

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 051**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

C07C 311/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2018 PCT/HU2018/050019**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2018 WO18215807**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2018 E 18806925 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2023 EP 3630738**

54 Título: **Proceso para la producción de ozanimod**

30 Prioridad:

22.05.2017 HU 1700216

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

29.02.2024

73 Titular/es:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR ZRT. (100.0%)

Keresztúri út 30-38

1106 Budapest, HU

72 Inventor/es:

PORCS-MAKKAY, MÁRTA;

SIMIG, GYULA;

MOLNÁR, ENIKO;

PETHŐ, JÁNOS;

VOLK, BALÁZS;

SZLÁVIK, LÁSZLÓ;

SZABÓ, ÉVA y

HALÁSZ, JUDIT

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 960 051 T3

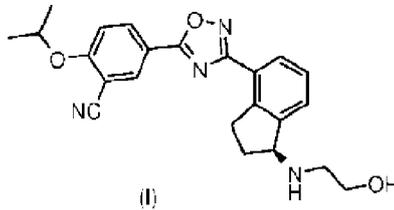
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de ozanimod

5 Nuestra invención se refiere a un proceso para la producción de

10



15

ozanimod de fórmula (I) y sus sales y a los nuevos productos intermedios para la industria farmacéutica utilizados durante el proceso.

20

El ozanimod es un modulador del receptor esfingosina-1-fosfato (S1P) de segunda generación, que está siendo desarrollado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El ozanimod es una sustancia ópticamente activa, la configuración absoluta de su átomo de carbono asimétrico es S.

Estado de la técnica

25

La solicitud de patente internacional número WO 2009151529 desvela la producción de un compuesto racémico que corresponde a ozanimod (figura 1). Puesto que el principio activo del ozanimod es un compuesto ópticamente activo, debe resolverse la mezcla racémica para su producción. La solicitud de patente número WO 2009151529 no proporciona ninguna solución para esto.

30

35

40

45

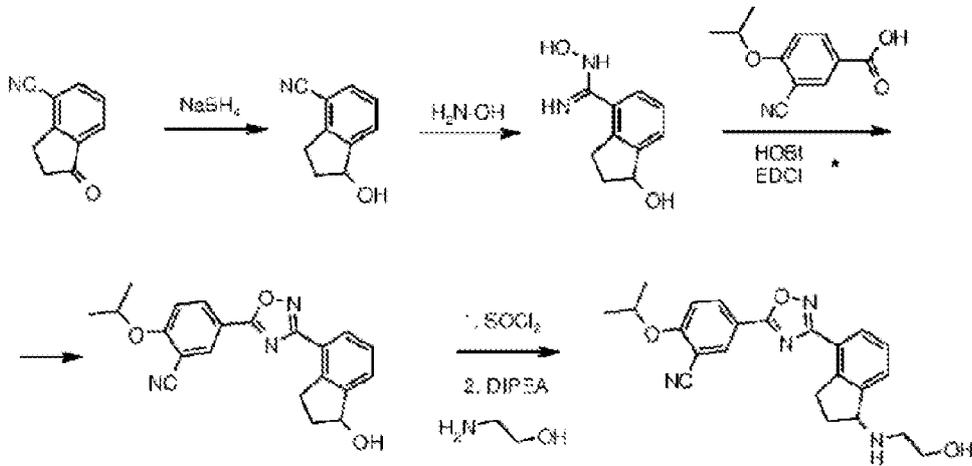


Figura 1

50

* el ejemplo se da para un ácido benzoico diferente

55

La solicitud de patente internacional número WO 2011060392 desvela la producción de ozanimod mediante síntesis quiral (figura 2):

