

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 964 891**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
C07C 215/28 (2006.01)
C07C 213/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2014 PCT/IB2014/059423**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14136047**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2014 E 14760844 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023 EP 2964210**

(54) Título: **Un proceso para la preparación de compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol y sales de los mismos**

(30) Prioridad:

05.03.2013 IN 951CH2013

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

10.04.2024

(73) Titular/es:

**BIOCON LIMITED (100.0%)
20th K.M. Hosur Road Electronics City P.O.
Bangalore 560 100
Karnataka, IN**

(72) Inventor/es:

**KUMAR, KOTHAKONDA KIRAN;
ASWATHANARAYANAPPA, CHANDRASHEKAR;
CHANDREGOWDA, DHARSHAN JAKKALI;
DUVVA, CHANDRASEKHAR y
PULLELA, VENKATA SRINIVAS**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 964 891 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

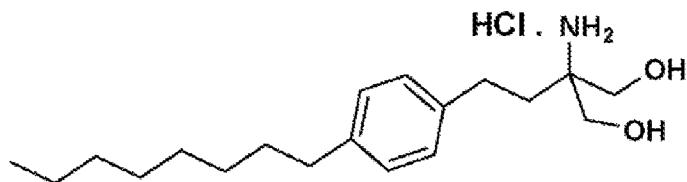
Un proceso para la preparación de compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol y sales de los mismos

5 Campo técnico

La presente divulgación pertenece al campo de los productos farmacéuticos. La divulgación se refiere a procesos para la preparación de compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol y sus sales de clorhidrato. En concreto, la presente divulgación se refiere a procesos para sintetizar 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol y su sal clorhidrato, clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol respectivamente. Dicho proceso es seguro, es comercialmente viable para la síntesis a gran escala y tiene una eficacia mejorada junto con muchas otras ventajas.

Antecedentes y técnica anterior de la divulgación

15 Los compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol son productos farmacéuticos útiles que se usan particularmente como inmunodepresores. El clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol pertenece a la misma clase de compuestos con el nombre común de clorhidrato de fingolimod. El clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (clorhidrato de fingolimod) es un inmunomodulador autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) por la FDA de EE. UU. en septiembre de 2010. El clorhidrato de fingolimod se comercializa con el nombre comercial Gilenya®. Químicamente, Gilenya® es clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (Fórmula 1), que tiene una peso molecular: 380,44 y una fórmula molecular: C₁₉H₃₄NO₂Cl.



Clorhidrato de fingolimod
(Fórmula 1)

25 La patente estadounidense nº 5.604.229 divulga el uso de compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol como productos farmacéuticos, en particular inmunodepresores. Dicho documento divulga la síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (clorhidrato de fingolimod) mediante diversos métodos y también su uso como inmunodepresor. No obstante, las vías sintéticas divulgadas para la preparación de clorhidrato de fingolimod implican tediosas purificaciones cromatográficas en columna junto con reactivos y reacciones altamente reactivos que son difíciles de manipular con seguridad a escalas comerciales.

30 La publicación estadounidense nº 2002/0072635 A1 divulga el proceso para la preparación de clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol que implica la reducción de la correspondiente fenona sustituida al correspondiente alcohol bencílico sustituido y, posteriormente, la desoxigenación reductora de dicho alcohol bencílico sustituido una tediosa reacción de hidrogenación.

35 El documento WO 2010/055027 divulga diversas sales de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (fingolimod) tales como sales de tartrato, lactato, benzoato, succinato, malonato, acetato, propionato y sus correspondientes formas polimórficas.

40 El documento WO 2010/055028 A2 divulga el hidrato y los polimorfos cristalinos del clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol, en concreto, la Forma I, Forma II, Forma III.

45 El documento WO 2011/009634 A2 divulga el proceso de obtención de sales farmacéuticamente aceptables de fingolimod en forma de sales de ascorbato, succinato, oxalato, fosfato, mandelato, adipato y sus correspondientes formas polimórficas, en donde la preparación de dichas sales implica la técnica de liofilización.

50 El documento WO 2012/146980 divulga un método para preparar fingolimod a partir de octanofenona o de 3-nitro-1-(4-octilfenil)propan-1-ona o de 1-(3-nitropropil)-4-octilbenceno.

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de llegar a un proceso robusto y viable a nivel comercial para la preparación de fingolimod y/o su sal clorhidrato, en donde dicho proceso sea seguro, eficaz y no implica ninguna purificación cromatográfica.

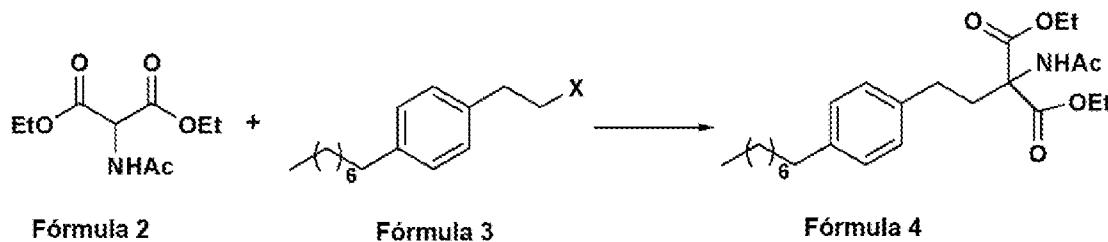
La presente divulgación tiene por objeto superar los inconvenientes mencionados anteriormente de la técnica anterior.

Declaración de la divulgación

- 5 La presente invención está definida por el proceso de la reivindicación independiente 1.

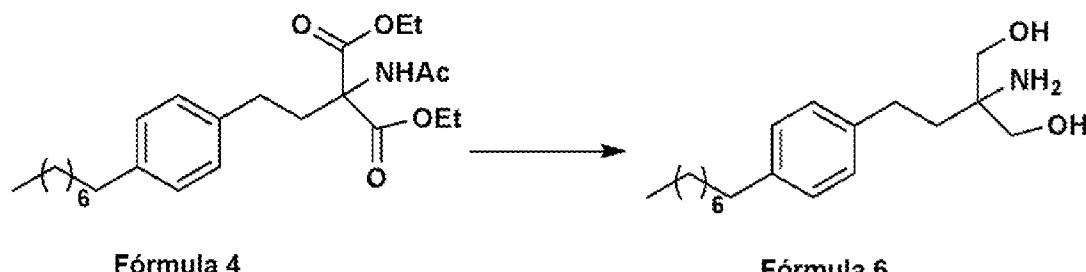
Además, se divulga un proceso para preparar 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6), comprendiendo dicho proceso las acciones de:

- 10 a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3 con malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) para obtener éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanoico (Fórmula 4),

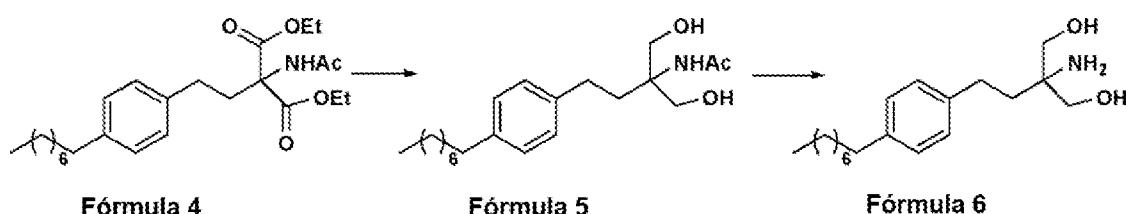


$X = Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf$

- 15 y
b. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanoico obtenido en la etapa (a) para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6),

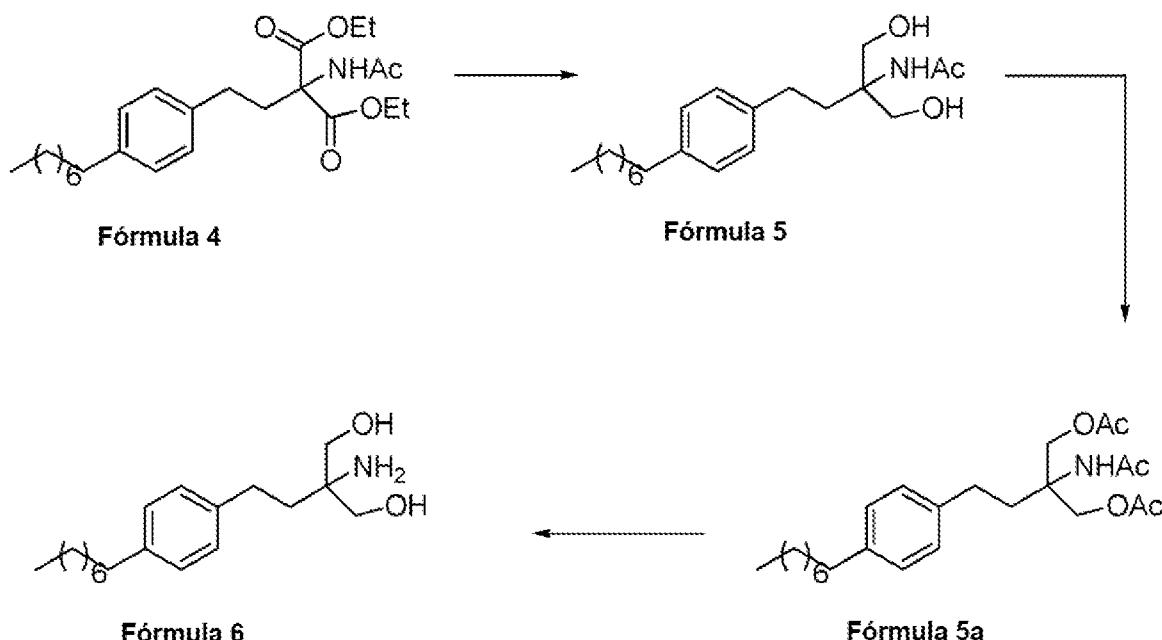


- 20 o
c. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanoico obtenido en la etapa (a) en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5), seguido de la hidrólisis de la N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6),



