

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 605**

51 Int. Cl.:

**C07C 201/12** (2006.01)  
**C07C 215/28** (2006.01)  
**C07C 231/02** (2006.01)  
**C07C 205/16** (2006.01)  
**C07C 205/40** (2006.01)  
**C07C 205/45** (2006.01)  
**C07D 319/06** (2006.01)  
**C07F 9/54** (2006.01)  
**C07F 9/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2011 PCT/IL2011/000838**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12056458**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2011 E 11835740 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2632889**

54 Título: **Compuesto intermedios y proceso para la preparación de fingolimod**

30 Prioridad:

**28.10.2010 US 407483 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.01.2019**

73 Titular/es:

**MAPI PHARMA LIMITED (100.0%)  
16 Einstein Street Weizmann Science Park, P.O.  
Box 4113  
74140 Ness Ziona, IL**

72 Inventor/es:

**MAROM, EHUD;  
MIZHIRITSKII, MICHAEL y  
RUBNOV, SHAI**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 697 605 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

Compuesto intermedios y proceso para la preparación de fingolimod

## 5 CAMPO DE LA INVENCÓN

[0001] La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de (2-amino-2-[2-(4-octilfenilo)etilo]propano-1,3-diol (Fingolimod) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y productos intermedios formados en tales procesos.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

[0002] El fingolimod, también conocido como 2-amino-2-[2-(4-octilfenilo)etilo]-1,3-propanodiol, se comercializa como su sal de clorhidrato y es un modulador de receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P-R) que actúa como un inmunomodulador al inducir linfopenia a través del secuestro de linfocitos circulantes en tejidos linfoides secundarios, evitando así que los linfocitos se muevan hacia los tejidos trasplantados u otros tejidos afectados. Fingolimod (FTY720) es un tratamiento oral innovador para la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). Los pacientes con EM muestran una variedad de síntomas que surgen de la desmielinización en el sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos. Se cree que la destrucción de la vaina protectora de mielina que rodea a las células nerviosas se debe a los efectos de las células T inflamatorias.

20

[0003] El primer modulador oral de S1P-R que se ha desarrollado, Fingolimod, reduce el número de células T inflamatorias en la circulación y el SNC y, al hacerlo, reduce su potencial para dañar las células nerviosas. Por lo tanto, además de sus efectos antiinflamatorios en la EM, esta nueva terapia puede tener el potencial de reducir la neurodegeneración y promover la reparación endógena del SNC. Actualmente, ningún tratamiento comercializado para la EM puede producir remielinización.

25

[0004] Los documentos JP 11310556, US 5.604.229, US 5.952.316, US 2001/008945, US 2009/082471, WO 00/27798, WO 00/53569, WO 2005/041899, WO 2009/061374, DE 10355169, y CN1528738 dan a conocer derivados de 2-amino-1,3-propanodiol, su actividad farmacológica y procesos para preparar derivados de 2-amino-1,3-propanodiol. El esquema de preparación típico se resume a continuación (Esquema 1A):

30

35

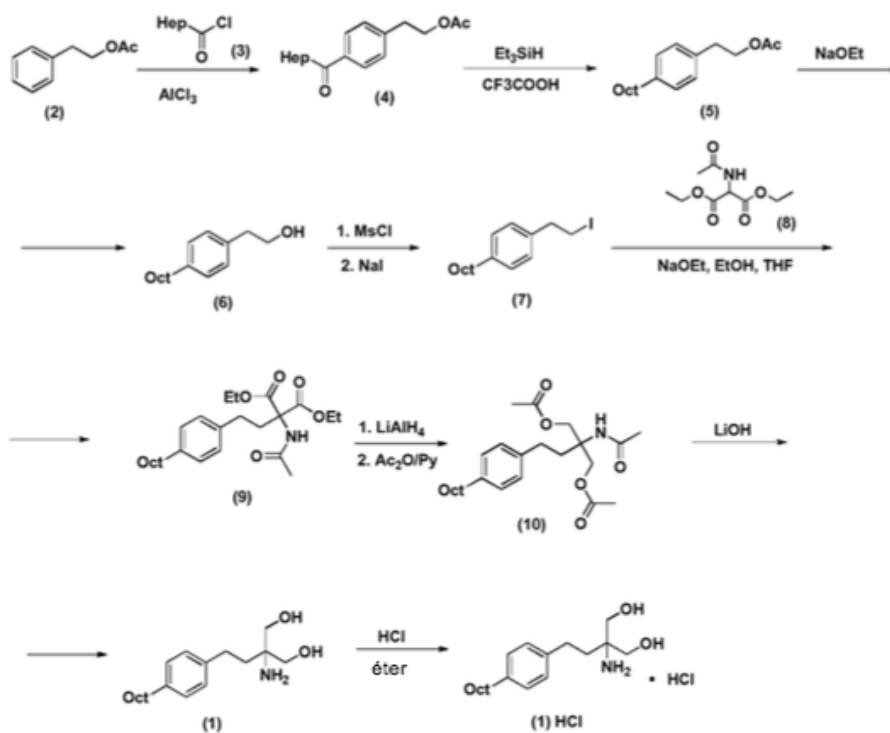
40

45

50

55

60



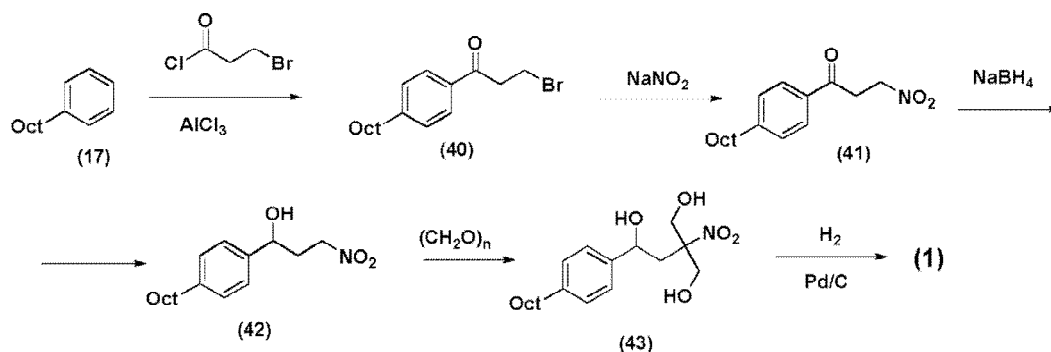
ESQUEMA 1A

[0005] Sin embargo, los procesos descritos en el Esquema 1 tienen desventajas porque contienen muchos pasos complicados y producen compuestos intermedios como sustancias oleosas o diversas mezclas isoméricas. En consecuencia, fue necesario aislar y purificar los productos intermedios mediante métodos convencionales, como la

65

5 cromatografía que dio lugar a un funcionamiento complicado y al uso de grandes cantidades de disolventes orgánicos.

10 **[0006]** El documento CN1765872 describe un proceso para preparar fingolimod de acuerdo con el Esquema 1B:



20 **ESQUEMA 1B**

25 **[0007]** Sin embargo, varias etapas del proceso son dudosas en términos de su implementación en vista de la literatura disponible, principalmente la etapa de preparar 3-nitro-1-p-octilfenilpropano-1-ona como sintetizador clave de este proceso haciendo reaccionar 3-bromo-1-p-octilfenilpropano-1-ona con nitrito de sodio en DMF. De acuerdo con CN1765872, la reacción procede a temperatura ambiente con un rendimiento del 72% de 3-nitro-1-p-octilfenilpropano-1-ona.

30 **[0008]** La reacción de los haluros de alquilo con nitritos metálicos es un método importante para la preparación de nitroalcanos. Como nitrito de metal, se han usado con frecuencia nitrito de plata (reacción de Víctor-Meyer), nitrito de potasio o nitrito de sodio (reacción de Kornblum). Se informa que los productos son una mezcla de nitroalcanos y nitritos de alquilo, que luego se separan por destilación o cromatografía.



40 **[0009]** Los yoduros y bromuros de alquilo primario y secundario, así como los ésteres de sulfonato, dan los correspondientes compuestos nitro en rendimientos solo muy modestos tras el tratamiento con nitrito de sodio en DMF o DMSO, debido principalmente al carácter ambicioso del anión nitrito. De hecho, nunca ha aparecido en la literatura un procedimiento eficiente y escalable de alto rendimiento para preparar nitroalcanos a partir de los haluros de alquilo correspondientes. Por ejemplo, la reacción de 4-(3-bromopropilo)-1,2-dimetoxibenceno con nitrito de sodio en DMF a temperatura ambiente (utilizando las mismas condiciones de reacción indicadas en CN1765872) dio el nitroalcano deseado con un rendimiento del 54% solo al detener la reacción en el punto donde la formación del éster de nitrito fue mínima y no afectó significativamente la nitrosación de 1,2-dimetoxi-4-(3-nitropropilo)benceno en su correspondiente ácido nítrico. Aunque se pudieron recuperar cantidades significativas de material de partida, se encontró que la separación cromatográfica de la mezcla resultante era una necesidad inevitable. Otros problemas prácticos asociados con las enseñanzas de CN1765872 son la formación de 3-nitro-1-(p-octilfenilo)propano-1-ol como un aceite que es difícil de operar en la etapa de producción, rendimiento moderado de formulación (56%) y pasos de hidrogenación (66%) y bajo rendimiento global (~20%).

50 **[0010]** Balasubramaniam et al. (Synlett 2007, N° 18, p. 2841-2846) describen equivalentes sintéticos a base de amida de Weinreb para el agente inmunosupresor FTY720, entre ellos compuestos que se incluyen en la definición de fórmula 27A como se indica en la presente descripción.

55 **[0011]** Kim et al. (Synthesis 2006, N° 5, p. 753-755) describen un método para sintetizar eficientemente FTY720 y, en este contexto, describen un compuesto que se incluye en la definición de fórmula 27A como se indica en la presente divulgación.

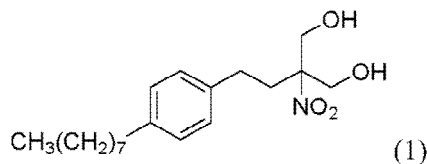
60 **[0012]** El documento US 2.946.824 se refiere a compuestos cuaternarios y describe, entre otros, el cloruro de octilbencilo-trifenilfosfonio.

65 **[0013]** El documento US 4.808.572 se refiere a tioéteres de  $\alpha$ -hidroxi y describe, entre otros, bromuro de 4-octilbencilo-trifenilfosfonio.

**[0014]** Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un proceso para obtener Fingolimod que sea rentable, se base en los reactivos disponibles, sea escalable con facilidad y sea industrialmente factible. En este documento divulgamos este proceso.

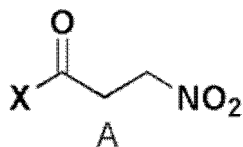
## SUMARIO DE LA INVENCION

**[0015]** La presente invención proporciona varios procesos para preparar Fingolimod de fórmula (1), y ciertos intermedios novedosos formados en dichos procesos.