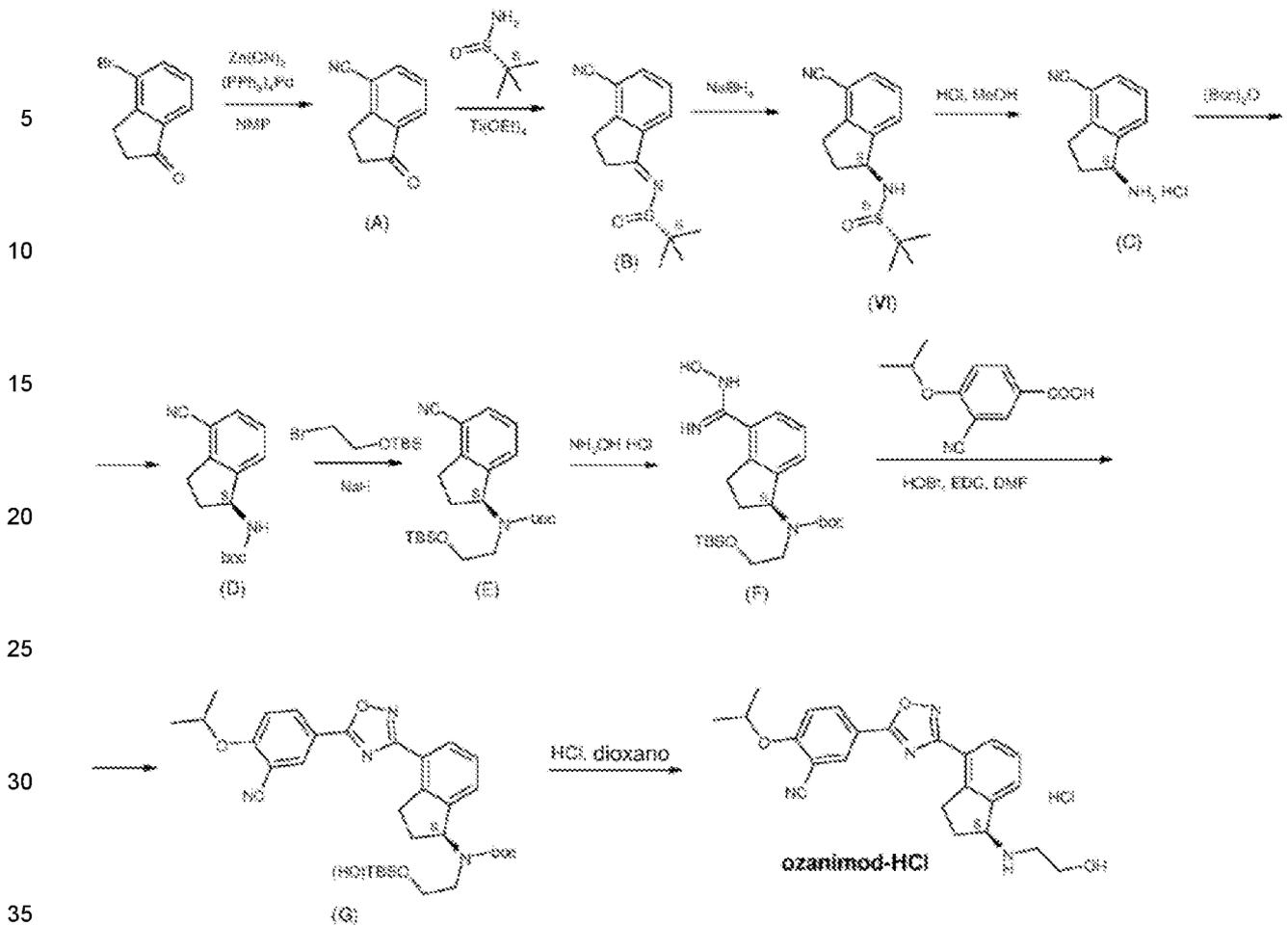
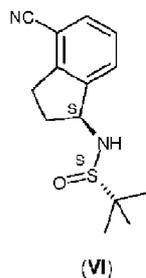


Figura 2

Durante la síntesis, se hace reaccionar 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (A) con la (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida ópticamente activa, después se reduce el enlace C=N de la base de Schiff (B) formada con borohidruro sódico, obteniendo de esta manera el intermedio clave de la fórmula (VI). El nuevo átomo de carbono asimétrico formado durante la reacción, como consecuencia de la inducción asimétrica creada por el grupo quiral introducido previamente, tiene principalmente una configuración absoluta S. Después de esto, se retira el grupo (S)-2-metilpropano-2-sulfinilo y se introduce el grupo protector *t*-butoxicarbonilo (Boc) para la amina primaria obtenida. La amida (D) producida de esta manera se alquila con (2-bromoetoxi)-*t*-butildimetilsilano. A continuación, se añade hidroxilamina al grupo nitrilo, después se forma el anillo 1,2,4-oxadiazol utilizando el derivado de ácido benzoico adecuado. Durante esta operación, se escinde parcialmente el grupo *t*-butildimetilsililo. Después, se obtiene el ozanimod retirando el grupo *t*-butildimetilsililo que todavía queda y el grupo protector Boc de la mezcla obtenida de esta manera.

