克立硼罗有关物质的合成

高 超，崔 阳，潘瑞雪，许 敏，江玉娟*

（山东明仁福瑞达制药股份有限公司，山东省骨科疼痛类工程技术研究中心，山东济南 250104）

摘要：为了研究克立硼罗（**1**）原料药及其片剂的质量，基于其合成工艺，制备了 6 种有关物质，分别是：3-（4- 氰基苯氧基）-苄基乙酸酯（有关物质 A）、4,4'- 二（4- 氰基苯氧基）-2,2'- 双（乙酰氧基甲基）联苯（有关物质 B）、4,4'- 二（4- 氰基苯氧基）-2,2'- 双（羟甲基）联苯（有关物质 C）、4-[4-[4- 溴 -3-（羟甲基）苯氧基]-3-（羟甲基）苯氧基] 苯甲腈（有关物质 D）、5-[2-（乙酰氧甲基）-4-（4- 氰基苯氧基）苯氧基]-2- 溴苄基乙酸酯（有关物质 E）、4-[（1,3- 二氢 -1- 羟基 -2,1- 苯并氧杂硼杂环戊烷 -5- 基）氧基] 苯甲酸（有关物质 F）。上述化合物经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、MS 结构确证，且纯度均大于 97%。

关键词：克立硼罗；有关物质；结构确证；合成

中图分类号：R758.2；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)06-0789-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.007

Synthesis of Related Substances of Crisaborole

GAO Chao, CUI Yang, PAN Ruixue, XU Min, JIANG Yujuan*

(*Shandong Provincial Engineering Research Center for Medicines of Orthopedic Pain, Shandong Mingren Freda Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250104*)

ABSTRACT: In order to control the quality of crisaborole (**1**) and its tablets, six related substances were synthesized based on the synthetic process of **1**, namely 3-(4-cyanophenoxy) benzyl acetate (related substance A), 4,4'-*di* (4-cyanophenoxy)-2,2'-*bis* (acetoxymethyl) biphenyl (related substance B), 4,4'-*di* (4-cyanophenoxy)-2,2'-*bis* (hydroxymethyl)-biphenyl (related substance C), 4-[4-[4-bromo-3-(hydroxymethyl) phenoxy]-3-(hydroxymethyl) phenoxy] benzonitrile (related substance D), 5-[2-(acetoxymethyl)-4-(4-cyanophenoxy) phenoxy]-2-bromobenzyl acetate (related substance E) and 4-[(1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol-5-yl) oxy] benzoic acid (related substance F). Their structures were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and MS, and the purities of all impurities were greater than 97%.

Key Words: crisaborole; related substance; structure confirmation; synthesis

克立硼罗（crisaborole，**1**），化学名为 4-[（1,3- 二氢 -1- 羟基 -2,1- 苯并氧杂硼杂环戊烷 -5- 基）氧基]- 苯甲腈，由 Anacor 公司研发，后被 Pfizer 公司收购并获得此药物。**1** 于 2016 年经 FDA 批准上市，是首个获批治疗特应性皮炎的新分子实体。**1** 软膏于 2020 年在中国获批上市，是唯一可用于 2 岁及以上儿童和成人患者的治疗轻度及中度特应性皮炎的无激素磷酸二酯酶 4 抑制剂外用处方药[1—4]，商品名为舒坦明®。**1** 作为磷酸二酯酶 4 的抑制剂，通过调控环磷酸腺苷的降解、参与炎症细胞中 IL-4/5/10/13 和前列腺素 E2（prostaglandinE2，PGE2）等炎症因子的产生、抑制磷酸二酯酶 4 的活性而发挥作用，从而改善机体的炎症反应。目前，各国药典及其他公开的质量标准中均未收录 **1**。

