra en barridos de 60 minutos en un intervalo de desde 4° hasta 40° en 2θ . Programas usados: recogida de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 y evaluación con EVA V.12.0.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: Preparación de 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo

A una suspensión de 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 12,0 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 ml), a una temperatura de 20-25 $^\circ\text{C}$, se le añadió piridina (1,2 ml, 15,0 mmol). Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de 0-5 $^\circ\text{C}$ y se mantuvo durante 15 min. Luego, se añadió una disolución de cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (2,7 g, 12,6 mmol). Se calentó la suspensión resultante a una temperatura de 20-25 $^\circ\text{C}$ y se agitó la reacción durante 16 horas. Una vez se terminó la reacción, se filtró la suspensión espesa y se lavó con CH_2Cl_2 . Se suspendió el sólido de color marrón obtenido en una mezcla de acetona/ H_2O y se agitó la suspensión durante una hora a temperatura ambiente; se filtró el sólido, se lavó con una mezcla de acetona y agua, y se secó en un horno de aire a 45 $^\circ\text{C}$ dando 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo (2,46 g, 7,2 mmol) como un sólido de color marrón claro que era ligeramente impuro mediante CCF.

Rendimiento: 60 %

Ejemplo 1: Síntesis de 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo

A una suspensión de 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo (50,0 g, 300 mmol) en THF seco (400 ml), a una temperatura de 20-25 $^\circ\text{C}$, se le añadió NaHCO_3 (27,6 g, 330 mmol). Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de 10-15 $^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (65,8 g, 314 mmol) en THF seco (100 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 $^\circ\text{C}$. Luego, se ajustó la temperatura hasta 20-25 $^\circ\text{C}$ y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Una vez se terminó la reacción, se destiló el disolvente a vacío y se resuspendió el producto en bruto resultante en 500 ml de una mezcla de acetona (250 ml) y agua (250 ml). Se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante una hora y a 0-5 $^\circ\text{C}$ durante una hora adicional. Se filtró el sólido obtenido, se lavó con una mezcla de acetona y agua, y se secó en un horno de aire a 45 $^\circ\text{C}$ dando 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo (93,4 g, 275 mmol) como un sólido de color marrón claro.

Rendimiento: 91,8 %

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo

Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4,5 g, 23,52 mmol) a una suspensión de 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoato de metilo (80 g, 235,2 mmol), obtenido en el ejemplo 1, en tolueno (1,6 l). Se calentó la mezcla resultante a reflujo y se agitó la reacción durante 16 horas con eliminación de agua. Se enfrió la disolución hasta 45 $^\circ\text{C}$ y se filtró. Se destiló el disolvente a vacío y se resuspendió el producto en bruto resultante en acetona (560 ml) y agua (80 ml). Se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente durante una

hora, se filtró el sólido, se lavó con una mezcla de acetona y agua, y se secó en un horno de aire a 45 °C proporcionando 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo (70,0 g, 217,0 mmol) como un sólido de color ligeramente marrón.

Rendimiento: 92,4 %

5 Ejemplo 3: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol (tafamidis meglumina)

A una suspensión de 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,21 mmol) en THF (40 ml) a 50-55 °C se le añadió una disolución de KOH (533 mg, 8,07 mmol) en agua (6 ml). Se agitó la disolución de color naranja resultante durante 3 horas, se enfrió hasta 45 °C y se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 6 M a 45 °C. Se añadió agua (10 ml) a 45 °C, y se separaron las fases a 45 °C descartando la fase acuosa. Se añadió meglumina (1,27 g, 6,52 mmol) a 45 °C y se destiló el disolvente a vacío. Se añadieron etanol (40 ml) y agua (4 ml) al producto en bruto. Se calentó la suspensión resultante a 45 °C, se agitó durante 30 min y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una hora, se filtró el sólido, se lavó con una mezcla de etanol y agua, y se secó en un horno de aire a 45 °C proporcionando tafamidis meglumina (2,60 g, 5,17 mmol) como un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 83,2 %

Pureza mediante HPLC: 99,70 %

DSC: pico endotérmico debido a la fusión a 198,6 °C (-155 J/g).

El patrón de PXRD corresponde al dado a conocer en la figura 1A del documento WO 2013/038351 A1.

