

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 374**

51 Int. Cl.:

C07C 205/16 (2006.01)

C07C 209/34 (2006.01)

C07C 209/70 (2006.01)

C07C 215/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2013 PCT/IN2013/000034**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13111162**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2013 E 13740873 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2807143**

54 Título: **Proceso para la preparación de fingolimod**

30 Prioridad:

25.01.2012 IN 254MU2012

09.07.2012 IN 1972MU2012

19.09.2012 US 201261702850 P

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

02.11.2017

73 Titular/es:

GLENMARK GENERICS LIMITED (100.0%)

Glenmark House HDO-Corporate Building Wing-A

B.D. Sawant Marg Chakala

Andheri (East) Mumbai 400099, IN

72 Inventor/es:

GHARPURE, MILIND;

NARAWADE, KRISHNA;

CHAND, PREM y

BHIRUD, SHEKHAR BHASKAR

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 640 374 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de fingolimod

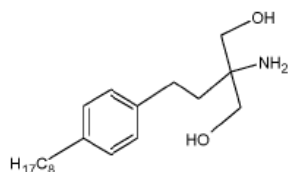
5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso nuevo para la preparación de fingolimod y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Antecedentes de la invención

El Fingolimod, también llamado FTY720, es un inmunosupresor, el cual se conoce químicamente como 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol y se representa por la Fórmula I:

15



20

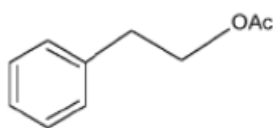
Fórmula I

El clorhidrato de fingolimod se encuentra disponible actualmente como GILENYA® el cual se indica para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple.

25

La patente de Estados Unidos núm. 5604229 (patente de Estados Unidos '229) describe el fingolimod y el proceso para su preparación. El Ejemplo 28 describe un proceso para el fingolimod con el feniletilacetato, el compuesto de la Fórmula II, como material de partida.

30



35

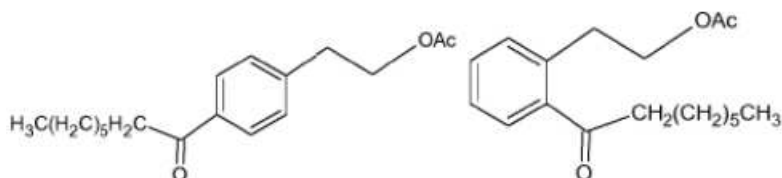
Fórmula II

La reacción involucra la acilación del compuesto de la Fórmula II con cloruro de octanoilo por acilación de Friedel Crafts. La acilación de Friedel-Crafts es uno de los métodos más importantes para la fabricación de derivados acilados de benceno. Típicamente, la reacción utiliza un agente acilante y un catalizador electrofílico tal como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, o fluoruro de hidrógeno. Un benceno sustituido, por ejemplo feniletilacetato, el compuesto de la Fórmula II, como material de partida permitiría que la acilación ocurriera potencialmente en diferentes posiciones del anillo benceno con relación al grupo sustituyente. Por consiguiente, en estos casos, la reacción puede dar lugar a una mezcla indeseable de productos isoméricos que comprende el compuesto de la Fórmula III (el compuesto deseado) y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IIIA;

40

45

50



55

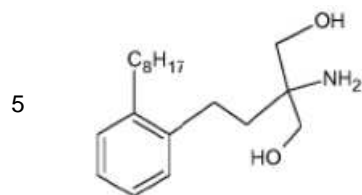
Fórmula III

Fórmula IIIA

Esta coproducción del regioisómero es desventajosa ya que es estructuralmente similar al compuesto deseado. El compuesto regioisómero de la Fórmula IIIA, cuando está presente con el compuesto de la Fórmula III, se espera que experimente una reacción similar al compuesto de la Fórmula III. Estas reacciones, en cambio, dan lugar a la formación de la impureza regioisomérica en cada etapa posterior que experimenta el compuesto de la Fórmula III. Estas culminan en la formación perjudicial del compuesto de la Fórmula IA de impureza regioisomérica, el cual es difícil de separar del compuesto fingolimod deseado.

60

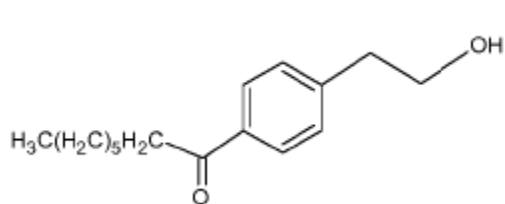
65



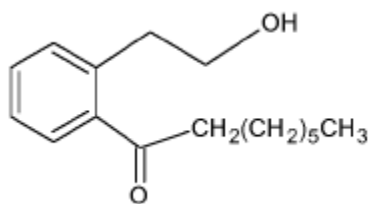
10 Fórmula IA

15 El proceso descrito en la Patente US '229 genera desventajosamente un conjunto de impurezas regioisoméricas correspondientes. Las impurezas regioisoméricas reducen el rendimiento del producto deseado y a menudo forman subproductos que aumentan sustancialmente la dificultad para aislar el producto deseado con alta pureza. Aquí, por el contrario, la presente invención proporciona un proceso nuevo para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula I, que está ventajosa y sustancialmente libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA, a través del compuesto de la Fórmula IV.

20 El proceso de la presente invención para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula I comprende la hidrólisis del compuesto de la Fórmula III, que contiene la impureza regioisomérica IIIA, y separar la mezcla de reacción resultante para obtener el compuesto de la Fórmula IV, que está libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA.



30 Fórmula IV



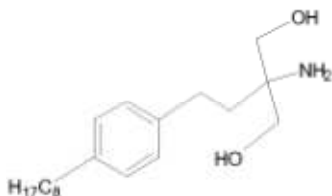
Fórmula IVA

35 El compuesto de la Fórmula IV que está libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA se vuelve a cetilar después para obtener el compuesto de la Fórmula III. El compuesto de la Fórmula III así obtenido está libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IIIA.

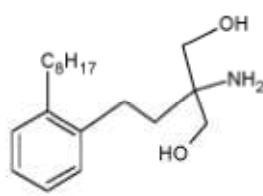
40 El proceso de la presente invención para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula I proporciona fingolimod, el compuesto de la Fórmula I, que está sustancialmente libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA.

45 Resúmen de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de fingolimod, un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, libre de impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA.



55 Fórmula I

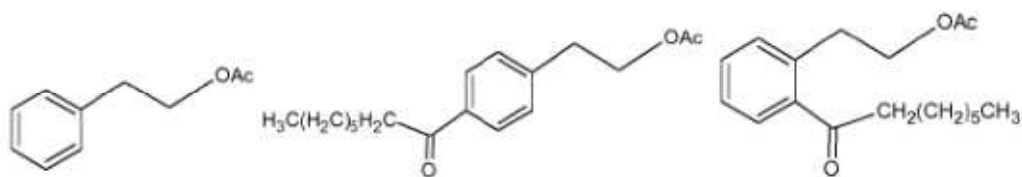


Fórmula IA

60 el proceso comprende:

a. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula II con haluro de octanoilo para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula III y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IIIA;

5



Fórmula II

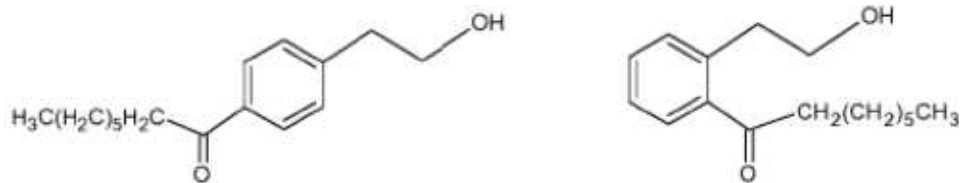
Fórmula III

Fórmula IIIA

15

a. hidrolizar la mezcla de reacción resultante de la etapa 'a' para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IVA; y aislar el compuesto de la Fórmula IV que está libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA;

20



Fórmula IV

Fórmula IVA

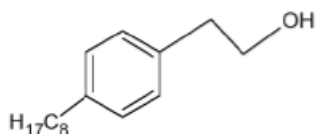
30

b. convertir el compuesto de la Fórmula IV resultante de la etapa 'b' en un compuesto de la Fórmula III al someterlo a acetilación;

35

c. convertir el compuesto de la Fórmula III a un compuesto de la Fórmula VI al someterlo a reducción y desacetilación;

40

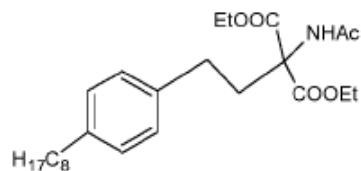


Fórmula VI

45

d. convertir el compuesto de la Fórmula VI a un compuesto de la Fórmula IX; y

50



Fórmula IX

55

e. convertir el compuesto de la Fórmula IX en fingolimod, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente descripción proporciona el uso del compuesto de la Fórmula IV libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA para la preparación de fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

60

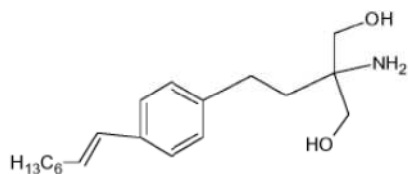
La presente descripción proporciona fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA o una sal de este.

65

La presente descripción proporciona un proceso para recristalizar el clorhidrato de fingolimod mediante un sistema solvente que comprende metanol y un solvente éster.

La presente invención proporciona un compuesto aislado que tiene la estructura:

5



10

Fórmula XII

La presente descripción proporciona fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde el compuesto de la Fórmula XII está presente en una cantidad menor a 0.1% con relación a la cantidad de fingolimod determinado por cromatografía líquida de alta resolución.

15

Breve descripción de las figuras

Figura 1: es un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto de la Fórmula IX.

20

Figura 2: es un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto de la Fórmula I de acuerdo con el ejemplo 10a.

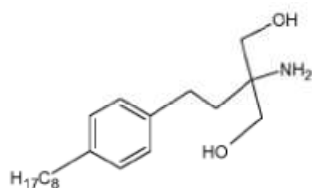
Figura 3: es un patrón de difracción de rayos X en polvo de clorhidrato de fingolimod de acuerdo con el ejemplo 11a.

Descripción detallada de la invención

25

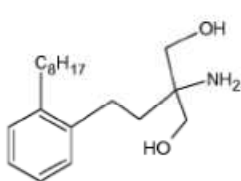
La presente invención proporciona un proceso para la preparación de fingolimod, un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, libre de impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA.