参考 **1** 的文献合成方法[5—7]，本研究采用如图 1 所示路线，进行 **1** 的合成。

以 2- 溴 -5- 羟基苯甲醛（**2**）为起始物，与对氟苯甲腈在 DMF 溶剂中经取代反应，得 4-[4- 溴 -3-（甲

收稿日期：2023-10-16

作者简介：高 超（1989—），男，工程师，从事化学药物合成、工艺开发的研究。

通信作者：江玉娟（1981—），女，副主任药师，从事药物分析的研究。E-mail：jyj0325@163.com

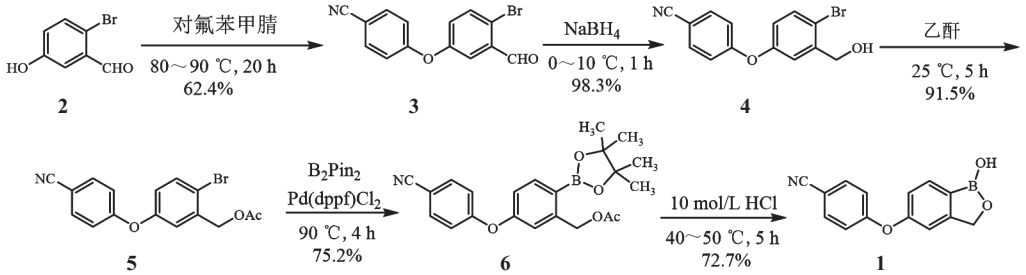


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

酰基）苯氧基］苯甲腈（**3**）；**3** 与硼氢化钠在甲醇溶剂中经还原反应，得 4-[4- 溴 -3-（羟基甲基）苯氧基］苯甲腈（**4**）；**4** 与乙酐经酯化反应得 2- 溴 -5-（4- 氰基苯氧基）苄醇乙酯（**5**），**5** 与联硼酸频那醇酯（B_2Pin_2）经 Miyaura 硼化反应，得 2- 乙酰氧基甲基 -4-（4- 氰基苯氧基）苯硼酸频那醇酯（**6**）；**6** 在盐酸条件下发生环合反应，得目标产物 **1**。总收率 30.7%（以 **2** 计），纯度 99.61%。

研究 **1** 的合成路线，检测到了以下 6 个有关物质。3-（4- 氰基苯氧基）苄基乙酸酯（有关物质 A）、4,4'- 二（4- 氰基苯氧基）-2,2'- 双（乙酰氧基甲基）联苯（有关物质 B）、4,4'- 二（4- 氰基苯氧基）-2,2'- 双（羟甲基）- 联苯（有关物质 C）、4-[4-[4- 溴 -3-（羟甲基）苯氧基］-3-（羟甲基）苯氧基］苯甲腈（有关物质 D）、5-[2-（乙酰氧甲基）-4-（4- 氰基苯氧基）苯氧基］-2- 溴苄基乙酸酯（有关物质 E）、4-[（1,3- 二氢 -1- 羟基 -2,1- 苯并氧杂硼杂环戊烷 -5- 基）氧基］苯甲酸（有关物质 F）。

有关物质 A 的来源，推测是在制备 **6** 的过程中，**5** 发生脱卤副反应，生成有关物质 A。有关物质 B 和 C 的来源，推测是在制备 **6** 的过程中，生成的芳基硼酸酯与 **5** 继续偶联，生成有关物质 B；有关物质 B 继续经水解反应，生成有关物质 C。有关物质 D 和 E 的来源，推测是在由 **2** 制备 **3** 的过程中，**2** 和产物 **3** 发生取代反应，然后经还原生成有关物质 D；有关物质 D 继续和乙酸钾发生酯化反应，生成有关物质 E。有关物质 F 的来源，推测是 **1** 在酸性条件下发生水解反应。

本研究设计、合成了上述 6 种有关物质，并采用 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 MS 确证结构，以期对 **1** 原料药及片剂的质量控制提供帮助。其中：有关物质 A、D、E 未见文献报道；有关物质 B、C、F 虽有文献 [8—10] 报道，但本研究的新合成路线提高了收率。

以间羟基苯甲醛（**7**）为起始物，与对氟苯甲腈经取代反应，得 4-（3- 甲酰基苯氧基）苯甲腈（**8**）；**8** 经硼氢化钠还原，得 4-[3-（羟甲基）苯氧基］苯甲腈（**9**）；**9** 与乙酐发生酯化反应，得有关物质 A（图 2）。总收率 62.1%（以 **7** 计），纯度 97.15%。

以 **5** 为起始物，与 B_2Pin_2 经 Miyaura 硼化反应，得有关物质 B，收率 35.3%（以 **5** 计），较文献 [8] 总收率提高 5%，纯度 98.86%。有关物质 B 在氢氧化钠的作用下，发生水解得有关物质 C（图 3），收率 91.6%（以有关物质 B 计），较文献 [9] 提高 20%，纯度 98.45%。