Se describe un procedimiento similar en la memoria descriptiva con el número de publicación WO 2016164180, que desvela la producción de derivados deuterados.

En otras palabras, durante el proceso descrito en las solicitudes de patente número WO 2011060392 y WO 2016164180, el centro quiral se estabiliza en la fase inicial de la síntesis. La inducción asimétrica se produce durante la reducción del borohidruro sódico, y también se crea el compuesto (VI) en la gran mayoría.



Por otra parte, la selectividad no es necesariamente completa y se espera que también aparezca el otro diastereómero como contaminante. Esto estaba redactado en el párrafo 263 de la publicación de solicitud de patente número WO 2011060392 de la siguiente manera: el proceso presentado da como resultado un producto final enriquecido con el enantiómero deseado. Ni la publicación de solicitud de patente número WO 2011060392 ni la WO 2016164180 incluyen un ejemplo que dé la pureza enantiomérica del intermedio (VI) o enseñe sobre su purificación. En el transcurso de las realizaciones, en ambos casos, el producto oleoso o sólido obtenido tras la reducción se utiliza en las siguientes etapas de la síntesis sin purificación. En la síntesis según los documentos WO 2011060392 y WO 2016164180 la siguiente etapa retira el grupo sulfinilo y la síntesis se continúa utilizando la amina "enantioméricamente rica" pero no pura de fórmula (C).

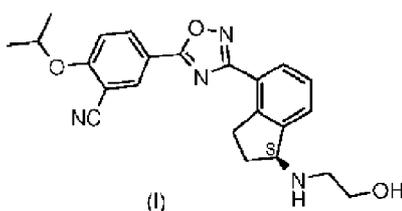
Durante el procedimiento de aprobación de principios activos en la industria farmacéutica tienen que cumplir con requisitos cada vez más estrictos en términos de todas sus características físicas y químicas. Por lo tanto, la pureza enantiomérica también es una importancia vital en el caso de principios activos quirales. Es obvio para una persona experta en la técnica que en la fase de la síntesis que sigue a esta, los contaminantes enantioméricos de los productos de fase individuales únicamente pueden detectarse utilizando cromatografía quiral, y si la pureza enantiomérica de los productos intermedios individuales o del producto final de ozanimod es insuficiente, únicamente pueden purificarse interponiendo etapas de purificación adicionales, tales como cromatografía quiral o un proceso basado en la formación de sal diastereomérica. La cromatografía quiral solo es económica en el caso de la purificación de cantidades más pequeñas, y la purificación a través de sales diastereoméricas puede demandar el uso de agentes de resolución caros, y/o múltiples etapas de recristalización, que pueden aumentar la longitud de los procesos indicados con etapas de operación adicionales.

El objetivo de la invención es superar las desventajas de los procesos conocidos y elaborar un proceso para la producción del ozanimod de fórmula (I) y sus sales que pueda implementarse de un modo simple y económico a escalas industriales, con menos etapas de síntesis.

El objetivo se consiguió elaborando una ruta de síntesis en la que el grupo *tert*-butilsulfinilo se mantiene en el grupo amino en el átomo de carbono quiral de los intermedios hasta la etapa final de la síntesis, haciendo de esta manera innecesaria la introducción y retirada del grupo protector Boc y los subproductos con estereoquímica indeseada creados como resultado de una inducción quiral incompleta del *tert*-butilsulfinilo exhibida durante la reducción del borohidruro aparecida en las siguientes etapas de la ruta de síntesis no como enantiómeros, si no como contaminantes diastereoméricos, debido a lo cual son más fáciles de analizar y es más fácil eliminarlos a través de operaciones de purificación.