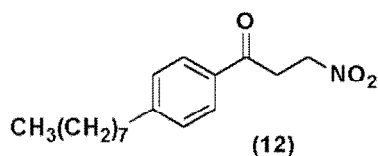


15 **[0016]** En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar Fingolimod o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se designa en el presente documento "Proceso 1" y se ilustra en el Esquema 2 a continuación. El proceso comprende los pasos de:

20 a) reacción de octilbenceno con un derivado de ácido 3-nitropropanoico de fórmula A:

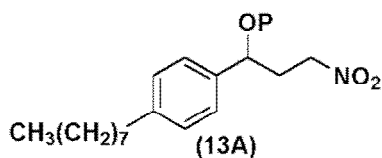


30 en donde X es un halógeno, preferiblemente Cl, o un anhídrido, para obtener 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona de fórmula (12)



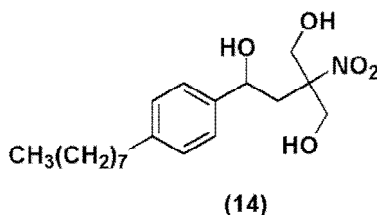
40 b) reducir 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12) con un agente reductor para obtener 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol;

45 c) proteger el grupo hidroxilo del 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol para obtener el compuesto (13A):



55 en donde P es un grupo protector de hidroxilo;

60 d) bis-hidroximetilación del compuesto (13A) con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de catalizador, y eliminación del grupo protector de hidroxilo para obtener el compuesto (14):



e) compuesto reductor (14) a Fingolimod (1); y

f) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

[0017] En algunas realizaciones, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts (por ejemplo,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$  o  $\text{BF}_3$ ). En otras realizaciones, la etapa (a) se realiza en presencia de una sal metálica de un ácido orgánico (por ejemplo, un triflato metálico, preferiblemente triflato de hafnio o triflato de cerio). En otras realizaciones, la etapa (a) se realiza en presencia de un ácido prótico (por ejemplo,  $\text{HF}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  y una resina de intercambio iónico, preferiblemente Nafion o zeolita). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

20

[0018] En algunas realizaciones, el agente reductor en la etapa (b) es  $\text{NaBH}_4$ . Otros agentes reductores que pueden usarse para esta etapa incluyen otros reactivos reductores de hidruros complejos tales como borohidruros de litio, calcio o zinc o hidruro de litio y aluminio y similares. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

25

[0019] El grupo protector de hidroxilo P puede ser cualquier grupo protector de hidroxilo conocido en la técnica. Un grupo protector de hidroxilo actualmente preferido es acetilo ( $\text{COCH}_3$ ).

30

[0020] En algunas realizaciones, la etapa (c), es decir, la protección del 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol se lleva a cabo mediante acilación con cloruro de acetilo o anhídrido acético en presencia de una base. Ventajosamente, la reducción de 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12) a 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol y su protección (por ejemplo, acilación) a El compuesto (13A) se puede llevar a cabo en una etapa, sin aislamiento del intermedio que tiene un hidroxilo libre.

35

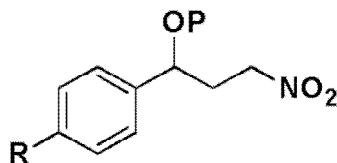
[0021] En algunas realizaciones, la bis-hidroximetilación del compuesto (13A) (etapa d) se lleva a cabo utilizando un derivado formaldehído de fórmula  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$  que puede ser, por ejemplo, formaldehído, paraformaldehído o trioxano. En algunas realizaciones, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base. En otras realizaciones, la bis-hidroximetilación del compuesto (13A) y la desprotección del compuesto (14) se lleva a cabo en una etapa. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

40

[0022] En algunas realizaciones, la etapa de reducción (e) comprende hidrogenar el compuesto (14) a Fingolimod (1) en presencia de catalizador. En realizaciones particulares, la etapa de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de Pd/C como catalizador.

45

[0023] Ciertos intermedios formados durante este proceso son nuevos y representan aspectos adicionales de la presente invención. Por lo tanto, en una realización, la presente invención se refiere además a un derivado protegido de fórmula (13A) como se describe en el presente documento o, más generalmente, a un compuesto representado por la siguiente estructura:



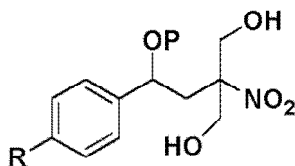
60

en donde P es un grupo protector de hidroxilo y R es octilo. En una realización, P es acetilo ( $\text{COCH}_3$ ).

[0024] En otra realización, la presente invención se refiere a un intermedio de fórmula (14) o, más generalmente, a un compuesto representado por la siguiente estructura:

65

5



10

en donde P es un grupo protector de hidroxilo y R es octilo. En una realización, P es acetilo (COCH<sub>3</sub>). Los compuestos son productos intermedios utilizados para preparar Fingolimod de acuerdo con el proceso de la presente invención.

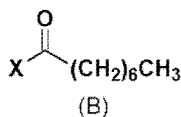
15

**[0025]** Alternativamente, en otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar Fingolimod o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se designa en el presente documento "Proceso 2" y se ilustra en el Esquema 3 a continuación. El proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con realizaciones alternativas, designadas aquí como "Proceso 2A" y "Proceso 2B". El proceso 2A comprende los pasos de:

20

a) reacción de 3-nitropropilbenceno con un derivado de ácido octanoico de fórmula B:

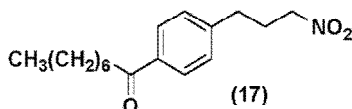
25



30

en donde X es un halógeno, preferiblemente Cl, o un anhídrido para generar 1-(4-(3-nitropropilo)fenilo)nonano-1-ona de fórmula (17);

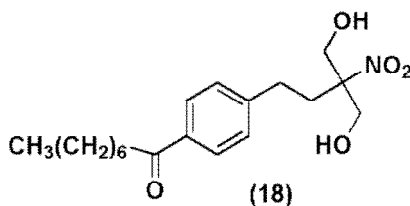
35



40

b) bis-hidroximetilación del compuesto (17) con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de un catalizador para generar un compuesto de fórmula (18):

45



50

c) reducir el compuesto (18) a Fingolimod (1); y

55

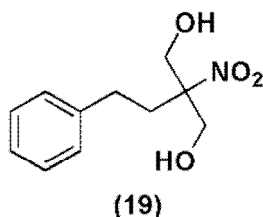
d) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0026]** El proceso 2B, que también se ilustra en el Esquema 3 a continuación, comprende los pasos de:

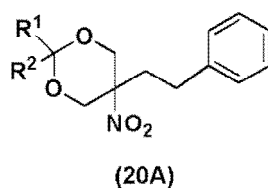
60

a) bis-hidroximetilación de 3-nitropropilbenceno con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de un catalizador para generar un compuesto de fórmula (19):

65

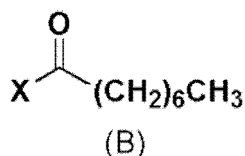


b) convertir el compuesto (19) en un acetal o cetal representado por la estructura de fórmula (20A):

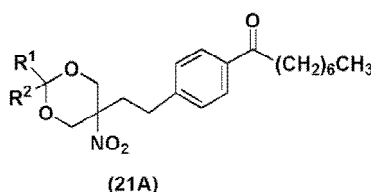


en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H, un alquilo o un arilo;

c) Reacción del compuesto (20A) con un derivado de ácido octanoico de fórmula B



35 en donde X es un halógeno, preferiblemente Cl, o un anhídrido para generar un compuesto de fórmula (21A):



d) compuesto reductor (21A) seguido de la eliminación del grupo acetal o cetal para obtener Fingolimod (1); y

e) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

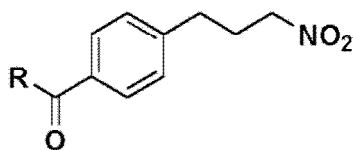
50 **[0027]** Las etapas de reacción del compuesto (16) (3-nitropropilbenceno) o (20A) con un derivado de ácido octanoico se pueden llevar a cabo en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, una sal metálica de un ácido orgánico, o un ácido prótico. ácido, usando las mismas condiciones o similares a las descritas anteriormente para el Proceso 1.

55 **[0028]** Además, la bis-hidroximetilación del compuesto (17) o el compuesto (19) se puede llevar a cabo con un derivado formaldehído de fórmula (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O, por ejemplo, formaldehído, paraformaldehído o trioxano, preferiblemente en presencia de un base, utilizando las mismas condiciones o similares a las descritas anteriormente para el Proceso 1.

60 **[0029]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en los compuestos (20A) o (21A) son cada uno CH<sub>3</sub>.

**[0030]** Ciertos intermedios formados durante este proceso son nuevos y representan aspectos adicionales de la presente invención. Por lo tanto, en una realización, la presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (17), es decir, un compuesto representado por la siguiente estructura:

5

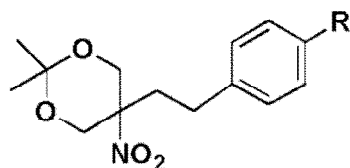


10

en donde R es heptilo en donde el compuesto es un intermedio usado para preparar Fingolimod de acuerdo con el proceso de la presente invención.

**[0031]** En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (20A) o (21A) o, más específicamente, a un compuesto representado por la siguiente estructura:

15



20

25

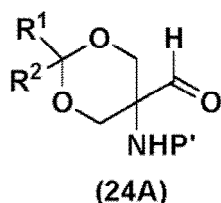
en donde R se selecciona de H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O)- y CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>- en donde el compuesto es un intermedio usado para preparar Fingolimod de acuerdo con el proceso de la presente invención.

30

**[0032]** Como alternativa, en otra realización, Fingolimod puede prepararse mediante un método aún diferente, basado en las reacciones de Wittig o Horner-Wadsworth-Emmons utilizando tris(hidroximetilo)aminometano (TRIS) barato y disponible como material de partida. Este proceso, designado aquí como "Proceso 3" e ilustrado en el Esquema 4 a continuación, comprende los siguientes pasos:

a) haciendo reaccionar un aldehído de fórmula (24A)

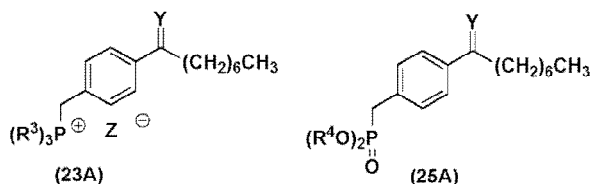
35



40

con un reactivo de Wittig de fórmula (23A) o un fosfonato de fórmula (25A);

45



50

55 en donde

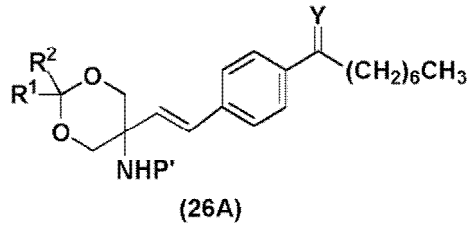
Y es O o H<sub>2</sub> (es decir, C = Y juntos representan un grupo metileno (CH<sub>2</sub>));  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H, un alquilo o un arilo;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente alquilo o arilo;  
 P' es un grupo protector de nitrógeno; y  
 Z es un contraión, preferiblemente un halógeno;

60

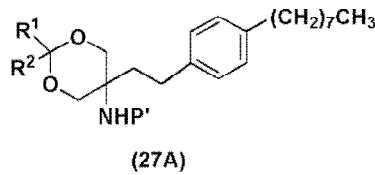
en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (26A):

65





10 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y y P' son como se describió anteriormente,  
b) compuesto reductor (26A) para generar compuesto (27A):

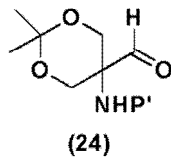


20 seguido de la eliminación del grupo protector de nitrógeno acetal o cetal para obtener Fingolimod (1); y  
c) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

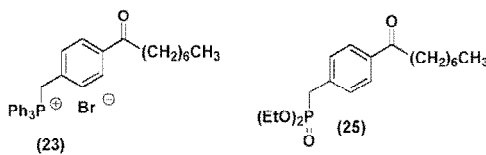
25 **[0033]** En algunas realizaciones, la etapa de reducción (b) se lleva a cabo hidrogenando el compuesto (26A) en presencia de un catalizador, por ejemplo, Pd/C. Además, el grupo protector de nitrógeno P' puede ser cualquier grupo protector conocido en la técnica, por ejemplo Boc.