以 2,5- 二羟基苯甲醛（**11**）为起始物，与对氟苯

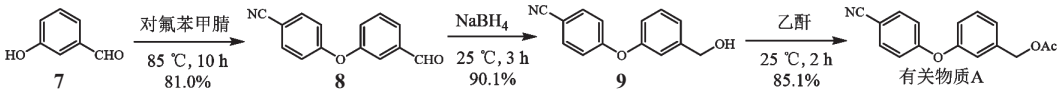


图 2　有关物质 A 的合成路线

Fig.2　Synthetic Route of Related Substance A

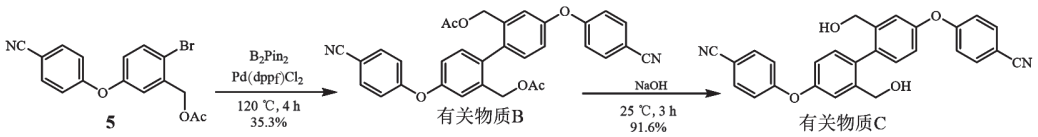


图 3　有关物质 B 和 C 的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of Related Substances B and C

甲腈经取代反应，得 4-(3- 甲酰基 -4- 羟基苯氧基)- 苯甲腈 (**12**)；**12** 与 2- 溴 -5- 氟苯甲醛经取代反应，得 4-[4-(4- 溴 -3- 甲酰基苯氧基)-3- 甲酰基苯氧基]- 苯甲腈 (**13**)；**13** 经硼氢化钠还原得有关物质 D，总收率 26.2%（以 **11** 计），纯度 98.45%。有关物质 D 在乙酐作用下发生酯化反应，得有关物质 E（图 4），收率 92.7%，纯度 98.23%。

以 2- 溴 -5- 羟基苯甲醛 (**14**) 为起始物，与 4- 氟苯甲酸乙酯经取代反应，得 4-(4- 溴 -3- 甲酰基苯氧基) 苯甲酸乙酯 (**15**)；**15** 经硼氢化钠还原，得 4-(4- 溴 -3- 羟甲基苯氧基) 苯甲酸乙酯 (**16**)；**16** 与乙酐经酯化反应，得 4-[3-（乙酰氧基甲基)-4- 溴苯氧基]- 苯甲酸乙酯 (**17**)；**17** 与 B_2Pin_2 经 Miyaura 硼化反应，得 4-[3-（乙酰氧基甲基)-4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 苯氧基] 苯甲酸乙酯 (**18**)；**18** 在浓盐酸作用下发生水解、环合，得有关物质 F（图 5），总收率 25.5%（以 **14** 计），较文献 [10] 提高 16%，纯度 97.66%。