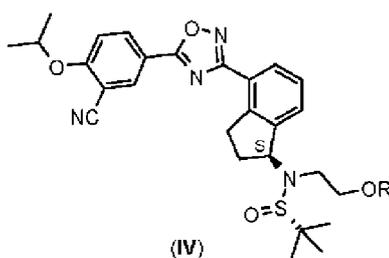
Esencia de la invención

La esencia de la invención es un nuevo proceso para la producción de



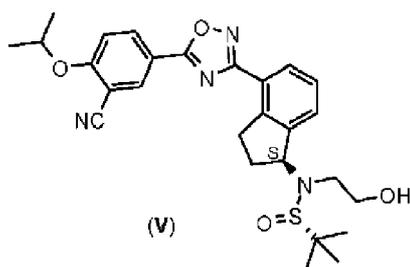
ozanimod de fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos de tal manera que el grupo protector/los grupos protectores que puedan eliminarse en un medio ácido se escindan en un disolvente orgánico

a.)



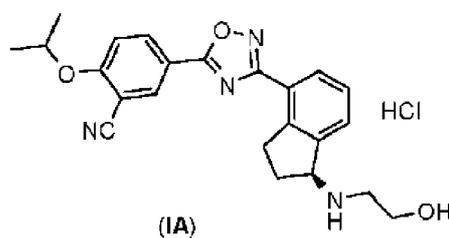
del compuesto o compuestos de fórmula general (IV), en la que los compuestos R representan un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, o

b.)



10 del compuesto de fórmula (V), o c.)

15 de los compuestos en una mezcla de cualquier proporción de los compuestos de fórmula general (IV) y fórmula (V), y el ozanimod de fórmula (I) obtenido de esta manera opcionalmente se transforma en una sal de adición de ácidos. Preferiblemente, el ozanimod de fórmula (I) se transforma en una sal simultáneamente con la retirada de los grupos protectores. Lo más preferiblemente, el ozanimod se transforma en



25 la sal clorhidrato de fórmula (IA).

30 Según una de las realizaciones preferibles de nuestra invención, se utilizan grupos del tipo metil éter sustituido, preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropirano o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo, o grupo 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o grupo trifenilsililo como el grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula general (IV).

35 Según otra realización preferible de nuestra invención, una mezcla de compuesto de fórmula general (IV) y fórmula (V) se utiliza en la reacción.

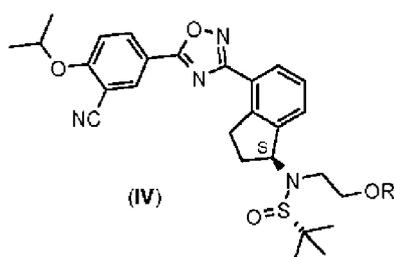
40 Como disolvente orgánico se utiliza un disolvente de tipo éter, tal como dioxano, un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 2-propanol, etanol o metanol, lo más preferiblemente 2-propanol, o un disolvente aromático, preferiblemente tolueno o xileno como el disolvente aromático, más preferiblemente se utiliza tolueno como el disolvente orgánico.

45 Según una realización preferible de nuestra invención para escindir el grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo se utiliza ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno (HF), ácido sulfúrico, ácido nítrico, o sus sales, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), una mezcla de TBAF y ácido acético, una mezcla acuosa de HF y THF, o HIO₄ acuoso 1 M disuelto en THF.

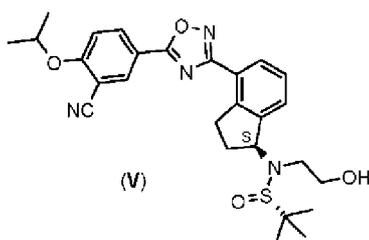
50 Fue sorprendente descubrir que si no se retira el grupo (S)-2-metilpropano-2-sulfinilo del compuesto de fórmula (VI), este funciona como un grupo protector adecuado durante las demás etapas de reacción. Por lo tanto, a lo largo de toda la síntesis, además del diastereómero deseado (S,S), el derivado de 1H-indeno de configuración (R) indeseada está presente en forma del diastereómero (S,R). En general, las diferentes características físicas de los diastereómeros hacen posible separarlos mediante cristalización. Como consecuencia de las diferentes propiedades físicas (solubilidad, características de adsorción) pueden detectarse y separarse unos de otros sin cromatografía quiral. Por lo tanto, no hay necesidad de retirar el grupo (S)-2-metilpropano-2-sulfinilo y de introducir un grupo protector *t*-butoxicarbonilo (Boc) en su lugar. Por medio de esto, se acorta significativamente la ruta de síntesis que conduce al ozanimod.

