

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 649**

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: **15.09.2011 PCT/EP2011/065975**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12041707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2011 E 11758448 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2621886**

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

30 Prioridad:

22.12.2010 WO PCT/EP2010/070535
01.10.2010 WO PCT/EP2010/006039

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2018

73 Titular/es:

SYNTHON BV (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

GIELING, REINERUS GERARDUS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 682 649 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).

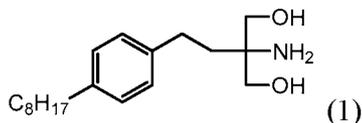
DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación de fingolimod

5 **Antecedentes de la invención**

El fingolimod (con frecuencia codificado como FTY 720), químicamente 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol de fórmula (1)

10



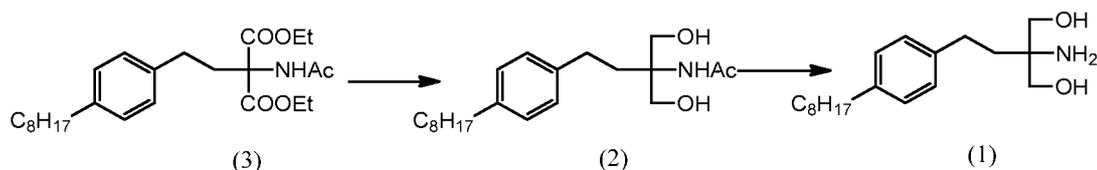
es un compuesto farmacéuticamente activo actualmente sometido a ensayo como fármaco inmunosupresor y como agente activo en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Puede formar sales de adición de ácido estables, de las cuales el clorhidrato de fingolimod es la más común.

15

El fingolimod se ha desvelado por primera vez en el documento EP 627406 de Yoshitomi, donde también se han descrito dos vías básicas para prepararlo.

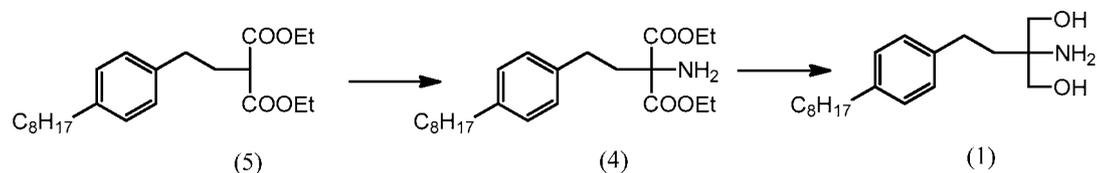
20

En la primera vía (Ejemplo 28 del documento EP'406), la última etapa de síntesis comprende la desacetilación de la diol-amina protegida (2) mediante una hidrólisis básica.



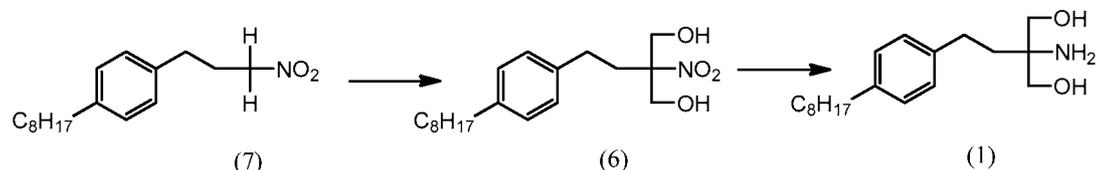
25

En la segunda vía (Ejemplo 234 del documento EP'406), la última etapa de síntesis comprende la reducción de una diéster-amina (4)



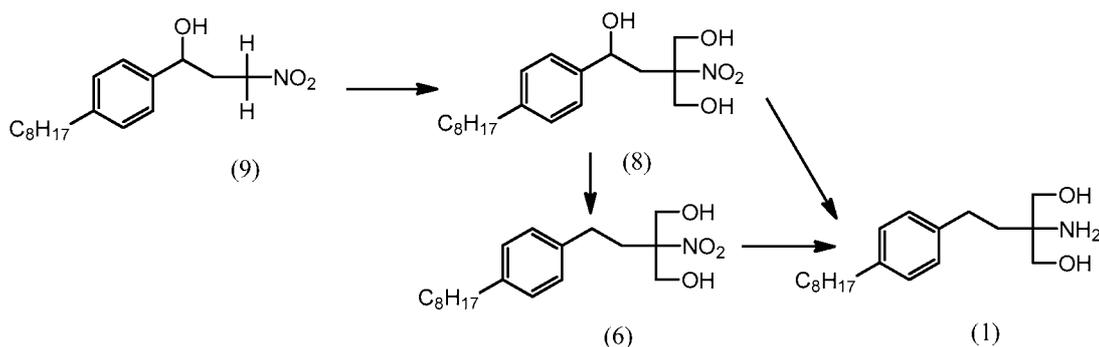
30

Posteriormente, se desarrollaron varias vías alternativas para preparar fingolimod. Entre ellas, son de interés considerable procesos que emplean la reducción de un intermedio nitro adecuado. El primer proceso de este tipo, desvelado por Kalita et al. en *Synlett* 2001, n.º 9, 1411-1414, comprende, en la última etapa, una reducción de anitro-diol (6), que se ha preparado mediante una reacción de un nitro-alcano (7) con paraformaldehído:

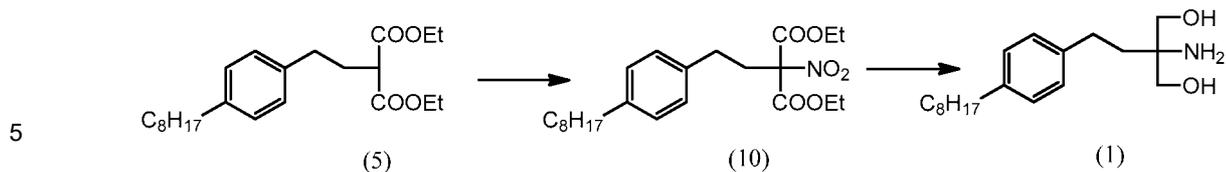


35

La patente china CN 1310869C ha desvelado un segundo proceso, en el que se prepara fingolimod mediante una reducción/hidrogenólisis de un nitrodol hidroxilado (8). La conversión de (8) en fingolimod puede ser directa o puede ejecutarse a través del nitrodol anterior (6):