20 Ejemplo 4: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol (tafamidis meglumina)

A una suspensión de 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo (60,0 g, 186,3 mmol) en THF (1200 ml) a 50-55 °C se le añadió una disolución de KOH (16,0 g, 242,1 mmol) en agua (180 ml). Se agitó la disolución de color naranja resultante durante 3 horas, se enfrió hasta 45 °C y se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 6 M a 45 °C. Se añadió agua (300 ml) a 45 °C, y se separaron las fases a 45 °C descartando la fase acuosa. Se añadió meglumina (38,2 g, 186,3 mmol) a 45 °C y se destiló el disolvente a vacío. Se añadieron etanol (1200 ml) y agua (120 ml) al producto en bruto. Se calentó la suspensión resultante a 45 °C, se agitó durante 30 min y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una hora, se filtró el sólido, se lavó con una mezcla de etanol y agua, y se secó en un horno de aire a 45 °C proporcionando tafamidis meglumina (80,9 g, 161,0 mmol) como un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 86,3 %

Ejemplo 5: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol (tafamidis meglumina)

A una suspensión de 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,21 mmol) en THF (40 ml) a 50-55 °C se le añadió una disolución de LiOH·H₂O (340 mg, 8,07 mmol) en agua (6 ml). Se agitó la disolución de color amarilla resultante durante 3 horas, se enfrió hasta 45 °C y se neutralizó con HCl acuoso 6 M. Luego, se añadió una disolución de NaCl acuoso al 1 % (10 ml) a 45 °C-50 °C, y se separaron las fases descartando la fase acuosa. Se añadió meglumina (1,27 g, 6,52 mmol) a 45 °C-50 °C y se destiló el disolvente a vacío. Se añadieron etanol (40 ml) y agua (4 ml) al producto en bruto. Se calentó la suspensión resultante a 45 °C, se agitó durante 30 min y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante una hora, se filtró, se lavó con una mezcla de etanol y agua, y se secó en un horno de aire a 45 °C proporcionando tafamidis meglumina (2,20 g, 4,37 mmol) como un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 70,4 %

45 Ejemplo 6: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol (tafamidis meglumina)

Se calentó una suspensión de 30,0 g (93,13 mmol) de 2-(3,5-diclorofenil)benzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo de fórmula II en 600 ml de THF a 50-55 °C. Luego, se añadió NaOH (4,16 g, 102,4 mmol) en 90 ml de agua. Se agitó la disolución de color naranja resultante durante 6 h y se neutralizó con HCl 6 M. Se añadió agua (150 ml), y se separaron las fases descartando la fase acuosa. Se añadió meglumina (19,09 g, 97,8 mmol) y se destiló el disolvente a vacío. Se añadieron isopropanol (600 ml) y agua (150 ml) al producto en bruto. Se calentó la suspensión resultante hasta 65 °C, se agitó durante 30 min y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 6 h, se filtró el sólido, se lavó con una mezcla de IPA/H₂O, y se secó en un horno de aire a 45 °C proporcionando tafamidis meglumina (38,9 g, 77,3 mmol) como un sólido de color blanquecino (SRR-TAF-148-1).

ES 2 991 081 T3

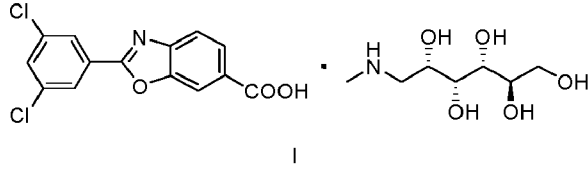
Rendimiento: 83,0 %

Pureza mediante HPLC: 99,87 %

DRX: forma M

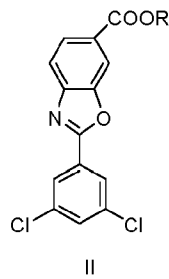
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I,



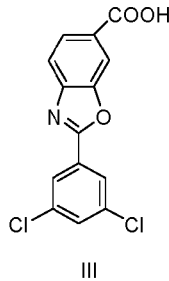
5 que comprende las etapas de:

- a) convertir un compuesto de fórmula II



en la que R es alquilo C₁-C₄,

en 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III,

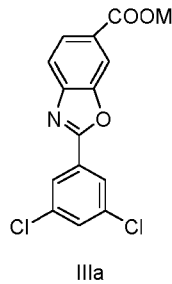


10

en el que la etapa a) comprende las subetapas de:

- a1) tratar el compuesto de fórmula II, a una temperatura de desde 50 °C hasta 60 °C, con una primera base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, en presencia de un primer disolvente o una primera mezcla de disolventes para proporcionar un compuesto de fórmula IIIa

15

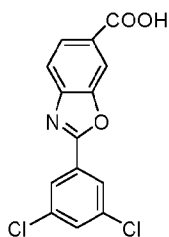


en la que M es un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio y potasio; y en el que la primera mezcla de disolventes es una mezcla de tetrahidrofurano y agua,