- 30 o
d. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanoico obtenido en la etapa (a) en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5), seguido de la conversión de la N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) en diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenil)propano-1,3-díilo (Fórmula 5a), seguido de la hidrólisis del diacetato de acetamido-2-(4-octilfenil)propano-1,3-díilo (Fórmula 5a) para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6);

35



una forma polimórfica A de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6), obtenida mediante el proceso anterior, que tiene valores de 20 en XRPD de: 3,876, 5,744, 7,739, 11,65, 14,886, 15,356, 16,774, 17,65, 18,008,

- 5 18,963, 19,473, 20,845, 21,626, 23,431, 24,643, 27,389, 27,894, 30,566, 31,421, 34,267, 35,01, 35,5, 38,756, 42,214,
43,767, 46,201, 48,026, 50,269 y 52,314; y una forma polimórfica Y de clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-
10 1,3-propanodiol (Fórmula 1), obtenida mediante el proceso anterior, que tiene valores de 20 en XRPD de: 3,549, 5,185,
5,832, 7,052, 8,62, 9,305, 10,625, 12,149, 12,82, 14,163, 14,713, 15,174, 15,61, 16,374, 17,329, 17,749, 18,254,
18,698, 19,255, 19,948, 20,879, 21,389, 22,248, 22,578, 22,838, 23,527, 24,449, 24,953, 25,847, 26,139, 27,127,
28,094, 28,604, 29,47, 29,697, 31,786, 32,24, 33,147, 36,955 y 44,474.

Breve descripción de las figuras adjuntas

Para que la divulgación pueda entenderse fácilmente y ponerse en práctica, ahora se hará referencia a realizaciones ilustrativas como se ilustra con referencia a las figuras adjuntas. La figura junto con una descripción detallada a continuación, se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, y sirven para ilustrar mejor las realizaciones y explicar varios principios y ventajas, de acuerdo con la presente divulgación, donde:

- 20 La **figura 1** representa una de las realizaciones de síntesis de clorhidrato de fingolimod [clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol] de la presente divulgación.

La **figura 2** representa otra realización de síntesis de clorhidrato de fingolimod [clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol] de la presente divulgación.

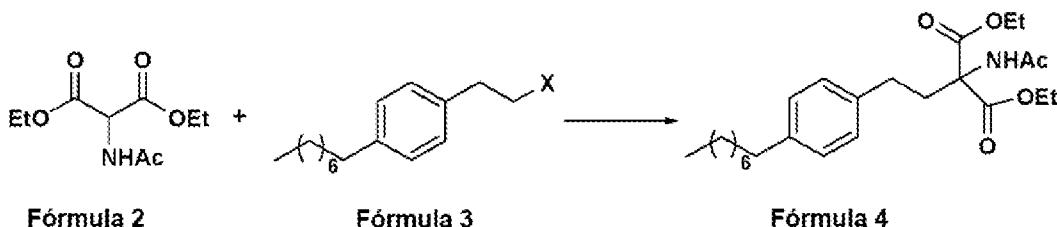
- 25 La **figura 3** representa el patrón de difracción de rayos X (PXRD) de la forma polimórfica A de fingolimod.

La **figura 4** representa el PXRD de la forma polimórfica Y del clorhidrato de fingolimod.

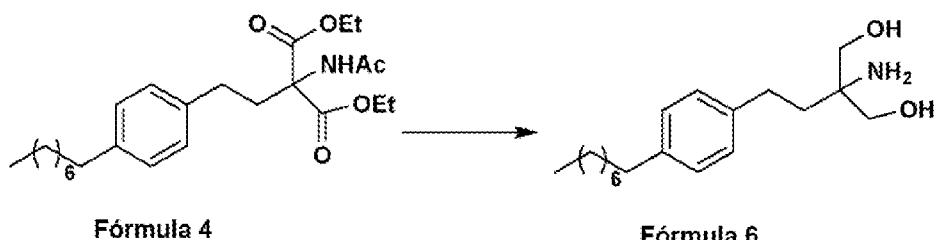
Descripción detallada de la divulgación

30 La presente divulgación se refiere a un proceso para preparar 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6), comprendiendo dicho proceso las acciones de:

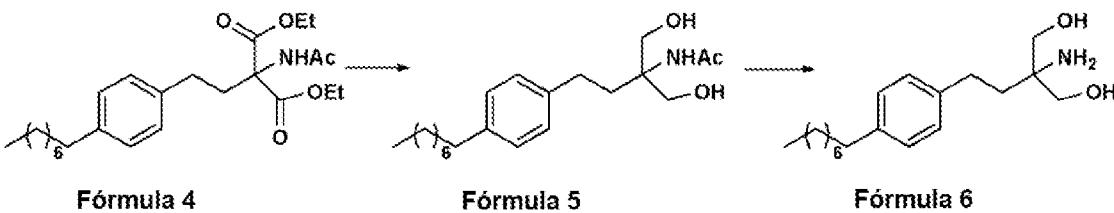
- 35 a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3 con malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) para obtener éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanoico (Fórmula 4);



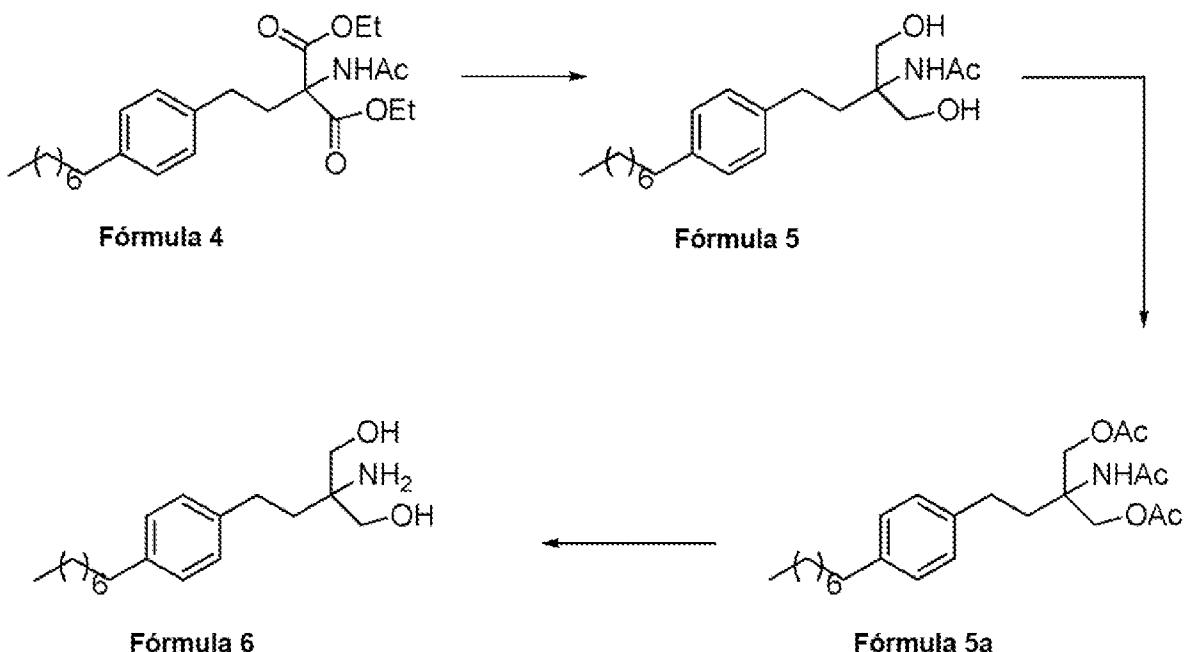
y
b. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico obtenido en la etapa (a) para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6);



10
c. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico obtenido en la etapa (a) en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5), seguido de la hidrólisis de la N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6);



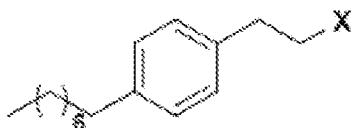
15
d. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico obtenido en la etapa (a) en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5), seguido de la conversión de la N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) en diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diilo (Fórmula 5a), seguido de la hidrólisis del diacetato de acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diilo (Fórmula 5a) para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6).



- En una realización de la presente divulgación, la reacción de la etapa (a) del proceso como se ha divulgado anteriormente se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de un grupo que comprende tolueno, xileno, heptanos, hexanos, éter dietílico, éter metil-terc-butílico y tetrahidrofurano o cualquier combinación de los mismos; y comprende además añadir un reactivo seleccionado de un grupo que comprende carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalinotérreo o una combinación de los mismos.
- En otra realización de la presente divulgación, el volumen del disolvente varía de 1 a 30 volúmenes; y en donde el carbonato de metal alcalino y el carbonato de metal alcalinotérreo se seleccionan de un grupo que comprende carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de bario.
- En otra realización más de la presente divulgación, la etapa (a) del proceso divulgado anteriormente se lleva a cabo a una temperatura que varía de 10 °C a 160 °C y durante un período de tiempo que varía de 3 horas a 24 horas.
- En aún otra realización de la presente divulgación, la conversión de la etapa (b) o la etapa (c) o la etapa (d) del proceso como se ha divulgado anteriormente se lleva a cabo en presencia de un reactivo en un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de cadena inferior C1 a C4 y en donde el reactivo se selecciona de un grupo que comprende borohidruro de metal alcalinotérreo y alcoxiborohidruro de metal alcalinotérreo, o una combinación de los mismos.
- En aún otra realización de la presente divulgación, el alcohol de cadena inferior C1-C4 se selecciona de un grupo que comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, butanol terciario, tetrahidrofurano, tolueno, agua, éter dietílico, éter metil-terc-butílico o cualquier combinación de los mismos, que tiene un volumen que varía de 2 a 30 volúmenes; en donde el borohidruro de metal alcalinotérreo se selecciona de un grupo que comprende borohidruro de magnesio, borohidruro cálcico, borohidruro de sodio y borohidruro de bario; y en donde el alcoxiborohidruro de metal alcalinotérreo se selecciona de un grupo que comprende triacetoxiborohidruro de magnesio, triacetoxiborohidruro de calcio y triacetoxiborohidruro de bario.
- En aún otra realización de la presente divulgación, el reactivo es una combinación de borohidruro de metal alcalino y una sal seleccionada de un grupo que comprende sulfato de bario, cloruro de bario, sulfato de magnesio, acetato de calcio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y acetato de magnesio o cualquier mezcla de sales de los mismos.
- En aún otra realización de la presente divulgación, la conversión de la etapa (b) o la etapa (c) o la etapa (d) del proceso como se ha divulgado anteriormente se lleva a cabo a una temperatura que varía de -5 °C a 110 °C; a un pH que varía de 1 a 14; y en donde dicho intervalo de pH se logra usando una solución seleccionada entre una solución ácida, solución básica o una combinación de las mismas.
- En aún otra realización de la presente divulgación, la solución ácida se selecciona de un grupo que comprende ácido clorhídrico y ácido acético o una combinación de los mismos; y en donde la solución básica se selecciona de un grupo que comprende hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario, o cualquier combinación de los mismos.