30



35

1. Fórmula I



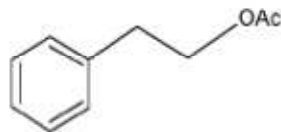
Fórmula IA

que comprende:

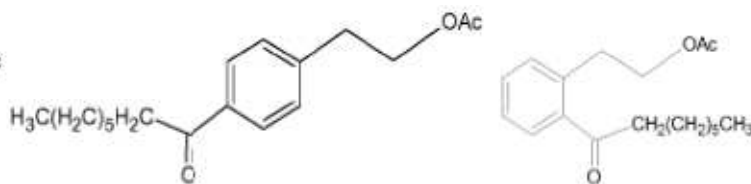
40

a. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula II con haluro de octanoilo para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula III y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IIIA;

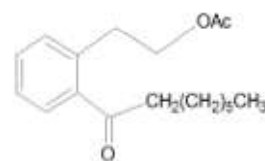
45



Fórmula II



Fórmula III

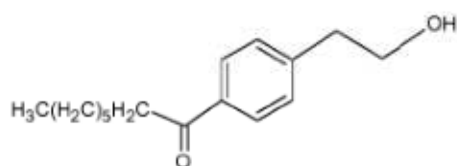


Fórmula IIIA

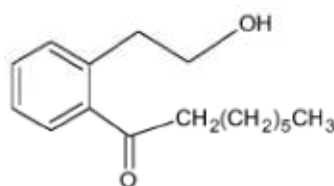
50

b. hidrolizar la mezcla de reacción resultante de la etapa 'a' para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IVA; y aislar del compuesto de la Fórmula IV que está libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA;

55



Fórmula IV



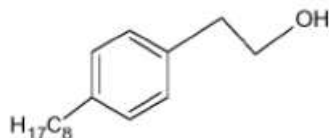
Fórmula IVA

60

65

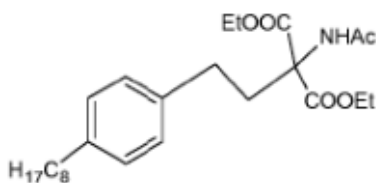
c. convertir el compuesto de la Fórmula IV resultante de la etapa 'b' en un compuesto de la Fórmula III al someterlo a acetilación;

d. convertir el compuesto de la Fórmula III en un compuesto de la Fórmula VI al someterlo a reducción y desacetilación;



Fórmula VI

e. convertir el compuesto de la Fórmula VI en un compuesto de la Fórmula IX; y



Fórmula IX

f. convertir el compuesto de la Fórmula IX en fingolimod, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El término "libre de impureza regioisomérica" indica que la impureza regioisomérica se presenta en una cantidad menor a 0.5 %, preferentemente menor a 0.2 %.

En una modalidad, la presente invención proporciona la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA presente en una cantidad de 0.1 %.

En una modalidad, la presente invención proporciona la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA presente en una cantidad menor a 0.1 %, preferentemente ausente.

En 'a' del proceso descrito directamente antes, un compuesto de la Fórmula II se hace reaccionar con haluro de octadilo en presencia de un ácido de Lewis. El ácido de Lewis usado se selecciona del grupo que consiste en trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, cloruro férrico y bromuro de zinc.

El haluro de octanoilo puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de octanoilo, bromuro de octanoilo y yoduro de octanoilo. Preferentemente cloruro de octanoilo.

La reacción del compuesto de la Fórmula II con haluro de octanoilo puede llevarse a cabo en ausencia o presencia de un solvente. El solvente puede seleccionarse de solvente de hidrocarburo o de hidrocarburo halogenado.

En una modalidad, la presente invención proporciona la reacción del compuesto de la Fórmula II con haluro de octanoilo que se lleva a cabo en presencia de cloruro de aluminio y en ausencia de un solvente.

Después de completada la reacción, el producto se aísla por extracción en un solvente orgánico. El solvente orgánico puede seleccionarse de un solvente de hidrocarburo halogenado o un solvente acetato. El producto obtenido contiene el compuesto de la Fórmula III y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IIIA.

En 'b' del proceso anterior, el producto que es una mezcla del compuesto de la Fórmula III y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IIIA se somete a hidrólisis para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IVA.

La hidrólisis puede llevarse a cabo con reactivos ácidos o básicos. Los reactivos ácidos pueden seleccionarse de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos tal como ácido acético. El reactivo básico para la hidrólisis puede seleccionarse de hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinos térreos, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio.

La hidrólisis puede llevarse a cabo en presencia de un solvente orgánico miscible en agua, como por ejemplo alcoholes inferiores.

- 5 En una modalidad de la presente invención la mezcla del compuesto de la Fórmula III y su regioisómero correspondiente se somete a hidrólisis básica mediante el uso de un hidróxido de metal alcalino en metanol para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente un compuesto de la Fórmula IVA.
- 10 La mezcla de reacción obtenida después de la hidrólisis que contiene el compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente un compuesto de la Fórmula IVA se trata con un hidrocarburo halogenado como dicloruro de metileno o dicloruro de etileno; acetatos como acetato de etilo y acetato de propilo.
- 15 En una modalidad de la presente invención, la mezcla obtenida después de la hidrólisis que contiene el compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente un compuesto de la Fórmula IVA se trata con dicloruro de metileno.
- El compuesto de la Fórmula IV, que está libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA, se aísla al tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IVA con un solvente que se selecciona del grupo que consiste en un solvente de hidrocarburo alifático, hidrocarburo aromático, éter.
- 20 El solvente de hidrocarburo alifático puede seleccionarse de pentano, hexano y heptano.
- El solvente de hidrocarburo aromático puede seleccionarse de benceno y tolueno.
- El solvente de éter puede seleccionarse del grupo que consiste en dietil éter y diisopropil éter.
- 25 En una modalidad de la presente invención la mezcla obtenida después de la hidrólisis que contiene el compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente un compuesto de la Fórmula IVA se trata con hexano para obtener el compuesto de la Fórmula IV, que está libre de impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA.
- 30 La agitación puede llevarse a cabo por un período de aproximadamente 1-2 horas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a 25 °C. El sólido aislado a partir del hexano es un compuesto de la Fórmula IV libre de impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA.
- 35 Si se requiere, la agitación en hexano puede repetirse para obtener el compuesto de la Fórmula IV, el cual se encuentra libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA. En hexano, el compuesto de la Fórmula IV se obtiene como un sólido, el cual puede aislarse en forma pura; mientras que la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA, se presenta en la capa de hexano.
- 40 En una modalidad de la presente invención el sólido obtenido después del tratamiento con hexano se trata con una mezcla de solvente hidrocarburo y un solvente de éster.
- En una modalidad de la presente invención el sólido obtenido después del tratamiento con hexano se trata con una mezcla de hexano y acetato de etilo para obtener el compuesto de la Fórmula IV, el cual se encuentra libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA.
- 45 En una modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula IV, el cual se encuentra libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA.
- 50 En una modalidad, la presente invención proporciona el uso del compuesto de la Fórmula IV, el cual se encuentra libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula I.
- 55 El término "libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA" se usa para indicar la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA se presenta en una cantidad menor a 15 %, preferentemente menor a 10 %, determinado por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- En una modalidad la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA se presenta en una cantidad menor al 5 %, según se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- 60 En 'c' del proceso para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula IV, el cual se encuentra libre de la impureza regioisomérica se somete a acetilación para obtener un compuesto de la Fórmula III. La acetilación puede llevarse a cabo con haluro de acetilo, ácido acético, anhídrido acético en presencia de una base y un solvente orgánico.
- El haluro de acetilo puede seleccionarse entre cloruro de acetilo y bromuro de acetilo.
- 65 La base puede seleccionarse entre una base inorgánica o una base orgánica.

La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; carbonatos de metales como el carbonato de sodio, el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio y carbonato de calcio; bicarbonatos de metal tales como bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; hidruros de metales tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio.

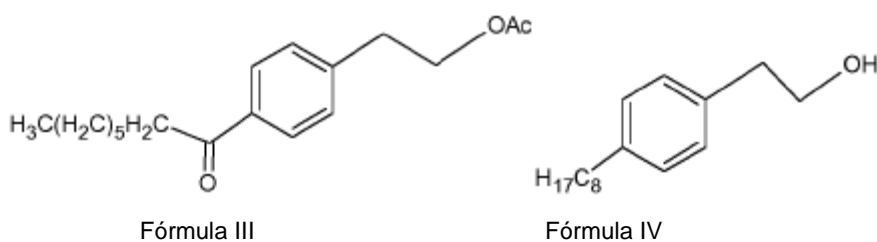
La base orgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, N,N-dimetilaminopiridina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, tri-n-butilamina y N-metilmorfolina; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de litio, etóxido de litio, terc-butóxido de litio. Preferentemente, trietilamina.

El solvente puede seleccionarse entre un hidrocarburo halogenado como el dicloruro de metileno, el dicloruro de etileno e hidrocarburos o solventes hidrocarbonados como el tolueno y el xileno. Preferentemente, hidrocarburo halogenado.

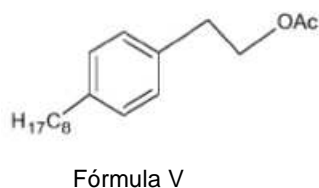
En una modalidad en 'c' del proceso para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula IV que se encuentra libre de la impureza regioisomérica se somete a acetilación con cloruro de acetilo y en presencia de trietilamina y dicloruro de metileno para obtener un compuesto de la Fórmula III.

En una modalidad en 'c' del proceso para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula IV que se encuentra libre de la impureza regioisomérica se somete a acetilación con anhídrido acético y en presencia de 4-dimetilaminopiridina y tolueno para obtener un compuesto de la Fórmula III.

En 'd' del proceso para la preparación de fingolimod, el compuesto de la Fórmula III se convierte en un compuesto de la Fórmula VI al someter al compuesto de la Fórmula III a reducción y desacetilación;



El compuesto de la Fórmula III puede someterse a reducción para generar el compuesto de la Fórmula V.



La reducción puede llevarse a cabo en presencia de agentes reductores que se seleccionan del grupo que consiste en NaBH₄, LiAlH₄, H₂/catalizador, formiato de amonio, trietilsilano en combinación con ácido trifluoroacético. El catalizador puede seleccionarse entre paladio, platino, rutenio, rodio, o níquel. Preferentemente, el agente reductor es paladio sobre carbono.

En una modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula III puede someterse a reducción mediante el uso de paladio sobre carbono. El nivel de Pd-C usado para la hidrogenación puede variar de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 50 % en peso, preferentemente aproximadamente 10 % en peso, basado en carbón vegetal. El paladio sobre carbón usado en el proceso descrito anteriormente puede ser de cualquier grado disponible comercialmente.

La hidrogenación se lleva a cabo mediante el uso de presión de hidrógeno de 6894.76 a 344737.86 Pa (aproximadamente 1 a 50 psi), preferentemente a 68947.57 Pa (aproximadamente 10 psi) a 275790.29 Pa (aproximadamente 40psi).