20

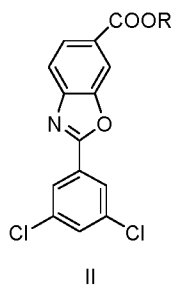
- a2) tratar el compuesto de fórmula IIIa obtenido en la subetapa a1), preferiblemente a una temperatura de desde 35 °C hasta 70 °C, más preferiblemente de desde 40 °C hasta 60 °C, más preferiblemente de desde

45 °C hasta 55 °C, con un ácido, preferiblemente un hidrácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, más preferiblemente ácido clorhídrico, para proporcionar 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III



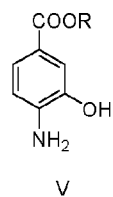
III

- 5 b) convertir 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III en 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III no se aísla.
- 10 3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa a) comprende una subetapa a3) adicional de añadir agua a la mezcla resultante obtenida después de la subetapa a2), preferiblemente a una temperatura de desde 35 °C hasta 70 °C, más preferiblemente de desde 40 °C hasta 60 °C, más preferiblemente de desde 45 °C hasta 55 °C.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la cantidad de agua añadida en la subetapa a3) es de desde 1:1 (v/p) hasta 10:1 (v/p), preferiblemente es de desde 1:1 (v/p) hasta 5:1 (v/p), con respecto al peso de compuesto de fórmula II tratado en la subetapa a1).
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que la etapa a) comprende una subetapa a4) adicional de decantar la mezcla resultante obtenida en la subetapa a3), a una temperatura de desde 35 °C hasta 70 °C, preferiblemente de desde 40 °C hasta 60 °C, más preferiblemente de desde 45 °C hasta 55 °C, y descartar la fase acuosa.
- 20 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la razón de tetrahidrofurano con respecto a agua está en el intervalo de desde 2:1 (v/v) hasta 15:1 (v/v), preferiblemente desde 5:1 (v/v) hasta 10:1 (v/v), más preferiblemente desde 6:1 (v/v) hasta 8:1 (v/v).
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, preferiblemente R es metilo.
- 25 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el catión M es sodio.
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la etapa b) comprende las subetapas de:
- 30 b1) añadir N-metil-D-glucamina a 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III obtenido en la etapa a),
- b2) eliminar el disolvente de la mezcla resultante obtenida en la subetapa b1), preferiblemente mediante destilación, y
- b3) tratar la mezcla resultante obtenida en la subetapa b2) con un segundo disolvente o una segunda mezcla de disolventes, preferiblemente con una mezcla de un alcohol, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol, preferiblemente el alcohol es isopropanol, y agua.
- 35 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que las subetapas b1) y/o b2) y/o b3) se realizan a una temperatura de desde 30 °C hasta 70 °C, preferiblemente de desde 40 °C hasta 50 °C, más preferiblemente a 45 °C.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de fórmula II

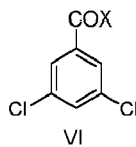


en la que R es un alquilo C₁-C₄, se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

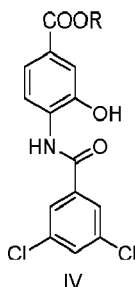
i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,



5 en la que R es tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula VI,



en la que X es un grupo saliente, preferiblemente un halógeno, más preferiblemente X es cloruro, en presencia de una segunda base inorgánica y en un tercer disolvente o una tercera mezcla de disolventes para proporcionar el compuesto de fórmula IV,



10 en la que R es tal como se definió anteriormente, y

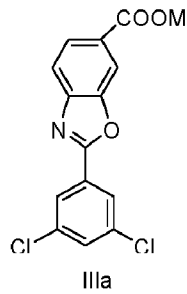
ii) convertir el compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula II.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que R se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, preferiblemente metilo.

15 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que dicha segunda base inorgánica es un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio, más preferiblemente bicarbonato de sodio.

20 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que dicho tercer disolvente es tetrahidrofurano o en el que dicha tercera mezcla de disolventes comprende tetrahidrofurano.

15. Compuesto de fórmula IIIa,



en la que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio, preferiblemente M es sodio.

- 5 16. Uso del compuesto de fórmula IIIa según la reivindicación 15, en el que M se selecciona del grupo que consiste en sodio y potasio, preferiblemente en el que M es sodio, para la preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I y 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazol de fórmula III.
- 10 17. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I, comprendiendo dicho procedimiento el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para obtener 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I, y combinar además dicho 2-(3,5-diclorofenil)-6-benzoxazolcarboxilato de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol de fórmula I con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.