60 Descripción detallada de la invención

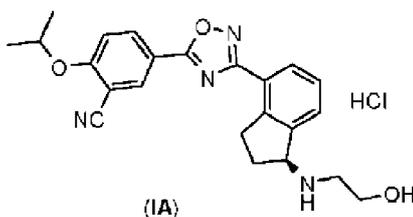
65 Por tanto, nuestra invención es un proceso para la producción de ozanimod de fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos, caracterizado por que el grupo protector o grupos protectores que pueden retirarse en un medio ácido se retiran en un disolvente orgánico



10 del compuesto de fórmula general (IV), en el que R representa un hidrógeno o un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, o



20 del compuesto de fórmula (V), o de una mezcla de cualquier proporción de estos, y el ozanimod de fórmula (I) obtenido de esta manera se transforma opcionalmente, si es necesario, en una sal de adición de ácidos. Preferiblemente, simultáneamente con la retirada de los grupos protectores, el ozanimod de fórmula (I) se transforma en una sal. Lo más preferiblemente, el ozanimod se transforma en



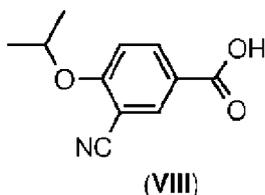
30 su sal clorhidrato de fórmula (IA).

35 Según una realización preferible de nuestra invención, se utilizan compuestos de tipo metil éter sustituido, preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropirranilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un etoxietilo, o grupo 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo como el grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula general (IV). Según una de las realizaciones preferibles de nuestra invención, en el proceso se utiliza una mezcla de compuesto de fórmula general (IV) y fórmula (V). En el proceso, se utiliza como disolvente orgánico un disolvente de tipo éter, preferiblemente dioxano, un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 2-propanol, etanol o metanol, lo más preferiblemente 2-propanol, o un disolvente aromático, preferiblemente tolueno o xileno, más preferiblemente tolueno. El ácido utilizado para implementar el proceso es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno (HF), o sus sales: fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), una mezcla de TBAF y ácido acético, HF acuoso y THF, HIO₄ acuoso 1 M en THF, etc. (véase Peter G. M. Wuts; Theodora W. Greene, Greene's protective groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, Wiley Interscience, 2007), preferiblemente ácido clorhídrico. Según una realización preferible de la invención, el ácido se utiliza en una solución acuosa concentrada, en una mezcla de disolvente orgánico y agua o disuelto en un disolvente orgánico, preferiblemente utilizando dioxano, 2-propanol, etanol o metanol como disolvente.

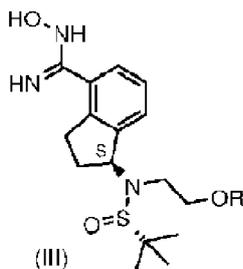
40 Fue sorprendente descubrir que si no se retira el grupo (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinilo del compuesto de fórmula (VI), este funciona como un grupo protector adecuado durante las demás etapas de reacción. Por lo tanto, no hay necesidad de retirar el grupo (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinilo y de introducir el grupo protector Boc en su lugar. Por medio de esto se acorta significativamente la ruta de síntesis que conduce al ozanimod.

45 En el proceso según la invención, la producción del compuesto de fórmula general (IV), en la que R representa un hidrógeno o un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, y el compuesto de fórmula (V) o mezcla de los mismos se prepara de modo que

a.) la fórmula



(VIII) ácido 3-ciano-4-(*i*-propoxi)benzoico se activa en un disolvente orgánico, después



20

25 se hace reaccionar el compuesto de fórmula general (III), en la que el compuesto R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniolo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo, o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo, después opcionalmente

30 b.) el compuesto obtenido de fórmula general (IV) y el compuesto de fórmula (V) se aíslan el uno del otro.

35 Las cantidades y proporciones del compuesto de fórmula general (IV) y del compuesto de fórmula (V) varían. Estas proporciones dependen de la temperatura de la reacción y la duración de la reacción. Sin embargo, puesto que en la siguiente etapa ambos compuestos se transforman en el ozanimod de fórmula (I), estas proporciones no tienen ningún significado especial desde el punto de vista de la invención. Ambos componentes de la mezcla se transforman en sal de adición de ácidos de ozanimod a través de la escisión del grupo/grupos protectores, dependiendo del ácido utilizado.