30 **[0034]** En una realización, el Proceso 3 comprende los siguientes pasos, como se resume en el Esquema 4A a continuación:

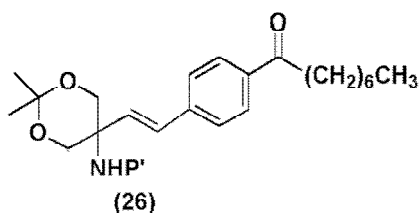
35 a) haciendo reaccionar un aldehído de fórmula (24)



45 con un reactivo de Wittig de fórmula (23) o un fosfonato de fórmula (25)

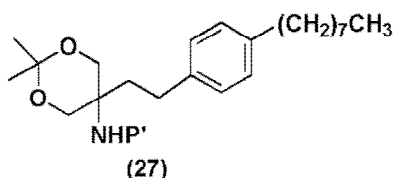


55 en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (26)



10 en donde P' es como se define anteriormente;

b) reduciendo el compuesto (26) para generar el compuesto (27):



20 seguido de la eliminación del cetil y del grupo protector de nitrógeno para obtener Fingolimod (1); y

c) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0035]** Si se desea, el Fingolimod preparado por cualquiera de los Procesos 1, 2 o 3 puede convertirse adicionalmente en su sal farmacéuticamente aceptable, tal como la sal de clorhidrato, de una manera conocida por los expertos en la técnica.

30 **[0036]** Otras realizaciones y el alcance completo de la aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada que se proporciona a continuación. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan solo a modo de ilustración.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 **[0037]** Los solicitantes han encontrado varios procesos nuevos, mediante los cuales el Fingolimod puede prepararse a escala de fabricación a partir de materiales de partida disponibles comercialmente. Estos procesos se designan aquí como "Proceso 1", "Proceso 2" y "Proceso 3".

#### 40 **Definiciones químicas:**

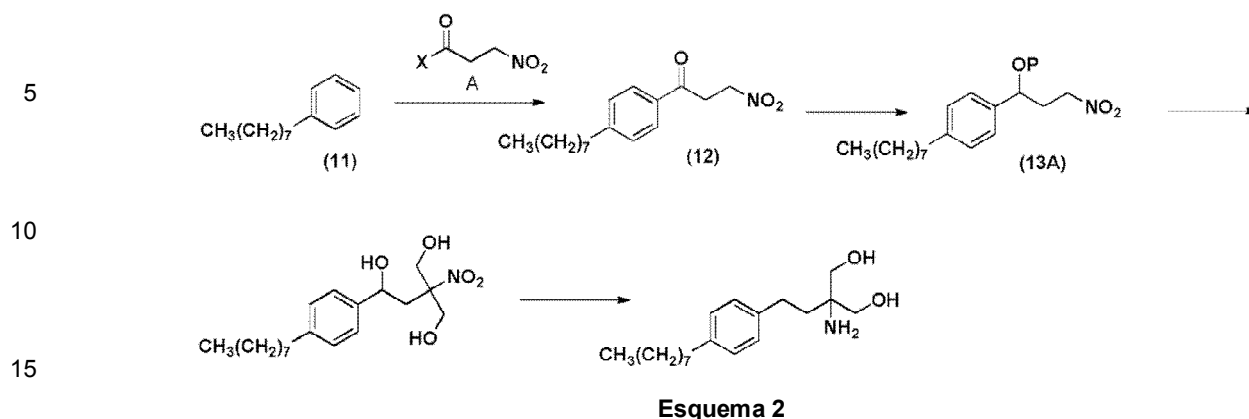
45 **[0038]** Un grupo "alquilo" se refiere a cualquier hidrocarburo alifático saturado, incluyendo cadena lineal y cadena ramificada. El grupo alquilo puede tener 1-12 carbonos designados aquí como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, o 1-6 carbonos designados aquí como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o 1-4 carbonos designados aquí como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, carbonilo de alcoxi, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo. Un grupo "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono del anillo. El anillo de arilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. Ejemplos no limitantes de grupos arilo son fenilo, naftilo que incluye 1-naftilo y 2-naftilo, y similares.

#### 50 **Proceso 1:**

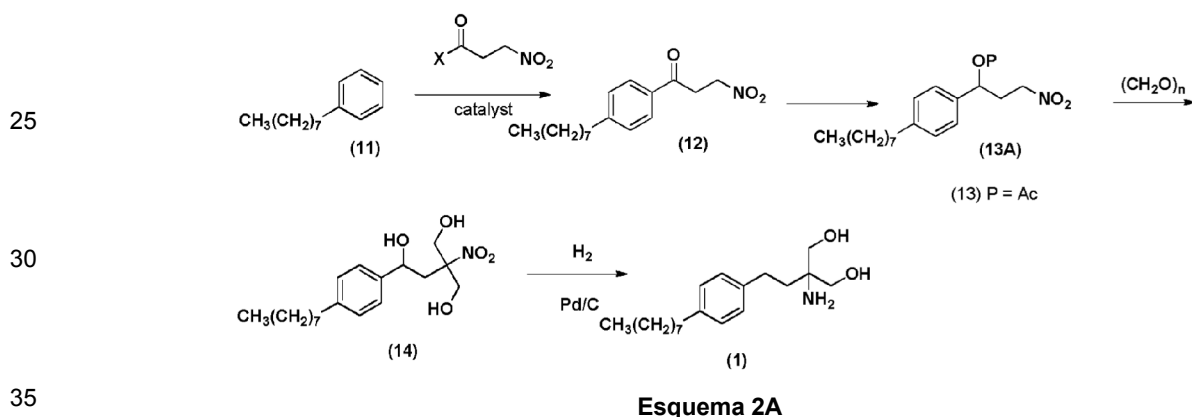
55 **[0039]** En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar Fingolimod o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, designado en este documento como "Proceso 1", como se ilustra en el Esquema 2:

60

65



Una realización no limitativa del Proceso 1 se ilustra en el Esquema 2A:



[0040] De acuerdo con esta realización no limitativa del Proceso 1, Fingolimod puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (11) mediante varios pasos, como se ilustra en el Esquema 2 o 2A, y en la sección experimental.

El proceso comprende los siguientes pasos:

a) reacción de octilbenceno con un derivado de ácido 3-nitropropanoico de fórmula A en donde X es un halógeno, preferiblemente Cl, o un anhídrido, para obtener 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona de fórmula (12);

b) reducción de 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12) a 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol con un agente reductor;

c) proteger el grupo hidroxilo del 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol para obtener el compuesto (13A) en donde P es un grupo protector de hidroxilo;

d) bis-hidroximetilación del compuesto (13A) con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de catalizador, y eliminación del grupo protector de hidroxilo para obtener el compuesto (14);

e) compuesto reductor (14) a Fingolimod (1); y

f) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0041] El octilbenceno (11), que se usa aquí como materia prima es un reactivo disponible comercialmente, o puede producirse mediante métodos bien conocidos descritos en Org. Lett., 2009, vol. 11, N° 2, p.277 o WO 2009/133045, los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia.

[0042] La etapa (a) de este proceso comprende convertir octilbenceno en un intermediario de Fingolimod 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12), haciendo reaccionar el octilbenceno con un derivado de ácido 3-nitropropanoico. (por ejemplo, anhídrido (X=-OC(=O)R en donde R es alquilo, arilo, etc.) o halo en donde halo se selecciona de F, Cl,

Br o I) en presencia de un catalizador. Debe mencionarse que la conversión directa del compuesto (11) en (12) con un derivado de ácido 3-nitropropanoico es ventajosa sobre los métodos de la técnica anterior que involucran el acoplamiento de octilbenceno con un derivado de ácido halo propiónico para generar un intermedio de halo seguido de reacción con un nitrito de metal, cuyos métodos tienen varios inconvenientes como se describe anteriormente. El proceso descrito aquí se lleva a cabo en un solo paso, es económicamente más atractivo porque utiliza materiales disponibles comercialmente y solo un solvente (que puede reciclarse), y evita el uso de materiales peligrosos como los nitritos.

**[0043]** La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, tal como  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$  y similares; sales metálicas de ácidos orgánicos, tales como triflatos metálicos (triflato de hafnio, triflato de cerio y similares) o de ácidos próticos (por ejemplo,  $\text{HF}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ), resinas de intercambio iónico, tales como nation, zeolita y similares. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

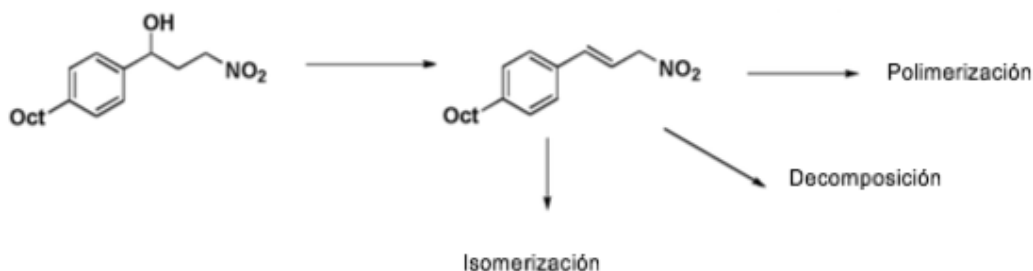
**[0044]** La reacción de acilación se lleva a cabo en cualquier disolvente adecuado para la reacción de Friedel-Crafts, como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, dioxano, nitroalcanos o sus mezclas. La reacción se puede realizar en presencia de aditivos, tales como  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{AgBF}_6$ , preferiblemente,  $\text{LiClO}_4$ .

**[0045]** La reacción puede acelerarse adicionalmente utilizando líquidos iónicos como disolvente y bajo irradiación de microondas. La reacción se puede llevar a cabo a cualquier temperatura entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ , por ejemplo a temperatura ambiente o a temperatura de reflujo, que variará dependiendo del disolvente que se utilice.