La hidrogenación se lleva a cabo en presencia de hidrógeno o reactivos de transferencia de hidrógeno que se seleccionan entre ácido fórmico, sales de ácido fórmico, ácido fosfónico, hidracina, dihidrógeno ortofosfato monosódico, ciclohexeno o mezclas de estos, donde se prefiere el hidrógeno.

El pH de la reacción puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, preferentemente a pH de aproximadamente 1.

5 La hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Los ácidos acuosos que pueden usarse pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, ácido ortofosfórico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o sus mezclas o sus mezclas acuosas, donde se prefiere el ácido acético. El proceso de hidrogenación puede llevarse a cabo sin usar ningún solvente orgánico adicional.

10 Las temperaturas para llevar a cabo la reacción pueden variar de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C y con mayor preferencia de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C.

15 En una modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula III puede someterse a reducción mediante el uso de paladio sobre carbono y gas de hidrógeno a presión en presencia de ácido acético para generar el compuesto de la Fórmula V.

20 El compuesto de la Fórmula V que se genera puede someterse a desacetilación para obtener el compuesto de la Fórmula VI.

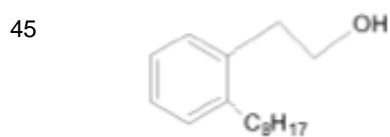
25 La desacetilación puede realizarse en presencia de reactivos ácidos o básicos. Los reactivos ácidos pueden seleccionarse a partir de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ácidos orgánicos como ácido acético. Los reactivos básicos para la desacetilación pueden seleccionarse a partir de hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, alcóxidos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, metóxido sódico y metóxido potásico.

30 La desacetilación puede llevarse a cabo en presencia de un solvente orgánico miscible en agua como los alcoholes inferiores.

En una modalidad de la presente invención, la desacetilación se lleva a cabo mediante hidróxido de sodio y en metanol como solvente.

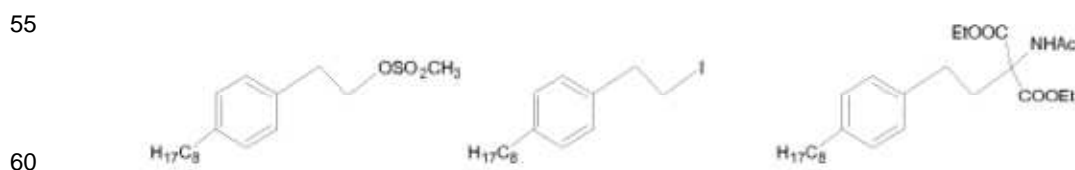
35 En una modalidad de la presente invención el compuesto de la Fórmula III se convierte en un compuesto de la Fórmula VI al someter el compuesto de la Fórmula III a reducción mediante el uso de paladio sobre carbono y gas de hidrógeno a presión en presencia de ácido acético para generar el compuesto de la Fórmula V y al desacetilar el compuesto de la Fórmula V con hidróxido de sodio en metanol.

40 Dado que el compuesto regioisómero de la Fórmula IVA se separa, el IV sustancialmente puro se usa en la reacción subsiguiente para obtener el compuesto de la Fórmula VI en forma pura, libre de su regioisómero correspondiente VIA. El regioisómero VIA indeseado se presenta hasta una cantidad menor al 0,5%, según se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).



50 Fórmula VIA

El compuesto de la Fórmula VI se convierte en un compuesto de la Fórmula IX vía compuestos de la Fórmula VII y VIII



60 Fórmula VII

Fórmula VIII

Fórmula IX

65 El compuesto de la Fórmula VI se convierte en un compuesto de la Fórmula VII mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, la reacción con cloruro de metanosulfonilo y en presencia de una base.

La base puede seleccionarse entre una base inorgánica o una base orgánica.

5 La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; carbonatos de metales como el carbonato de sodio, el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio y carbonato de calcio; bicarbonatos de metal tales como bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; hidruros de metales tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio.

10 La base orgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]nona-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, tri-n-butilamina y N-metilmorfolina; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de litio etóxido de litio y terc-butóxido de litio. Preferentemente, trietilamina.

15 Si se requiere, puede usarse un catalizador adicional como la dimetilaminopiridina.

20 En una modalidad de la presente invención el compuesto de la Fórmula VI se convierte en un compuesto de la Fórmula VII por reacción con cloruro de metanosulfonilo y en presencia de trietilamina y un catalizador como la dimetilaminopiridina.

El compuesto de la Fórmula VII se convierte en un compuesto de la Fórmula VIII por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, mediante la reacción con un yoduro de metal alcalino.

25 En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula VII se convierte en un compuesto de la Fórmula VIII por tratamiento con yoduro de sodio.

El compuesto de la Fórmula VIII se convierte en un compuesto de la Fórmula IX al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VIII con acetamidomalonato de dietilo.

30 La reacción del compuesto de la Fórmula VIII con acetamidomalonato de dietilo puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base puede seleccionarse entre una base inorgánica o una base orgánica.

35 La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; carbonatos de metales como el carbonato de sodio, el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio y carbonato de calcio; bicarbonatos de metal tales como bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; hidruros de metales tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio.

40 La base orgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]nona-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, tri-n-butilamina y N-metilmorfolina; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de litio etóxido de litio y terc-butóxido de litio.

45 En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula VIII se convierte en un compuesto de la Fórmula IX al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VIII con acetamidomalonato de dietilo en presencia de hidruro de sodio.

50 La presente descripción proporciona un proceso para la recristalización del compuesto de la Fórmula IX, el proceso que comprende el uso de un solvente hidrocarburo. El solvente hidrocarburo puede ser un hidrocarburo alifático que se selecciona entre pentano, hexano, heptanos y ciclohexano o hidrocarburo aromático que se selecciona entre tolueno y xileno.

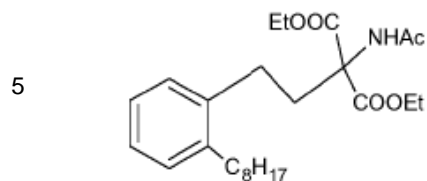
La recristalización del compuesto de la Fórmula IX puede comprender el uso de hexano.

55 La presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula IX que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

El compuesto de la Fórmula IX puede encontrarse libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IXA.

60

65



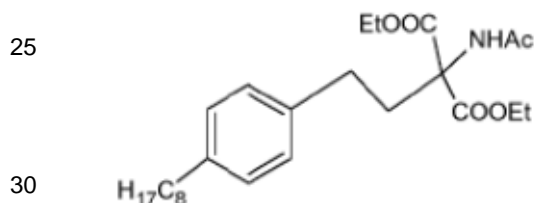
10 F6rmula IXA

15 El compuesto de la F6rmula IX puede contener el compuesto de la F6rmula IXA hasta una cantidad menor al 0.5 %, seg6n se determin6 por cromatograf6a l6quida de alta resoluci6n (HPLC).

20 El compuesto de la F6rmula IX puede contener el compuesto de la F6rmula IXA hasta una cantidad menor al 0.1 %, seg6n se determin6 por cromatograf6a l6quida de alta resoluci6n (HPLC).

25 El compuesto de la F6rmula IX puede no contener el compuesto de la F6rmula IXA.

30 La presente descripci6n proporciona un proceso para preparar un compuesto de la F6rmula IX que se encuentra libre de su compuesto regiois6mero de la F6rmula IXA



30 F6rmula IX

35 el proceso comprende

40 a. hidrolizar el compuesto de la F6rmula III que contiene el regiois6mero que es el compuesto de la F6rmula IIIA para obtener una mezcla de reacci6n que contiene el compuesto de la F6rmula IV y su regiois6mero que es el compuesto de la F6rmula IVA.

45 b. tratar la mezcla de reacci6n del compuesto de la F6rmula IV y su regiois6mero con un solvente hidrocarburo o 6ter; y

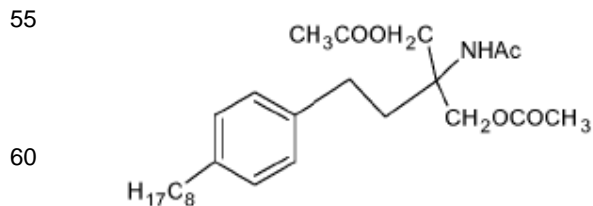
c. convertir el compuesto de la F6rmula IV en el compuesto de la F6rmula IX.

50 El compuesto de la F6rmula IV se convierte en un compuesto de la F6rmula IX a trav6s de los m6todos descritos anteriormente.

55 El compuesto de la F6rmula IX que se obtiene al seguir el proceso de la presente invenci6n se convierte en fingolimod v6a un compuesto de la F6rmula X.

60 La presente descripci6n proporciona el uso del compuesto de la F6rmula IX libre de la impureza regioisom6rica, el compuesto de la F6rmula IXA para la preparar fingolimod o una sal farmac6uticamente aceptable de este.

65 La presente descripci6n proporciona la conversi6n del compuesto de la F6rmula IX en el de la F6rmula X, el proceso comprende

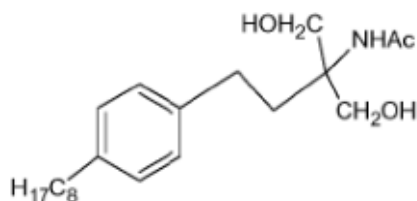


60 F6rmula X

(a) la reducción del carboxilo mediante el uso de agentes reductores metálicos para obtener el compuesto de la Fórmula XI; y

5

10



Fórmula XI

15 (b) acetilar el compuesto de la Fórmula XI para obtener el compuesto de Fórmula X.

El agente reductor metálico puede seleccionarse del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio y de litio y diborano, dimetilamino borohidruro de litio, trietil borohidruro de litio, trietil borohidruro de potasio, trifenil borohidruro de potasio, borohidruro de benciltrifenilfosfonio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de tetraalquilamonio.

Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de sales metálicas que se seleccionan entre cloruro de calcio, cloruro de litio, cloruro de aluminio, cloruro de manganeso y cloruro de zinc, preferentemente cloruro de calcio.

25 La reducción del carboxilo mediante el uso de agentes reductores metálicos puede llevarse a cabo en solventes alcohólicos que se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol o mezclas de estos o solventes éter cíclicos como tetrahidrofurano.

30 La reducción del grupo carboxilo puede llevarse a cabo mediante el uso de borohidruro de sodio en presencia de cloruro de calcio y en isopropanol.

El compuesto de la Fórmula XI que se obtiene mediante el proceso de la presente invención puede aislarse o puede adicionalmente acetilarse sin aislarse.

35 El compuesto de la Fórmula XI no puede aislarse y acetilarse para obtener el compuesto de la Fórmula X.

La acetilación puede llevarse a cabo con haluro de acetilo, ácido acético, anhídrido acético

El haluro de acetilo puede seleccionarse entre cloruro de acetilo y bromuro de acetilo.