Un tercer proceso se desvela en la patente china CN 1212308C y comprende la reducción de un nitro-diéster (10):

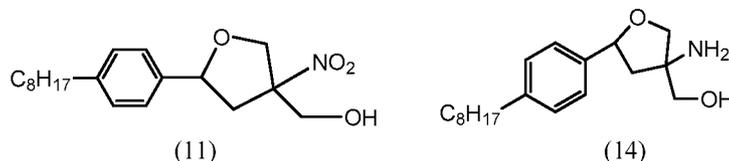


Cuando se comparan estas vías conocidas, parece que el material de partida más adecuado es el nitroalcano hidroxilado (9), ya que puede prepararse a partir de las materias primas disponibles de la manera más breve y más económica. Sin embargo, la reducción/hidrogenólisis secuencial o paralela de los grupos OH y NO₂ del intermedio (8) es muy lenta y, por tanto, menos económica.

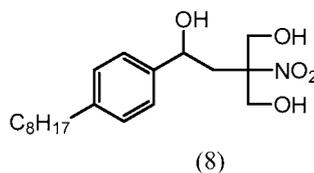
Por tanto, aunque se conocen muchos procesos para preparar fingolimod, aún es deseable una mejora en la materia.

15 Breve descripción de la presente invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula (11) y/o (14).

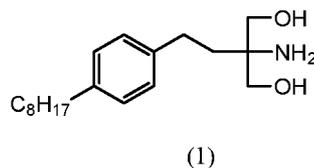


En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula (11) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8)



con un ácido fuerte, mucho más preferentemente ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente orgánico anhidro.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar fingolimod de fórmula (1),

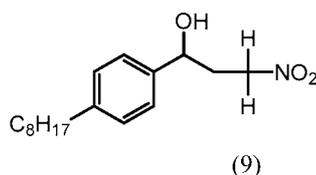


o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende una etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11) con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferentemente catalizador de paladio, seguida opcionalmente de conversión de

fingolimod de fórmula (1) en una sal de adición de ácido.

En un aspecto específico, la presente invención también proporciona un proceso de preparación de fingolimod de fórmula (1), o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) en un disolvente no acuoso con hidrógeno con catálisis de un catalizador de hidrogenación, preferentemente catalizador de paladio, y en presencia de un ácido fuerte, preferentemente ácido p-toluenosulfónico o cloruro de hidrógeno.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso de preparación del compuesto (8) que comprende la reacción del compuesto (9)



con una solución de formaldehído en una mezcla de agua y metanol.

El uso del compuesto (11) en la preparación de fingolimod forma otro aspecto específico de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

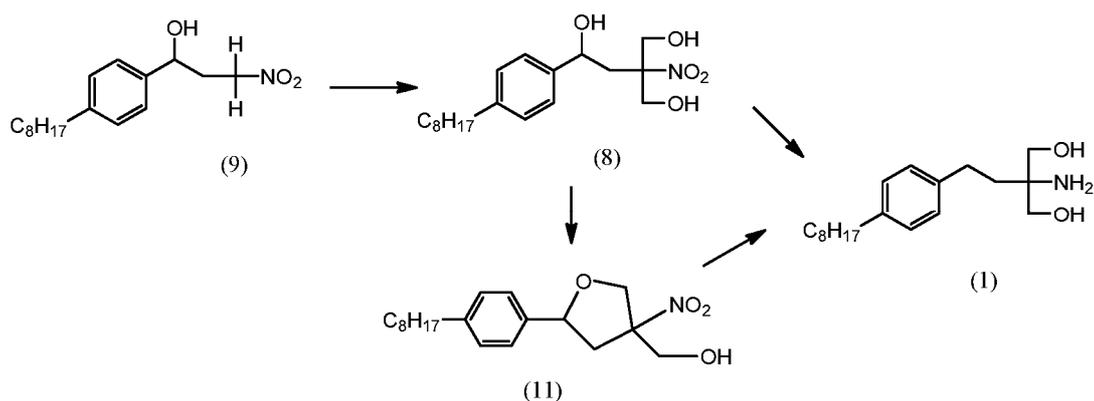
Figura 1. Patrón de DRXP de fingolimod preparado mediante el proceso del Ejemplo 10.

Descripción detallada de la invención

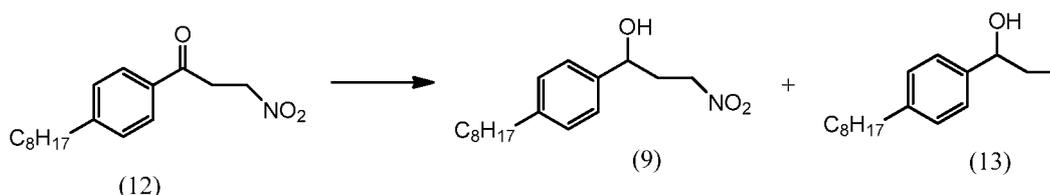
La presente invención se ocupa de un proceso mejorado para la preparación del fingolimod compuesto de fórmula (1), o una sal de adición de ácido del mismo, a partir del compuesto de fórmula (9), que presenta varias ventajas con respecto a otras formas de conversión del compuesto (9) en el compuesto (1) conocido en la técnica. Las ventajas se analizan en los sitios pertinentes de la descripción a continuación.

Las "sales de adición de ácido" como se usan en toda la invención son normalmente aquellas permitidas para su uso farmacéutico por las autoridades reguladoras, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, maleato, fumarato, citrato, malato y similares. Estas sales de adición de ácido pueden obtenerse mediante cualquier método convencional.

En esencia, el nuevo proceso, del que se ocupa la presente invención, puede representarse mediante el siguiente esquema:

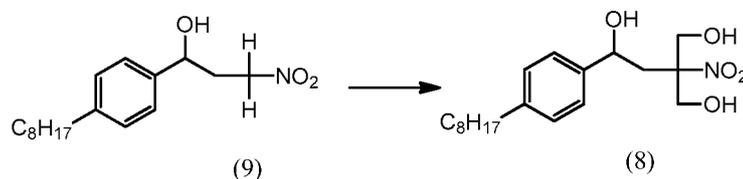


El material de partida del proceso, el compuesto de nitro-alcohol de fórmula (9), es un compuesto conocido. El proceso de preparación se ha desvelado en el documento CN 1310869 y se basa en una reducción de una nitro-cetona de fórmula (12) con borohidruro de sodio. Si bien este proceso es en general útil, adolece de un problema, que a veces va acompañado de una formación de una impureza des-nitrogenada de fórmula (13).



