

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 404**

51 Int. Cl.:

**C07C 213/02** (2006.01)

**C07C 215/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014 PCT/IN2014/000720**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092809**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014 E 14853182 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3074374**

54 Título: **Proceso de hidrocloreuro de fingolimod**

30 Prioridad:

**25.11.2013 IN 3696MU2013**

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

**04.11.2019**

73 Titular/es:

**EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)**

**Emcure House T-184 M.I.D.C. Bhosari**

**Pune, Maharashtra 411026, IN**

72 Inventor/es:

**GURJAR, MUKUND KESHAV;  
TRIPATHY, NARENDRA KUMAR;  
NEELAKANDAN, KALIAPERUMAL;  
PANCHABHAI, PRASAD PANDURANG;  
SRINIVAS, NANDALA;  
BALASUBRAMANIAN, PRABHAKARAN;  
BUCHUDE, SANDIP BAJABA;  
MUGALE, BALAJI RAM;  
AHIRRAO, PRAVIN PRABHAKAR y  
MEHTA, SAMIT SATISH**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 729 404 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**

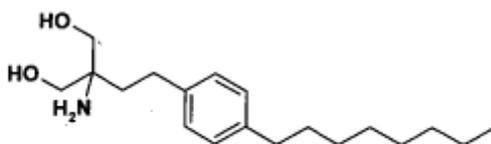
Proceso de hidrocloreto de fingolimod

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso para preparación de hidrocloreto de fingolimod conforme a especificaciones regulatorias. Específicamente, la invención se refiere a un proceso para preparación de hidrocloreto de fingolimod, que se encuentra libre de impurezas asociadas que se encuentran normalmente durante  
10 acoplamiento de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo con acetamidomalonato de dietilo.

Antecedentes de la invención

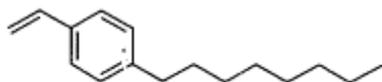
El fingolimod (I), que se conoce químicamente como 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-propano-1,3-diol es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, que se administra como su sal hidrocloreto (Ia) para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y para demorar la acumulación de discapacidad física. La cápsula de hidrocloreto de fingolimod con denominación registrada 'GILENYA' y concentración de 0,50 mg se aprobó por la USFDA el 21 de septiembre, 2010 para  
20 administración oral.



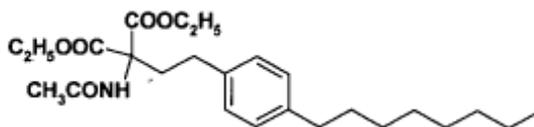
**Fingolimod (I)**

**Hidrocloreto de fingolimod (Ia)**

Diversos investigadores han intentado sintetizar hidrocloreto de fingolimod (Ia). Sin embargo, estos procesos estuvieron plagados de formación de impureza en diversas etapas y más durante la condensación de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo con acetamidomalonato de dietilo en los que la impureza de estireno asociada (II) se formaba normalmente en una magnitud del 10-15%. Esto necesitó varias purificaciones para el retiro de (II) a partir del compuesto de condensación intermedio (III) así como también del producto final.  
30



**Impureza de estireno (II)**



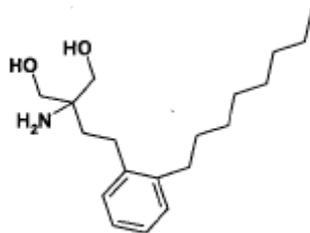
35

**2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III)**

El documento WO 2012146980 y Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 56(4), páginas 595-597, 2008 divulgan que los métodos de la técnica anterior dan como resultado la formación de impureza (II) durante acoplamiento de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo con acetamidomalonato de dietilo en presencia de metóxido de sodio.

Se ha descubierto que el uso de base durante esta etapa da como resultado alta concentración de impurezas como estireno (II) y otras impurezas asociadas, que eventualmente dan bajo rendimiento. La misma observación se realizó también por operadores en Synthesis 2000, 4, 505-506.  
45

El documento WO2013111162 divulga un proceso para preparación de fingolimod que contiene la impureza regioisomérica (Ib), en el que el método divulgado sigue el proceso de múltiples etapas para eliminar la impureza regioisomérica a partir de la base libre de fingolimod y su hidrocloreto.



### Impureza isomérica (Ib)

5 Con el fin de evitar la formación de la impureza de estireno, Philippe Durand et. al., (Ref.- Synthesis (2000), (4), 505-506) utilizó una vía alternativa incluyendo derivado de  $\alpha$ -haloacetofenona en lugar de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo. Sin embargo, el método requirió una etapa adicional que incluyó reducción del grupo carbonilo de derivado de acetofenona en la preparación de intermedio conveniente como dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo.