En aún otra realización de la presente divulgación, la reacción de las etapas (a), (b), (c) y (d) del proceso divulgado anteriormente comprende opcionalmente un catalizador de transferencia de fase.

- 5 En aún otra realización de la presente divulgación, el catalizador de transferencia de fase es haluro de tetraalquilamonio; y en donde dicho haluro de tetraalquilamonio se selecciona de un grupo que comprende bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio, o cualquier combinación de los mismos.
- 10 En aún otra realización de la presente divulgación, la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de:
- a. una solución de base inorgánica; o
 - b. ácido clorhídrico seguido del ajuste del pH con una base seleccionada de un grupo que comprende hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio.
- 15 En aún otra realización de la presente divulgación, la base inorgánica se selecciona de un grupo que comprende hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario, o cualquier combinación de los mismos.
- 20 En aún otra realización de la presente divulgación, a la adición de la solución de base inorgánica o del ácido clorhídrico le sigue el reflujo durante un período de tiempo que varía de 0,5 horas a 24 horas.
- En aún otra realización de la presente divulgación, la conversión de éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico en 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol y la hidrólisis de N-(1,1-bis-hidroximetil-25 3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida a 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol comprende además etapas opcionales de añadir disolvente, agitación, filtración y secado.
- En aún otra realización de la presente divulgación, el 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol obtenido es de naturaleza cristalina y se denomina polimorfo A.
- 30 En aún otra realización de la presente divulgación, el proceso divulgado anteriormente comprende además convertir 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (Fórmula 6) en clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (Fórmula 1).
- 35 En aún otra realización de la presente divulgación, la conversión se lleva a cabo mediante la adición de ácido clorhídrico al 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol en presencia de un disolvente a una temperatura que varía de -25 °C a 45 °C.
- 40 En aún otra realización de la presente divulgación, el ácido clorhídrico se añade en isopropanol; en donde el disolvente se selecciona de un grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona y metil etil cetona o una combinación de los mismos; y en donde el volumen del disolvente varía de 2 volúmenes a 25 volúmenes.
- 45 En aún otra realización de la presente divulgación, el clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol obtenido es de naturaleza cristalina y se denomina polimorfo Y.
- En aún otra realización de la presente divulgación, el clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol o el clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol, opcionalmente, se purifica y se seca; y en donde la purificación se lleva a cabo mediante recristalización en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona y metil etil cetona o cualquier combinación de los mismos.
- 55 En aún otra realización de la presente divulgación, el volumen del disolvente varía de 2 a 30 volúmenes; en donde la temperatura para la purificación de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol varía de 10 °C a 110 °C; y en donde la temperatura para la purificación del clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol varía de -25 °C a 50 °C.
- 60 En aún otra realización de la presente divulgación, el secado se lleva a cabo al vacío a una temperatura que varía de 20 °C a 75 °C.
- En aún otra realización de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula 3 está representado por:



Fórmula 3

X = grupo saliente
Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf

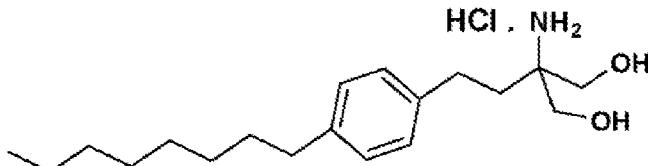
En aún otra realización de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula 3 se selecciona de un grupo que comprende 1-(2-yodoetil)-4-octilbenceno, 1-(2-bromoetil)-4-octilbenceno, 1-(2-cloroetil)-4-octilbenceno, 1-(2-ethylmesilato)-4-octilbenceno, 1-(2-ethylsilato)-4-octilbenceno y 1-(2-ethyltriflato)-4-octilbenceno, o cualquier combinación de los mismos.

La presente divulgación se refiere además a una forma polimórfica A de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (Fórmula 6), obtenida mediante el proceso anterior, que tiene valores de 2θ en XRPD de: 3,876, 5,744, 7,739, 11,65, 14,886, 15,356, 16,774, 17,65, 18,008, 18,963, 19,473, 20,845, 21,626, 23,431, 24,643, 27,389, 27,894, 30,566, 31,421, 34,267, 35,01, 35,5, 38,756, 42,214, 43,767, 46,201, 48,026, 50,269 y 52,314.

La presente divulgación se refiere además a una forma polimórfica Y de clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (Fórmula 1), obtenida mediante el proceso anterior, que tiene valores de 2θ en XRPD de: 3,549, 5,185, 5,832, 7,052, 8,62, 9,305, 10,625, 12,149, 12,82, 14,163, 14,713, 15,174, 15,61, 16,374, 17,329, 17,749, 18,254, 18,698, 19,255, 19,948, 20,879, 21,389, 22,248, 22,578, 22,838, 23,527, 24,449, 24,953, 25,847, 26,139, 27,127, 28,094, 28,604, 29,47, 29,697, 31,786, 32,24, 33,147, 36,955 y 44,474.

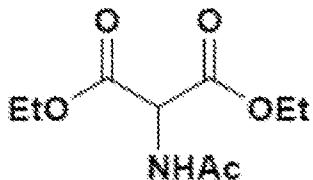
La presente divulgación supera las limitaciones de la técnica anterior para proporcionar un método fiable para sintetizar fingolimod y su sal clorhidrato, en donde dicho método es seguro, comercialmente viable, eficaz y no implica ninguna purificación cromatográfica. Por consiguiente, un objetivo de la presente divulgación es proporcionar métodos mejorados para la síntesis a gran escala de fingolimod y su sal clorhidrato.

En una realización de la presente divulgación, los diversos compuestos químicos y productos intermedios divulgados en el presente documento son los siguientes:



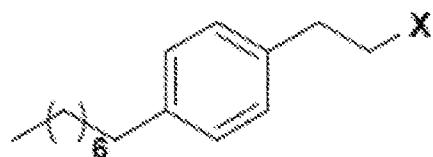
Fórmula 1

clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol [clorhidrato de fingolimod]
30



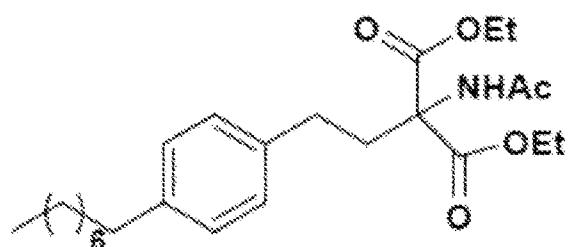
Fórmula 2

malonato de dietilocetamido



Fórmula 3

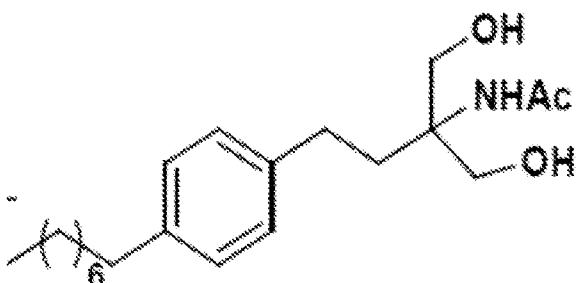
X= Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf



Fórmula 4

5

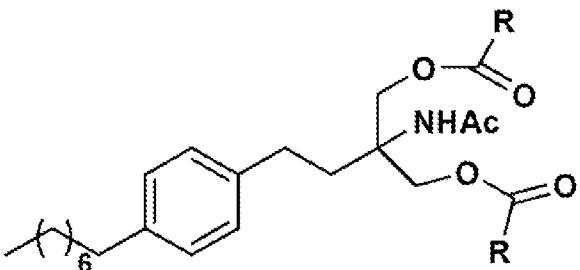
éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico



Fórmula 5

10

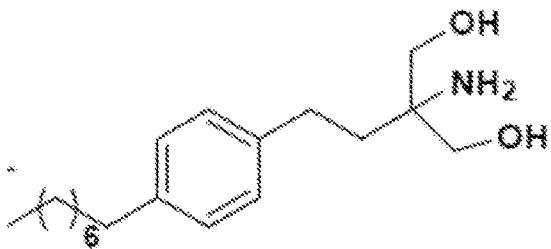
N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida



Fórmula 5a

15

diacetato de (2-acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diilo)