实验部分

3-(4- 氰基苯氧基) 苄基乙酸酯（有关物质 A）

将 **7**(10.0 g，81.9 mmol，上海阿拉丁生化科技

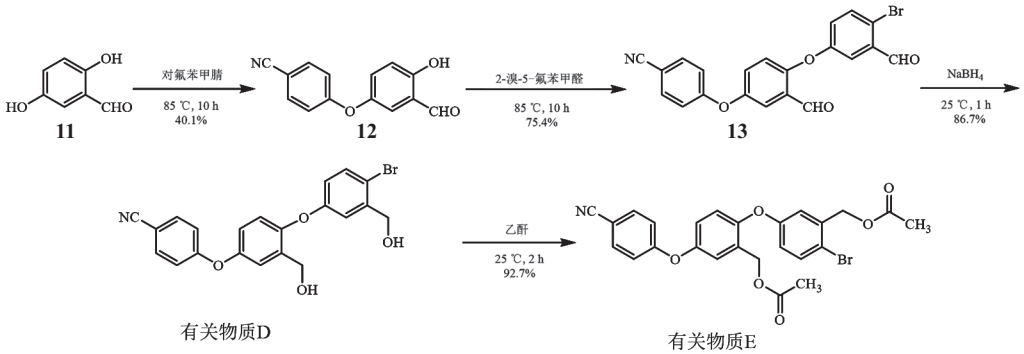


图 4　有关物质 D 和 E 的合成路线

Fig.4　Synthetic Route of Related Substances D and E

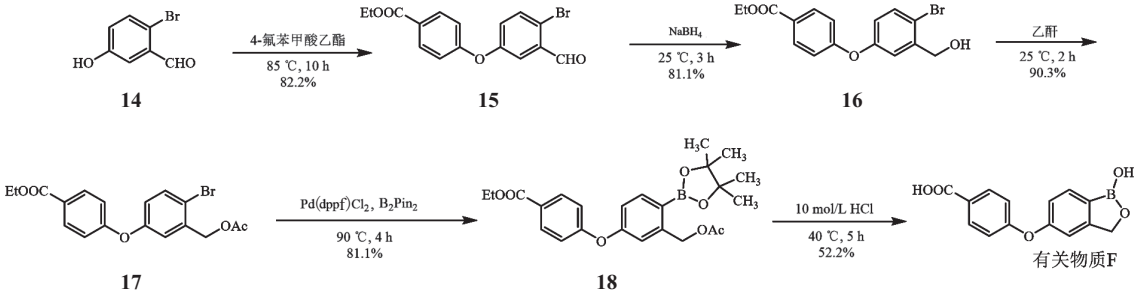


图 5　有关物质 F 的合成路线

Fig.5　Synthetic Route of Related Substance F

股份有限公司）、碳酸钾（22.6 g，163.8 mmol）、对氟苯甲腈（19.8 g，163.8 mmol）和 DMF（100 mL）加至 500 mL 反应瓶中，控温于 85 ℃，反应 10 h 后降至 25 ℃，加入纯化水（100 mL），搅拌 30 min。反应液抽滤，滤饼用纯化水（20 mL）洗涤后加至无水甲醇（40 mL）中，升至 45 ℃，搅拌 30 min，降至 25 ℃，抽滤；所得滤饼用无水甲醇（10 mL）洗涤后于 60 ℃减压干燥，得类白色固体 **8**（14.8 g，81.0%）。mp 67 ～ 70 ℃（ChemicalBook 检索结果：66 ～ 67 ℃）。ESI-MS（*m*/*z*）：224.08［M+H］$^+$。

将 **8**（12.0 g，53.8 mmol）和无水甲醇（60 mL）加至 250 mL 反应瓶中，控温于 0 ℃，分 4 次加硼氢化钠（2.4 g，64.5 mmol），于 25 ℃反应 3 h；然后缓慢滴加 10%氯化铵水溶液（50 mL），搅拌反应 1 h，抽滤；滤饼用纯化水（10 mL）洗涤，于 60 ℃减压干燥，得类白色固体 **9**（10.9 g，90.1%）。mp 58 ～ 61 ℃（ChemicalBook 检索结果：57 ～ 59 ℃）。ESI-MS（*m*/*z*）：226.15［M+H］$^+$。

将 **9**（10.0 g，44.4 mmol）、三乙胺（6.7 g，66.6 mmol）和 DCM（100 mL）加至 250 mL 反应瓶中，缓慢加入乙酐（5.0 g，48.9 mmol），控温于 25 ℃，搅拌反应 2 h；然后加入纯化水（100 mL），静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］分离、纯化，得类白色固体有关物质 A（10.1 g，85.1%）。mp 83 ～ 89 ℃。纯度 97.15%［HPLC 归一化法：色谱柱 ZARBAX-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1%磷酸溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—15 min，A 95%—50%；15—30 min，A 50 %；30—45 min，A 50 % —95 %）；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 20 μL。有关物质 A 保留时间 13.4 min，**1** 保留时间 12.1 min］。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.63 ～ 7.72（m, 2H）, 7.19 ～ 7.25（m, 1H）, 7.16（d, *J*=13.25 Hz, 2H）, 7.12（s, 1H）, 7.07（s, 1H）, 7.01（t, *J*=16.52 Hz, 1H）, 5.20 ～ 5.33（m, 2H）, 2.09 ～ 2.21（m, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO-d_6）δ: 171.2, 163.3, 157.2, 138.9, 133.8, 133.7, 129.6, 122.2, 119.7, 119.2, 119.1, 118.6, 118.4, 107.7, 68.4, 22.7；ESI-MS（*m*/*z*）: 268.22［M+H］$^+$。