40

Si se requiere, puede añadirse una base mientras se lleva a cabo la acetilación. La base puede seleccionarse entre una base inorgánica o una base orgánica.

45 La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; carbonatos de metales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio; bicarbonatos de metal tales como bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; hidruros de metales tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio.

50 La base orgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en aminos orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, N,N-dimetilaminopiridina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, tri-n-butilamina y N-metilmorfolina; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de litio, etóxido de litio, terc-butóxido de litio. Preferentemente, trietilamina.

55 La acetilación del compuesto de la Fórmula XI para obtener el compuesto de la Fórmula X puede llevarse a cabo en un solvente.

El solvente puede seleccionarse entre un hidrocarburo halogenado como el dicloruro de metileno, el dicloruro de etileno e hidrocarburos o solventes hidrocarbonados como el tolueno y el xileno. Preferentemente, hidrocarburo halogenado.

60

La acetilación del compuesto de la Fórmula XI para obtener el compuesto de la Fórmula X puede llevarse a cabo por anhídrido acético y mediante el uso de 4-dimetilaminopiridina en dicloruro de metileno.

65 El compuesto de la Fórmula X se convierte en fingolimod, el compuesto de la Fórmula I, mediante el uso de una base tal como un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio.

- La reacción puede llevarse a cabo en medio acuoso o en una mezcla de solvente acuoso y orgánico.
- 5 El compuesto de la Fórmula X puede convertirse en fingolimod, el compuesto de Fórmula I, mediante el uso de hidróxido sódico en una mezcla de alcohol y agua.
- El fingolimod, el compuesto de la Fórmula I puede tener un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.
- 10 La presente invención proporciona fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable libre de la impureza regioisomérica de la Fórmula IA o una sal de este.
- El término "libre de la impureza regioisomérica" significa que el compuesto de la Fórmula IA se encuentra presente en una cantidad menor al 0,15% según se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Preferentemente el compuesto regioisomérico de la Fórmula IA se encuentra presente en una cantidad menor 0,05%, con mayor preferencia el compuesto regioisomérico de la Fórmula IA se encuentra presente en una cantidad menor al 0,01%.
- 15 La presente descripción proporciona fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable con un contenido de la impureza regioisomérica que es el compuesto de la Fórmula IA o una sal de este por debajo del límite de detección (BDL) según se determinó por cromatografía líquida de alta resolución HPLC.
- 20 La presente descripción proporciona fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable libre de la impureza regioisomérica de la Fórmula IA o una sal de este, con datos de pureza de al menos 98,5% y con un contenido del regioisómero de menos del 0,15% según se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- 25 El fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable pueden encontrarse libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA, IIIA, IVA, IXA.
- El fingolimod que se obtiene al seguir el proceso de la presente invención puede convertirse en su sal farmacéuticamente aceptable.
- 30 La presente descripción proporciona un proceso para preparar clorhidrato de fingolimod al hacer reaccionar fingolimod con ácido clorhídrico.
- 35 La reacción de fingolimod con ácido clorhídrico puede llevarse a cabo en un solvente alcohólico.
- El solvente alcohólico puede seleccionarse del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol o mezclas de estos.
- 40 El fingolimod puede convertirse en su sal clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico en etanol.
- El fingolimod puede convertirse en su sal clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico en metanol.
- La presente descripción proporciona un proceso para la recristalización de clorhidrato de fingolimod, el proceso comprende la adición de solvente-antisolvente.
- 45 El solvente puede seleccionarse entre un solvente alcohólico como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o mezclas de estos.
- El antisolvente puede seleccionarse entre un solvente éster tal como acetato de etilo y acetato de t-butilo. El antisolvente puede añadirse a la solución de fingolimod en un solvente alcohólico a temperatura ambiente o superior.
- 50 El clorhidrato de fingolimod en un solvente alcohólico puede calentarse en el intervalo de temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C y a esa temperatura se añade un solvente éster. La mezcla de reacción que se obtiene puede enfriarse para obtener clorhidrato de fingolimod cristalino.
- 55 El clorhidrato de fingolimod en etanol puede calentarse en el intervalo de temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C y se le añade acetato de etilo. La mezcla de reacción que se obtiene puede enfriarse para obtener clorhidrato de fingolimod cristalino.
- 60 La presente descripción proporciona un proceso para la recristalización de clorhidrato de fingolimod, el proceso comprende el uso de un sistema solvente que comprende metanol y un solvente éster.
- El clorhidrato de fingolimod en metanol puede calentarse en el intervalo de temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C y se le añade acetato de etilo. La mezcla de reacción que se obtiene puede enfriarse para obtener clorhidrato de fingolimod cristalino.
- 65

La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod cristalino, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la Figura 3.

- 5 La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod cristalino, con un contenido de agua inferior al 1 %. Preferentemente, el contenido de agua es inferior al 0.5 %.

10 Las sales cristalinas de clorhidrato de fingolimod e intermediarios de estas de la presente descripción se caracterizan por difracción de rayos X en polvo, que se realizaron en un difractómetro Philips X'pert PRO mediante el uso de radiación Cu K α (Cu K α 1 = 1.54060Å). La fuente de rayos X funciona a 45 kV y 40 mA. Los espectros se registran en el ángulo inicial de 2° a 50° 2 θ , con un tamaño del paso de 0.0167° con un tiempo por paso de 1000 segundos.

El contenido de agua se midió mediante análisis de Karl Fischer.

- 15 La presente descripción proporciona un clorhidrato de fingolimod amorfo.

La presente descripción proporciona un proceso para la preparación de clorhidrato de fingolimod amorfo en forma aislada, que comprende:

- 20 a) proporcionar una solución de clorhidrato de fingolimod en un solvente,
b) aislar el clorhidrato de fingolimod amorfo de la solución que se obtiene en (a).

La solución puede filtrarse de manera opcional para eliminar cualquier material no disuelto.

- 25 El clorhidrato de fingolimod en forma amorfa puede aislarse de la solución al eliminar el solvente de la solución a través de destilación del solvente, secado por pulverización, secado de lecho fluido, liofilización, secado por destilación, liofilización, secado rápido, o secado en capa fina.

30 La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod amorfo, el cual se aísla de la solución mediante secado por pulverización. La solución de clorhidrato de fingolimod se introduce en un secador por pulverización. La velocidad de entrada y las temperaturas de entrada y salida pueden ajustarse para la salida que se desea. El clorhidrato de fingolimod amorfo que se recoge del secador por pulverización puede secarse adicionalmente de manera opcional bajo vacío para reducir el contenido de solvente residual.

- 35 La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod amorfo, que se aísla de la solución por evaporación rápida que implica la destilación del solvente a presión reducida. La solución de clorhidrato de fingolimod se introduce en un rotavapor y se elimina el solvente.

40 La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod amorfo, que se aísla de una solución de clorhidrato de fingolimod en un solvente al tratar la solución de clorhidrato de fingolimod con un antisolvente.

45 La presente descripción proporciona un método para determinar la cantidad de una impureza en una muestra de fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable de este que comprende la medición cromatográfica mediante el uso de cromatografía de gases (GC) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); la determinación comprende la medición del área bajo un pico correspondiente al compuesto regioisómero de la Fórmula IA en un patrón de referencia que comprende una cantidad conocida del compuesto regioisómero de la Fórmula IA; medir por HPLC o GC el área bajo un pico correspondiente al compuesto regioisómero de la Fórmula IA en una muestra que comprende un compuesto regioisómero de Fórmula IA y fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y determinar la cantidad del compuesto regioisómero de la Fórmula IA en la muestra al comparar el área del patrón de referencia con la de la muestra de ensayo.

50 La presente descripción proporciona un proceso para la determinación analítica del contenido de un compuesto regioisómero de la Fórmula IA en fingolimod, el proceso comprende el uso del compuesto regioisómero de la Fórmula IA como patrón de referencia para determinar la cantidad de compuesto regioisómero de la Fórmula IA en fingolimod, mediante el uso de un método cromatográfico para medir el área bajo un pico correspondiente al compuesto regioisómero de la Fórmula IA en un patrón de referencia, el patrón de referencia comprende una cantidad conocida del compuesto regioisómero de la Fórmula IA; y determinar el nivel del compuesto regioisómero de la Fórmula IA en la muestra al comparar el área medida del pico con el área bajo un pico medido en una muestra que comprende fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable de este que se encuentra contaminada con el compuesto regioisómero de Fórmula IA.

La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod con una densidad en masa de 0,28g/ml.

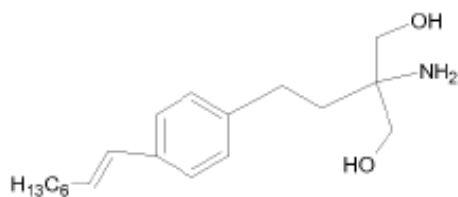
- 65 La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod que tiene una densidad compactada de 0.34 g/ml.

La distribución del tamaño de la partícula es necesaria en los productos farmacéuticos ya que estos se refieren a la

compacidad y disolución. Los valores D10, D50 y D90 son maneras útiles para indicar una distribución del tamaño de partícula. D90 es un valor del tamaño en el que al menos el 90 por ciento de las partículas tienen un tamaño menor que el valor que se indica. Del mismo modo D10 se refiere a que el 10 por ciento de las partículas tienen un tamaño menor que el valor que se indica. D50 se refiere a que al menos el 50 por ciento de las partículas tienen un tamaño menor que el valor que se indica. Los métodos para determinar D10, D50 y D90 incluyen los que utilizan la difracción de luz láser con equipo que vende Malvern Instruments Ltd.

La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod que tiene una distribución del tamaño de partícula en donde D (10) : 2.975 μm , D(50) : 11.126 μm ; D(90) : 41.639 μm .

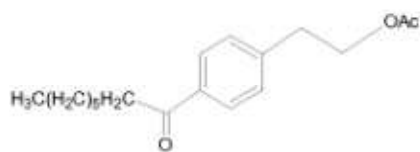
La presente invención proporciona un compuesto aislado de Fórmula XII que tiene la estructura o sal de este



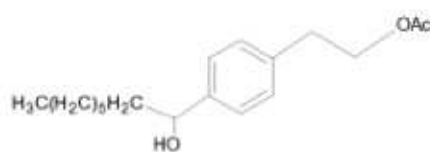
Fórmula XII

La presente descripción proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XII que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III con un agente reductor para formar el compuesto de la Fórmula XIII;

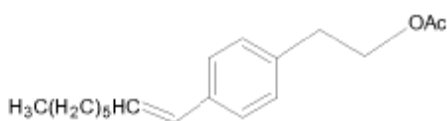


Fórmula III



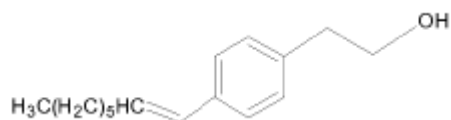
Fórmula XIII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula XIII con un agente deshidratante para formar el compuesto de Fórmula XIV;



Fórmula XIV

(c) tratar el compuesto de la Fórmula XIV con una base para formar el compuesto de la Fórmula XV; y



Fórmula XV

(d) convertir el compuesto de la Fórmula XV en el compuesto de la Fórmula XII.