10 Chem. Pharm. Bull. 56(4)-2008, 595-597 divulga otro método para minimizar la impureza de estireno al someter el producto que contiene la impureza de estireno a reacción de Michael continuando con reducción adicional para rendir dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo, el intermedio conveniente para preparación de fingolimod. Sin embargo, este método requiere una etapa adicional de reacción de Michael continuando con reducción, que aumenta significativamente el coste de fabricación en una escala comercial.

15 Journal of Organic Chemistry 69(11), 3950-3952, (2004) proporciona un proceso en el que se acopla la reacción de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo con acetamidomalonato de dietilo en N,N-dimetilformamida (DMF) como disolvente para eliminar formación de impureza de estireno. Sin embargo, la duplicación de estos experimentos revela que la impureza de estireno se forma todavía en una magnitud del 5-10%.

20 A partir de lo anterior, resultaría evidente que no existen métodos de la técnica anterior que limitan o reducen considerablemente la impureza de estireno (II) en una única etapa y preferiblemente en la misma etapa cuando se forma. Por lo tanto, resultó necesario desarrollar un proceso, que minimizaría significativamente o eliminaría la impureza de estireno durante la conversión de dimetil-2-acetamidomalonato a dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) que se convierte luego a fingolimod. La presente invención proporciona una solución al problema anterior mediante el desarrollo de una alternativa y proceso eficiente para preparar intermedio de dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) en el que la impureza de estireno se minimiza por debajo de límites regulatorios y proporciona hidrocloreto de fingolimod (Ia) con impurezas isoméricas y otras asociadas por debajo de límites regulatorios y sin ningún requerimiento de cromatografía en columna o cristalización repetida para reducir la impureza y obtener la pureza conveniente.

#### Objetos de la invención

35 Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso mejorado para preparación de hidrocloreto de fingolimod, que se encuentra libre de impurezas asociadas y no utiliza cromatografía en columna u otros métodos de purificación.

40 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para preparación de dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) libre de impureza de estireno mediante la utilización de agente de iodización durante reacción de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo con dimetil-2-acetamidomalonato para obtener dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) de pureza conveniente.

45 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para preparación de hidrocloreto de fingolimod libre de impureza de estireno (II) e impureza isomérica (Ib) sin recurrir a ninguna de las etapas adicionales, incluyendo purificación.

#### Resumen de la invención

50 Un aspecto de la presente invención se refiere a un proceso mejorado para preparación de hidrocloreto de fingolimod que comprende reacción de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo con acetamidomalonato de dietilo en presencia de una base y un agente de iodización que se selecciona a partir del grupo de sales de amonio cuaternarias y yoduros de metales alcalinos en un disolvente para dar dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III), que en reducción adicional con borohidruro de sodio y tratamiento posterior con ácido mineral da base de fingolimod que se aísla luego como su sal hidrocloreto.

55 Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores mientras intentaban desarrollar un proceso para reducir sustancialmente la impureza de estireno (II) durante la reacción de acoplamiento de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV) con acetamidomalonato de dietilo en presencia de una base como carbonatos metálicos y en un disolvente orgánico, descubrieron de manera inesperada durante experimentación que la presencia de un agente de iodización durante la reacción suprime sustancialmente la formación de impureza de estireno (II) y la reduce por debajo de límites regulatorios.