Los presentes inventores descubrieron que el reemplazo del borohidruro de sodio por borohidruro de litio disminuye la cantidad de la impureza (13) en el producto de reacción sin necesitar tiempos de reacción más largos o temperaturas de reacción inconvenientes. Por tanto, ventajosamente, el compuesto (9) puede prepararse haciendo reaccionar la nitro-cetona de fórmula (12) mediante borohidruro de litio en un disolvente. El disolvente de reacción útil es, por ejemplo, tetrahidrofurano. La temperatura de reacción conveniente es de -20 a 0 °C. La relación molar de la cetona de partida y el hidruro es ventajosamente de aproximadamente 2:1. El curso de la reacción puede controlarse ventajosamente mediante una técnica analítica adecuada, por ejemplo, mediante HPLC o CCF. Después de que se completa la reacción, el producto de reacción puede aislarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante extracción a partir de una solución acuosa con un disolvente inmisible en agua adecuado.

El nitro-alcohol (9) se convierte en el siguiente intermedio de fingolimod, un nitro-diol hidroxilado (8), mediante una reacción de hidroximetilación con dos moléculas de formaldehído.



La técnica anterior (documento CN '869) usa paraformaldehído como fuente de formaldehído. Sin embargo, el proceso que emplea paraformaldehído adolece de una cierta desventaja, ya que se forma un polímero de formaldehído en la mezcla de reacción. Este polímero de formaldehído se adhiere firmemente a las paredes de los recipientes de reacción y los equipos auxiliares tales como agitadores y termómetros, lo que requiere una limpieza exhaustiva del recipiente y de los equipos auxiliares después de la reacción. El polímero también impurifica la mezcla de reacción y el producto de reacción. Los presentes inventores descubrieron que el paraformaldehído puede reemplazarse ventajosamente por una solución acuosa de formaldehído estabilizado por metanol (formol). Después, la reacción puede realizarse en un entorno acuoso, lo que es económicamente ventajoso, por lo que el metanol presente en el agente de formol estabiliza el formaldehído frente a la formación de polímeros indeseables.

Por tanto, en una disposición adecuada de las condiciones de reacción, el nitro-alcohol (9) reacciona con una solución acuosa de formaldehído en presencia de metanol, que ventajosamente es la solución de formaldehído al 20 % o al 37 % disponible en el mercado en agua que comprende aproximadamente un 10 % de metanol

La temperatura de reacción es ventajosamente de 30 a 60 °C, preferentemente de 45 a 50 °C. La relación molar útil entre el compuesto (9) y el formaldehído es de 1:3 a 1:8. El curso de la reacción puede controlarse ventajosamente mediante una técnica analítica adecuada, por ejemplo, mediante HPLC o CCF. Después de que se completa la reacción, el producto de reacción puede aislarse a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante una extracción a partir de una solución acuosa mediante un disolvente inmisible en agua.

En un modo alternativo, la hidroximetilación de (9) también puede realizarse mediante una reacción con metilal (formaldehído dimetilacetal).

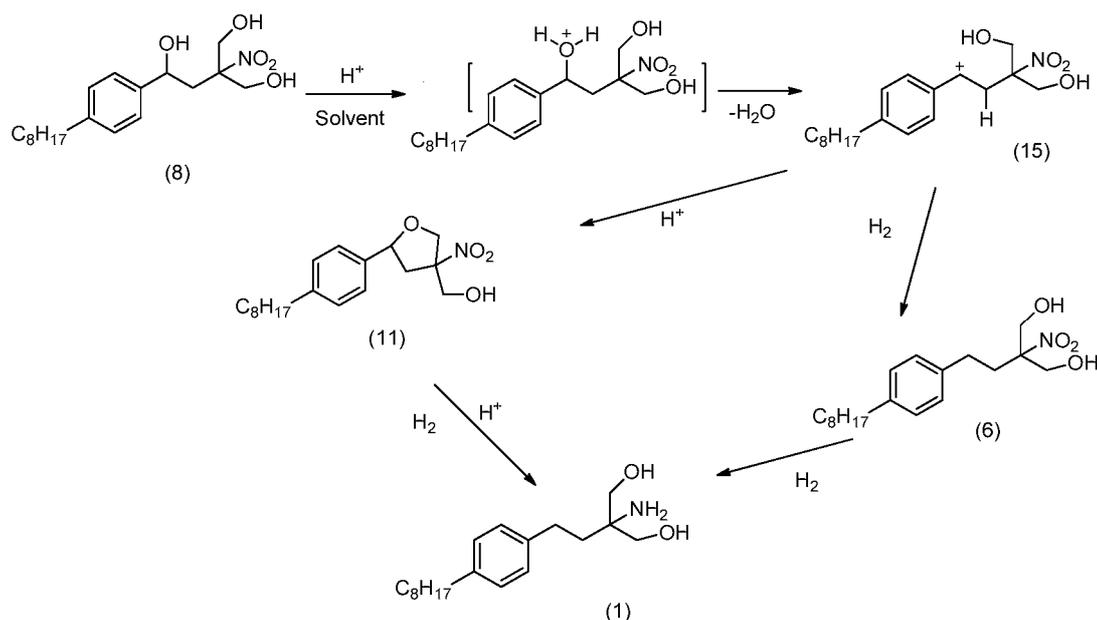
En las etapas posteriores, el nitro-diol hidroxilado (8) se convierte en fingolimod (1) mediante sustitución del grupo OH posicionado en alfa con respecto al anillo de benceno (en lo sucesivo en el presente documento "bencílico") por hidrógeno y la reducción del grupo nitro a amino. De acuerdo con el documento CN'869, la conversión puede ser directa, mediante una hidrogenación de 48 horas mediante hidrógeno catalizado por Pd/C, realizada en HCl acuoso concentrado y metanol, o puede ejecutarse indirectamente a través del compuesto (6). La conversión en el compuesto (6) mediante hidrogenación catalizada por Pd también lleva 48 horas, y la posterior reducción del compuesto (6) al producto deseado lleva las siguientes 20 horas. Por tanto, es evidente que los tiempos de reacción son extremadamente largos, lo que hace que el proceso sea económicamente muy inconveniente.