El agente reductor puede ser como se describió anteriormente. El agente deshidratante puede ser ácido p-toluenosulfónico.

La presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula XV que se convierte en el compuesto de la Fórmula XII por mesilación en presencia de una base tal como trietilamina seguido de halogenación con un haluro metálico alcalino tal como yoduro sódico y al reaccionar el compuesto yodo con dietilacetilamino malonato para formar 2-

(acetilamino)-2[4-[2-hexiletenil]fenil]etil] ácido propanodioico dietiléster y luego se trata con un agente reductor y acetilación, y tratamiento con una base.

5 La presente descripción proporciona fingolimod o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la que el compuesto de la Fórmula XII se encuentra presente en una cantidad menor al 0.1 % con respecto a la cantidad de fingolimod determinada por HPLC.

10 La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod libre de la impureza regioisomérica del compuesto de la Fórmula IA, IIIA, IVA, IXA y en la que el compuesto de la Fórmula XII se encuentra presente en una cantidad menor al 0.1 % con relación a la cantidad de fingolimod según se determinó por HPLC.

15 La presente descripción proporciona clorhidrato de fingolimod libre de la impureza regioisomérica del compuesto de la Fórmula IA, IIIA, IVA, IXA y en donde el compuesto de la Fórmula IX, X y XI se encuentran presentes en una cantidad menor al 0.1 % con relación a la cantidad de fingolimod según se determinó por HPLC.

Metodología de HPLC para fingolimod HCl

20 Reactivos, Solventes y Patrones: Agua (Milli Q o equivalente), ácido trifluoroacético (para síntesis), acetonitrilo (grado HPLC) Condiciones Cromatográficas: Aparato: Una Cromatografía De Alta resolución (HPLC) equipado con bombas de gradiente cuaternario, detector de ondas UV variables acoplado a un registrador y un software integrador. Columna: Inertsil ODS 3V, 250 x 4.6mm, 5µ temperatura de la Columna: 30 °C; Temperatura de enfriamiento de la muestra: 25 °C Fase Móvil: Fase A = Tampón; Tampón : Ajustar el pH del agua a 2.50 con ácido trifluoroacético al 10 % en agua; Fase Móvil B = Acetonitrilo

25

Tiempo (minutos)	% de Fase Móvil A	% de Fase Móvil B
0.0	65	35
50	10	90
55	10	90
70	65	35
70	65	35

30

35

40 Diluyente: Acetonitrilo: Tampón (1:1, v/v); Velocidad de Flujo: 1.ml/minuto Detección: UV 210nm; Volumen de Inyección: 20µL Preparación de la solución Blanco: Mezclar 5ml de acetonitrilo con 5ml de tampón Preparación de la solución de Referencia (a): Pesar de manera precisa aproximadamente 5.0mg de cada compuesto de la Fórmula XI patrón, X patrón, IX patrón y XII patrón y transferirlos a un matraz volumétrico de 100ml. Añadir 50ml de acetonitrilo. Sonicar por 2-3 minutos y completar hasta la marca con tampón y mezclar. Preparación de la solución de Referencia (b): Pesar de manera precisa aproximadamente 50.0mg de clorhidrato de Fingolimod en el patrón de referencia interno y transferirlo a un matraz volumétrico de 50ml. Añadir 25ml de acetonitrilo. Sonicar por 2-3 minutos y añadir 1.5ml de la solución de referencia (a) en su interior. Completar hasta la marca con tampón y mezclar. Preparación de la solución de Referencia (c): Pesar de manera precisa aproximadamente 25.0mg de Clorhidrato de Fingolimod en el patrón de referencia interno y transferirlo a un matraz volumétrico de 25ml. Añadir 13 mL de acetonitrilo. Sonicar por 2-3 minutos y completar hasta la marca con tampón y mezclar. Preparación de la solución de Referencia (d): Pesar de manera precisa aproximadamente 10.0 mg del compuesto de la Fórmula XII patrón y transferirlo a un matraz volumétrico de 10ml. Añadir 5 ml de acetonitrilo y sonicar por 2-3 minutos. Completar hasta la marca con el tampón y mezclar. Preparación de las solución de Referencia (e): transferir 5.0 ml de la solución de referencia (c) y la solución de referencia(d) a un matraz volumétrico de 50 ml. Añadir 25 ml de acetonitrilo, completar hasta la marca con tampón y mezclar bien. Adicionalmente transferir 1.0 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml. Añadir 50 ml de acetonitrilo, hasta la marca con el tampón y mezclar bien. Preparación de la solución de Prueba: Pesar de manera precisa aproximadamente 25.0 mg de la muestra y transferirla a un matraz volumétrico de 25 ml. Añadir aproximadamente 13 ml de acetonitrilo. Sonicar por 2-3 minutos, hasta la marca con el tampón y mezclar Procedimiento: Inyectar de manera separada el mismo volumen de la solución blanco, de la solución de referencia (b) y seis inyecciones de la solución de referencia (e). Luego inyectar la solución de prueba por duplicado y registrar el cromatograma para todas las inyecciones eliminando los picos debido al blanco. El tiempo de retención del pico principal, es decir, clorhidrato de Fingolimod es de aproximadamente 13.0 minutos bajo estas condiciones. El tiempo de retención relativo para el compuesto de la Fórmula XI es aproximadamente 2.5, para el compuesto de la Fórmula X es aproximadamente 3.4, f para el compuesto de la Fórmula IX es aproximadamente 3.8, para el compuesto de la Fórmula XII es aproximadamente 0.94 y para el compuesto de la Fórmula 1A es 0.98 con respecto al pico principal es decir clorhidrato de Fingolimod. Factor de respuesta para el compuesto de la Fórmula XI es 1.03, el compuesto de la Fórmula X es 1.10, para el compuesto de la Fórmula IX es 1.09 con respecto al pico principal es decir clorhidrato de Fingolimod.

65

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir que un experto en la técnica practique la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las características y ventajas.

5

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de la Fórmula III

10 se cargaron 619 g de cloruro de octanoilo en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos (NRBF) y de 3.0 litros. se añadieron 507 g de cloruro de aluminio a aproximadamente 25-30 °C. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 60 minutos y se enfrió a aproximadamente 5°C. Se añadieron lentamente 250 g de 2-Fenil acetato de etilo manteniendo la temperatura de reacción a aproximadamente 5-15 °C. La masa de reacción se agitó a aproximadamente 15-20 °C durante aproximadamente 180 minutos. La masa de reacción se inactivó en hielo y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió acetato de etilo y se continuó la agitación durante aproximadamente 10 minutos. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se cargó en un 4 NRBF de 5.0 litros y se añadió acetato de etilo y se continuó la agitación durante aproximadamente 10 minutos. La capa orgánica se separó. Se añadieron 1500 ml de agua DM a las capas orgánicas combinadas y la masa de reacción se enfrió a aproximadamente 15 °C. El pH se ajustó a aproximadamente 8 a 9 con solución líquida de amoniac (~300ml). La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica que se obtuvo se destiló a vacío y se desgasificó durante aproximadamente 120 minutos al vacío para dar 470 g de producto.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de la Fórmula IV

25 En un 4 NRBF de 5 litros, se cargaron 410g del producto que se obtiene como en el Ejemplo 1 y se añadieron 2050 ml de metanol. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se preparó una solución acuosa de hidróxido de sodio y se añadió lentamente a la masa de reacción a aproximadamente 20-30 °C. La masa de reacción se mantuvo a aproximadamente 20-30 °C durante aproximadamente 180 minutos. El solvente se destiló al vacío a aproximadamente 45-50 °C hasta que se obtuvo una masa gruesa. La masa de reacción se enfrió y se añadieron 4100 ml de agua desmineralizada. Se cargó cloruro de metileno y se agitó durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20-30°C. La capa de cloruro de metileno se separó y se lavó con agua y después se lavó con salmuera. La capa de cloruro de metileno resultante se destiló completamente al vacío y se desgasificó. La masa de reacción se enfrió y se cargaron 1000 ml de hexano a aproximadamente 25 °C. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 60 minutos y se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y se continuó la agitación durante aproximadamente 60 minutos. La masa en suspensión se filtró a aproximadamente 0-5 °C y la masa húmeda se lavó con 100 ml de hexano. El producto se secó bajo presión de succión durante aproximadamente 30 minutos. La masa húmeda (~200gm) se cargó en 1000ml de hexano, y a lo cual se añadieron 20.5ml de acetato de etilo. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 120 minutos y se filtró. La masa húmeda se lavó con 100 ml de hexano y se secó bajo presión de succión durante aproximadamente 30 minutos y después se secó el material en un secador de bandejas al vacío a aproximadamente 30-35 °C durante aproximadamente 6 horas para obtener 150 g del compuesto de la Fórmula IV.

Ejemplo 2a: Preparación del compuesto de la Fórmula IV

45 Se cargaron 410g del compuesto de la Fórmula III como en el Ejemplo 1 se cargaron en un matraz 4 NRBF de 5 litros y se añadieron 1230 ml de metanol. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se preparó una solución acuosa de hidróxido de sodio y se añadió lentamente a la masa de reacción a aproximadamente 10-30 °C. La masa de reacción se mantuvo a aproximadamente 20-30 °C durante aproximadamente 90 minutos. El solvente se destiló al vacío a aproximadamente 45-50 °C hasta que se obtuvo una masa gruesa. La masa de reacción se enfrió y después se cargó agua desmineralizada que se enfrió hasta aproximadamente 5 °C. Se añadieron 2050 ml de acetato de etilo a aproximadamente 5-15 °C y se agitó durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10-20 °C. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con agua y después se lavó con salmuera. La capa resultante de acetato de etilo se destiló completamente al vacío y se desgasificó. La masa de reacción se enfrió y se cargó hexano a aproximadamente 25 °C y se calentó a aproximadamente 45-50 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos y se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y se continuó la agitación durante aproximadamente 60 minutos. La masa en suspensión se filtró a aproximadamente 0-5 °C y la masa húmeda se lavó con hexano. El producto se secó bajo presión de succión durante aproximadamente 30 minutos. La masa húmeda se recristalizó con 1600 ml de hexano. El producto se secó bajo presión de succión durante aproximadamente 30 minutos. La masa húmeda (~200gm) se cargó en 1000 ml de hexano y se le añadieron 20.5 ml de acetato de etilo. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 120 minutos y se filtró; luego se secó el material en un secador de bandejas al vacío a aproximadamente 30-35 °C durante aproximadamente 6 horas para obtener 210 g del compuesto de la Fórmula IV. Porcentaje de pureza > 99.5 % por HPLC.