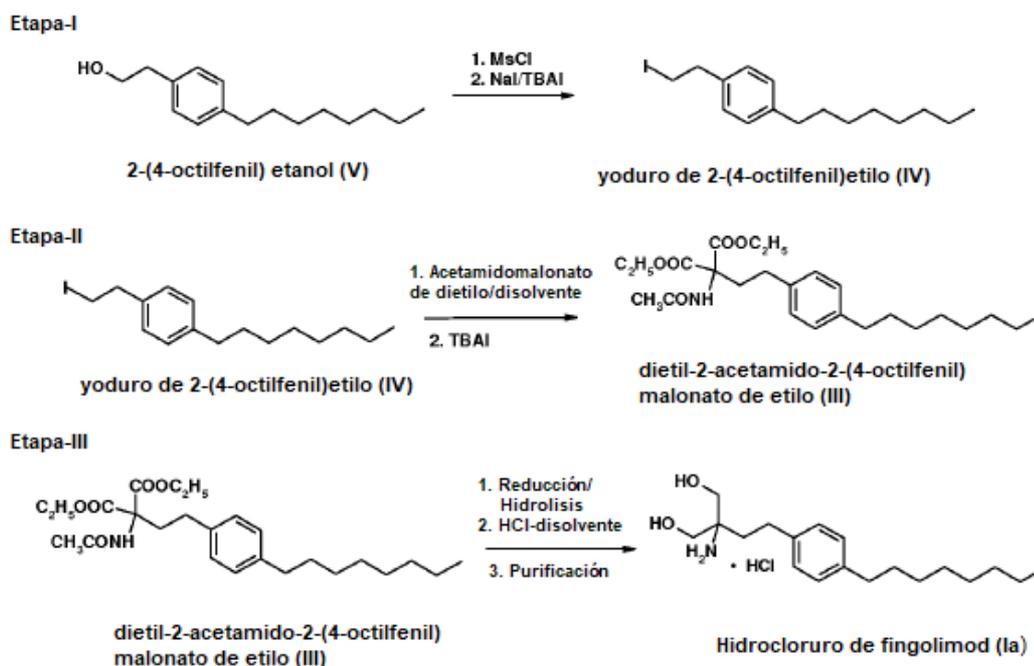
Esto se encuentra en marcado contraste con métodos de la técnica anterior, en los que resultó muy difícil restringir la formación de impureza de estireno (II) durante la preparación de intermedio (III) y resultó extremadamente difícil además reducirla durante purificación sin comprometer el rendimiento. Los presentes inventores observaron que la impureza de estireno se formó durante la reacción independientemente de la base que se usó. El producto (III) tuvo que someterse a cristalización repetida y, en algunas ocasiones, purificación cromatográfica para eliminar impureza (II).

El método realizado en la presente invención incluye reacción de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV) con acetamidomalonato de dietilo, en presencia de una base y un agente de iodización que se selecciona a partir del grupo de sales de amonio cuaternarias y yoduros de metales alcalinos en un disolvente orgánico.

Se descubrió por parte de los inventores que la formación de la impureza de estireno de fórmula (II) se detuvo en presencia del agente de iodización que se selecciona a partir del grupo de sales de amonio cuaternarias, yoduros de metales alcalinos, tales como yoduro de sodio, yoduro de potasio y yoduro elemental. Estos agentes de iodización se retiraron muy fácilmente después de reacción ya sea mediante lavado con agua o con solución de tiosulfato de sodio diluido. De este modo, los inventores tuvieron éxito al reducir la impureza de estireno no conveniente por debajo de límites regulatorios y fueron capaces de obtener el compuesto de condensación conveniente de fórmula (III) sin ninguna etapa de purificación adicional.

Las referencias de bibliografía revelan que los métodos de la técnica anterior sugieren una vía alternativa y tediosa de síntesis para preparación de intermedio (III). Sin embargo, la presente invención proporciona un método simple para suprimir la impureza de estireno mediante el empleo de un agente de iodización.

Se descubrió que el fingolimod resultante y su hidrocloreto que se forma, de este modo, a partir de intermedio (III) que tiene impureza de estireno por debajo de límites regulatorios, se ajustaba a la especificación regulatoria. De este modo una etapa de purificación adicional, que podría reducir considerablemente el rendimiento, se evitó.



### Esquema 1: Método para preparación de Hidrocloreto de Fingolimod (Ia)

El proceso de reacción detallado para preparación de hidrocloreto de fingolimod se describe en las siguientes etapas:

1. reacción de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV) con acetamidomalonato de dietilo, en presencia de un agente de iodización que se selecciona a partir del grupo de sales de amonio cuaternarias y yoduros de metales alcalinos y

una base en un disolvente orgánico para dar dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) de pureza conveniente,

5 2. reducción de intermedio (III) se logra usando borohidruro de sodio con respecto al alcohol correspondiente que se forma in-situ continuando con hidrólisis de base libre de fingolimod que se convierte luego finalmente en su sal hidrocioruro, mediante tratamiento con ácido clorhídrico en un disolvente orgánico.

10 Yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV) se obtuvo al seguir métodos que se conocen en la técnica (Ref.: US5604229, US6605744), que incluyen tratamiento de 2-(4-octilfenil)etanol (V) con cloruro de metansulfonilo y yodinación posterior con yoduro de sodio y un catalizador como yoduro de amonio cuaternario en un disolvente de cetona para rendir compuesto (IV). El disolvente se seleccionó a partir del grupo que consiste de acetona, metiletilcetona, MIBK, etc.