Ahora se ha descubierto que el tiempo global de conversión del compuesto (8) en fingolimod (1) puede disminuirse drásticamente si el compuesto (8) se somete a una reacción con un ácido fuerte en un disolvente orgánico inerte, que es normalmente no acuoso. Dicha reacción del compuesto (8) con el ácido fuerte puede producirse antes o simultáneamente con la reacción de hidrogenación. El ácido fuerte preferido es un ácido sulfónico, preferentemente ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y mucho más preferentemente ácido p-toluenosulfónico, cloruro de

hidrógeno o bromuro de hidrógeno anhidro, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido trifluoroacético. Las resinas de intercambio iónico fuertemente ácidas también pueden servir como un ácido fuerte para el propósito de este proceso. El disolvente no acuoso inerte preferido es un hidrocarburo alifático o aromático de 5 a 12 carbonos, más preferentemente tolueno, un alcohol alifático de 1 a 6 átomos de carbono, mucho más preferentemente metanol y/o un éster alifático, mucho más preferentemente acetato de etilo.

El contacto reactivo del compuesto (8) con un ácido fuerte en un disolvente inerte no acuoso, da como resultado la eliminación del grupo OH bencílico y la formación de un sustrato, que, como se verá en las siguientes etapas, es muy reactivo en la reacción de hidrogenación. Debido a este contacto reactivo del compuesto (8) con el ácido en el disolvente no acuoso, la hidrogenación al compuesto (1) puede finalizar en menos de 4 horas.

Dependiendo de la cantidad de ácido fuerte y la coordinación mutua de ambas reacciones, el mecanismo general de la conversión del compuesto (8) en fingolimod (1) es aparentemente como se indica a continuación:



en la primera etapa, el ácido fuerte primero protona el grupo -OH bencílico. En un disolvente no acuoso, una molécula de agua se divide después formando un sustrato reactivo de fórmula (15). Su destino adicional depende de las condiciones de reacción.

Variante a)

Si se trata con una cantidad suficiente del ácido fuerte durante un tiempo suficiente, el compuesto inestable (15) se estabiliza mediante ciclación al formar el compuesto de fórmula (11). Dicho compuesto es adecuadamente reactivo para la reacción de hidrogenación; como alternativa puede aislarse a partir de la mezcla de reacción, si es deseable y someterse a la reacción de hidrogenación en una etapa posterior.

Por tanto, en un ejemplo no limitante del proceso, el compuesto (8) se calienta, preferentemente a una temperatura de al menos 40 °C y mucho más preferentemente en condiciones de reflujo, con ácido p-toluenosulfónico u otro ácido fuerte adecuado en un disolvente no acuoso inerte adecuado, que es normalmente un hidrocarburo alifático o aromático, preferentemente de 5 a 12 átomos de carbono, mucho más preferentemente tolueno o un alcohol alifático, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, mucho más preferentemente metanol. La relación molar útil entre el compuesto de fórmula (8) y el ácido fuerte es de 10:1 a 1:3. El curso de la reacción puede controlarse ventajosamente mediante una técnica analítica adecuada, por ejemplo, mediante HPLC o CCF. Después de que se completa la reacción, el producto de reacción puede aislarse de la mezcla de reacción mediante una extracción de una solución acuosa alcalinizada con un disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo, mediante tolueno o acetato de etilo. Sin embargo, es posible y en algunos aspectos incluso ventajoso, no aislar el compuesto de fórmula (11) de la mezcla de reacción y someter esta mezcla de reacción a la reacción de hidrogenación posterior directamente, en una denominada disposición en un solo paso.

El compuesto de fórmula (11), ya sea en su forma aislada o en una mezcla de reacción obtenida mediante la etapa anterior, se convierte en el fingolimod deseado de fórmula (1) mediante una reacción con hidrógeno con catálisis mediante un catalizador de hidrogenación adecuado, tal como un catalizador que comprende paladio o platino. Otro catalizador adecuado puede ser, por ejemplo, níquel Raney. Si el compuesto de fórmula (11) se ha aislado, entonces

la reacción de hidrogenación se realiza en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, en un hidrocarburo alifático o aromático tal como tolueno o en un alcohol alifático tal como metanol; de lo contrario, la mezcla de reacción sirve como medio de reacción. En condiciones de reacción comparativas con las desveladas en la técnica anterior (documento CN '869), es decir, usando Pd/C como catalizador de hidrogenación, el tiempo de reacción puede llevar

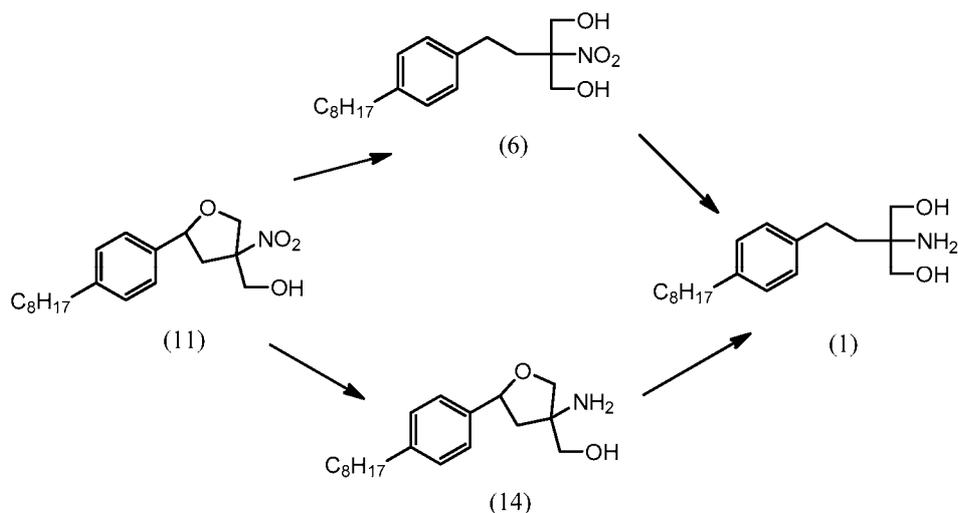
60 - 180 minutos, es decir, es drásticamente más corto.