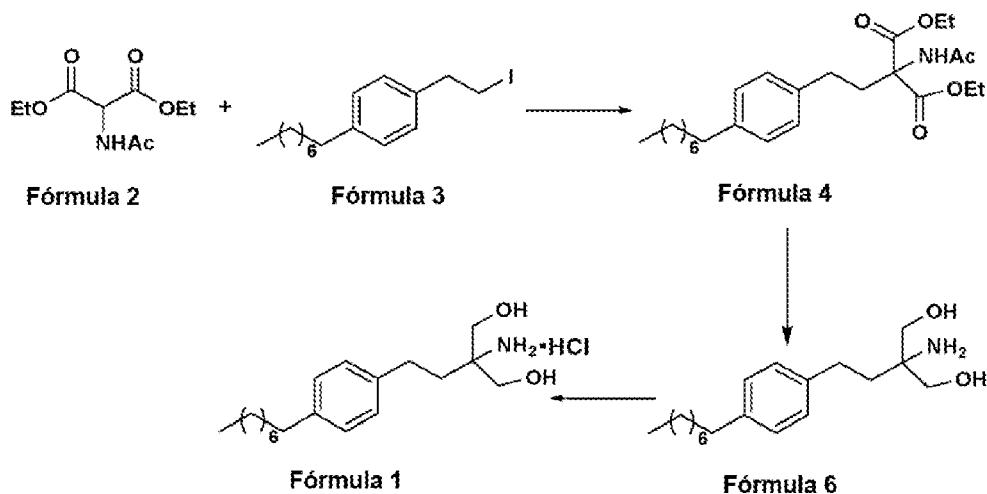


Fórmula 6

2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol [Fingolimod]

- 5 En la primera realización de la presente divulgación, (Esquema 1 como se representa a continuación), el clorhidrato de fingolimod [clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octylfenil)ethyl)-1,3-propanodiol] se sintetiza mediante un proceso que consiste en las siguientes etapas:
- 10 i. hacer reaccionar 1-(2-yodoetil)-4-octilbenceno (Fórmula 3) con malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) en condiciones apropiadas para obtener el producto acoplado correspondiente: éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octylfenil)ethyl)propanoico (Fórmula 4);
- 15 ii. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octylfenil)ethyl)propanoico (Fórmula 4) en 2-amino-2-(2-(4-octylfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6) (base libre de fingolimod) en condiciones adecuadas en presencia de reactivos adecuados;
- 20 iii. opcionalmente, purificar la base libre de fingolimod (Fórmula 6) y realizar la etapa de secado después de la purificación;
- iv. convertir el 2-amino-2-(2-(4-octylfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6) (base libre de fingolimod) en sal clorhidrato (es decir, sal clorhidrato de fingolimod) (Fórmula 1); y
- v. opcionalmente, purificar la sal clorhidrato de fingolimod y llevar a cabo la etapa de secado después de la purificación.

Esquema 1:



En una realización, la figura 1 representa el procedimiento de síntesis anterior que se detalla a continuación:

- 25 (A) Reacción de 1-(2-yodoetil)-4-octilbenceno [Fórmula 3] con malonato de dietilacetamido [Fórmula 2]:
- Se acopla 1-(2-yodoetil)-4-octilbenceno (Fórmula 3) con malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) en un disolvente orgánico seleccionado de un grupo que comprende tolueno, xileno, heptanos, hexanos, éter dietílico, éter metil-terc-butílico y tetrahidrofurano, o cualquier mezcla de dichos disolventes de los mismos, a temperatura adecuada en presencia de reactivos adecuados para obtener éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octylfenil)ethyl)propanoico (Fórmula 4). Los volúmenes de disolventes son de 1-30 volúmenes con respecto al malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) y el intervalo de temperaturas es de 10 °C a 160 °C.
- 30 35 Los reactivos utilizados se seleccionan de un grupo que comprende carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de

5 metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de bario, o cualquier mezcla de los mismos. Opcionalmente, también se utilizan catalizadores de transferencia de fase para mejorar la reactividad. Dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre haluro de tetraalquilamonio tal como bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio.

(B) Conversión de éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanoico [Fórmula 4] en 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol [Fórmula 6] (base libre de fingolimod):

10 El éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanoico (Fórmula 4) se convierte en 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6) (base libre de fingolimod) haciéndolo reaccionar en presencia de reactivos adecuados en disolvente(s) adecuado(s) a temperatura adecuada. Los disolventes se seleccionan entre alcoholes de cadena inferior C1-C4 tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, butanol terciario, tetrahidrofurano, tolueno, agua, éter dietílico, éter metil-terc-butílico o mezclas de los mismos. Los volúmenes 15 de los disolventes varían de 2 a 30 volúmenes y la temperatura de la reacción varía de -5 °C y 110 °C.

Los reactivos utilizados se seleccionan de un grupo que comprende borohidruros de metales alcalinotérreos y 20 alcoxiborohidruros de metales alcalinotérreos tales como borohidruro de magnesio, borohidruro cálcico, borohidruro de bario, borohidruro de sodio, triacetoxi-borohidruro de magnesio, triacetoxi-borohidruro de calcio y triacetoxi-borohidruro de bario o cualquier mezcla de los mismos. En otro aspecto de la presente divulgación, una combinación 25 de borohidruro de metal alcalino y una sal seleccionada entre sulfato de bario, cloruro de bario, sulfato de magnesio, acetato de calcio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y acetato de magnesio o cualquier mezcla de sus sales, también se utiliza como reactivo alternativo para la conversión.

25 En otro aspecto de la presente divulgación, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a ácido mediante la adición de una solución ácida seleccionada entre ácido clorhídrico y ácido acético, o una mezcla de los mismos.

En otro aspecto adicional de la presente divulgación, el pH de la mezcla de reacción se reajusta a básico para generar 30 una base libre mediante la adición de una solución básica seleccionada entre hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario, o cualquier mezcla de los mismos.

En otra realización, se lleva a cabo una etapa opcional en donde se añade disolvente orgánico y la mezcla de reacción 35 se agita para precipitación. El precipitado se aísla mediante filtración que comprende base libre de fingolimod en forma sólida y, opcionalmente, se seca adicionalmente. Adicionalmente, se realiza otra etapa opcional de purificación en donde la base libre de fingolimod se purifica mediante recristalización en un disolvente adecuado seleccionado de un grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona y metil etil cetona o cualquier mezcla de los mismos. Los volúmenes de disolvente utilizados varían entre 2 y 25 volúmenes y el intervalo de temperatura es de 10 °C a la temperatura de refluxo.

40 En otro aspecto adicional de la presente divulgación, la base libre de fingolimod (Fórmula 6) es de naturaleza cristalina y se designa como polimorfo A que tiene los siguientes valores de 2θ en XRPD: 3,876, 5,744, 7,739, 11,65, 14,886, 15,356, 16,774, 17,65, 18,008, 18,963, 19,473, 20,845, 21,626, 23,431, 24,643, 27,389, 27,894, 30,566, 31,421, 34,267, 35,01, 35,5, 38,756, 42,214, 43,767, 46,201, 48,026, 50,269, 52,314 (figura 3).

(C) Conversión de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol [Fórmula 6] (base libre de fingolimod) en clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol [Fórmula 1]:

50 La base libre de fingolimod (Fórmula 6) se convierte en su sal clorhidrato (Fórmula 1) añadiendo ácido clorhídrico en isopropanol a Fingolimod (Fórmula 6) en presencia de un disolvente adecuado seleccionado de un grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona y metil etil cetona o cualquier mezcla de los mismos, a una temperatura que varía de -25 °C a 45 °C. En una realización preferida, la temperatura varía de -20 °C a 25 °C, más preferentemente -10 °C a 15 °C y lo más preferentemente -5 °C a 10 °C. Los volúmenes de disolvente utilizados varían de 2 a 25 volúmenes. Además, el material precipitado obtenido después de completar la reacción se aísla y opcionalmente se seca al vacío a una temperatura que varía de 25 °C a 75 °C.

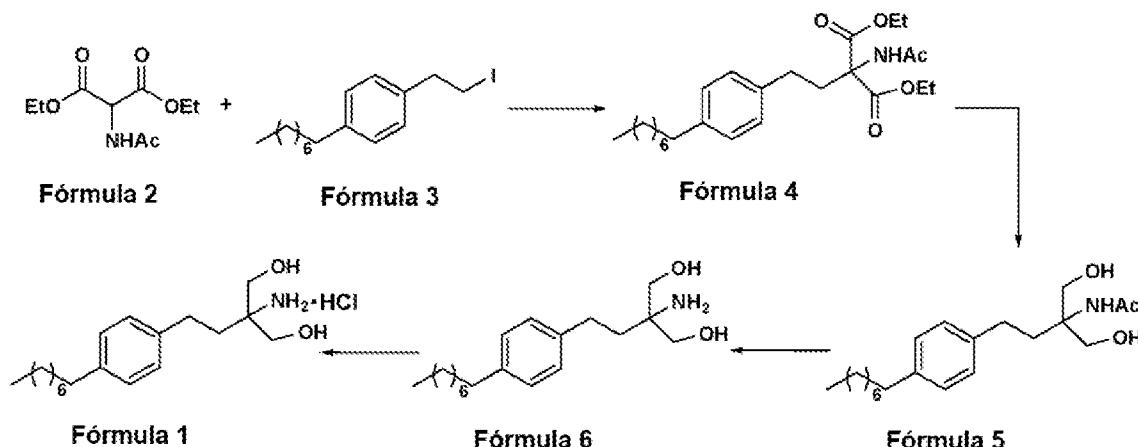
55 En una realización de la presente divulgación, El clorhidrato de fingolimod (Fórmula 1) es de naturaleza cristalina y se designa como forma polimórfica Y que tiene los siguientes picos de 2θ en XRPD: 3,549, 5,185, 5,832, 7,052, 8,62, 9,305, 10,625, 12,149, 12,82, 14,163, 14,713, 15,174, 15,61, 16,374, 17,329, 17,749, 18,254, 18,698, 19,255, 19,948, 20,879, 21,389, 22,248, 22,578, 22,838, 23,527, 24,449, 24,953, 25,847, 26,139, 27,127, 28,094, 28,604, 29,47, 29,697, 31,786, 32,24, 33,147, 36,955, 44,474 (figura 4).

60 En otro aspecto adicional de la presente divulgación, se lleva a cabo una etapa opcional de purificación en donde el clorhidrato de fingolimod obtenido se purifica mediante recristalización en un disolvente adecuado seleccionado de un grupo que comprende tolueno, acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo,

metanol, etanol e isopropanol o cualquier mezcla de los mismos en un intervalo de temperatura de -25 °C a 50 °C. La etapa de purificación opcional va seguida del secado del clorhidrato de fingolimod purificado al vacío a un intervalo de temperatura de 20 °C a 75 °C.