15 Yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV) se trató con acetamidomalonato de dietilo en presencia de una base y el agente de iodización en un disolvente para dar dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III). El agente de iodización se seleccionó a partir del grupo que comprende yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro, yoduro de tetrabutilamonio (TBAI), preferiblemente yoduro de tetrabutilamonio (TBAI).

20 El disolvente orgánico se seleccionó a partir del grupo que comprende dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y dimetilacetamida o mezclas de estos.

La base se seleccionó a partir del grupo que comprende carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio, etc.

25 La mezcla de reacción se calentó entre 80 y 90 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se aplacó con agua y se filtró. El sólido que se separó tuvo impureza (II) en el rango del 1-2%, que se redujo luego por debajo del 0,5% mediante recristalización a partir de un disolvente no polar como hexano para dar compuesto de fórmula (III) que tiene pureza conveniente y con la impureza de estireno no conveniente (II) por debajo de límites regulatorios.

30 Sin la utilización de un agente de iodización, los métodos de la técnica anterior dieron como resultado formación de impureza de estireno en una magnitud del 15 al 20%, que dio como resultado una pérdida de hasta el 42% en rendimiento después de purificación. En marcado contraste, los presentes inventores, mediante la utilización de un agente de iodización, resultaron capaces de restringir la formación de impureza de estireno por debajo del 2%, que pudo retirarse fácilmente durante preparación y aislamiento de intermedio (III).

35 La reducción de intermedio (III) al alcohol correspondiente se llevó a cabo con borohidruro de sodio en presencia de un haluro metálico como cloruro de sodio y un disolvente orgánico que se selecciona a partir de alcoholes tales como alcohol isopropílico, metanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, etc. Hidrólisis posterior del alcohol correspondiente N-(2-(4-octilfenil)etil-1,3-dihidroxiopropan-2-il)acetamida con un ácido y alcohol como disolvente proporcionó base libre de fingolimod que se convirtió a su sal hidrocioruro mediante tratamiento con ácido clorhídrico en un alcohol. El alcohol se seleccionó a partir del grupo que comprende metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.

45 De manera opcional, la base libre de fingolimod se trató con una mezcla de alcohol isopropílico y acetonitrilo en la proporción de 1:1 a 1:4 y se sometió luego a tratamiento con ácido clorhídrico en un alcohol para obtener la sal hidrocioruro.

50 El hidrocioruro de fingolimod que se obtuvo de este modo se purificó de manera opcional mediante recristalización para retirar la impureza isomérica. La purificación se llevó a cabo en una mezcla acuosa de un disolvente de cetona. El disolvente de cetona se seleccionó a partir de grupo que comprende cetona, metiletilcetona y MIBK. La cetona acuosa preferida resultó ser una mezcla de acetona y agua en una proporción que varía de 99:1 a 75:25.

55 Una ventaja adicional de la invención consiste en que la presente invención no utilizó cristalizaciones múltiples o cromatografía en columna para purificación de intermedio (III) o base libre de fingolimod (I) o su sal hidrocioruro (Ia) como se informa en métodos de la técnica anterior, lo que vuelve rentable al presente proceso.

60 Los principios, realizaciones preferidas y modos de operación de la presente invención se han descrito en la especificación anterior. La presente invención se describe en la presente a continuación con referencia a ejemplos, que son ilustrativos solamente y no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna manera.

#### Ejemplos:

65 Ejemplo 1: Preparación de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV)

Una mezcla de 2-(4-octilfenil)etanol (100 gms; 0,427 moles), diclorometano (500 ml) y trietilamina (108 gms; 1,067 moles) se enfriaron entre 0 °C y 5 °C. Cloruro de metansulfonilo (73,11 gms, 0,64 moles) se agregó gradualmente en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 2-5 horas entre 0 °C y 30 °C, hasta que se completó la reacción sobre la base de monitoreo por TLC. La mezcla de reacción se aplacó con agua (500 ml) y la capa orgánica después de separación se concentró en presión reducida para rendir el derivado de mesilato correspondiente, que se disolvió en metil-isobutil-cetona (1064 ml) que contenía yoduro de tetrabutilamonio (7,85 gms) y yoduro de sodio (139,7 gms). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y después de que la reacción se completó, la mezcla se aplacó con agua (665 ml) y la capa orgánica se concentró en presión reducida para dar yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV). Rendimiento: 150 gms (96,53%).