Ejemplo 3: Preparación del compuesto de la Fórmula III a partir del compuesto de la Fórmula IV

65

En un matraz de fondo redondo, se cargaron 750 ml de cloruro de metileno y se añadieron 150 g del compuesto de la

Fórmula IV, que se obtuvo como en el Ejemplo 2a, bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 91 g de trietilamina y la masa de reacción se enfrió a aproximadamente -5 °C hasta aproximadamente 0° C. Se añadieron lentamente 47 g de cloruro de acetilo de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C y la masa de reacción se agitó de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C durante aproximadamente 180 minutos. Se cargaron 450 ml de agua desmineralizada de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C y se continuó la agitación durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente la misma temperatura. La capa orgánica se separó y se destiló completamente al vacío y se desgasificó para obtener 150g del compuesto de la Fórmula III.

Ejemplo 3a: Preparación del compuesto de la Fórmula III a partir del compuesto de la Fórmula IV

En un matraz de fondo redondo se cargaron 750ml de tolueno. Se añadieron 150g del compuesto de la Fórmula IV, que se obtuvo en el Ejemplo 2a, y se añadieron 7.5 g de 4-dimetilamino piridina en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 15 °C y se añadieron lentamente 74 g de anhídrido acético y la masa de reacción se agitó a aproximadamente 20-25 °C durante aproximadamente 60 minutos. Se cargaron 750 ml de agua desmineralizada a aproximadamente 20-25 °C y se continuó la agitación durante aproximadamente 15 minutos aproximadamente a la misma temperatura. La capa orgánica se separó y se destiló completamente al vacío y se desgasificó para obtener 160 g del compuesto de la Fórmula III. Pureza del compuesto > 99.0 % por HPLC.

Ejemplo 4: Preparación del compuesto de la Fórmula V

En un autoclave de 2.0 l limpio, se cargaron 1000 ml de ácido acético. Se añadió el compuesto de la Fórmula IV (100 g), que se obtuvo como en el Ejemplo 2a; después se adicionaron 5,0 g Pd/C al 10 %. El autoclave se cerró y se purgó con gas nitrógeno. Se aplicó presión de hidrógeno 1.33 kPa (10 kg mm/Hg) y la masa de reacción se calentó hasta aproximadamente 40 °C. La masa de reacción se mantuvo durante aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 40-45 °C bajo presión de hidrógeno 1.33 kPa (10 kg mm/Hg). El catalizador se filtró a través de un lecho hyflo y el lecho hyflo se lavó con 100 ml de ácido acético. El ácido acético se destiló a aproximadamente 45-50 °C bajo vacío y la masa de reacción se desgasificó durante aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 45-50 °C y la masa de reacción se enfrió a aproximadamente 25-30 °C. Se añadieron 1000 ml de agua y después se adicionaron 800 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con solución de bicarbonato al 5 % y después se lavó con salmuera. La capa de acetato de etilo se destiló al vacío y se desgasificó para obtener 88 g de compuesto de la Fórmula V.

Ejemplo 5: Preparación del compuesto de la Fórmula VI

En un matraz de fondo redondo, se añadieron 310 ml de metanol, a los que se añadieron 105 g del compuesto de la Fórmula V, que se obtuvo como en el Ejemplo 4. La masa de reacción se enfrió hasta aproximadamente aproximadamente 20-30°C y se añadió hidróxido de sodio al 50% y la masa de reacción se agitó a aproximadamente 20-30 °C. La masa de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 45-50 °C y el residuo se enfrió a aproximadamente 25-30 °C. Se añadió acetato de etilo al residuo anterior y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron 200 ml de agua a la masa de reacción y el pH de la masa de reacción se ajustó a aproximadamente 7-8 al añadir una solución de bicarbonato de sodio al 7 %. La capa orgánica se separó y se destiló completamente al vacío y se desgasificó para obtener 117 g de compuesto de la Fórmula VI.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto de la Fórmula VII

En un matraz de fondo redondo, se cargaron 600 ml de cloruro de metileno y se añadieron 100 g del compuesto de la Fórmula V, que se obtuvo como en el Ejemplo 4, y 5.0g de DMAP y 110 g de trietilamina. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se enfrió a aproximadamente 0-5 °C. Se añadieron 75 g de cloruro de metanosulfonilo a aproximadamente 0-5 °C y se elevó la temperatura de la masa de reacción a aproximadamente 25-30 °C. La masa de reacción se agitó a aproximadamente 25-30 °C durante aproximadamente 1 hora y se añadió agua (500ml) a la masa de reacción. El pH se ajustó a aproximadamente 2-4 mediante el uso de HCl acuoso y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución de bicarbonato al 7 % y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se trató con carbón vegetal y se destiló al vacío y se desgasificó para obtener 110 g del compuesto de la Fórmula VI.

Ejemplo 7: Preparación del compuesto de la Fórmula VIII

En un matraz de fondo redondo, se cargaron 1320 ml de metiletilcetona y 110g del compuesto de la Fórmula VI. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron 58.04 g de yoduro de sodio a la masa de reacción y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 80-85 °C durante aproximadamente 30 minutos y se enfrió a aproximadamente 25-30 °C. Se añadió lentamente agua a la masa de reacción y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con 550 ml de solución de metabisulfito de sodio al 5 %. La capa orgánica se separó y se añadieron 11 g de carbón activado a la masa de reacción y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La masa de reacción se filtró a través de un lecho hyflo y el lecho hyflo se lavó con 110 ml de metiletilcetona. El solvente se destiló al vacío y se desgasificó para obtener 112g del compuesto de la Fórmula VIII.

Ejemplo 8: Preparación del compuesto de la Fórmula IX

5 En un matraz de fondo redondo, se cargaron 4000 ml de dimetilformamida (DMF) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 105 g de hidruro de sodio y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 5-10 °C y se añadieron lentamente 1104 g de dietilacetamidomalonato. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos y se calentó a aproximadamente 40-45 °C. Se diluyeron 500 g del compuesto de la Fórmula VIII, que se obtuvo como en el Ejemplo 7, con 1000 ml de DMF y se añadió a la mezcla de reacción anterior. La masa de reacción se agitó a aproximadamente 40-45 °C y se enfrió a aproximadamente 25-30 °C. A. Trabajo: Se añadieron 6000 ml de agua y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos y luego se adicionó éter diisopropílico. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se destiló al vacío y se desgasificó. La masa de reacción se cargó con hexano y se agitó. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con hexano para obtener 295 g del compuesto de la Fórmula IX. Pureza del compuesto: 98.87 %. B Trabajo alternativo: Se añadieron 6000 ml de agua y la masa de reacción se agitó durante 10 minutos y luego se adicionaron 2500 ml de tolueno. La masa de reacción se agitó durante 20 minutos y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico al 5% y agua DM. La capa orgánica se destiló al vacío y se desgasificó. La masa de reacción se cargó con hexano y se agitó. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con hexano para obtener 295 g del compuesto de la Fórmula IX. Pureza del compuesto > 97.5 % por HPLC.

Ejemplo 9: Preparación del compuesto de la Fórmula X

25 En un matraz de fondo redondo, se cargaron 800 ml de tetrahidrofurano (THF) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 14.0 g de hidruro de litio y aluminio y la masa de reacción se agitó durante 10 minutos, se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y se diluyeron 15 g del compuesto de la Fórmula IX con 200 ml de THF, el cual se añadió lentamente por encima de la masa de reacción. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 25-30°C, se filtró, el filtrado se destiló bajo vacío a 40-55°C, se añadieron 250 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se destiló al vacío y se al residuo añadieron 172 ml de piridina. Después se añadieron 130 ml de anhídrido acético en hielo y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente 25-30 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a 2-3 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. El acetato de etilo se destiló al vacío y se añadieron 200 ml de hexano al residuo y se agitó. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con hexano para obtener 27 g del compuesto de la Fórmula X. Pureza: 94.12 % e impureza regioisomérica: 0.58 % por HPLC.

Ejemplo 9a: Preparación del compuesto de la Fórmula X

40 En un matraz de fondo redondo se cargaron 1600 ml de isopropanol y 100 g del compuesto de la Fórmula IX, que se obtuvo como en el Ejemplo 8, y se enfriaron a aproximadamente 20-30 °C. Se añadió una solución de 77 g de cloruro de calcio en agua y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos, después se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y se añadieron a la masa de reacción anterior 61 g de borohidruro de sodio en aproximadamente 60 minutos. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 240 minutos a aproximadamente 0-5°C. Se añadieron 500 ml de solución acuosa de cloruro de hidrógeno al 1% y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. La masa de reacción se filtró y el filtrado se destiló al vacío a aproximadamente 40-55°C. Se añadieron 1000 ml de agua y 750 ml de acetato de etilo al residuo. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con 500 ml de solución salina al 10 %. La capa orgánica se destiló bajo vacío y se añadieron 700 ml de dicloruro de metileno y 10.0 g de dimetilaminopiridina (DMAP). La capa de dicloruro de metileno se enfrió a aproximadamente 5-15 °C. Se cargaron lentamente 71 g de anhídrido acético y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 120 minutos. Se añadieron 500 ml de agua a aproximadamente 0-30 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con 500 ml de solución de bicarbonato sódico al 7 % y agua DM. El solvente orgánico se destiló al vacío y se añadieron 100:800 ml de acetato de etilo: ciclohexano al residuo y se calentó a aproximadamente 60-65 °C, y se enfrió a aproximadamente 10 °C. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con ciclohexano para obtener 75 g del compuesto de la Fórmula X. Pureza del compuesto: Producto >99.0 %. En una variante de esta reacción, se utilizó etanol como solvente en lugar de isopropanol.

Ejemplo 10: Preparación de Fingolimod

60 Se disolvieron 19.1 g de hidróxido de litio en 231 ml de agua y se añadieron a 25 g del compuesto de la Fórmula X, que se obtuvo como en el ejemplo 9 o el ejemplo 9a, se disolvió en metanol y la mezcla se refluó bajo calor durante 120 minutos. La masa de reacción se enfrió y se añadieron 300 ml de agua y se agitó. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con agua para obtener 17.5 g del compuesto de la Fórmula I. Pureza: 98.5 % y la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA: 0.13 % por HPLC.