4,4'- 二（4- 氰基苯氧基）-2,2'- 双（乙酰氧基甲基）联苯（有关物质 B）

将 **5**（20.0 g，59.9 mmol）、B_2Pin_2（18.3 g，72.0 mmol）、［1,1'- 双（二苯基膦基）二茂铁］二氯化钯（4.4 g，6.0 mmol）、碳酸钾（12.4 g，89.9 mmol）和 DMF（200 mL）加至 500 mL 反应瓶中，氮气保护下，控温于 120 ℃，反应 4 h；然后加入乙酸乙酯（200 mL）和纯化水（200 mL），静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］分离、纯化，得白色固体有关物质 B（4.78 g，35.3 %）。mp 326 ～ 331 ℃。纯度 98.86 %（HPLC 条件同有关物质 A；保留时间 11.2 min）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.97 ～ 8.01（m, 4H）, 7.86 ～ 7.91（m, 2H）, 7.46（d, *J*=15.13 Hz, 2H）, 7.37（s, 2H）, 7.16 ～ 7.25（m, 4H）, 5.33 ～ 5.40（m, 4H）, 2.19 ～ 2.42（m, 6H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO-d_6）δ: 171.7, 171.5, 163.5, 163.3, 157.2, 157.1, 137.3, 137.2, 133.9, 133.8, 133.7, 133.5, 129.8, 129.7, 128.4, 128.2, 119.8, 119.6, 119.4, 119.3, 119.2, 119.0, 118.8, 118.7, 115.8, 115.7, 105.7, 105.5, 67.8, 67.5, 22.6, 22.5；ESI-MS（*m*/*z*）: 533.15［M+H］$^+$。

4,4'- 二（4- 氰基苯氧基）-2,2'- 双（羟甲基）联苯（有关物质 C）

将有关物质 B（5.0 g，9.4 mmol）和 THF（25 mL）加至 250 mL 反应瓶中，缓慢加入 2 mol/L 氢氧化钠水溶液（10 mL），控温于 25 ℃，搅拌反应 3 h；然后加入乙酸乙酯（50 mL）和纯化水（30 mL），静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 8 ∶ 1）］分离、纯化，得白色固体有关物质 C（3.9 g，91.6 %）。mp 301 ～ 307 ℃。纯度 98.45 %（HPLC 条件同有关物质 A；保留时间 9.2 min）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.97 ～ 8.10（m, 4H）, 7.86 ～ 7.92（m, 2H）, 7.46（t, *J*=16.75 Hz, 4H）, 7.32 ～ 7.40（m, 2H）, 7.19（d, *J*=11.11 Hz, 2H）, 5.47（d, *J*=14.31 Hz, 2H）, 4.71 ～ 4.92（m, 4H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO-d_6）δ: 163.7, 163.6, 158.7, 158.4, 142.5, 142.2, 133.8,

133.6, 133.4, 133.3, 129.7, 129.4, 128.7, 128.5, 119.9, 119.7, 119.6, 119.5, 119.4, 119.3, 118.7, 118.5, 116.7, 116.5, 107.6, 107.4, 64.5, 64.2。ESI-MS(*m*/*z*): 449.29[M+H]$^+$。

4-[4-[4- 溴 -3-(羟甲基)苯氧基]-3-(羟甲基)-苯氧基]苯甲腈(有关物质 D)

将 **11**(30.0 g，217.3 mmol，上海麦克林生化科技股份有限公司)、对氟苯甲腈(15.8 g，130.4 mmol)、碳酸钾(27.1 g，195.6 mmol)和 DMF(300 mL)加至 500 mL 反应瓶中，控温于 85 ℃，反应 10 h；然后降至 25 ℃，加入乙酸乙酯(300 mL)和纯化水(300 mL)，静置分层，有机相减压浓缩，经柱色谱(条件同化合物 **9**)分离、纯化，得类白色固体 **12**(20.8 g，40.1 %)。mp 282 ～ 286 ℃。ESI-MS(*m*/*z*): 240.25[M+H]$^+$。

将 **12**(18.0 g，75.3 mmol)、碳酸钾(15.6 g，112.9 mmol)、2- 溴 -5- 氟苯甲醛(18.3 g，90.4 mmol)和 DMF(200 mL)加至 500 mL 反应瓶中，控温于 85 ℃，反应 10 h；然后降至 25 ℃，加入乙酸乙酯(200 mL)和纯化水(200 mL)，静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱[洗脱剂：乙酸乙酯和石油醚(体积比 1 ∶ 2)]分离、纯化，得类白色固体 **13**(23.9 g，75.4%)。mp 328 ～ 331 ℃。ESI-MS(*m*/*z*): 421.83[M+H]$^+$。