El compuesto de fórmula (11) es, por tanto, un intermedio muy útil para la preparación de fingolimod, ya que proporciona el producto deseado mediante un proceso mucho más corto que el de la técnica anterior.

En una disposición ventajosa, el compuesto de fórmula (11) se somete a la reacción de hidrogenación con catálisis mediante paladio sobre carbono. Sin embargo, de manera ventajosa, la hidrogenación se realiza a una presión de hidrógeno de aproximadamente 30 - 50 bar (3 - 5 MPa) y/o a una temperatura de 25 a 100 °C. El curso de la reacción puede controlarse ventajosamente mediante una técnica analítica adecuada, por ejemplo, mediante HPLC o CCF. Después de que se completa la reacción, el producto de reacción puede aislarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante una extracción de una solución acuosa alcalinizada con un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo, mediante tolueno o acetato de etilo.

Debe observarse que el compuesto de fórmula (11) tiene dos carbonos quirales y puede existir en cuatro (dos pares de) diastereómeros que difieren en la orientación espacial de los sustituyentes en el anillo de cinco miembros. Cualquiera de los diastereómeros es igualmente adecuado para la preparación de fingolimod de acuerdo con la presente invención. Por tanto, el compuesto de fórmula (11) puede usarse en el proceso de preparación de fingolimod como una mezcla de diastereómeros, así como también en forma de cualquiera de los diastereómeros individuales o un par de los mismos.

Se debe observar adicionalmente que el compuesto de fórmula (11) tiene dos centros que deben hidrogenarse para obtener fingolimod - el anillo de cinco miembros y el grupo nitro. De este modo, en esencia, la reacción de hidrogenación puede realizarse a través de dos posibles intermedios (6) y (14), respectivamente:



Ambas reacciones pueden desarrollarse en paralelo o una de las vías de reacción puede preferirse significativamente. Esto depende principalmente de la naturaleza del catalizador elegido, el pH de la mezcla de reacción, la naturaleza del disolvente y la temperatura de reacción. Por ejemplo, la reacción de apertura del anillo que conduce a (6) se prefiere a temperaturas más altas, mientras que la reacción de hidrogenación a temperaturas más bajas se ejecuta preferentemente a través del intermedio (14).

Sin embargo, en general, no es esencial para el propósito de la presente invención que la reacción se realice a través del compuesto (6) o el compuesto (14).

Si es necesario o deseable, cualquiera de los intermedios (6) y (14) puede aislarse de la mezcla de reacción, como un compuesto libre o como una sal de adición de ácido del mismo, y someterse a la conversión en fingolimod de fórmula (1) en una etapa separada.

De forma similar que (11), el compuesto (14) presenta dos carbonos quirales y puede existir como cualquiera de los cuatro posibles diastereómeros.

Variante b]

La presente invención también se refiere a una variante conveniente de los procesos anteriores, que comprende preparar directamente el fingolimod de fórmula (1) mediante una hidrogenación catalítica del compuesto (8) en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o cloruro de hidrógeno anhidro. Se asume que el intermedio reactivo (15) formado mediante la acción del ácido fuerte se transforma preferentemente mediante la reacción con hidrógeno directamente en el compuesto (6), esencialmente sin formar el compuesto (11). La conversión de (8) en (6) es esencialmente un proceso tecnológico de una etapa; sin embargo, contrariamente a un proceso similar descrito en el documento CN '869, la presencia de ácido anhidro fuerte aumenta sustancialmente la velocidad de la reacción y, en consecuencia, acorta drásticamente el tiempo de reacción necesario. Por ejemplo, la hidrogenación sobre catalizador de paladio y en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro puede tener lugar a una temperatura ambiente, o próxima a la ambiental, y a baja presión de hidrógeno (aproximadamente 1 bar (0,1 MPa) y/o, en algunas realizaciones, incluso menos de 1 bar (0,1 MPa)), por lo que la conversión completa (96-98 %) puede obtenerse en pocas horas.

Los compañeros de reacción (disolvente, catalizador, ácido fuerte) de esta variante del proceso son, haciendo los cambios necesarios, esencialmente los mismos que los desvelados anteriormente para las etapas respectivas de la variante a]. En un aspecto importante, el proceso generalmente se ejecuta en condiciones más suaves que en la variante a] (es decir, son necesarias una cantidad menor de ácido, una presión más baja y una temperatura más baja de la hidrogenación, normalmente de 10 a 60 °C, para la conversión completa).

El compuesto (6) puede aislarse a partir de la mezcla de reacción, si es deseable, mediante procedimientos convencionales y puede someterse mediante una reacción de reducción separada del grupo nitro. En dicho caso, puede usarse cualquier reductor adecuado; excepto una reacción de hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, también puede usarse una reducción química, por ejemplo, mediante un hidruro, un ditionito, un borano, sulfito de sodio, etc.

Sin embargo, de forma ventajosa, el compuesto (6) no se aísla de la mezcla de reacción y la hidrogenación del compuesto (8) se dirige de manera que se obtenga la conversión completa del compuesto (8) en fingolimod de fórmula (1). Normalmente, puede obtenerse una hidrogenación completa sobre catalizador de paladio a temperaturas entre 30 y 50 °C y a una presión de hidrógeno de entre 1 y 50 bar (0,1 y 5 MPa).

El compuesto de fingolimod obtenido mediante el proceso de la presente invención puede aislarse como una base libre o preferentemente en una forma de una sal de adición de ácido, ventajosamente en una forma de clorhidrato y se purifica mediante procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la base libre de fingolimod puede purificarse mediante una recristalización en acetato de etilo, en el que se obtiene la forma polimórfica cristalina A.