**[0046]** El Compuesto (12) es lo suficientemente puro para el uso en la siguiente etapa, pero si es necesario, puede purificarse adicionalmente mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, por destilación o por cromatografía en columna.

**[0047]** En la siguiente etapa del proceso, se prepara un intermedio de Fingolimod (13A) mediante la reducción del compuesto (12) con un agente reductor, seguido de la protección del grupo hidroxilo (por ejemplo, mediante acilación). El agente reductor puede ser, por ejemplo, borano y sus complejos con sulfuro de dimetilo, piridina, trietilamina y similares; litio y borohidruro de sodio en presencia de un ácido de Lewis, como el complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro, cloruros de aluminio, titanio o cobalto y similares, o en presencia de trimetilclorosilano u oxicluro de fósforo; o un hidruro de aluminio tal como  $\text{AlH}_3$  y su complejo con aminas,  $\text{LiAlH}_4$ , hidruro de sodio bis (2-metoxietoxi) aluminio (Red-Al) o hidruro de diisobutilaluminio. Preferiblemente, el agente reductor es borohidruro de sodio.

**[0048]** El compuesto intermedio 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol, formado por la etapa de reducción mencionada anteriormente, puede sufrir deshidratación (bajo calentamiento o asistencia del catalizador ácido) para formar el 3-((nitroprop)-1-enilo)-4-octilbenceno indeseable, que puede estar sujeto a isomerización, descomposición o polimerización, todas las reacciones no deseadas (las reacciones análogas se describen en Noboru Ono, El grupo nitro en síntesis orgánica. Wiley-VCH, 2001, p. 38).



en donde Oct = octilo.

**[0049]** Debido a esto, el manejo de este compuesto exige precauciones especiales y el compuesto no puede almacenarse durante mucho tiempo en condiciones ambientales, como a veces se requiere durante los procesos de fabricación. Además, el 3-nitro-1-(p-octilfenilo)propano-1-ol es difícil de purificar (solo por cromatografía), ya que no se puede destilar o cristalizar fácilmente.

**[0050]** Para superar tales problemas y aumentar la estabilidad del intermedio, el grupo hidroxilo de este intermedio 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol puede protegerse por un grupo protector para generar el compuesto (13A). Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, triorganosililo, tal como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tripropilsililo, triisopropilsililo, trifenilsililo, y similares, metoximetilo, benciloximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsililo) etoximetilo, tetrahidropirano, t-butilo, 4-

metoxibencilo y grupos análogos. Un grupo protector de hidroxilo preferido es acilo, más preferiblemente acetilo ( $\text{COCH}_3$ ), que puede unirse al hidroxilo del 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol mediante una reacción con anhídrido de acilo, tal como anhídrido de acetilo, o haluro de acetilo, tal como cloruro de acetilo, en presencia de una base. Los ejemplos de las bases incluyen, pero no se limitan a, bases orgánicas tales como piridina, trietilamina, alcóxido de sodio o alcóxido de potasio y similares o bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio o potasio y similares. La protección del grupo hidroxilo proporciona un intermedio estable, para la cristalización y transferido sin descomposición. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5  
10 **[0051]** Otros grupos protectores de hidroxilo adecuados y reactivos de grupo protector de hidroxilo se describen en Greene. Grupos de protección en síntesis orgánica, 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

15 **[0052]** A continuación, se prepara un intermedio Fingolimod de fórmula (14) haciendo reaccionar fenilo-3-nitro-propano-1-ol 1-sustituido (13) o más generalmente (13A) con reactivo de hidroximetilación  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ , tales como formaldehído en un disolvente orgánico o en agua (formalina), paraformaldehído o trioxano. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , más preferiblemente a aproximadamente  $20-25^\circ\text{C}$ . La reacción se lleva a cabo en cualquier disolvente adecuado, que puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo. que consiste en alcoholes de C1 a C5, ésteres de C2 a C7, éteres de C4 a C7, amidas de ácido carboxílico de C1 a C5, agua o mezclas adecuadas de estos disolventes. Los disolventes preferidos son alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, agua o sus mezclas. Los ejemplos de las bases incluyen, pero sin limitación, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y alcóxidos de metales alcalinos, tales como bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares; aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina DBU, DBN, tetrametilguanidina (TMG),  $\text{P}(\text{RNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  (PAP), y similares; KF, n-Bu<sub>4</sub>NF,  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-KF}$ , resinas básicas tales como amberlyst A-21, amberlita IRA-420.

20  
25  
30 **[0053]** La base puede ser una base sólida, tal como Amberlyst. El uso de una base sólida puede aumentar los rendimientos de la reacción, y hace que el procesamiento y el reciclaje de la base sean más adecuados desde el punto de vista tecnológico y económico.

35 **[0054]** La reacción se puede llevar a cabo en agua usando las bases mencionadas anteriormente y los catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, NaOH y cloruro de cetiltrimetilamonio (CTACl). Una vez completada la reacción, el grupo protector puede eliminarse mediante los métodos descritos en Greene. Grupos de protección en síntesis orgánica, 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991, cuyos contenidos se incorporan como referencia. El grupo protector de acetilo preferido puede eliminarse en condiciones básicas a una temperatura entre aproximadamente  $30^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $70^\circ\text{C}$ , más preferiblemente a aproximadamente  $40-50^\circ\text{C}$ .

40 **[0055]** La preparación del compuesto (14) se puede llevar a cabo en una etapa, realizando la reacción de fenilo-3-nitro-propano-1-ol (13) 1-sustituido con formaldehído a aproximadamente  $20-25^\circ\text{C}$  y luego desprotegiendo el grupo hidroxilo a aproximadamente  $40-50^\circ\text{C}$ , usando el mismo disolvente y base sin separación y purificación del compuesto intermedio.

45 **[0056]** Finalmente, Fingolimod se prepara por reducción del compuesto (14) con un agente reductor, preferiblemente en un disolvente orgánico y/o agua. Los ejemplos del agente reductor que se utilizará para la reducción del compuesto (14) incluyen hidruros metálicos, como hidruro de litio y aluminio, hidrógeno ( $\text{H}_2$ ) en presencia de un metal de transición como reactivos a base de paladio, rodio o rutenio, por ejemplo, Pd/C, óxido de platino y similares; Níquel Raney; y metales tales como hierro, zinc o estaño en medios ácidos o básicos. La reducción del compuesto (14) al compuesto (1) comprende dos partes: reducción del grupo hidroxilo y reducción del grupo nitro. La reducción de ambos grupos se puede llevar a cabo en una etapa utilizando el mismo agente reductor (por ejemplo, mediante hidrogenación usando  $\text{H}_2$  en presencia de un catalizador). Alternativamente, cada etapa de reducción puede llevarse a cabo por separado en cualquier orden, utilizando los mismos o diferentes agentes reductores, con o sin aislamiento de intermedios de reacción.

50  
55 **[0057]** Los ejemplos de los disolventes a usar para la reducción del compuesto (14) incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, alcohol terc-butílico, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetona, acetato de etilo, acetato acético, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida y dimetilsulfóxido y sus mezclas.

60 **[0058]** La reducción del compuesto (14) generalmente transcurre a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $70^\circ\text{C}$ , pero se puede seleccionar a demanda una temperatura inferior o superior a este intervalo de temperatura. La hidrogenación se puede llevar a cabo entre aproximadamente  $1$  y  $30^\circ\text{C}$  aproximadamente a una atmósfera de presión de hidrógeno.

65 **[0059]** El Fingolimod así preparado puede transformarse en sus sales farmacéuticas (por ejemplo, la sal de clorhidrato) por métodos descritos en la literatura, por ejemplo, el documento EP 0989113, US 6.284.915; y WO 99/01419.

**Proceso 2:**

**[0060]** Alternativamente, Fingolimod puede prepararse a partir de (3-nitropropilo)benzoceno por acilación con cloruro de octanoilo, hidroximetilación y reducción ("Proceso 2A": 16 → 17 → 18 → 1 en el Esquema 3) o hidroximetilación, protección, acilación y reducción (Proceso 2B: 16 → 19 → 20A → 21A → 1 en el Esquema 3). Estos procesos alternativos comprenden los siguientes pasos:

**Proceso 2A:****[0061]**

a) reaccionar 3-nitropropilbenzoceno con un derivado de ácido octanoico de fórmula B en donde X es un halógeno (por ejemplo, Cl, F, Br o I), preferiblemente Cl, o un anhídrido para generar 1-(4-(3-nitropropilo)fenilo)nonano-1-ona de fórmula (17);

b) bis-hidroximetilación del compuesto (17) con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de un catalizador para generar un compuesto de fórmula (18);

c) reducir el compuesto (18) a Fingolimod (1); y

d) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**Proceso 2B:****[0062]**

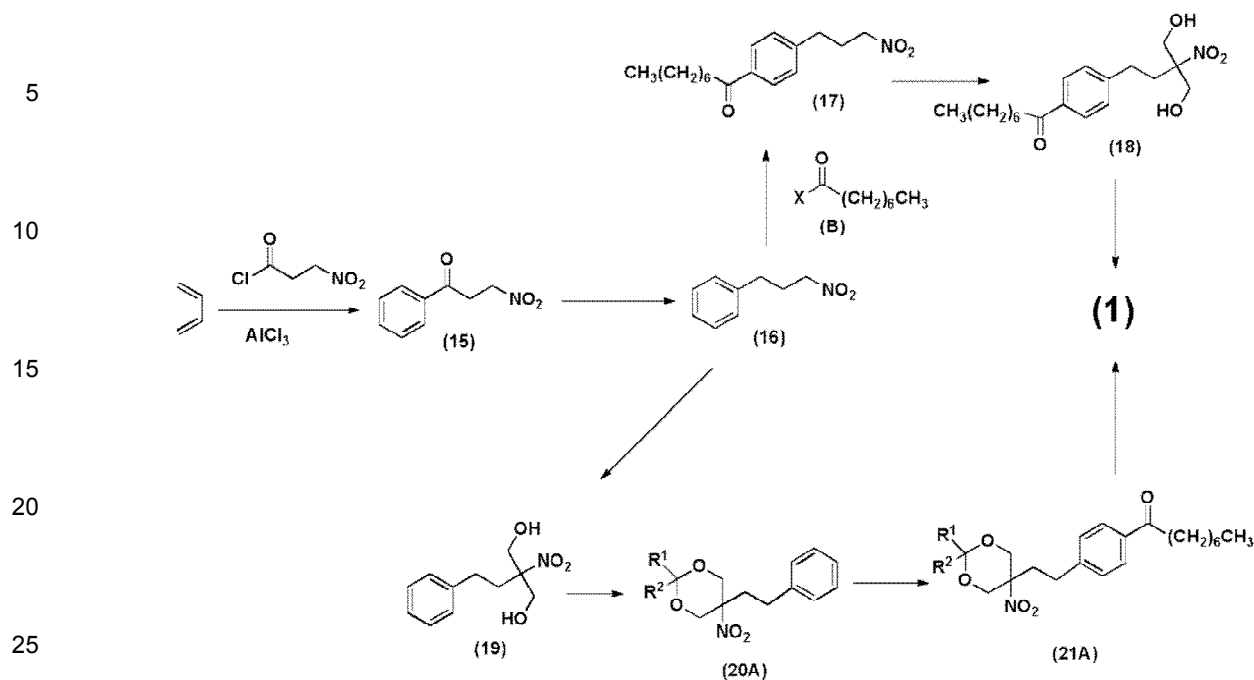
a) bis-hidroximetilación de 3-nitropropilbenzoceno con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de catalizador para generar un compuesto de fórmula (19);

b) convertir el compuesto (19) en un acetal o cetal representado por la estructura de fórmula (20A) en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H, un alquilo o un arilo;

c) hacer reaccionar el compuesto (20A) con un derivado de ácido octanoico de fórmula B en donde X es un halógeno, por ejemplo, Cl, F, Br o I, preferiblemente Cl, o un anhídrido para generar un compuesto de fórmula (21A);