- 5 En otra realización ilustrativa de la presente divulgación (Esquema 2 como se representa a continuación), el clorhidrato de fingolimod se sintetiza mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:
- 10 i. hacer reaccionar 1-(2-yodoetil)-4-octilbenceno (Fórmula 3) con malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) en condiciones apropiadas para obtener el producto acoplado correspondiente éster dietílico ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (Fórmula 4);
- 15 ii. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (Fórmula 4) en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) en condiciones adecuadas y en presencia de reactivos adecuados;
- 15 iii. opcionalmente, convertir la N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) en Fórmula 5a protegiendo los grupos hidroxilo;
- 20 iv. hidrolizar la N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) (o) fórmula 5a en 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (base libre de fingolimod) (Fórmula 6) en presencia de una base;
- v. opcionalmente, purificar la base libre de fingolimod (Fórmula 6) y realizar la etapa de secado después de la purificación;
- 20 vi. convertir el 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (base libre de fingolimod) (Fórmula 6) en su sal clorhidrato (es decir, sal clorhidrato de fingolimod) (Fórmula 1); y
- vi. opcionalmente, purificar la sal clorhidrato de fingolimod y realizar la etapa de secado después de la purificación.

Esquema 2:



25

En una realización, la figura 2 representa el procedimiento de síntesis anterior que se detalla a continuación:

(A) Reacción de 1-(2-yodoetil)-4-octilbenceno [Fórmula 3] con malonato de dietilacetamido [Fórmula 2]:

30 Se acopla 1-(2-yodoetil)-4-octilbenceno (Fórmula 3) con malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende tolueno, xileno, heptanos, hexanos, éter dietílico, éter metil-terc-butílico y tetrahidrofurano o cualquier mezcla de dichos disolventes de los mismos a temperatura apropiada. La reacción se lleva a cabo en presencia de reactivos adecuados para obtener éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (Fórmula 4). Los volúmenes de disolventes orgánicos utilizados varían de 1 a 30 volúmenes y la temperatura varía de 10 °C a 160 °C.

40 El reactivo utilizado se selecciona de un grupo que comprende carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de bario o cualquier mezcla de los mismos. Opcionalmente, también se utilizan catalizadores de transferencia de fase para mejorar la reactividad. Dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre haluro de tetraalquilamonio tal como bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraetilamonio, yoduro de tetraetilamonio y yoduro de tetrabutilamonio.

(B) Conversión de éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico [Fórmula 4] en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida [Fórmula 5]:

El éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (Fórmula 4) se convierte en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) mediante reacción con reactivos adecuados en un disolvente adecuado, en donde los disolventes se seleccionan entre alcoholes de cadena inferior C1-C4 tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, butanol terciario, tetrahidrofurano, tolueno, agua, éter dietílico, éter metil-terc-butílico o cualquier mezcla de los mismos a temperatura apropiada. Los volúmenes de los disolventes varían de 2 a 30 volúmenes y la temperatura de la reacción varía de -5 °C a 110 °C.

5 En una realización, los reactivos utilizados se seleccionan de un grupo que comprende borohidruros de metales alcalinotérreos y alcoxiborohidruros de metales alcalinotérreos tales como borohidruro de magnesio, borohidruro cárlico, borohidruro de bario, borohidruro de sodio, triacetoxi-borohidruro de magnesio, triacetoxi-borohidruro de calcio y triacetoxi-borohidruro de bario o cualquier mezcla de los mismos. Curiosamente, el uso de un catalizador de transferencia de fase en esta etapa controla la formación de subproductos no deseados. Dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre haluro de tetraalquilamonio tal como bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraetilamonio, yoduro de tetraetilamonio y yoduro de tetrabutilamonio.

10 En otro aspecto de la presente divulgación, una combinación de borohidruro de metal alcalino y una sal seleccionada entre sulfato de bario, cloruro de bario, sulfato de magnesio, acetato de calcio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y acetato de magnesio o cualquier mezcla de sus sales, también se utiliza como reactivo alternativo para la conversión.

15 20 En otro aspecto de la presente divulgación, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a ácido con una solución ácida seleccionada de ácido clorhídrico, ácido acético o una mezcla de los mismos.

25 En otro aspecto adicional de la presente divulgación, opcionalmente, el pH de la mezcla de reacción se reajusta a básico para generar una base libre mediante la adición de una solución básica seleccionada entre hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario, o cualquier mezcla de los mismos.

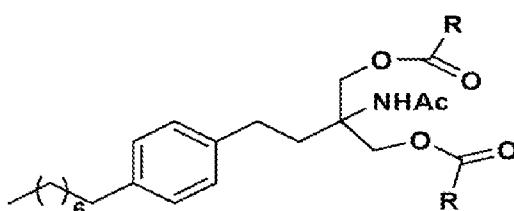
30 (C) Hidrólisis de N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida [Fórmula 5] a 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (base libre de fingolimod) [Fórmula 6]:

35 Se hidroliza a N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) a 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (base libre de fingolimod) (Fórmula 6) usando una solución de base inorgánica seleccionada de un grupo que comprende hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario. Opcionalmente, también se añade disolvente orgánico y la mezcla de reacción se agita para obtener un precipitado.

40 El precipitado se aísla mediante filtración que comprende el material en forma sólida y posteriormente, opcionalmente, se seca para obtener la base libre de fingolimod. En otro aspecto adicional, la base libre de fingolimod se purifica opcionalmente mediante recristalización en un disolvente adecuado seleccionado de un grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona, metil etil cetona o cualquier mezcla de los mismos. Los volúmenes de disolvente utilizados varían de 2 a 25 volúmenes y el intervalo de temperatura es de 10 °C a la temperatura de refluxo.

45 45 En otra realización alternativa de la presente divulgación, N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) se hidroliza a 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol (base libre de fingolimod) (Fórmula 6) usando ácido clorhídrico seguido de ajuste de pH con hidróxido de sodio.

50 50 En otra realización más de la presente divulgación, la fórmula 5 se convierte en un compuesto completamente protegido de Fórmula 5a (diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenil)propano-1,3-diilo), y posteriormente el compuesto de Fórmula 5a se convierte en una base libre de fingolimod (Fórmula 6) mediante hidrólisis en un solo recipiente en condiciones adecuadas. En la fórmula 5a, R se selecciona de grupos protectores de hidroxilo en donde, R es alquilo C1-C4, arilo, tal como acetilo, benzoilo y resto aromático sustituido.



En otra realización más de la presente divulgación, la base libre de fingolimod (Fórmula 6) es de naturaleza cristalina y se designa como polimorfo A que tiene los siguientes valores de λ en XRPD: 3,876, 5,744, 7,739, 11,65, 14,886, 15,356, 16,774, 17,65, 18,008, 18,963, 19,473, 20,845, 21,626, 23,431, 24,643, 27,389, 27,894, 30,566, 31,421, 34,267, 35,01, 35,5, 38,756, 42,214, 43,767, 46,201, 48,026, 50,269, 52,314 (figura 3).

5 (D) Conversión de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol [Fórmula 6] en clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)-1,3-propanodiol [Fórmula 1]

10 La base libre de fingolimod (Fórmula 6) se convierte en su sal clorhidrato (Fórmula 1) añadiendo ácido clorhídrico en isopropanol a Fingolimod (Fórmula 6) en presencia de un disolvente adecuado seleccionado de un grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona y metil etil cetona o cualquier mezcla de los mismos, a temperaturas que varían de -25 °C y 45 °C. En una realización preferida, la temperatura varía de -20 °C a 25 °C, más preferentemente de -10 °C a 15 °C y lo más preferentemente de -5 °C a 10 °C. Los volúmenes de disolvente utilizados varían de 2 a 25 volúmenes. Además, el material precipitado (Fórmula 6) formado después de la reacción se aísla y opcionalmente se seca al vacío a una temperatura que varía de 25 °C a 75 °C.

20 En una realización de la presente divulgación, el material de clorhidrato de fingolimod (Fórmula 1) obtenido mediante el procedimiento anterior es de naturaleza cristalina y se designa como polimorfo Y que tiene los picos de λ en XRPD: 3,549, 5,185, 5,832, 7,052, 8,62, 9,305, 10,625, 12,149, 12,82, 14,163, 14,713, 15,174, 15,61, 16,374, 17,329, 17,749, 18,254, 18,698, 19,255, 19,948, 20,879, 21,389, 22,248, 22,578, 22,838, 23,527, 24,449, 24,953, 25,847, 26,139, 27,127, 28,094, 28,604, 29,47, 29,697, 31,786, 32,24, 33,147, 36,955, 44,474 (figura 4).

25 En otra realización más de la presente divulgación, el clorhidrato de fingolimod se purifica opcionalmente mediante recristalización en un disolvente adecuado en un intervalo de temperaturas de -25 °C a 50 °C. El disolvente se selecciona de un grupo que comprende tolueno, acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metanol, etanol e isopropanol o cualquier mezcla de los mismos. Además, a la purificación opcional, le sigue el secado al vacío de 20 °C a 75 °C.

30 La tecnología de la presente divulgación se elabora con la ayuda de los siguientes ejemplos. No obstante, no debe interpretarse que los ejemplos limitan el ámbito de la divulgación.

Ejemplos

35 Ejemplo 1

Preparación de éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (Fórmula 4)

40 A una suspensión de malonato de dietil-acetamido (DEAM) [Fórmula 2] (28,39 g) y carbonato de cesio (189,13 g) en tolueno (300 ml), se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,468 g) y 1-(2-yodoetil)-4-octil-benceno [Fórmula 3] (50 g) en tolueno (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. El contenido se calienta a refluo y se mantiene durante un período de tiempo de 3 horas a 10 horas. Una vez completada la reacción, la masa obtenida se enfriá hasta 30 °C, seguido de la adición de agua (300 ml) y la separación de las capas formadas. La capa orgánica se lava con agua seguida de salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora a presión reducida, dando un compuesto en bruto de fórmula 4 (59 g).