El fingolimod puede usarse como un compuesto farmacéuticamente activo para preparar composiciones farmacéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades, como se muestra en la técnica.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

45 Ejemplo 1

3-nitro-1-(4-octilfenil)propan-1-ol

Una solución de 11,0 g de 3-nitro-1-(4-octilfenil)propan-1-ona (37,8 mmol) en 48 g de THF, 3,6 g de agua y 1,2 g de metanol se enfrió a 0 °C. En la solución, se añadieron 0,6 g de NaBH₄ (15,9 mmol) y la solución se agitó a la misma temperatura. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó con 65 g de agua. Después se añadieron 80 g de EtOAc y la fase acuosa se extrajo con 20 g de EtOAc 2 veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 15 g de agua 2 veces. La carbofiltración de la fase orgánica de color amarillo con 0,4 g de carbón activado seguida de la retirada del disolvente por evaporación rotatoria proporcionó 9,72 g del compuesto del título (33,1 mmol, 88 %) en forma de un residuo oleoso incoloro. Contenido de la impureza (13): 1,34 % (HPLC).

Ejemplo 2

3-nitro-1-(4-octilfenil)propan-1-ol

La 3-nitro-1-(4-octilfenil)propan-1-ona (5 g, 17,16 mmol) se disolvió en THF seco (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución 4 M de borohidruro de litio en THF (2,145 ml, 8,58 mmol) durante un periodo de 12 minutos. La agitación se continuó a 0 °C y se siguió mediante control por HPLC. Después de 25 minutos, el análisis por HPLC demostró que ya no había material de partida. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió ácido clorhídrico acuoso 4 M (desprendimiento de gas) hasta pH <6. La mezcla se extrajo con éter dietílico (100 ml, 3 veces), se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio),

se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 3-nitro-1-(4-octilfenil)propanol-ol en forma de un aceite de color amarillo en un rendimiento de 4,72 g (94 %).

Ejemplo 3

5

3-(hidroximetil)-3-nitro-1-(4-octilfenil)butano-1,4-diol

El 3-nitro-1-(4-octilfenil)propano-1-ol (3,27 g, 11,15 mmol) se disolvió en metanol (11,15 ml) para proporcionar una solución turbia de color naranja. A la solución resultante, se le añadió trietilamina (1,553 ml, 11,15 mmol) seguida de formol (solución al 37 % en agua, estabilizada con metanol al 12 %) (5,02 ml, 66,9 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y la reacción se controló mediante HPLC. El análisis por HPLC después de 120 minutos demostró la conversión completa del material de partida. Se añadió agua (100 ml) proporcionando una emulsión de color blanco. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta pH < 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces), se lavó con salmuera (25 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto 2 en forma de un sólido/aceite de color marrón con un rendimiento de 3,54 g (97 %)

El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de heptano y acetato de etilo, produciendo un sólido de color blanco con un rendimiento de 2,06 g (52 %) con una pureza de > 99 %.

20 Ejemplo 4

Preparación del compuesto (11)

Se disolvió 3-(hidroximetil)-3-nitro-1-(4-octilfenil)butano-1,4-diol (5 g, 14,10 mmol) en 50 ml de tolueno a 50 °C. A esta solución, se le añadió hidrato del ácido 4-metilbencenosulfónico (0,537 g, 2,82 mmol) y la temperatura interna se aumentó a reflujo. El agua se retiró de la mezcla de reacción mediante un cabezal de destilación Dean-Stark. Después de 30 minutos, se observó la conversión total del material de partida. La temperatura de la mezcla de reacción se disminuyó a 21 °C y la capa orgánica se extrajo cuatro veces con 20 ml de solución acuosa 0,5 molar de Na₂CO₃. Por último, la capa orgánica se lavó con 20 ml de agua 3 veces. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ sólido y se filtró con carbón vegetal sobre celite. El disolvente se retiró mediante evaporador.

Rendimiento: 4,2 g (89,3 %) del compuesto (11) [mezcla de diastereómeros].

El producto en bruto puede cristalizarse en pentano con un rendimiento del 80 % y una pureza del 99,9 % (HPLC IN).

Ejemplo 5

40 Fingolimod

El recipiente de autoclave se cargó con monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (8,04 g, 42,3 mmol) y con 3-(hidroximetil)-3-nitro-1-(4-octilfenil)butano-1,4-diol (5 g, 14,13 mmol) disuelto en MeOH (100 ml) seguido de la adición de paladio/C (1,5 g, 1,410 mmol). El autoclave se lavó dos veces con nitrógeno y se presurizó con hidrógeno a 50 bar (5 MPa). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 °C y 600 rpm. El tiempo de reacción total fue de 230 minutos.

Después de este tiempo, la presión de hidrógeno se interrumpió y la temperatura interna disminuyó a 30 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el metanol se evaporó (50°C, 200 mbar (20 kPa)). Se añadió acetato de etilo (80 ml) al residuo sólido de color blanco y la mezcla se calentó a 65 °C. Después se añadieron 40 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ (0,5 mol) y, a 50-55 °C, la mezcla bifásica se dejó sedimentar después de una agitación vigorosa. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 80 ml de acetato de etilo en las mismas condiciones dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de agua 4 veces.

La capa orgánica se secó con sulfato de sodio sólido a 55-60 °C y se evaporó parcialmente hasta una masa de 30 g (formación de cristales de color blanquecino observados durante la evaporación).

La mezcla se almacenó en el congelador a -12 °C durante 18 h. El material sólido se separó por filtración, se lavó con 5 ml de acetato de etilo 2 veces y se secó a 30 °C y 10 mbar (1 kPa) durante 120 min.

60 Rendimiento: 3,3 g (76 %) de material sólido de color blanquecino con una pureza del 99,8 % (HPLC IN).

Ejemplo 6

65 Clorhidrato de fingolimod

Se agitó 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)propano-1,3-diol (1 g, 3,24 mmol) con 2-propanol (5 ml). En una mezcla

heterogénea, se añadió gota a gota HCl anhidro en 2-propanol (3,3 ml, 21 %). La mezcla se calentó a 65 °C. El material sólido se disolvió por completo. La solución se añadió gota a gota a n-heptano (20 ml) durante 5 minutos y se agitó intensamente. Se observó la formación de un precipitado de color blanquecino. La mezcla se agitó durante 60 min a 0 °C. El material sólido se separó por filtración, se lavó con 5 ml de n-heptano 2 veces y se secó a 35 °C (10 mbar (1 kPa)) durante 120 min.

Rendimiento: 0,98 g (88 %) de material sólido de color blanquecino con una pureza del 99,97 % (HPLC IN).