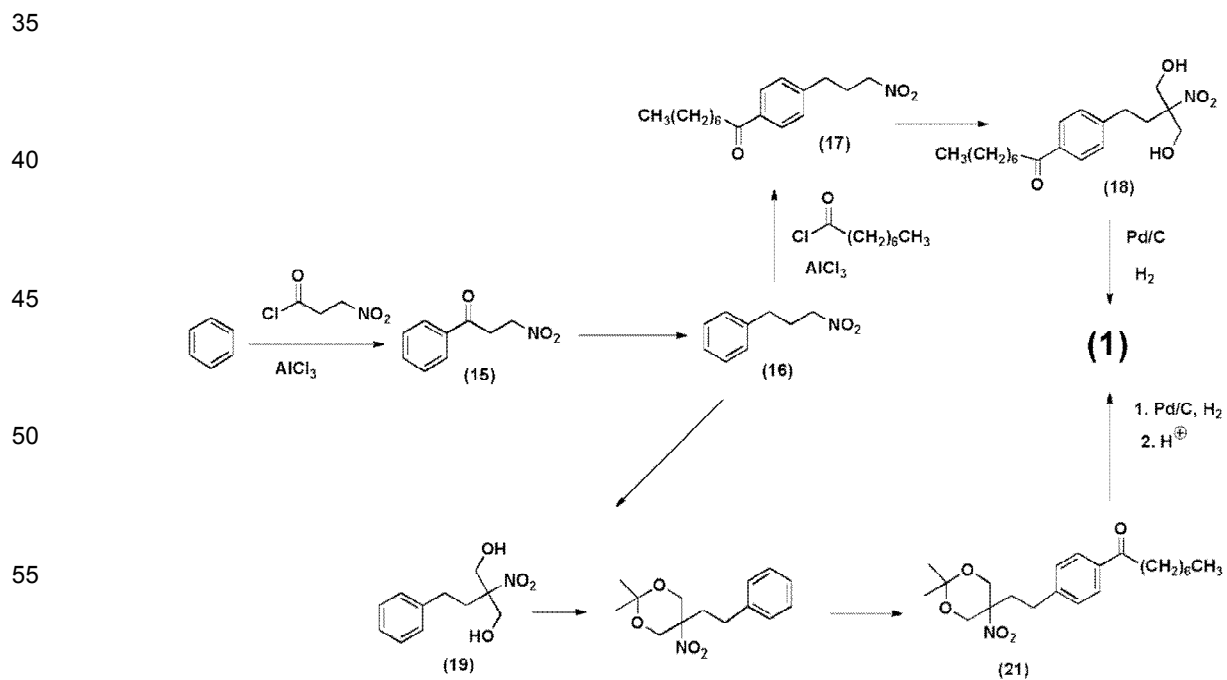
d) reducir el compuesto (21A) seguido de la eliminación del grupo acetal o cetal para obtener Fingolimod (1); y

e) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Esquema 3

[0063] Las etapas del proceso (acilación, hidroximetilación, reducción) se pueden llevar a cabo en condiciones similares a las descritas para las reacciones presentadas para el Proceso 1 (Esquema 2). Una realización particular y no limitativa del Proceso 2 se ilustra en el Esquema 3A:



Esquema 3A

**Proceso 3**

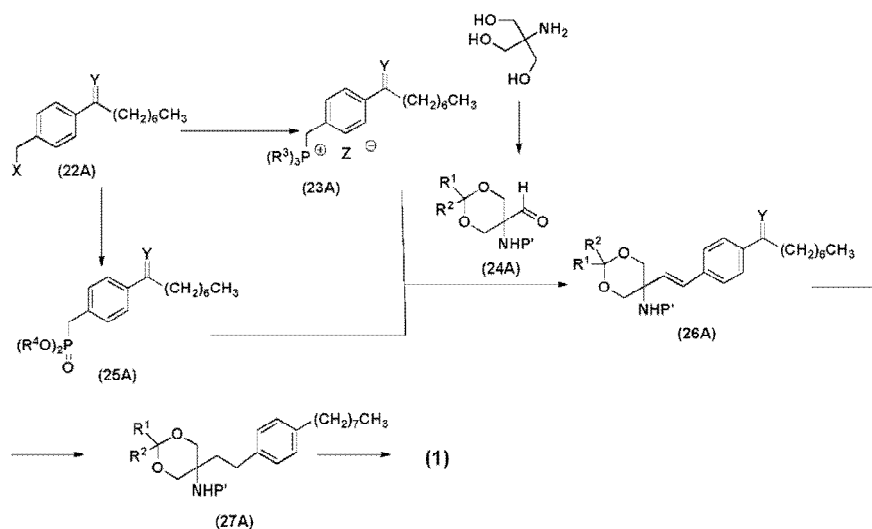
[0064] Como alternativa, Fingolimod puede prepararse a partir de tris(hidroximetilo)aminometano (TRIS), un material de partida barato y comercialmente disponible que usa las reacciones de Wittig o Horner-Wadsworth-Emmons, como

se ilustra en el Esquema 4. El proceso comprende lo siguiente pasos:

a) hacer reaccionar un aldehído de fórmula (24A) con un reactivo de Wittig de fórmula (23A) o un fosfonato de fórmula (25A), en donde Y es O o H<sub>2</sub> (es decir, C = Y representa un grupo CH<sub>2</sub> (metileno)); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H, un alquilo o un arilo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente alquilo o arilo; P' es un grupo protector de nitrógeno; y Z es un contraión, preferiblemente un halógeno; en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (26A),

b) reducir el compuesto (26A) para obtener un compuesto de fórmula (27A) seguido de la eliminación del acetal y el grupo protector de nitrógeno para obtener Fingolimod (1); y

c) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Esquema 4

**[0065]** En el Esquema 4, Z es un contraión, que es preferiblemente un halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). Otros contraiones adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfonatos, trifluoroacetatos [Bull. Korean Chem. Soc. 2001, vol. 22, N° 4 351] y similares.

**[0066]** En una realización, Y es O. En otra realización, Y es H<sub>2</sub>, es decir, Y junto con el carbono al que está unido, forma un grupo metileno (CH<sub>2</sub>). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

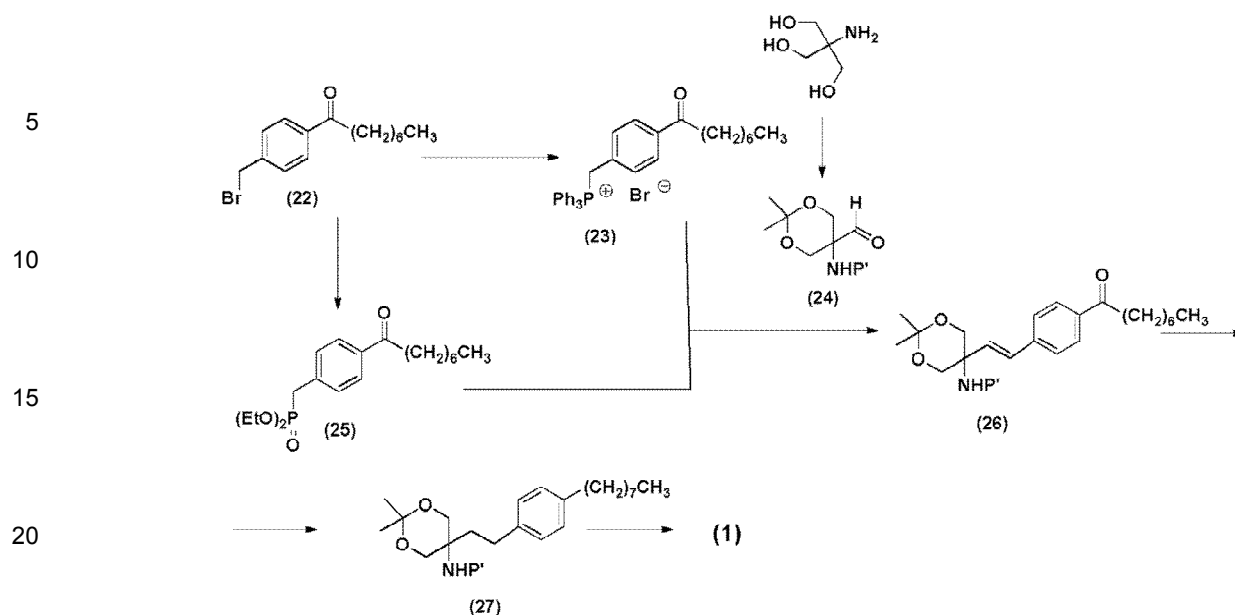
**[0067]** Una realización particular y no limitativa del Proceso 3 se ilustra en el Esquema 4A. El proceso comprende los siguientes pasos:

a) hacer reaccionar un aldehído de fórmula (24) con un reactivo de Wittig de fórmula (23) o un fosfonato de fórmula (25), en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (26);

b) reducir compuesto (26) para generar el compuesto (27) seguido de la eliminación del acetal y el grupo protector de nitrógeno para obtener Fingolimod (1); y

c) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.





Esquema 4A

25 **[0068]** El grupo protector P' puede ser cualquier grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, carbamatos, amidas, derivados de N-bencilo y derivados de imina. Ejemplos no limitantes de grupos protectores de nitrógeno son acetilo (COCH<sub>3</sub>), benzoilo, bencilo, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), terc-butilacetilo y trietilenilmetilo (trilito), fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), p-nitrobenzenosulfoetoxicarbonilo propargiloxycarbonilo, picolinilo, prenilo, o-nitrobenziloxi metilo, 4-metoxifenoximetilo, guaiacolmetilo, siloximetilo, tales como trisopropilsiloximetilo, 2-cianoetioximetilo, 2-quinolinilmetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, 2-[4-nitrofenilo]etilsulfonato y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados y reactivos de grupo protector de nitrógeno se describen en Greene. Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

35 **[0069]** El tris(hidroximetilo)aminometano (TRIS) se puede convertir en el compuesto (24A) por métodos conocidos, por ejemplo, Tetrahedron, 2001, 57, pág. 6531. La preparación de dos precursores que contienen fósforo (23A) y (25A) se puede lograr mediante los métodos descritos para sus compuestos análogos (Organophosphorus Reagents: A Practical Approach In Chemistry, PJ Murphy, Oxford University Press, EE.UU., 2004, 288 pp; Organophosphorus reagents in organic synthesis, ed. JIG Cadogan, Academic Press, Londres; Nueva York: 1979, 608 pp.), utilizando el derivado bromo (22) como material de partida (US 5.604.229) o, más generalmente, un compuesto de fórmula (22A), en donde X es un grupo saliente, tal como un halógeno o sulfonato. En una realización particular, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo, y el compuesto de fórmula (24A) está representado por la estructura del compuesto (24). Además, las realizaciones particulares del compuesto (23A) y (25A) están representadas por las estructuras (23) o (25), respectivamente (Esquema 4A).