45 Ejemplo 2

Preparación de N-[1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)propil]acetamida (Fórmula 5)

50 A éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (Fórmula 4) (58 g) en IPA (alcohol isopropílico) acuoso al 50 % (600 ml), se añaden bromuro de tetrabutilamonio (4,31 g) y borohidruro de sodio (25,41 g), y la masa de reacción se agita durante 8 horas-24 horas a una temperatura de 20 °C a 35 °C. Una vez completada la reacción, el pH se ajusta a $6,0 \pm 0,5$ usando una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N. La masa de reacción se filtra a través de un embudo Buchner para eliminar los sólidos y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener un jarabe. Al almíbar resultante, se añade agua (116 ml) y el compuesto se extrae en acetato de etilo (2 x 174 ml). La capa orgánica se lava con agua seguida de solución de salmuera, seguida de secado sobre sulfato de sodio y después se evapora a presión reducida. El producto se cristaliza usando éter de petróleo para obtener el compuesto del título de Fórmula 5 (27 g).

60 Ejemplo 3

Preparación de N-[1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)propil]acetamida (Fórmula 5)

65 A éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (Fórmula 4) (58 g) en IPA (928 ml), se añade acetato de calcio (63,47 g) y la mezcla de reacción se agita a una temperatura de 10 °C-15 °C durante 30 min.

Tras ello, se añade borohidruro de sodio (25,41 g) y la masa de reacción se agita durante un período de tiempo de 8 horas a 12 horas a una temperatura de 10 °C a 15 °C. La finalización de la reacción se controla mediante TLC (cromatografía en capa fina). La masa de reacción se enfria con solución de HCl 1,5 N para alcanzar un pH neutro.

- 5 La masa de reacción se filtra para eliminar los sólidos y el filtrado se somete a evaporación al vacío. Tras ello, se añade agua (116 ml) y el compuesto se extrae en acetato de etilo (2 x 174 ml). La capa orgánica se lava con agua (2 x 174 ml). La capa orgánica se lava con solución de salmuera (58 ml) y se seca sobre sulfato sódico. El resultante se filtra y se evapora a presión reducida para formar un jarabe en donde el jarabe representa el compuesto del título de Fórmula 5 (3,8 g).

10 Ejemplo 4

Preparación de N-[1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)propil]acetamida (Fórmula 5)

- 15 A éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (0,196 g) [Fórmula 4] en IPA (3,2 ml) y agua (0,8 ml), se añade BaCl₂.2H₂O (0,332 g) y la mezcla de reacción se agita durante 10-15 minutos. La masa de reacción se enfria de 0 °C a 5 °C usando un baño de hielo. Se añade NaBH₄ (0,085 g) en porciones, seguido de agitación durante 12 horas-16 horas de 10 °C a 15 °C. La finalización de la reacción se controla mediante TLC. El pH de la masa de reacción se ajusta a neutro usando una solución de HCl 1,5 N. El sólido se filtra y el filtrado se somete a evaporación a presión reducida. A esto, se añade agua (5 ml) y el compuesto se extrae en acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (2 x 5 ml) y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto de Fórmula 5 en forma de un sólido blanquecino (0,13 g).

Ejemplo 5

Preparación de N-[1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)propil]acetamida (Fórmula 5)

- 25 Se añaden bromuro de litio (72,02 g) y NaBH₄ (25,41 g) a IPA (928 ml) y agua (232 ml) a un intervalo de temperatura de 10 °C-15 °C. El contenido se agita durante 2 horas a dicha temperatura. A la mezcla anterior, se añade éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (58 g) [Fórmula 4] y la mezcla de reacción se agita 30 durante 24 horas en un intervalo de temperatura de 10 °C-15 °C. La finalización de la reacción se controla mediante TLC. El pH de la masa de reacción se ajusta a neutro usando una solución de HCl 1,5 N. El sólido obtenido una vez completada la reacción se filtra y el filtrado se somete a evaporación. Se añade agua al filtrado y el compuesto se extrae con acetato de etilo (2 x 174 ml). La capa orgánica se lava con agua. La capa orgánica se lava con solución de salmuera y se seca sobre sulfato sódico seguido de filtración y evaporación a presión reducida para producir un jarabe que contiene el compuesto del título (de Fórmula 5) en forma de jarabe en bruto (36 g). El compuesto obtenido de Fórmula 5 se usa sin purificación adicional.

Ejemplo 6

Preparación de (2-amino-2[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (base de fingolimod; Fórmula 6)

- 40 Se toma N-[1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)propil]acetamida (38 g) [Fórmula 5] en IPA (133 ml) y HCl 6 M (133 ml), y el contenido se calienta a refljo y se mantiene el refljo durante 2 horas. La masa de reacción se enfria a 40 °C y el IPA se evapora a presión reducida. Después, se ajusta el pH de la masa de reacción a 9-10 usando una solución de NaOH al 25 % y el producto se extrae con acetato de etilo (3 x 114 ml). La capa orgánica se lava con agua (114 ml) seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (2 x 38 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El contenido se enfria hasta 0-2 °C, los sólidos se agitan durante 1 hora y se filtran. La torta húmeda se lava con acetato de etilo enfriado (38 ml). El material en bruto se recristaliza usando acetato de etilo para obtener la base de fingolimod (Fórmula 6) en forma pura (21,5 g).

Ejemplo 7

Preparación de (2-amino-2[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (base de fingolimod; Fórmula 6)

- 55 Se cargan juntos N-(1hidroxi-2 hidroxilmethyl-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (38 g) [Fórmula 5] en IPA (114 ml) y HCl 6 N (114 ml). Se calentó el contenido hasta 80 ± 5 °C y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfria hasta 10 ± 5 °C y el pH se ajusta a 9,5 ± 0,5 utilizando una solución de hidróxido de sodio al 25 %. Se añaden 5 volúmenes de agua y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Los sólidos se filtran y el filtrado se recristaliza en acetato de etilo. El material en bruto se recristaliza usando acetato de etilo para obtener base de fingolimod 60 (Fórmula 6) en forma pura (18,2 g) que tiene una pureza del 99,5 %.

Ejemplo 8

Preparación de (2-amino-2[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (base de fingolimod; Fórmula 6)

- 65 A éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)etil)propanodioico (0,50 g) [Fórmula 4] en etanol (8,5 ml) y

agua (2,0 ml), se añade CaCl_2 (0,32 g) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos-15 minutos. La masa de reacción se enfriá hasta 10 °C-15 °C usando un baño de hielo. Se añade NaBH_4 (0,21 g) en porciones y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas-20 horas a 10-15 °C. La finalización de la reacción se controla mediante TLC. A la masa de reacción, se añade HCl 6 M (1,5 ml) y la masa de reacción se calienta a refluo. El refluo se mantiene durante

- 5 2 horas. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se enfriá hasta 10 ± 5 °C y el pH se ajusta a $9,5 \pm 0,5$ utilizando una solución de hidróxido de sodio al 25 %. Se añaden 5 volúmenes de agua y se agita durante 1 hora. Los sólidos se filtran y el filtrado se recristaliza en acetato de etilo para obtener base libre de fingolimod.

Ejemplo 9

10 **Preparación de clorhidrato de fingolimod (Fórmula 1) [según lo proporcionado por el Esquema 1 de la presente divulgación]**

15 Se cargan juntos base de fingolimod (21 g) [Fórmula 6] en acetato de etilo (63 ml) y HCl en IPA (15,75 ml). El contenido se agita durante 1 hora a una temperatura de 75 ± 5 °C. Luego se enfriá el contenido hasta 25-30 °C y se mantiene el enfriamiento durante 1 h a 25-30 °C. La suspensión se enfriá adicionalmente hasta 0-5 °C y dicho enfriamiento se mantiene durante 1 hora. El sólido obtenido después de enfriar se filtra y se lava con acetato de etilo enfriado (21 ml) y se seca por succión durante 1 hora a presión reducida. El resultado se seca adicionalmente durante 8-10 h a una temperatura de 20-75 °C para obtener el compuesto del título (Fórmula 1) en forma de un sólido blanco (20 g) con una pureza cromatográfica del 99,7 %.

20 **Ejemplo 10**

25 **Preparación de diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diílo [Fórmula 5a]**

30 Se toma N-(1hidroxi-2 hidroxilmethyl-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (38 g) [Fórmula 5] en piridina (129 ml) y se agita durante 10-15 minutos. La masa de reacción se enfriá hasta 0-5 °C usando un baño de hielo. Se añade anhídrido acético (168 ml) a un intervalo de temperatura de 0-5 °C. La finalización de la reacción se controla mediante TLC. El pH de la masa de reacción se ajusta a neutro utilizando una solución de HCl al 5 %. El producto se extrae en acetato de etilo (135 ml). La capa orgánica se lava con 100 ml de agua seguido de 60 ml de solución de salmuera. Tras ello, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídrio y luego el disolvente se elimina completamente por destilación a presión reducida. El producto se recristaliza en hexano para obtener el compuesto diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diílo (fórmula 5a) en forma sólida.

35 **Ejemplo 11**

40 **Preparación de diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diílo [Fórmula 5a]**

45 Se añade piridina (6,0 ml) a N-(1-hidroxi-2 hidroxilmethyl-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (2 g) [Fórmula 5] en MDC (12 ml), y la mezcla se agita durante 5 minutos. La masa de reacción se enfriá hasta 0-5 °C usando un baño de hielo. Se añade cloruro de acetilo (12 ml) a un intervalo de temperatura de 0-5 °C. La finalización de la reacción se controla mediante TLC. El pH de la masa de reacción se ajusta a neutro utilizando una solución de HCl al 5 %. La capa orgánica se lava con 10 ml de agua seguido de 4 ml de solución de salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio anhídrio y el disolvente se retira por destilación a presión reducida. El producto se recristaliza en hexano para obtener el compuesto diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diílo (fórmula 5a) en forma sólida.