Ejemplo 7

Fingolimod a través del Compuesto (6)

El recipiente de autoclave se cargó con 3-(hidroximetil)-3-nitro-1-(4-octilfenil)butan-1,4-diol (10 g, 28,2 mmol) disuelto en MeOH (100 ml) seguido de la adición de paladio/C (10 %) (3,00 g, 2,82 mmol) y solución de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (0,539 ml, 2,82 mmol). El sistema se agitó a presión de hidrógeno (menos de 1 bar (0,1 MPa)) a temperatura ambiente.

Después de 90 minutos de agitación, la presión de hidrógeno se aumentó a 35 bar (3,5 MPa) y la temperatura interna aumentó de 21 °C a 50 °C (600 rpm). Después de 70 minutos de reacción, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y el MeOH se evaporó (40 °C, 210-15 mbar (21-1,5 kPa)) a sequedad.

Rendimiento: 8,3 g (93 %) de material sólido de color gris pálido.

Ejemplo 8

Fingolimod

El recipiente de autoclave se cargó con (3-nitro-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (compuesto (11), 5 g, 14,91 mmol) disuelto en metanol (100 ml) seguido de la adición de paladio/C (10 %) (anhidro) (1,586 g, 1,491 mmol) y solución de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (11,23 ml, 59,6 mmol). El autoclave se lavó dos veces con nitrógeno y se presurizó con hidrógeno hasta 35 bares (3,5 MPa) y se calentó a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó (600 rpm) a esta temperatura durante 2 horas. Después de este tiempo, la temperatura interna de la mezcla de reacción disminuyó a 30 °C y se filtró sobre Celite. El MeOH se evaporó (40 °C, 210-15 mbar (21-1,5 kPa)) a sequedad.

Rendimiento: 4,2 g (86 %) de material sólido de color gris.

Ejemplo 9

Compuesto (14)

El recipiente de autoclave se cargó con (3-nitro-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (2 g, 5,96 mmol) disuelto en tolueno (60 ml) seguido de la adición de paladio/C (5 %) (0,063 g, 0,596 mmol). El autoclave se lavó dos veces con nitrógeno y se presurizó con hidrógeno hasta 35 bar (3,5 MPa) a 30 °C (600 rpm).

Después de 120 minutos de reacción, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y el disolvente se evaporó (50 °C, 90-15 mbar (9,0-1,5 kPa)).

Rendimiento: 1,8 g (90 %) de material sólido de color gris oscuro que contenía la mezcla del producto deseado (14) y fingolimod en una relación mutua de 70/30 (medida mediante HPLC IN).

Ejemplo 10

Purificación de base de fingolimod (proceso del ejemplo 28 del documento EP0627406 B1)

Se disolvieron 0,5 g de fingolimod en 6 ml de acetato de etilo a reflujo. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Como resultado, se formó un sólido rápidamente. El sólido se aisló por filtración sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida) y se secó al aire durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se obtuvieron agregados de color blanquecino de escamas delgadas. El rendimiento fue de 0,45 g.

CDB: fusión aproximadamente a 124-125 °C
DRXP: Consulte la Figura 1.

Condiciones de medición:

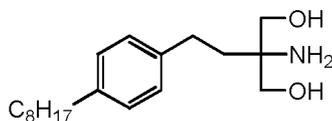
Aparato de DRXP: Bruker-AXS D8 vario, geometría $\theta/2\theta$, modo de reflexión, detector Vantec PSD
Ángulo de inicio (2 θ): 2,0
5 Ángulo final (2 θ): 35,0
Ancho de la etapa de barrido: 0,02
Tiempo de la etapa de barrido: entre 0,2-2,0 segundos
Tipo de radiación: Cu
10 Longitud de onda de la radiación: 1,54060 Å (K(alfa 1)), monocromador primario utilizado

Habiéndose descrito la invención, será evidente fácilmente para los expertos en la materia que pueden realizarse o aprenderse fácilmente otros cambios y modificaciones en la implementación real de los conceptos y realizaciones descritos en el presente documento mediante la puesta en práctica de la invención, sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

15

REIVINDICACIONES

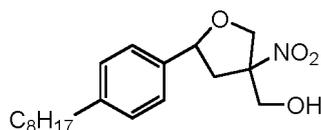
1. Un proceso de preparación de fingolimod de fórmula (1),



5

(1)

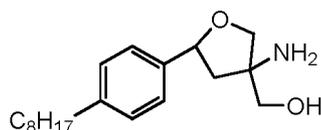
o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende una etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11)



10

(11)

y/o un compuesto de fórmula (14)



15

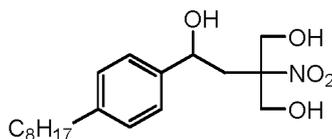
(14)

o una sal de adición de ácido del mismo, en un disolvente con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferentemente un catalizador de paladio y opcionalmente convirtiendo fingolimod de fórmula (1) en una sal de adición de ácido.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es un hidrocarburo alifático o aromático, preferentemente tolueno o un alcohol alifático, preferentemente metanol.

3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que la temperatura de reacción es de 25 a 100 °C.

4. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, que comprende adicionalmente una etapa para la preparación del compuesto de fórmula (11) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8)



(8)

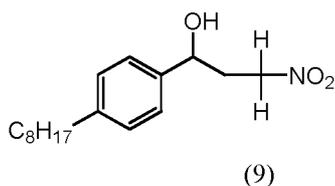
5. en un disolvente no acuoso con un ácido fuerte, más preferentemente ácido p-toluenosulfónico.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto (8) reacciona con el ácido fuerte en un hidrocarburo alifático o aromático y/o en un disolvente de alcohol alifático, preferentemente a reflujo.

7. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 en el que ambas etapas se ejecutan secuencialmente sin aislamiento del compuesto (11) de la mezcla de reacción.

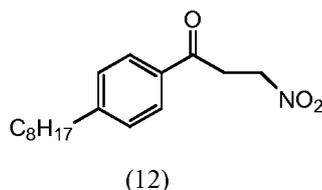
8. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 que comprende adicionalmente una etapa de preparación del compuesto (8) que comprende la reacción del compuesto (9)

40



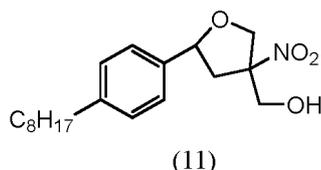
con una solución de formaldehído en una mezcla de agua y metanol.