45 **[0070]** A continuación, se prepara un Fingolimod intermedio de fórmula (26A) mediante una reacción de un reactivo de Wittig (23A) o fosfonato (25A) con aldehído (24A) en presencia de una base en un disolvente apropiado. En una realización particular, un intermedio de Fingolimod de fórmula (26) se prepara mediante una reacción de un reactivo de Wittig (23) o fosfonato (25) con aldehído (24) (Esquema 4A). Los ejemplos de disolventes para esta reacción incluyen, pero no se limitan a éteres (dietilo, diiso-propilo, éter metílico de terc-butilo, tetrahidrofurano, dioxano), acetonitrilo, tolueno, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona. De estos, actualmente se prefieren los disolventes polares, siendo la mezcla de THF-DMF el ejemplo preferido actualmente.

55 **[0071]** Las bases adecuadas para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, carbonatos, hidróxidos y alcóxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, calcio hidróxido, y similares; aminas tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina, DNU, DBN, DABCO y similares; resinas básicas y similares. La base puede seleccionarse entre carbonatos y alcóxidos de metales alcalinos; tales como carbonato de potasio o tert-butóxido de potasio. La reacción se lleva a cabo típicamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, de un ejemplo de aproximadamente 40°C a 80°C, o de aproximadamente 60 a 70°C.

60 **[0072]** El Compuesto (26) o (26A) se puede aislar de la mezcla de reacción por medios convencionales, por ejemplo,

por extracción para obtener dos fases, separar la capa orgánica y evaporar la capa orgánica para obtener un residuo. La evaporación se puede llevar a cabo a una temperatura elevada de aproximadamente 45° a aproximadamente 60°C y/o una presión de menos de aproximadamente una atmósfera. El producto crudo, si es necesario, puede purificarse mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, por destilación, cristalización o cromatografía en columna.

**[0073]** Después de la reducción del compuesto (26) o (26A), por ejemplo mediante hidrogenación usando un metal de transición como el paladio, rodio o reactivos a base de rutenio, por ejemplo, Pd/C, óxido de platino y similares, y desprotección de el compuesto (27), el Fingolimod preparado de este modo se puede transformar en sus sales farmacéuticas (por ejemplo, la sal de hidrocioruro) por métodos descritos en la literatura, por ejemplo, el documento EP 0989113, US 6.284.915; y WO 99/01419.

## **SECCION DE EXPERIMENACION**

**[0074]** Ciertos compuestos que son representativos de esta invención se prepararon según los siguientes ejemplos y secuencias de reacción. No se ha intentado optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. A menos que se indique lo contrario, los materiales utilizados en los ejemplos se obtuvieron de proveedores comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron mediante métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis química. El tratamiento de tratamiento en cada etapa puede aplicarse mediante un método típico, en el que el aislamiento y la purificación se realizan según sea necesario mediante la selección o combinación de métodos convencionales, tales como cristalización, recristalización, destilación, partición, cromatografía en columna, HPLC preparativa y similares.

### Proceso 1: Ejemplos 1-5

#### Ejemplo 1. Preparación de 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12)

**[0075]** En un matraz seco, ácido 3-nitropropanoico [disponible comercialmente o preparado de acuerdo con Silva, PC; Costa, JS; Pereira, VLP Synth. Comun. 2001, 31, 595, (10.0 g, 85.0 mmol) se agitó durante la noche con SOCl<sub>2</sub> (100 ml). Después de la adición de tolueno anhidro, la solución se destiló azeotrópicamente para eliminar el exceso de SOCl<sub>2</sub>. El residuo se puede usar directamente para la acilación o destilado (80-83°C/0,1-0.2 mbar [SYNTHESIS 2009, N° 5, pág. 715]) para proporcionar cloruro de 3-nitropropanoilo puro como un líquido transparente.

**[0076]** Se añadió AlCl<sub>3</sub> (12,0 g, 89,0 mmol) a 15 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0-5°C, seguido de la adición de cloruro de 3-nitropropanoilo (11 g, 80 mmol). Se añadió gota a gota octilbenceno (17,10 g, 89,0 mmol) en 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución se agitó a temperatura ambiente bajo control de TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en hielo, se acidificó mediante la adición de 2 M HCl a pH 2 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con 2 M HCl y agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un sólido que se recristalizó (hexanos) para dar 3-nitro-1-fenilpropano-1-ona (76%); pf 59-62°C, ESIMS 292 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2. Preparación de acetato de 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propilo (13)

**[0077]** A una solución de 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12) (5,00 g) en metanol (25 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,8 g) a 0°C y el La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 1 N HCl, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Al residuo se le añadió piridina (1,5 eq), diclorometano (10v) y anhídrido acético (10eq), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 1 N HCl, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo era lo suficientemente puro para la transformación a la siguiente etapa o se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano-acetato de etilo como eluyente. Rendimiento = 94%, ESIMS 358.2 [M+Na]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 3. Preparación de 2-nitro-2-[2-(4-octilfenilo)etilo]propano-1,3-diol (14)

**[0078]** A una mezcla de paraformaldehído (0,13 mol, 9 eq), 4 ml (1,5 eq) de trietilamina en 40 ml de acetato de 1,4-dioxano, 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propilo (13) (se añadieron gota a gota 5 g, 0,015 mol) en 50 ml de 1,4-dioxano con agitación a temperatura ambiente, la mezcla se calentó lentamente a 70°C y se agitó durante 24 horas a esta temperatura, bajo control por TLC. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla, pH ajustado a ~ 9-10 y se agitó 16 horas a 40°C para la desprotección (TLC y seguimiento HPLC). Una vez completada la reacción (~ 2-3 h), la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 1 N HCl, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo era lo suficientemente puro para la transformación a la siguiente etapa o se puede purificar por cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano-acetato de etilo como eluyente para proporcionar un sólido blanco con pf. 80-82°C, ESIMS 376,2 [M+Na]<sup>+</sup>

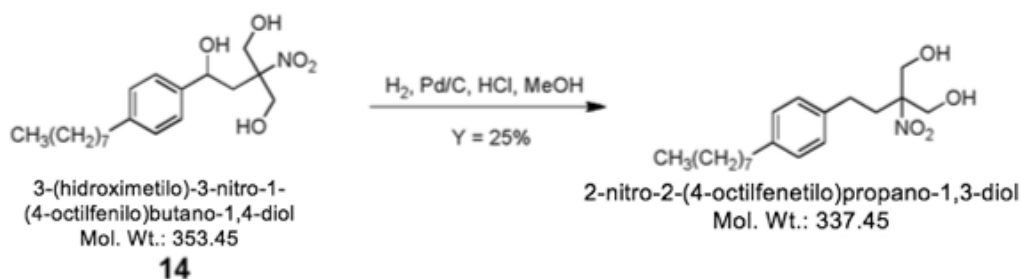
Ejemplo 4. Preparación de 2-amino-2-[2-(4-octilfenilo)etilo]propano-1,3-diol (Fingolimod)

[0079] A 14,1 g (0,04 mol) de 3-(hidroximetilo)-3-nitro-1-(p-octilfenilo)butano-1,4-diol en 250 ml de alcohol metílico, se agregaron 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido por el catalizador-10% de paladio - carbono. La mezcla se agitó a 20 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrógeno durante dos días a temperatura ambiente. Luego se filtró la mezcla, se separó por destilación el alcohol metílico, se disolvió el residuo en agua, se ajustó a pH 8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (50 ml) y se añadió un ácido clorhídrico 1N (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, el disolvente se eliminó por destilación y el sólido resultante se recrystalizó en etanol para dar clorhidrato de Fingolimod.

Ejemplo 5: Método alternativo para preparar clorhidrato de fingolimod a partir de 2-nitro-2-[2-(4-octilfenilo)etilo]propano-1,3-diol (14)

**Preparación de (2-nitro-2-(4-octilfenilo)propano-1, 3-diol)**

[0080]

Procedimiento:

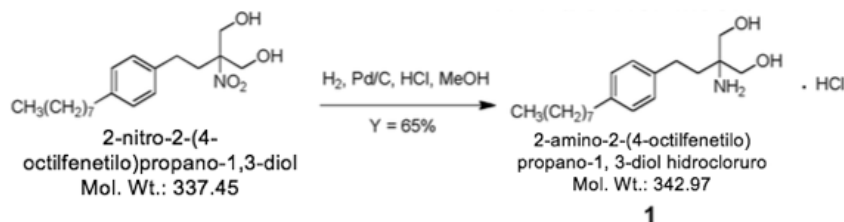
[0081] El compuesto 14 (0,5 g, 1,4 mmoles, 1 eq) se trató con Pd/C al 10% (0,3 g, 60% p/p) y conc. HCl (1,2 mL, 48 mmol, 10 eq) en metanol (50 mL, 30 volúmenes) a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 20 h. hasta que el material de partida desapareció en TLC (sistema de disolvente, 50% de EtOAc en éter de pet, producto R<sub>f</sub> = 0,7)

Elaboración:

[0082] Una vez completada la reacción, se eliminó Pd/C por filtración a través de un lecho de celite y luego se lavó con metanol (15 mL x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida para obtener el residuo crudo. El residuo crudo se hizo reaccionar con una solución sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar el pH ~ 8 y luego se extrae con acetato de etilo (50 mL x 4). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado 2-nitro-2-(4-octilfenilo)propano-1,3-diol.

**B. Preparación de (2-amino-2-(4-octilfenilo)propano-1,3-diol)hidrocloruro)**

[0083]

Procedimiento:

[0084] Se trató 2-nitro-2-(4-octilfenilo)propano-1,3-diol (0,12 g, 0,3 mmol, 1 eq) con Pd/C al 10% (0,12 g, 100% p/p) y se concentró. HCl (1,2 mL, 20 mmol, 67 eq) en metanol (15 mL, 125 volúmenes) bajo presión de hidrógeno (100 psi) a 50°C durante 20 h. Hasta que el material de partida desapareció en TLC.

Elaboración:

**[0085]** Una vez completada la reacción, se eliminó Pd/C por filtración a través de un lecho de celite y luego se lavó con metanol (15 mL x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida para obtener el residuo crudo. El residuo crudo se disolvió en etanol (5 ml) a 25-30°C. El éter de ácido clorhídrico se introdujo gota a gota en la mezcla, ajuste PH = 4. La mezcla se redujo la presión bajo vacío a 45-55°C para obtener el producto crudo. El producto bruto fue cristal por etanol/éter (1: 4, 2,5 ml) 48 h para obtener el producto puro (80 mg). EM, 1H y 13C-RMN cumplieron con la estructura.