Ejemplo 10a: Preparación de Fingolimod

65 En un matraz de fondo redondo, se cargaron 55 g de hidróxido de sodio y 850 ml de agua a aproximadamente 25 °C. Se

añadieron a la mezcla anterior 100 g del compuesto de la Fórmula X, que se obtuvo como en el Ejemplo 9 o Ejemplo 9a, en 1200 ml de metanol y la mezcla se reflujo bajo calor durante 120 minutos. La masa de reacción se enfrió, se añadieron 1000 ml de agua y se agitó. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con agua para obtener 70 g del compuesto de la Fórmula I Pureza del compuesto: Producto >99.5 % e Impureza, compuesto de la Fórmula XII : <0.1 % por HPLC.

Tabla del XRD de fingolimod base.

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
2.69	32.87	0.53	19.74	4.50	4.70	31.70	2.82	3.45
3.98	22.19	100.00	20.83	4.26	8.11	35.13	2.55	0.28
7.90	11.19	0.87	21.67	4.10	0.68	35.71	2.51	0.41
11.87	7.45	1.51	24.64	3.61	1.04	37.14	2.42	0.05
15.78	5.61	0.16	27.29	3.27	4.29	38.91	2.31	0.09
17.78	4.99	0.55	27.69	3.22	9.33	42.43	2.13	0.25
18.11	4.90	0.28	30.43	2.94	0.74	35.71	2.51	0.41

Ejemplo 11: Preparación de clorhidrato de fingolimod

se disolvieron 17.0 g de fingolimod en soluciones (1:1) etanol 120ml: IPE.HCl 120ml. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío a aproximadamente 40-45 °C. Se añadieron 51 ml de etanol. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 50-55 °C y se añadieron 200 ml de acetato de etilo a la masa de reacción. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 5-10 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con acetato de etilo para obtener 14.6 g del compuesto de clorhidrato de Fingolimod. Pureza 99.75 % y la impureza regioisomérica que es el compuesto de Fórmula IA: 0.006 % por HPLC.

Ejemplo 11a: Preparación de clorhidrato de fingolimod

Se disolvieron 100.0 g de fingolimod en soluciones de 500 ml de metanol y 49 ml de HCl concentrado. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se concentró al vacío a aproximadamente 40-45 °C. Se añadieron 250 ml de metanol. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 65-70 °C y se añadieron 800 ml de acetato de etilo a la masa de reacción. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 20-25 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con acetato de etilo para obtener 85 g del compuesto de clorhidrato de Fingolimod. Pureza 99.75% Impureza que es el compuesto de la Fórmula XII: 0.06 % por HPLC. PSD: distribución del tamaño de partícula D (10): 6 µm, D(50) : 24.2 µm; D(90) : 67.5 µm. Contenido de agua: 0.29 % por Karl Fischer.

Tabla de XRD del clorhidrato de fingolimod

	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
5	2.19	40.29	0.20	20.20	4.40	2.29	30.88	2.89	0.36
	3.59	24.60	100.00	20.50	4.33	11.13	31.74	2.81	0.44
10	7.15	12.36	5.99	20.68	4.30	3.10	32.085	2.78	0.56
	10.72	8.26	18.55	21.49	4.14	20.48	32.52	2.75	0.31
	12.51	7.07	0.80	21.97	4.05	1.82	33.28	2.69	0.58
15	13.57	6.52	0.25	23.33	3.81	2.24	33.65	2.66	0.26
	14.30	6.19	0.20	24.05	3.69	0.46	34.76	2.58	0.25
	15.41	5.75	6.54	25.11	3.55	5.31	35.63	2.51	0.19
20	17.34	5.11	0.22	26.65	3.35	4.94	36.41	2.46	0.09
	17.88	4.96	3.09	27.77	3.21	0.19	37.92	2.37	0.14
	18.36	4.83	0.53	28.77	3.10	2.09	39.91	2.25	0.25
	19.45	4.56	0.46	29.30	3.04	1.08	41.05	2.19	0.22
25	19.75	4.49	0.48	30.32	2.94	0.18	41.52	2.17	0.24

Ejemplo 11b: Preparación de clorhidrato de fingolimod

se disolvieron 100.0 g de fingolimod en soluciones de 250 ml de etanol y 49 ml de HCl concentrado. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente; después se concentró al vacío a aproximadamente 40-45 °C. Se añadieron 250 ml de etanol. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 65-70 °C y se añadieron 800 ml de acetato de etilo a la masa de reacción. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 20-25 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con acetato de etilo para obtener 85 g del compuesto de clorhidrato de Fingolimod. Pureza 99.75 % e Impureza, compuesto de la Fórmula XII: 0.06 % por HPLC.

Ejemplo 11c: Preparación de clorhidrato de fingolimod

Se disolvieron 100.0 g de clorhidrato de Fingolimod en 500 ml de metanol a aproximadamente 20-30 °C. La masa de reacción se filtró y el solvente se destiló al vacío a aproximadamente 50-55 °C. La masa de reacción se enfrió y se añadieron 150 ml de metanol y 1600 ml de acetato de etilo. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 60-65 °C. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 5-10 °C y se agitó durante aproximadamente 60 minutos. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con acetato de etilo. El material se secó al vacío a aproximadamente 20-30 °C para obtener 85 g del compuesto de clorhidrato de Fingolimod. Pureza 99.75 %; contenido de agua: 0.15% en peso. el compuesto de la Fórmula IA: ausente según se determinó por HPLC.

Ejemplo 11d: Preparación de clorhidrato de fingolimod

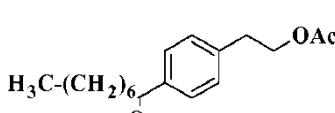
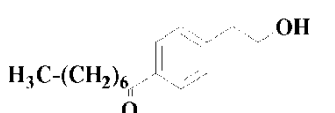
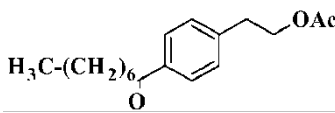
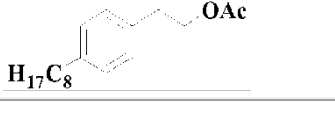


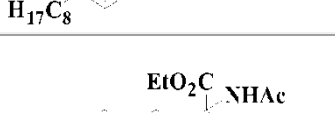

Se disolvieron 100.0 g de clorhidrato de fingolimod en 500 ml de etanol a aproximadamente 20-30 °C. La masa de reacción se filtró y el solvente se destiló al vacío a aproximadamente 50-55°C. La masa de reacción se enfrió y se añadieron 250 ml de etanol y 1600 ml de acetato de etilo. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 60-65°C. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 5-10°C y se agitó durante aproximadamente 60 minutos. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con acetato de etilo. El material se secó al vacío a aproximadamente 20-30°C para obtener 85 g del compuesto de clorhidrato de Fingolimod. Pureza 99.75 % por HPLC.

Ejemplo 12 Preparación del compuesto de la Fórmula XII.

Se añadieron 640 ml de etanol a un RBF de 2 litros y 4 cuellos. Se añadieron 40 g de dietil éster del ácido 2-(acetilamino)-2[4-[2-hexiletenil] fenil] etil]propanodioico bajo agitación. Se añadió una solución de cloruro de calcio (30.8 g en 160 ml de agua) a la masa de reacción. La masa se enfrió y se añadieron 24.6 g de borohidruro de sodio y se agitó a aproximadamente 5-10°C. La masa de reacción se inactivó al añadir una solución de HCl. La masa de reacción se filtró y se lavó el sólido con etanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó al añadir agua. La masa de reacción se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se destiló al vacío para obtener 28 g de residuo. Este residuo se disolvió en dicloruro de metileno y se cargó un RBF de 500 ml y 4 cuellos. Se cargaron 2.3 g de DMAP

5 bajo agitación a la masa de reacción que enfriada a aproximadamente 5-10°C. Se añadieron 20.2 g de anhídrido acético a la masa de reacción. Después de la adición completa, la masa de reacción se agitó a aproximadamente 5-10°C durante aproximadamente 30 minutos. La masa de reacción inactivada por agua y la capa de dicloruro de metileno se separó y se destiló al vacío para obtener 28 g de residuo. El residuo se purificó con ciclohexano y acetato de etilo para obtener 18.5 g. Se añadieron 180 ml de metanol a un RBF de 4 cuellos y de 500 ml que contenía 15 g de residuo. Se añadió una solución de hidróxido de sodio a la masa de reacción. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 60-65 °C y durante aproximadamente 45 minutos. La masa de reacción se enfrió y se agitó durante aproximadamente 60 minutos. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó. El sólido se secó para obtener 9.8g del compuesto de la Fórmula XII. Se añadieron 25 ml de metanol en un RBF de 4 cuellos y de 250 ml que contenía 5 g del sólido anterior. Se añadieron 5ml de ácido clorhídrico al 15% en IPA a aproximadamente 25-30°C. La masa de reacción se agitó y se concentró al vacío para obtener 5g de clorhidrato del compuesto de la Fórmula XII.

15 Ejemplo 13. Ejemplo 28 de la Patente de Estados Unidos No. 5604229 Datos comparativos de pureza y contenido de regioisómero del proceso de la presente invención y del Ejemplo 28 de la Patente de Estados Unidos. 5604229.

S. N o.	Etapas	Estructura del intermediario	pureza HPLC; Contenido de regioisómero/(Impureza) del proceso de la presente invención	pureza HPLC; Contenido de regioisómero/ (impureza) por ejemplo el 28 de la Patente de Estados Unidos. '229
20	1	Fórmula III 	pureza HPLC 97.086	95.40 %
25	2	Fórmula IV 	pureza HPLC 98.61	NA
30	3	Fórmula III 	pureza HPLC 82.00%	NA
35	4	Fórmula V 	pureza HPLC 90.89 % Impureza : BDL	pureza HPLC 77.14 % Impureza :17.36 %
40	5	Fórmula VI 	pureza HPLC 98.80 % Impureza : 0.03 %	pureza HPLC 67.43 % Impureza :20.40 %
45	6	Fórmula VII 	pureza HPLC 98.41 % Impureza : 0.1%	pureza HPLC 69.20 % Impureza :15.14 %
50	7	Fórmula VIII 	pureza HPLC 99.7% Impureza : 0.12 %	pureza HPLC 77.60 % Impureza :21.17 %
55	8	Fórmula IX 	pureza HPLC 98.87 % Impureza : 0.26%	pureza HPLC 88.49 % Impureza :8.48 %
60				
65				

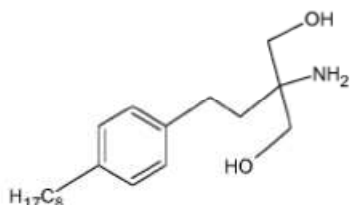
ES 2 640 374 T3

BDL: Por debajo del nivel de detección; Impureza: la impureza regioisomérica correspondiente; NA- no disponible

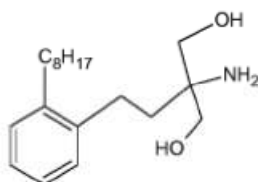
5 Ejemplo comparativo mediante el uso del compuesto del ejemplo 28 de Estados Unidos 5604229 dado el compuesto de la Fórmula IX, en donde el compuesto regioisómero de la Fórmula IX A se encontró presente en una cantidad del 8.5 %. El compuesto de la Fórmula IX que se obtuvo al seguir el proceso de Estados Unidos 5604229 presentaba impurezas y la reacción posterior para obtener fingolimod no era viable.

Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de fingolimod, un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, libre de la impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IA



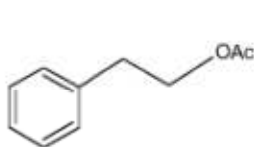
Fórmula I



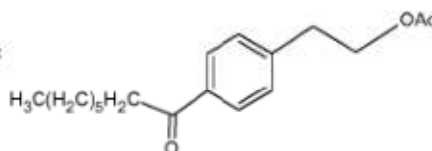
Fórmula IA

que comprende:

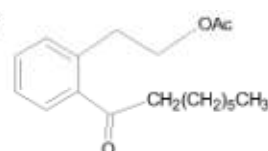
- 20
- a. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula II con haluro de octanoilo para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula III y su regioisómero correspondiente que es un compuesto de la Fórmula IIIA;



Fórmula II

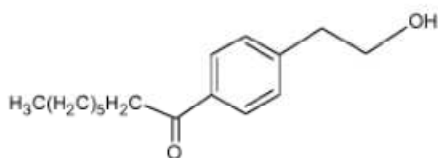


Fórmula III

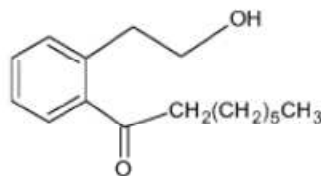


Fórmula IIIA

- 30
- b. hidrolizar la mezcla de reacción resultante de la etapa 'a' para obtener una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente, un compuesto de la Fórmula IVA; y el aislamiento del compuesto de la Fórmula IV el cual se encuentra libre de su impureza regioisomérica, el compuesto de la Fórmula IVA;



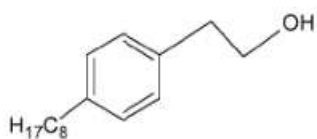
Fórmula IV



Fórmula IVA

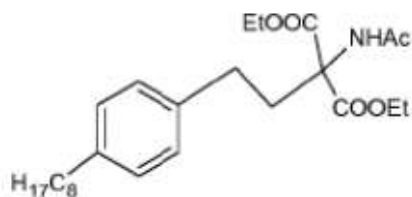
- 45
- c. convertir el compuesto de la Fórmula IV resultante de la etapa 'b' en un compuesto de la Fórmula III al someterlo a acetilación;

- 50
- d. convertir el compuesto de la Fórmula III en un compuesto de la Fórmula VI al someterlo a reducción y desacetilación;



Fórmula VI

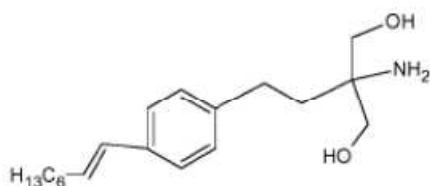
- 60
- e. convertir el compuesto de la Fórmula VI en un compuesto de la Fórmula IX; y



Fórmula IX

15 f. convertir el compuesto de la Fórmula IX en fingolimod, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 20 2. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, para aislar el compuesto de la Fórmula IV que se encuentra libre de su impureza regioisomérica que es el compuesto de la de Fórmula IVA, que comprende tratar la mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente que es un compuesto de Fórmula IVA, con un solvente que se selecciona del grupo que consiste en solvente hidrocarburo, solvente éster, solvente éter o mezclas de estos y aislar el compuesto de Fórmula IV que se encuentra libre de su compuesto regioisómero de la Fórmula IVA.
- 25 3. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, que comprende tratar la mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula IV y su regioisómero correspondiente que es un compuesto de Fórmula IVA, con un solvente hidrocarburo y aislar el compuesto de la Fórmula IV que se encuentra libre de su compuesto regioisómero de la Fórmula IVA.
- 30 4. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, que comprende tratar la mezcla de reacción que comprende un compuesto de la Fórmula IV y su regioisómero correspondiente que es un compuesto de Fórmula IVA con una mezcla de solvente hidrocarburo y un solvente éster.
- 35 5. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde en la etapa 'd' el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, H₂/catalizador, formiato de amonio trietilsilano en combinación con ácido trifluoroacético.
- 40 6. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato.
7. Un compuesto aislado de la Fórmula XII, que tiene la estructura



Fórmula XII

55

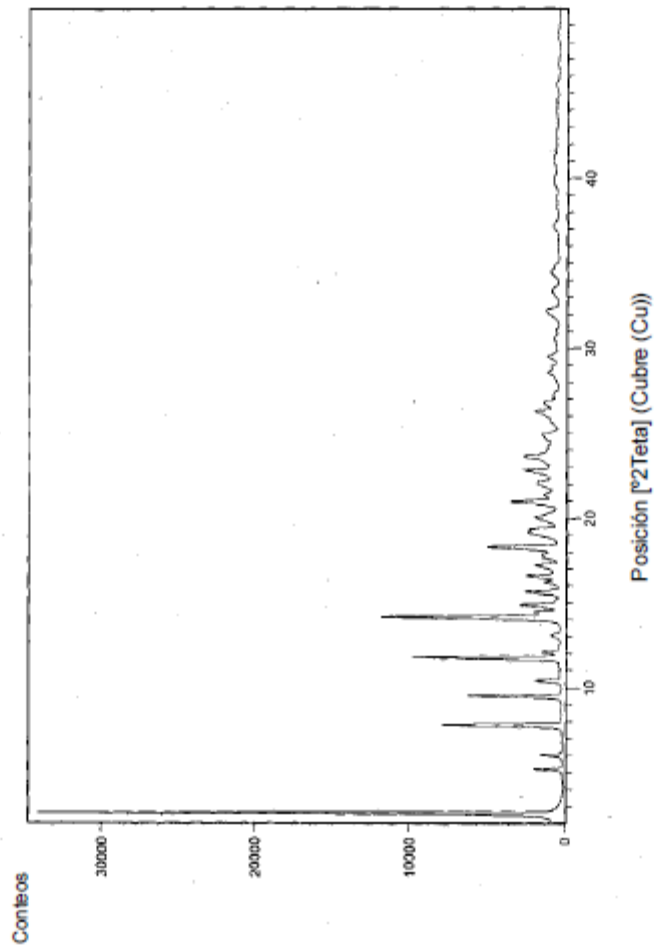


Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto de la Fórmula IX

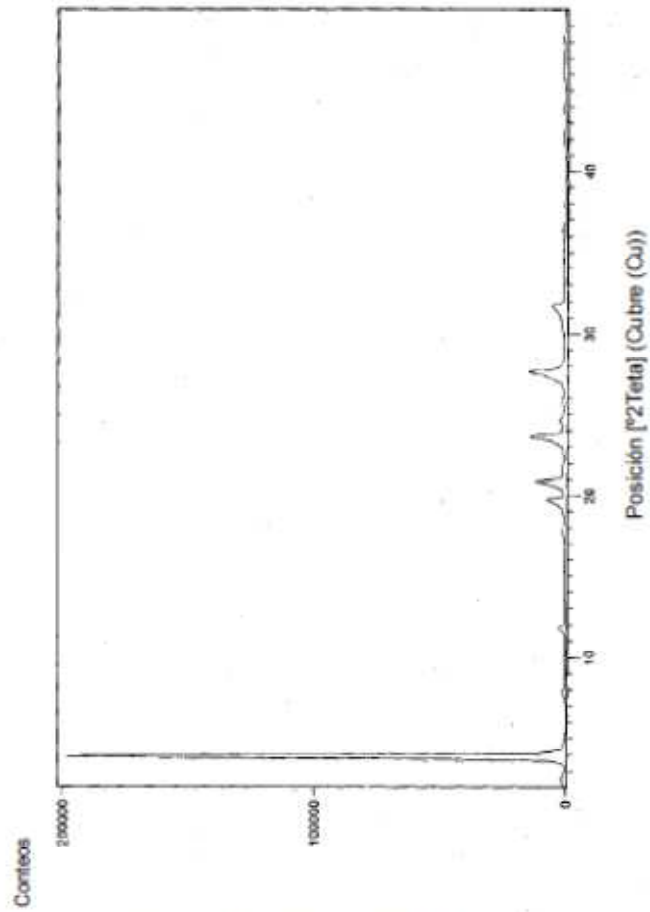


Figura 2: es un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto de la Fórmula I de acuerdo con el ejemplo 10a

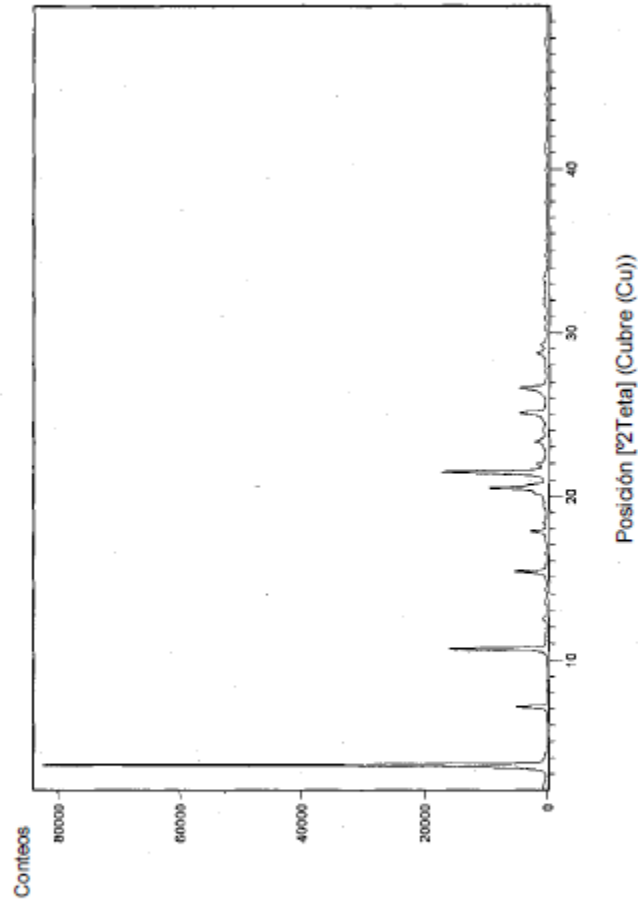


Figura 3: es un patrón de difracción de rayos X en polvo de clorhidrato de fingolimod de acuerdo con el ejemplo 11a.