- 5 8. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 que comprende adicionalmente una etapa de preparación del compuesto (9) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (12)



- 10 con borohidruro de litio.

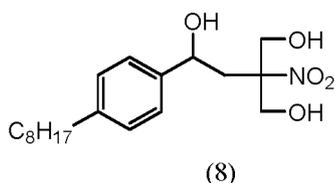
9. El compuesto de fórmula (11)



- 15 y/o un diastereómero del mismo.

10. Un proceso de preparación del compuesto de fórmula (11) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8)

20



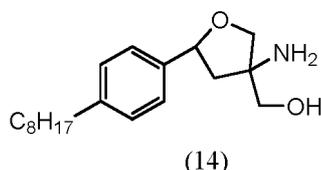
con un ácido fuerte, más preferentemente ácido p-toluenosulfónico.

- 25 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto (8) reacciona con el ácido fuerte en un disolvente no acuoso, normalmente en un hidrocarburo alifático o aromático y/o en un disolvente de alcohol alifático, preferentemente a reflujo.

- 30 12. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 10-11 que comprende también aislar el compuesto (11) de la mezcla de reacción.

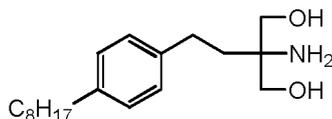
13. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 10-12 que comprende también una etapa de convertir el compuesto (11) en fingolimod de fórmula (1).

- 35 14. El compuesto de fórmula (14)



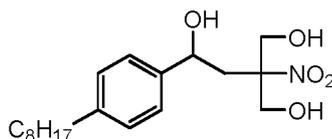
y/o una sal de adición de ácido del mismo.

15. Un proceso de preparación de fingolimod de fórmula (1),



(1)

5 o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende una etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8)



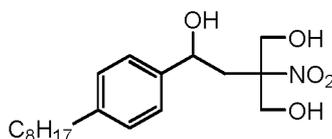
(8)

10 en un disolvente no acuoso con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferentemente un catalizador de paladio, y en presencia de un ácido fuerte, preferentemente ácido p-toluenosulfónico o cloruro de hidrógeno, y opcionalmente convertir el fingolimod de fórmula (1) en una sal de adición de ácido.

15 16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el disolvente es un hidrocarburo alifático o aromático, preferentemente tolueno, o un alcohol alifático, preferentemente metanol.

17. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 15-16, en el que el compuesto intermedio de fórmula (6)

20



(8)

se aísla de la mezcla de reacción.

25 18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende adicionalmente una etapa de conversión del compuesto de fórmula (6) en fingolimod mediante reducción.

19. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 15-16 en el que el compuesto intermedio de fórmula (6) no se aísla de la mezcla de reacción.

30 20. Uso de compuestos de fórmulas (11) y/o (14) para la preparación de fingolimod de fórmula (1), sales de adición de ácido del mismo y/o composiciones farmacéuticas que lo contienen.

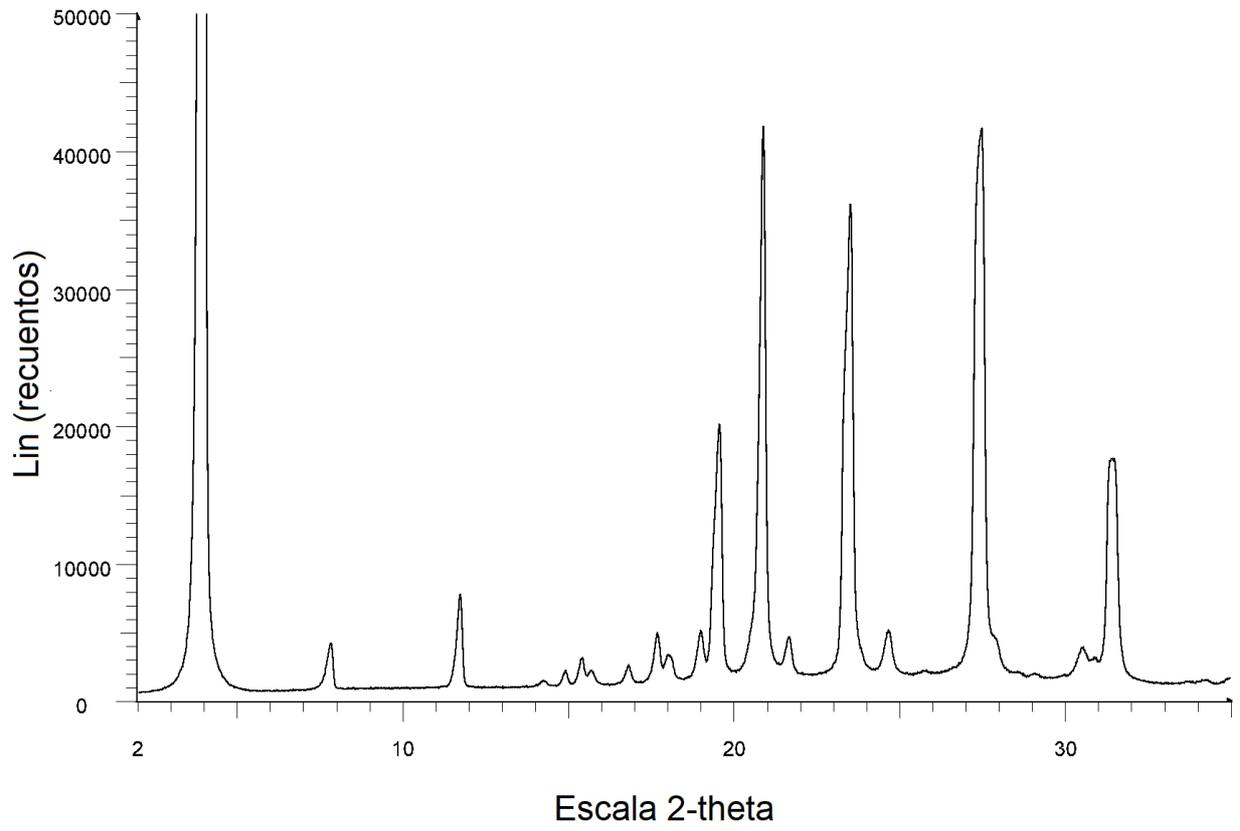


Figura 1