Proceso 2: Ejemplos 6-14:

Ejemplo 6. Preparación de 3-nitro-1-fenilpropano-1-ona (15)

**[0086]** El compuesto del título se preparó a partir de benceno y cloruro de 3-nitropropanoilo, según el ejemplo 10<sub>2</sub>, proporcionando el compuesto (15) con un rendimiento del 78%, pf 72-74°C.

Ejemplo 7. Preparación de 3-nitropropilbenceno (16)

**[0087]** En una atmósfera inerte, se disolvió 3-nitro-1-fenilpropano-1-ona (15) (12.5 g, 70.0 mmol) en TFA (100 ml) y Et<sub>3</sub>SiH (30 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo control de TLC y GC. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se destiló al vacío para dar 3-nitropropilbenceno (16) con un rendimiento del 88%, pe. 120-123°C/4 mm.

Ejemplo 8. Preparación de 1-(4-(3-nitropropilo)fenilo)octano-1-ona (17)

**[0088]** El compuesto del título se preparó a partir de 3-nitropropilbenceno (16) y cloruro de octanoilo, de acuerdo con el ejemplo 2, que proporciona el compuesto (17) con un rendimiento del 73%, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 9. Preparación de 1-(4-(4-hidroxi-3-(hidroximetilo)-3-nitrobutilo)fenilo)octano-1-ona (18)

**[0089]**

a) Una mezcla de 1-(4-(3-nitropropilo)fenilo)octano-1-ona (17) (10 mmol) en etanol (15 ml) y 1,4-dioxano (5 ml), 1 N NaOH (0,05 ml), y 37% de formaldehído acuoso (1,70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de formaldehído acuoso al 37% (0,50 ml), la mezcla se agitó a 50°C durante 5-6 h. La mezcla de reacción se evaporó y se reconstituyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se evaporó. El compuesto crudo se transfirió para el siguiente paso sin purificación especial.

b) El compuesto (18) se preparó mediante la adición de Henry de formaldehído (solución acuosa al 37%) a 1-(4-(3-nitropropilo)fenilo)octano-1-ona (17) en etanol, en presencia de anión fuertemente básico. resina de intercambio Amberlite IRA-401 (OH-), según el procedimiento descrito por Astle y Abbot [J.Org. Chem. 21,1228 (1956)]. El rendimiento del producto deseado fue del 65%.

Ejemplo 10. Preparación de clorhidrato de fingolimod.

**[0090]** El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% a partir de 1-(4-(4-hidroxi-3-(hidroximetilo)-3-nitrobutilo)fenilo)octano-1-ona (18) según el ejemplo 4.

Ejemplo 11. Preparación de 2-nitro-2-fenilpropano-1,3-diol (19)

**[0091]** El compuesto (19) se preparó con un rendimiento del 72% a partir de 3-nitropropilbenceno y formaldehído, de acuerdo con el ejemplo 8b.

Ejemplo 12. Preparación de 2,2-dimetilo-5-nitro-5-fenilo-1,3-dioxano (20)

**[0092]** A una suspensión de 2-nitro-2-fenilpropano-1,3-diol (19) (40,0 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (6,0 mL, 50 mmol) y El ácido p-toluensulfónico monohidrato (400 mg, 2,0 mmol) y la agitación se continuaron durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo era lo suficientemente puro para la transformación al siguiente paso o se podía purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplo 13. Preparación de 1-(4-(2-(2,2-dimetilo-5-nitro-1,3-dioxan-5-ilo)etilo)fenilo)octano-1-ona (21)

**[0093]** El compuesto del título se preparó a partir de 2-dimetilo-5-nitro-5-fenilo-1,3-dioxano (20) y cloruro de octanoilo, de acuerdo con el ejemplo 2, proporcionando el compuesto (21) con un rendimiento del 68%, que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 14. Preparación de clorhidrato de Fingolimod a partir del compuesto (21)

**[0094]** El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80% a partir de 1-(4-(2-(2,2-dimetilo-5-nitro-1,3-dioxan-5-ilo)etilo)fenilo)octano-1-ona (21) de acuerdo con el ejemplo 4.

Proceso 3: Ejemplos 15-17:

Ejemplo 15. Preparación de [2,2-dimetilo-5-(4-octanoilestirilo)-1,3-dioxano-5-ilo]carbamato de terc-butilo (26, X = O)

**[0095]** El reactivo de Wittig (23, X = O) se preparó a partir del correspondiente bromuro y trifetilfosfina en acetona (reflujo, 8-10 h).

**[0096]** Se preparó fosfonato (25, X = O) a partir del bromuro correspondiente y trietilfosfito (1,5 equiv.) En tolueno (reflujo, 8-10 h).

**[0097]** Se preparó terc-butilo-5-formilo-2,2-dimetilo-1,3-dioxano-5-ilcarbamato (24) de acuerdo con el procedimiento descrito por Ooi et al. [J. Org. Chem. 2004, 69, 7765-7768].

**[0098]** Una mezcla del reactivo de Wittig (23, X = O) o el fosfonato (0,3 mmol), aldehído (24) (0,33 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,9 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (1 ml) se calentó a 70-75°C bajo control de TLC y HPLC. Una vez completada la reacción, se evaporó el THF y la mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. Después de la purificación, el compuesto del título (26) se recuperó como un sólido blanco con un rendimiento del 72%, pf 82-83°C.

Ejemplo 16. Preparación de terc-butilo 2,2-dimetilo-5-(4-octilestirilo)-1,3-dioxano-5-ilcarbamato (26, X = 2H)

**[0099]** El compuesto (26, X = 2H) se preparó a partir del correspondiente reactivo de Wittig o fosfonato, de acuerdo con el Ejemplo 13 con 81% de rendimiento.

Ejemplo 17. Preparación de clorhidrato de Fingolimod a partir del compuesto (26)

**[0100]**

a) Del compuesto (26, X = O) sin separación de terc-butilo 2,2-dimetilo-5-(4-octilfenetilo)-1,3-dioxano-5-ilcarbamato intermedio (27)

Hidrocloruro de fingolimod se preparó mediante hidrogenación de acuerdo con el ejemplo 4.

b) Del compuesto (26, X = O) con separación del compuesto intermedio de terc-butilo 2,2-dimetilo-5-(4-octilfenetilo)-1,3-dioxano-5-ilcarbamato (27)

**[0101]** El compuesto (26, X = O) se redujo con borohidruro de sodio (2,5-3 equiv.) En metanol a 5-10°C, según el ejemplo 2 y luego se hidrogenó con Pd/C al 10% (30% en peso) a temperatura ambiente y 1 atm de presión de hidrógeno durante 7-10 h, produciendo después de la filtración del catalizador y la purificación, un sólido blanco, pf. 62-64°C.

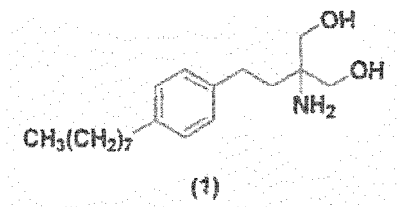
**[0102]** El compuesto (26, X = 2H) se hidrogenó de la misma manera, proporcionando el compuesto (27) en forma de un sólido blanco.

**[0103]** Una solución del compuesto (27) (30 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (60 ml), TFA (50 ml) y agua (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de  $NaHCO_3$  y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a vacío para dar la base libre de Fingolimod (95%) como un sólido blanco, pf 120-124°C. La base libre se transformó en su sal de clorhidrato según el ejemplo 4.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de Fingolimod de fórmula (1),

5



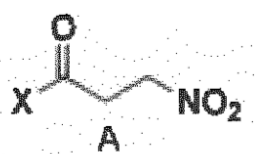
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

15

a) reaccionar octilbenceno con un derivado de ácido 3-nitropropanoico de fórmula A:

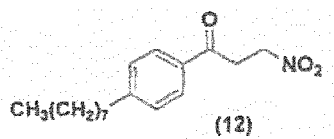
20



25

en donde X es un halógeno, preferiblemente Cl, o un anhídrido, para obtener 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona de fórmula (12):

30

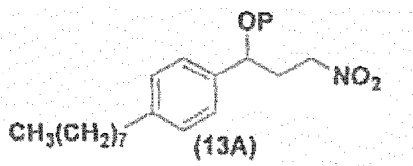


35

b) reducir 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12) con un agente reductor para obtener 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol;

c) proteger el grupo hidroxilo del 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol para obtener el compuesto (13A):

40



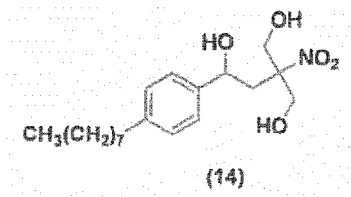
45

en donde P es un grupo protector de hidroxilo;

50

d) bis-hidroximetilación del compuesto (13A) con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de catalizador, y eliminación del grupo protector de hidroxilo para obtener el compuesto (14):

55



60

e) reducir el compuesto (14) a Fingolimod (1); y

f) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se realiza en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, una sal metálica de un ácido orgánico o un ácido prótico, preferiblemente

en donde el catalizador de Friedel Crafts se selecciona de  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$  y  $\text{BF}_3$ ; la sal metálica de un ácido orgánico es un triflato metálico, preferiblemente triflato de hafnio o triflato de cerio; y el ácido prótico se selecciona de  $\text{HF}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  y una resina de intercambio iónico, preferiblemente Nafion o zeolita; o

en donde el agente reductor en la etapa (b) es  $\text{NaBH}_4$ ; o

5 en donde el grupo protector de hidroxilo P en el compuesto (13A) es acetilo ( $\text{COCH}_3$ ), preferiblemente en donde en la etapa (c) la protección de 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol se lleva a cabo por acilación con acético anhídrido o cloruro de acetilo en presencia de una base; o

en donde la reducción de 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ona (12) a 3-nitro-1-(4-octilfenilo)propano-1-ol y su conversión al compuesto (13A) se realiza en un solo paso sin aislamiento de intermedios; o

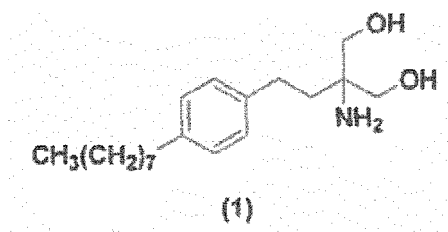
10 en donde en la etapa (d) la bis-hidroximetilación del compuesto (13A) se lleva a cabo con formaldehído o paraformado-dehído en presencia de una base; o

en donde en la etapa (d) la bis-hidroximetilación del compuesto (13A) y la desprotección del compuesto (14) se lleva a cabo en una etapa sin aislamiento de intermedios; o

15 en donde la etapa de reducción (e) comprende hidrogenar el compuesto (14) a Fingolimod (1) en presencia de un catalizador, preferiblemente en donde el catalizador en la etapa (e) es Pd/C.