Ejemplo 2: Preparación de dietil-2-acetamida-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III)

Acetamidomalonato de dietilo (59,86 gms), carbonato de cesio (89,67 gms, 0,27 moles) y yoduro de tetrabutilamonio (21,42 gms; 0,05 moles) en DMSO (400 ml) se agitaron a de 25 a 30 °C. Yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo (IV) (100 gms, 0,29 moles) se agregó gradualmente a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno y se agitó a de 80 a 85 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró, se mezcló con solución de hidrógeno sulfato de potasio al 1%, se enfrió a de 0 a 5 °C y se filtró. El sólido que se obtuvo se mezcló con acetato de etilo y se agregó agua a la mezcla. La separación y concentración de la capa orgánica proporcionaron un residuo que contenía dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) que se cristalizó a partir de hexano. Rendimiento: 110,8 gms (88%); Pureza: 99,9%.

Ejemplo 3: Preparación de hidrocloreuro de fingolimod.

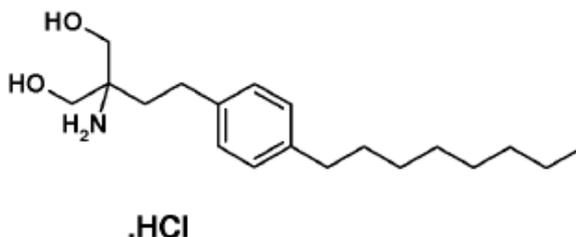
Dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) (100 gms, 0,23 moles) se disolvió en alcohol isopropílico y se enfrió a 5-10 °C. Borohidruro de sodio (43,8 gms) y cloruro de calcio (55,0 gms) se agregaron gradualmente por debajo de 10 °C y se agitaron durante 3-4 horas a de 25 a 30 °C. Después de que la reacción se completó, sobre la base de TLC, la mezcla de reacción se aplacó con agua y se extrajo con acetato de etilo (700 ml). La capa orgánica se concentró en presión reducida y el residuo tratado con ácido clorhídrico se disolvió en alcohol isopropílico y se agitó durante 2-3 horas a de 80 a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C, se aplacó con solución de carbonato de sodio (20%) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró en presión reducida para rendir un residuo que contenía base libre de fingolimod. El alcohol isopropílico que contenía ácido clorhídrico se agregó al residuo y se agitó durante 1 hora. La mezcla se agitó a 5-10 °C, se filtró, se lavó con alcohol isopropílico y se secó. Rendimiento: 59,4 gms (75%); Pureza: 99,91%.

Ejemplo 4: Purificación de hidrocloreuro de fingolimod

El hidrocloreuro de fingolimod (50 gms, 0,1 moles) se disolvió en acetona (1600 ml) y se agitó durante 1-2 horas a 55-55 °C. Se agregó agua (25 ml) a 50-55 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 25-30 °C, y el sólido que se separó se filtró y se secó. Rendimiento: 46 gms, (92%); Pureza: 99,98%; Impureza isomérica: 0,01%.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparación de hidrocloreto de fingolimod (Ia) que comprende



5

**Hidrocloreto de fingolimod (Ia)**

reacción de yoduro de 2-(4-octilfenil)etilo con acetamidomalonato de dietilo en presencia de una base y un agente de iodización que se selecciona a partir del grupo de sales de amonio cuaternarias y yoduros de metales alcalinos en un disolvente para dar dietil-2-acetamido-2-(4-octilfenil) malonato de etilo (III) , que en reducción con borohidruro de sodio e hidrólisis posterior con un ácido mineral da base de fingolimod que se aísla luego como su sal hidrocloreto.

10

2. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el agente de iodización se selecciona a partir del grupo que comprende yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro y yoduro de tetrabutilamonio.

15

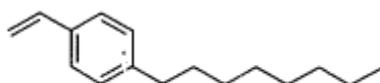
3. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona a partir de dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dimetilacetamida o mezclas de estos.

4. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que la base es una base inorgánica y se selecciona a partir del grupo que comprende carbonato de sodio, carbonato de litio y carbonato de cesio.

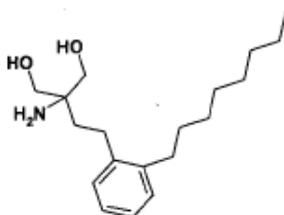
20

5. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que se obtiene hidrocloreto de fingolimod mediante tratamiento de fingolimod (I) con ácido clorhídrico en un alcohol, y recristalización a partir de acetona acuosa para hidrocloreto de fingolimod libre de impureza de estireno (II) e impureza isomérica (Ib).

25

**Impureza de estireno (II)**

30

**Impureza isomérica (Ib)**

6. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el hidrocloreto de fingolimod (Ia) tiene impureza de estireno (II) por debajo del 0,5% e impureza isomérica (Ib) por debajo del 0,5%.

35