50 **Ejemplo 12**

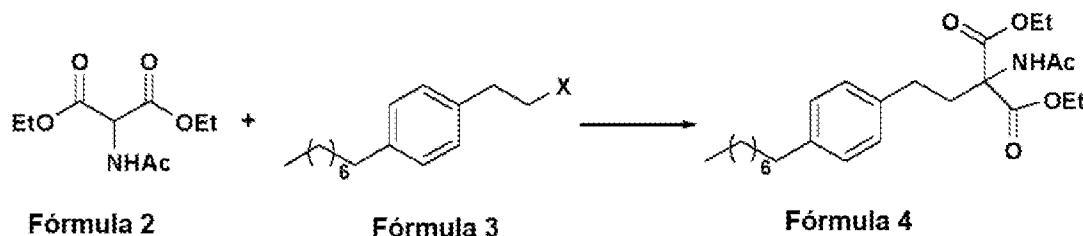
55 **Preparación de (2-amino-2[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (base de fingolimod) [Fórmula 6]:**

A diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenetil)propano-1,3-diílo (fórmula 5a) (4 g) en metanol (12 ml), se añade una solución de LiOH (12 ml) y el contenido se calienta a refluo y se mantiene durante 2 horas. La masa de reacción se enfriá hasta 40 °C y se evapora el metanol a presión reducida. El producto se extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se lava con agua (8 ml) seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (4 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El contenido se enfriá hasta 0-2 °C, los sólidos se agitan durante 1 hora y se filtran. La torta húmeda se lava con acetato de etilo enfriado (2 ml). El material en bruto se recristaliza utilizando acetato de etilo para obtener base de fingolimod (fórmula 6) con una pureza cromatográfica del 99,6 %.

REIVINDICACIONES

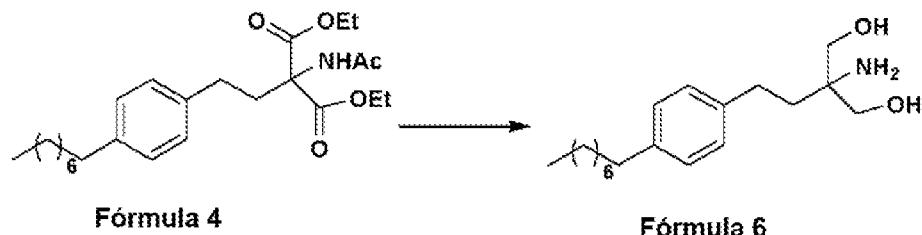
1. Un proceso para preparar 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6), o la sal clorhidrato del mismo, comprendiendo dicho proceso las acciones de:

- 5 a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3 con malonato de dietilacetamido (Fórmula 2) para obtener éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico (Fórmula 4) en un disolvente seleccionado entre tolueno, xileno, heptanos, hexanos, éter dietílico, éter metil-terc-butílico y/o tetrahidrofurano, a de 10 °C a 10 160 °C en presencia de un carbonato de metal alcalino y/o un carbonato de metal alcalinotérreo y de un haluro de tetraalquilamonio como catalizador de transferencia de fase

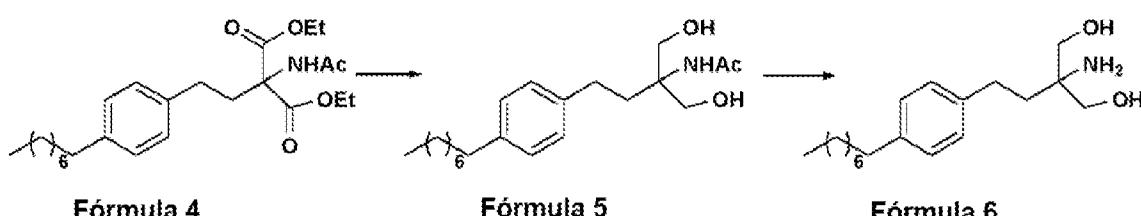


X = Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf

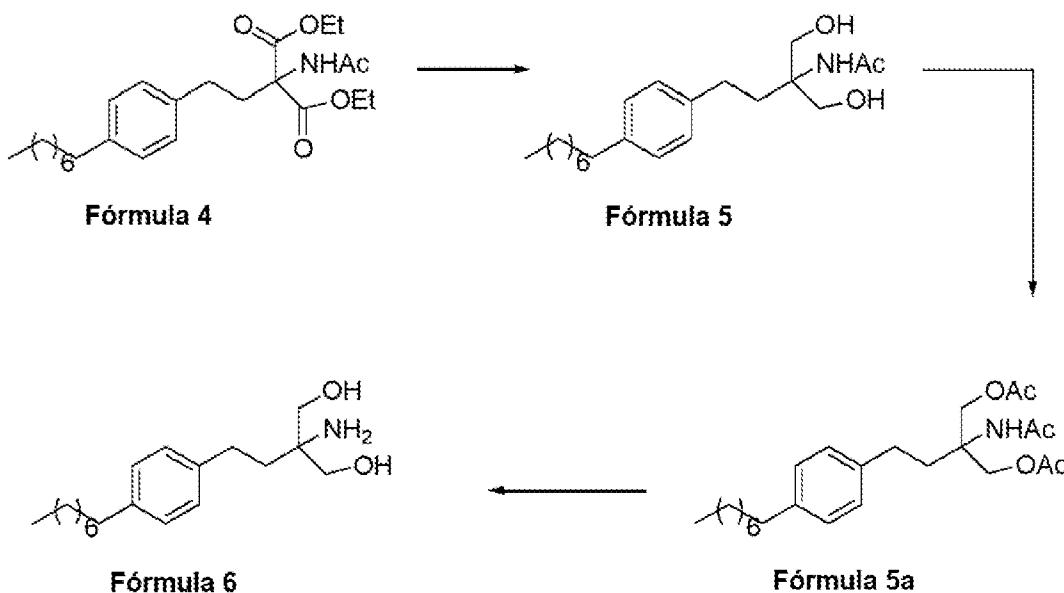
- 15 en donde el volumen del disolvente es de 1-30 volúmenes con respecto al malonato de dietilacetamido (Fórmula 2); y
b. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico obtenido en la etapa (a) para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6);



- 20 c. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico obtenido en la etapa (a) en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5), seguido de la hidrólisis de la N-(1,1-bis-25 hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6);



- 30 d. convertir el éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico obtenido en la etapa (a) en N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5), seguido de la conversión de la N-(1,1-bis-35 hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida (Fórmula 5) en diacetato de 2-acetamido-2-(4-octilfenetyl)propano-1,3-diilo (Fórmula 5a), seguido de la hidrólisis del diacetato de acetamido-2-(4-octilfenetyl)propano-1,3-diilo (Fórmula 5a) para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6).



2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1,

- 5 en donde el carbonato de metal alcalino y el carbonato de metal alcalinotérreo usados en la etapa (a) se seleccionan de un grupo que comprende carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de bario, y/o
en donde el haluro de tetraalquilamonio se selecciona entre bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio.
- 10 3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el proceso no implica ninguna purificación cromatográfica.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la conversión de la etapa (b) o la etapa (c) o la etapa (d) se lleva a cabo en presencia de un reactivo en un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de cadena inferior C1 a C4 y en donde el reactivo se selecciona de un grupo que comprende borohidruro de metal alcalinotérreo y alcoxiborohidruro de metal alcalinotérreo, o una combinación de los mismos.
- 15 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el reactivo es una combinación de borohidruro de metal alcalino y sulfato de bario, cloruro de bario, sulfato de magnesio, acetato de calcio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y/o acetato de magnesio.
- 20 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la conversión de la etapa (b) se lleva a cabo en un alcohol de cadena inferior C1 a C4, en presencia de un borohidruro de metal alcalino y sulfato de bario, cloruro de bario, sulfato de magnesio, acetato de calcio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y/o acetato de magnesio, a una temperatura de -5 °C a 110 °C.
- 25 7. El proceso según la reivindicación 4 o 6, en donde el alcohol de cadena inferior C1-C4 se selecciona de un grupo que comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, butanol terciario, tetrahidrofurano, tolueno, agua, éter dietílico, éter metil-terc-butílico o cualquier combinación de los mismos; y
el borohidruro de metal alcalinotérreo se selecciona opcionalmente de un grupo que comprende borohidruro de magnesio, borohidruro cálcico, borohidruro de sodio y borohidruro de bario; y
el alcoxiborohidruro de metal alcalinotérreo se selecciona opcionalmente de un grupo que comprende triacetoxiborohidruro de magnesio, triacetoxiborohidruro de calcio y triacetoxiborohidruro de bario.
- 30 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
(i) la etapa (a) se lleva a cabo durante un período de tiempo que varía de 3 horas a 24 horas, o
(ii) la conversión de la etapa (b) o la etapa (c) o la etapa (d) se lleva a cabo a una temperatura que varía de -5 °C a 110 °C.
- 35 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la reacción de las etapas (b), (c) y (d) comprende además usar un catalizador de transferencia de fase.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el catalizador de transferencia de fase es haluro de tetraalquilamonio; y
 en donde dicho haluro de tetraalquilamonio se selecciona opcionalmente de un grupo que comprende bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio, o cualquier combinación de los mismos.
- 5 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hidrólisis para obtener 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6) se lleva a cabo en presencia de:
- 10 a. una solución de base inorgánica, en donde la base inorgánica se selecciona opcionalmente de un grupo que comprende hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario o cualquier combinación de los mismos, o
 b. ácido clorhídrico seguido del ajuste del pH con una base seleccionada de un grupo que comprende hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio;
- 15 en donde, opcionalmente, a la adición de la solución de base inorgánica o del ácido clorhídrico le sigue el refluxo durante un período de tiempo que varía de 0,5 horas a 24 horas.
- 20 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la conversión de éster dietílico del ácido 2-(acetilamino)-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)propanodioico en 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol y la hidrólisis de N-(1,1-bis-hidroximetil-3-(4-octilfenil)-propil)-acetamida a 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol comprende además etapas opcionales de añadir disolvente, agitación, filtración y secado.
- 25 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol obtenido es de naturaleza cristalina.
- 30 14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el proceso comprende además convertir 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 6) en clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol (Fórmula 1).
- 35 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde
 la conversión se lleva a cabo añadiendo ácido clorhídrico al 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol en presencia de un disolvente a una temperatura que varía de -25 °C a 45 °C,
 en donde el ácido clorhídrico se añade opcionalmente en isopropanol; en donde el disolvente se selecciona de un grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona y metil etil cetona o una combinación de los mismos.
- 40 16. Los procesos de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 14, en donde el 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol o el clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol se purifica y se seca.
- 45 17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde
 (a) la purificación se lleva a cabo mediante recristalización en presencia de un disolvente seleccionado de un grupo que comprende tolueno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, metil isobutil cetona y metil etil cetona o cualquier combinación de los mismos, o
 (b) la temperatura para la purificación de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol varía de 10 °C a 110 °C; y en donde la temperatura para la purificación del clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)ethyl)-1,3-propanodiol varía de -25 °C a 50 °C, o
 (c) el secado se lleva a cabo al vacío a una temperatura que varía de 20 °C a 75 °C.
- 50 18. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula 3 se selecciona de un grupo que comprende 1-(2-yodoethyl)-4-octilbenceno, 1-(2-bromoethyl)-4-octilbenceno, 1-(2-cloroethyl)-4-octilbenceno, 1-(2-etilmesilato)-4-octilbenceno, 1-(2-etiltosilato)-4-octilbenceno y 1-(2-etiltriflato)-4-octilbenceno, o cualquier combinación de los mismos.
- 55