3. Un proceso para la preparación de Fingolimod de fórmula (1),

20



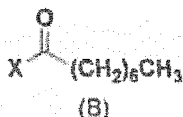
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

30

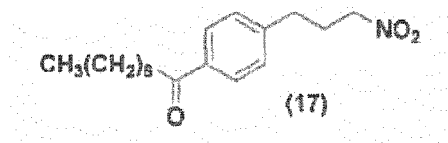
a) reacción de 3-nitropropilbenceno con un derivado de ácido octanoico de fórmula B:

35



40 en donde X es un halógeno, preferiblemente Cl, o un anhídrido para generar 1-(4-(3-nitropropilo)fenilo)nonano-1-ona de fórmula (17):

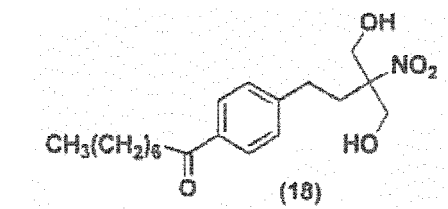
40



45

50 b) bis-hidroximetilación del compuesto (17) con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de un catalizador para generar un compuesto de fórmula (18):

55



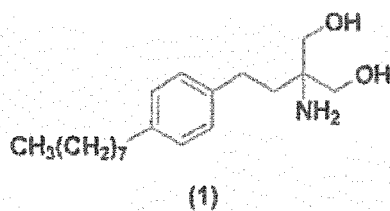
60

65 c) reducir el compuesto (18) a Fingolimod (1); y

d) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

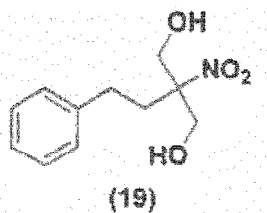
4. El proceso según la reivindicación 3, en el que la etapa (a) se realiza en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, una sal metálica de un ácido orgánico o un ácido prótico, preferiblemente en el que el catalizador de Friedel Crafts se selecciona de  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$  y  $\text{BF}_3$ ; la sal metálica de un ácido orgánico es un triflato metálico, preferiblemente triflato de hafnio o triflato de cerio; y el ácido prótico se selecciona de  $\text{HF}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  y una resina de intercambio iónico, preferiblemente Nafion o zeolita; o en donde la etapa de reducción (c) comprende hidrogenar el compuesto (18) a Fingolimod (1) en presencia de un catalizador, preferiblemente en donde el catalizador en la etapa (c) es Pd/C; o en donde en la etapa (b) la bis-hidroximetilación del compuesto (17) se lleva a cabo con formaldehído o paraformaldehído en presencia de una base.

5. Un proceso para la preparación de Fingolimod de fórmula (1),

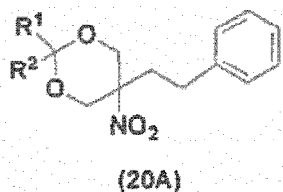


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

a) bis-hidroximetilación de 3-nitropropilbenceno con formaldehído o un equivalente del mismo seleccionado del grupo que consiste en paraformaldehído y trioxano, en presencia de catalizador para generar un compuesto de fórmula (19):

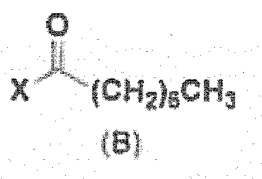


b) convertir el compuesto (19) en un acetal o cetal representado por la estructura de fórmula (20A):



en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son cada uno independientemente H, un alquilo o un arilo;

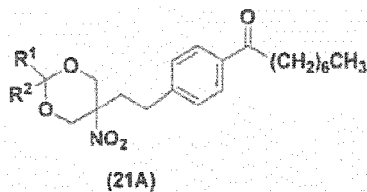
c) Reacción del compuesto (20A) con un derivado de ácido octanoico de fórmula B



en donde X es un halógeno, preferiblemente Cl, o un anhídrido para generar un compuesto de fórmula (21A):



5



10

d) reducir el compuesto (21A) seguido de la eliminación del grupo cetal o acetal para obtener Fingolimod (1); y e) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la etapa (c) se realiza en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, una sal metálica de un ácido orgánico o un ácido prótico, preferiblemente en el que el catalizador de Friedel Crafts se selecciona de  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $TiCl_4$ ,  $ZnCl_2$  y  $BF_3$ ; la sal metálica de un ácido orgánico es un triflato metálico, preferiblemente triflato de hafnio o triflato de cerio; y el ácido prótico se selecciona de  $HF$ ,  $H_2SO_4$ ,  $CF_3SO_3H$  y una resina de intercambio iónico, preferiblemente Nafion o zeolita; o

20

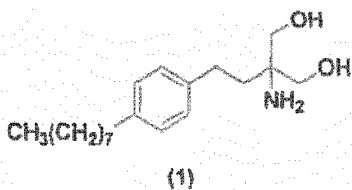
en donde la etapa de reducción (d) comprende un compuesto hidrogenante (21A) a Fingolimod (1) en presencia de un catalizador, preferiblemente en la que el catalizador en la etapa (d) es  $Pd/C$ ; o en donde  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno  $CH_3$ ; o

en donde en la etapa (a) la bis-hidroximetilación del 3-nitropropilbenceno se lleva a cabo con formaldehído o paraformaldehído en presencia de una base.

25

7. Un proceso para la preparación de Fingolimod de fórmula (1),

30



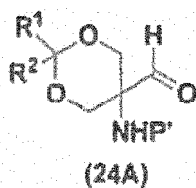
35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

40

a) hacer reaccionar un aldehído de fórmula (24A)

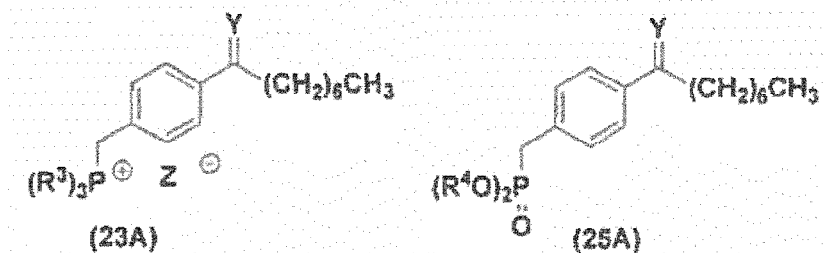
45



50

con un reactivo de Wittig de fórmula (23A) o un fosfonato de fórmula (25A);

55



60

en donde

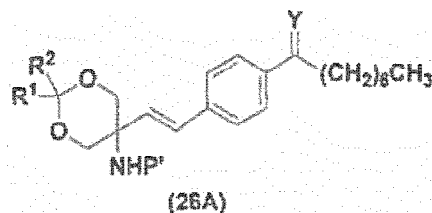
65

Y es O o  $H_2$ ;  
 $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente H, un alquilo o un arilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente alquilo o arilo;  
 P' es un grupo protector de nitrógeno; y  
 Z es un contraión, preferiblemente un halógeno;

5 en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (26A);

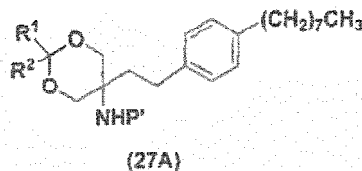
10



15

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y y P' son como se describió anteriormente;  
 b) reducir compuesto (26A) para generar compuesto (27A)

20



25

seguido de la eliminación del acetal o cetal y el grupo protector de nitrógeno para obtener Fingolimod (1); y c) opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

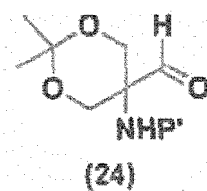
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la etapa de reducción (b) comprende hidrogenar el compuesto (26A) a Fingolimod (1) en presencia de un catalizador, preferiblemente en donde el catalizador en la etapa (b) es Pd/C; o en donde el grupo protector de nitrógeno P' es Boc.

35

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un aldehído de fórmula (24)

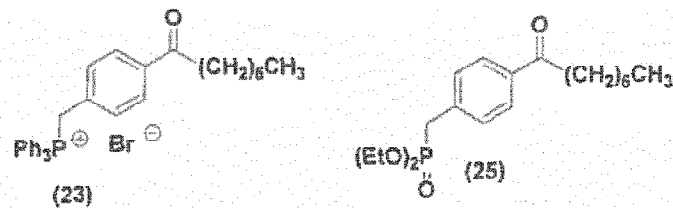
40



45

50 con un reactivo de Wittig de fórmula (23) o un fosfonato de fórmula (25)

55

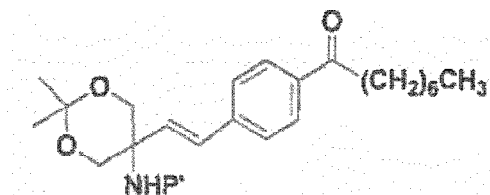


60

en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (26)

65

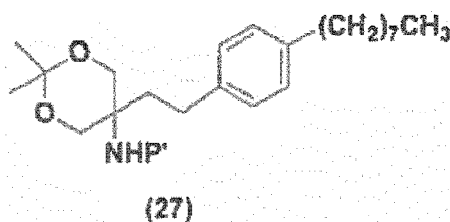
5



10

en donde P' es como se define anteriormente;  
**b)** reducir el compuesto (26) para generar compuesto (27)

15



20

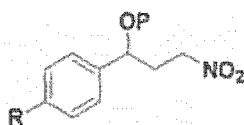
25 seguido de la eliminación del cetal y del grupo protector de nitrógeno para obtener Fingolimod (1); y  
**c)** opcionalmente, convertir Fingolimod (1) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

**10.** El proceso de acuerdo con cualquiera de los pasos previos, en el que el método de sal de clorhidrato es farmacéuticamente aceptable, es la sal clorhidrato.

35

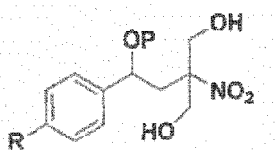
**11.** Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



40

en donde P es un grupo protector de hidroxilo y R es octilo; y

45



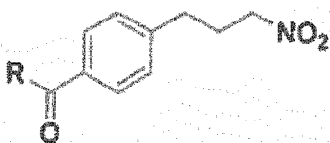
50

en donde P es un grupo protector de hidroxilo y R es octilo;  
 preferiblemente en donde P es acetilo (COCH<sub>3</sub>);  
 en donde dicho compuesto es un intermedio usado para preparar Fingolimod de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1.

55

**12.** Un compuesto representado por la siguiente estructura:

60

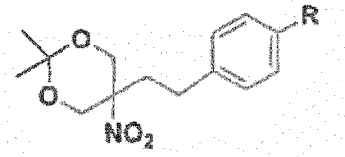


en donde R es heptilo, en donde dicho compuesto es un intermedio usado para preparar Fingolimod de acuerdo con el proceso de la reivindicación 3.

65

13. Un compuesto representado por la siguiente estructura:

5



10

en donde R se selecciona de H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{O})-$  y  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-$ , donde dicho compuesto es un compuesto intermedio utilizado para preparar Fingolimod de acuerdo con el proceso de la reivindicación 5

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65