将 **13**(20.0 g，47.5 mmol)和无水甲醇(50 mL)加至 250 mL 反应瓶中，控温于 0 ℃，分 4 次加硼氢化钠(4.0 g，104.5 mmol)，升至 25 ℃，反应 1 h；然后降至 5 ℃，缓慢加入 20 % 氯化铵水溶液(100 mL)，反应 1 h，抽滤。滤饼用纯化水(10 mL)洗涤后于 60 ℃减压干燥，经柱色谱[洗脱剂：DCM 和甲醇(体积比 10 ∶ 1)]分离、纯化，得白色固体有关物质 D(17.5 g，86.7 %)。mp 213 ～ 218 ℃。纯度 98.45%(HPLC 条件同有关物质 A；保留时间 10.4 min)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85(s, 2H), 7.54(d, *J*=12.16 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.25(d, *J*=12.34 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.16(d, *J*=14.21 Hz, 2H), 6.99(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.90(s, 1H), 5.27(s, 1H), 4.71 ～ 4.89(m, 2H), 4.61 ～ 4.70 (m, 2H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.5, 158.7, 152.3, 145.3, 139.6, 133.2, 133.1, 128.6, 128.2, 123.3, 120.4, 119.6, 119.4, 119.3, 118.2, 118.1, 117.4, 115.3, 107.6, 67.3, 62.9；ESI-MS(*m*/*z*): 426.18[M+H]$^+$。

5-[2-(乙酰氧甲基)-4-(4- 氰基苯氧基)苯氧基]-2- 溴苄基乙酸酯(有关物质 E)

将有关物质 D(10.0 g，23.5 mmol)、三乙胺(6.0 g，58.8 mmol)和 DCM(100 mL)加至 500 mL 反应瓶中，缓慢加乙酐(5.3 g，51.8 mmol)，控温于 25 ℃，搅拌反应 2 h；然后加入纯化水(100 mL)，静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱(条件同有关物质 B)分离、纯化，得白色固体有关物质 E(11.1 g，92.7 %)。mp 244 ～ 249 ℃。纯度 98.23 %(HPLC 条件同有关物质 A；保留时间 12.4 min)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85(d, *J*=13.41 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.25 ～ 7.29(m, 1H), 7.20(s, 1H), 6.97 ～ 7.01(m, 1H), 6.90(d, *J*=14.16 Hz, 1H), 5.35 ～ 5.40(m, 4H), 5.15(s, 1H), 2.15 ～ 2.20(m, 6H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.5, 171.2, 162.5, 152.3, 145.3, 133.7, 133.5, 131.5, 129.2, 123.3, 123.1, 119.8, 118.7, 118.5, 118.3, 117.7, 117.3, 116.3, 114.2, 105.1, 64.3, 62.2, 20.6, 20.4；ESI-MS(*m*/*z*): 510.12[M+H]$^+$。

4-[(1,3- 二氢 -1- 羟基 -2,1- 苯并氧杂硼杂环戊烷 -5- 基)氧基]苯甲酸(有关物质 F)

将 **14**(30.0 g，150.0 mmol，上海麦克林生化科技股份有限公司)、碳酸钾(31.1 g，225.0 mmol)、4- 氟苯甲酸乙酯(30.3 g，180.0 mmol)和 DMF(300 mL)加至 500 mL 反应瓶中，控温于 85 ℃，反应 10 h；然后降至 25 ℃，加入乙酸乙酯(300 mL)和纯化水(300 mL)，静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱(条件同化合物 **12**)分离、纯化，得类白色固体 **15**(42.9 g，82.2 %)。mp 242 ～ 246 ℃。ESI-MS(*m*/*z*): 349.07[M+H]$^+$。

将 **15**(40.0 g，114.9 mmol)和无水甲醇(400 mL)加至 1 000 mL 反应瓶中，降至 0 ℃，分批次加硼氢化钠(4.8 g，126.4 mmol)，升至 25 ℃继续反应 3 h；然后降至 5 ℃，缓慢加入 10 % 氯化铵水溶液