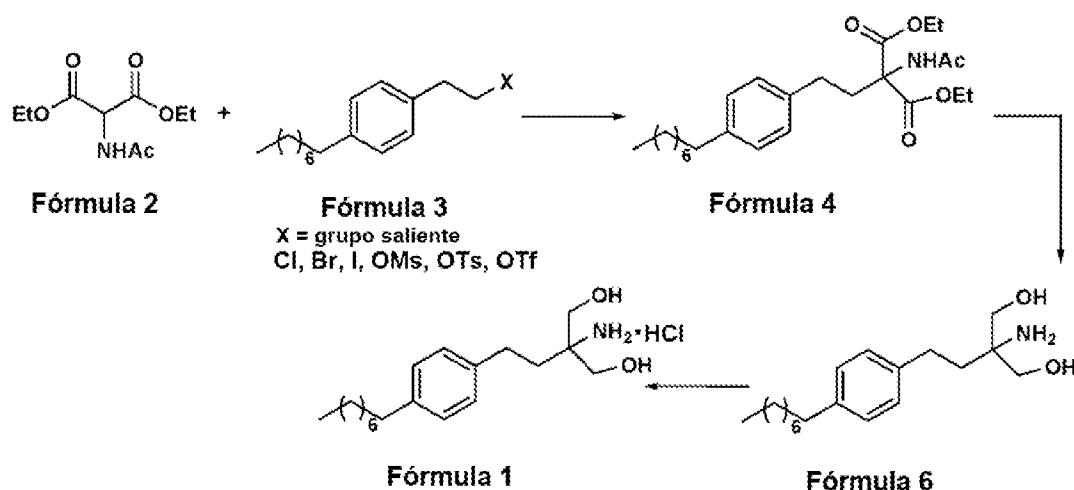


Figura 1

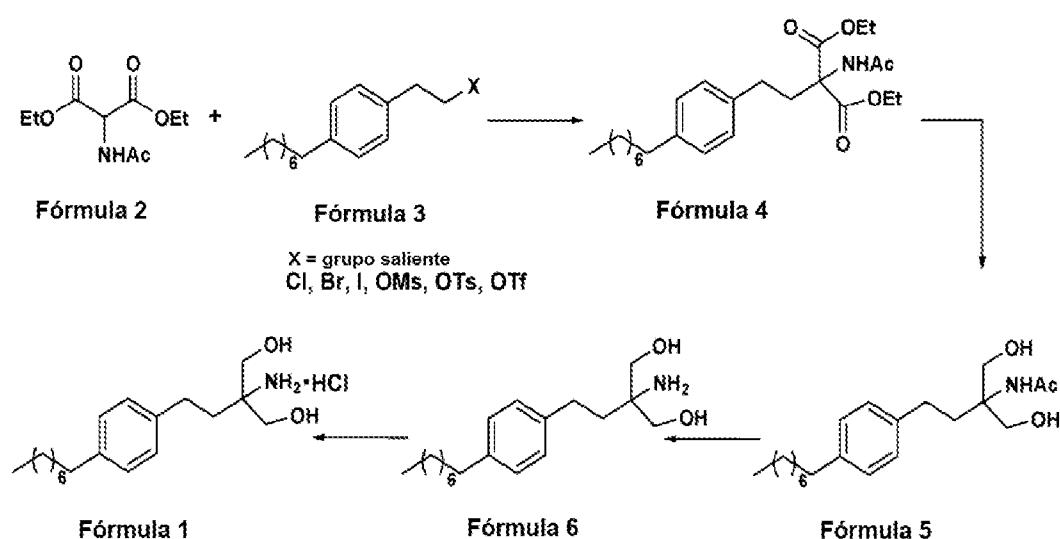


Figura 2

ES 2 964 891 T3

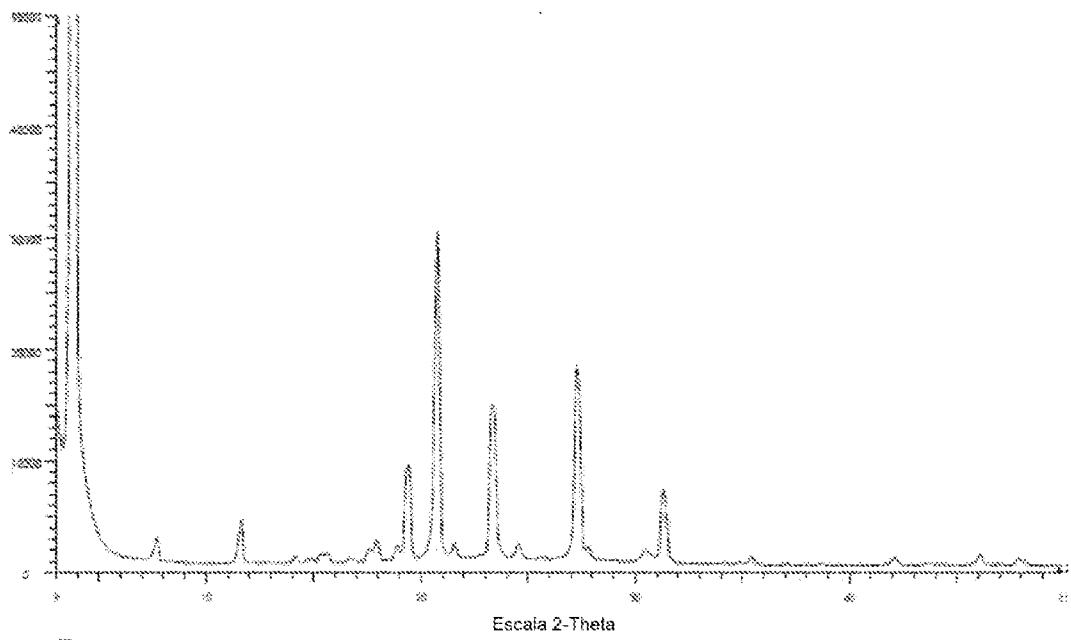


Figura 3

ES 2 964 891 T3

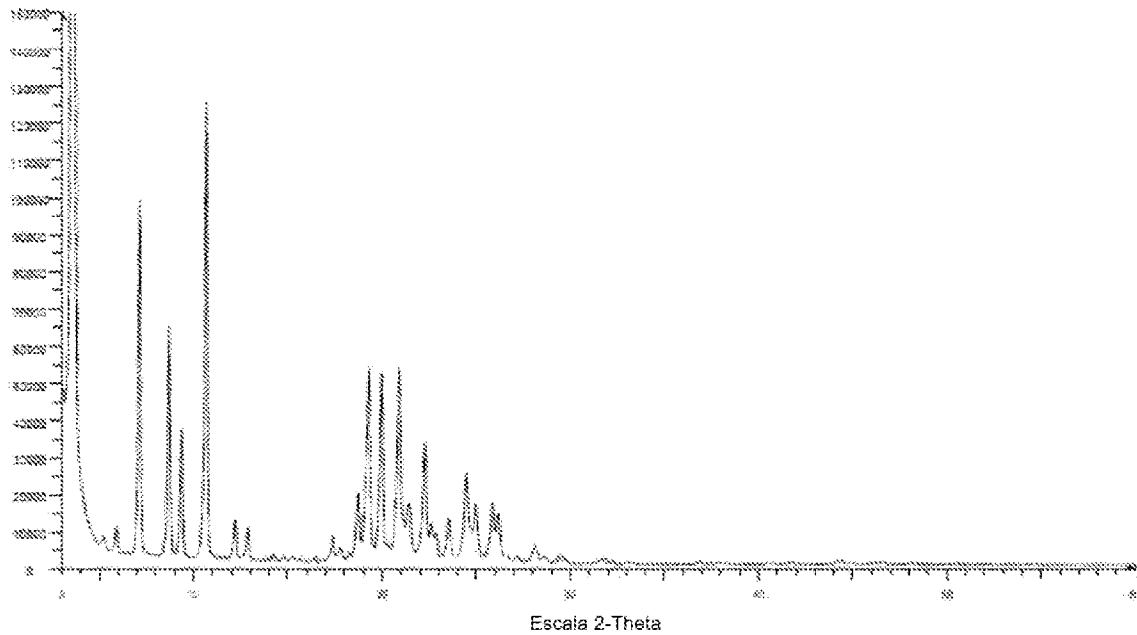


Figura 4