(400 mL)，加入乙酸乙酯 (500 mL)，静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱 (条件同化合物 **9**) 分离、纯化，得类白色固体 **16**(32.6 g，81.1%)。mp 270 ～ 274 ℃。ESI-MS(*m*/*z*): 350.04[M+H]$^+$。

将 **16**(30.0 g，85.7 mmol) 和 DCM(300 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，加入三乙胺 (13.0 g，128.6 mmol) 后，缓慢加入乙酐 (10.5 g，102.9 mmol)，控温于 25 ℃搅拌反应 2 h；然后加入纯化水 (300 mL)，静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱 (条件同化合物 **9**) 分离、纯化，得白色固体 **17**(30.3 g，90.3%)。mp 281 ～ 285 ℃。ESI-MS(*m*/*z*): 392.11[M+H]$^+$。

将 **17**(25.0 g，63.8 mmol)、B_2Pin_2(17.8 g，70.2 mmol)、[1,1'- 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 二氯化钯 (4.7 g，6.4 mmol)、乙酸钾 (9.4 g，95.7 mmol) 和 DMF(250 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，氮气保护下，升至 90 ℃，搅拌反应 4 h；然后加入乙酸乙酯 (250 mL) 和纯化水 (250 mL)，静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱 (条件同化合物 **9**) 分离、纯化，得白色固体 **18**(22.8 g，81.1%)。mp 268 ～ 271 ℃。ESI-MS(*m*/*z*): 440.31[M+H]$^+$。

将 **18**(15.0 g，34.1 mmol) 和 THF(100 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，溶清，控温于 0 ℃，缓慢滴加 10 mol/L 浓盐酸 (30 mL)，滴毕，升至 40 ℃，搅拌反应 5 h；然后降至 25 ℃，加入纯化水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL)，静置分层。有机相减压浓缩，经柱色谱 [洗脱剂：DCM 和甲醇 (体积比 5 ∶ 1)] 分离、纯化，得白色固体即有关物质 F(4.8 g，52.2%)。mp 157 ～ 161 ℃。纯度 97.66% (HPLC 条件同有关物质 A；保留时间 7.2 min)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.71 (s, 1H), 7.89 ～ 7.92 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (t, *J*=13.58 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=11.19 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=13.27 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.12 ～ 5.15 (m, 2H)；^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.8, 161.1, 158.2, 144.7, 142.6, 135.1, 132.3, 132.0, 124.6, 118.7, 118.4, 116.1, 115.3, 69.2；ESI-MS(*m*/*z*): 271.16[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] CHU Z X, XU Q L, ZHU Q H, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzoxaborole derivatives as potent PDE4 inhibitors for topical treatment of atopic dermatitis [J]. *E J Med Chem*, 2021, **213**: 113171.

[2] DAS B C, NANDWANA N K, DAS S, *et al*. Boron chemicals in drug discovery and development: synthesis and medicinal perspective [J]. *Molecules*, 2022, **27**(9): 2615.

[3] 高　超, 毋立华, 王　鑫, 等. 克立硼罗合成路线图解 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, **32**(10): 810-813.

[4] 王　川. 克立硼罗合成方法及其苯并硼唑类衍生物的初步活性研究 [D]. 济南 : 山东大学硕士学位论文, 2020.

[5] 王启帅, 骆训邦, 朱　宽, 等. 克立硼罗合成工艺研究 [J]. 化学试剂, 2020, **42**(6): 722-725.

[6] GASSA F, FELICIANI L, MAZZA A, *et al*. Process for the preparation of crisaborole: US, 2019194230 [P]. 2019-06-27.

[7] 高　洋. 克立硼罗合成工艺及质量标准研究 [D]. 长春 : 吉林大学硕士学位论文, 2019.

[8] 王改改, 周　震, 邵　振, 等. 一种克立硼罗聚合物杂质的制备方法 : 中国, 115215765A [P]. 2022-10-21.

[9] BHIRUD S B, NAIK S, TEWARI A, *et al*. Process for preparation of crisaborole: US, 20200172560A1 [P]. 2018-05-31.

[10] ZHANG Y K, PLATTNER J J, AKAMA T, *et al*. Design and synthesis of boron-containing PDE4 inhibitors using soft-drug strategy for potential dermatologic anti-inflammatory application [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(7): 2270-2274.