40 Según una realización preferible de la invención el anillo de 1,2,4-oxadiazol se cierra activando el ácido 3-ciano-4-(*i*-propoxi)benzoico de fórmula (VIII) en un disolvente orgánico, después se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (III). Preferiblemente, se utilizan disolventes de tipo amida, aromáticos, éter, éster, nitrilo o sulfóxido como disolvente orgánico, lo más preferiblemente se utiliza dimetilformamida como el disolvente de tipo amida, preferiblemente se utiliza xileno o tolueno como el disolvente aromático, lo más preferiblemente tolueno, lo más preferiblemente se utiliza tetrahidrofurano o dioxano como el disolvente de tipo éter, se utiliza acetonitrilo como el disolvente de tipo nitrilo, se utiliza dimetilsulfóxido como el disolvente de tipo sulfóxido, y preferiblemente se utilizan disolventes de tipo tolueno o éster, lo más preferiblemente se utiliza acetato de etilo. En el proceso según la invención, el ácido benzoico de fórmula (VIII) se activa preferiblemente en presencia de una base orgánica, más preferiblemente en presencia de DIPEA (diisopropiletilamina), TEA (triethylamina) con carbodiimida disustituida, preferiblemente con dicitohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, o con carbonil-diimidazol en presencia de hidroxibenzotriazol o con etil ciano glioxilato-2-oxima, o con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P). Lo más preferiblemente, se activa con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P).

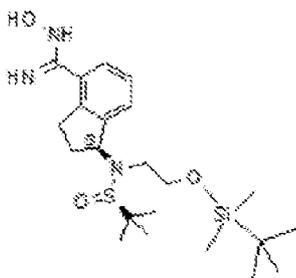
55 En las condiciones utilizadas durante la producción del anillo 1,2,4-oxadiazol, el grupo protector R, dependiendo del grupo protector seleccionado y las condiciones utilizadas, puede escindirse parcial o completamente. Por lo tanto, dependiendo de las condiciones, después del cierre del anillo, se obtiene un producto en el que el grupo protector R permanece inalterado (compuesto de fórmula general IV), o el grupo protector se escinde y se forma el compuesto de fórmula (V). Si el grupo protector se escinde únicamente parcialmente, se obtiene una mezcla de lo anterior. Los grupos protectores todavía en ellos se escinden del producto obtenido de esta manera, o de los compuestos que forman la mezcla, mezcla que consiste en el componente del compuesto de fórmula general (IV) y del componente del compuesto de fórmula (V) y, de esta manera, se obtiene directamente la sal de adición de ácidos de ozanimod. Por lo que si el grupo protector R se escinde parcialmente durante el cierre del anillo, es posible proceder dejando este hecho fuera de consideración y someter la mezcla a hidrólisis ácida, pero también es posible separar el compuesto de fórmula general (IV) del compuesto de fórmula (V), y escindir los grupos protectores por separado después de la separación.

65 Según una realización muy preferible de la invención de la invención, no hay necesidad de aislar los intermedios con fórmulas (IV) o (V) o una mezcla de estos. Es posible proceder haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general

(III) en un disolvente no miscible con agua con el compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una base, después cuando se completa el cierre del anillo, y la mezcla de reacción contiene el compuesto de fórmula (IV) o (V), o una mezcla de estos en cualquier proporción y opcionalmente base de ozanimod, la mezcla de reacción se lava con una base acuosa, preferiblemente con solución de hidrogenocarbonato sódico o potásico y solución salina, después la solución de tolueno obtenida se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico concentrado, como resultado de lo cual se escinden los grupos protectores y el clorhidrato de ozanimod precipita en forma de cristales.

Si es necesario, la sal de adición de ácidos de ozanimod obtenida de esta manera, por ejemplo, clorhidrato de ozanimod, se transforma en una base y se recrystaliza. La ventaja de esto es que la base cristalina obtenida o la sal obtenida de ella utilizando ácido clorhídrico tiene una mayor pureza química que el clorhidrato de ozanimod en bruto. En este caso, el proceso implica transformar el clorhidrato de ozanimod en bruto en una base añadiendo preferiblemente una base inorgánica en un disolvente orgánico, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua, separando después la base de ozanimod de la fase orgánica. La base obtenida de esta manera se disuelve en un disolvente orgánico y se separa utilizando ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico acuoso al 37 %. Como disolvente se utiliza un hidrocarburo halogenado, preferiblemente diclorometano, un disolvente aromático, preferiblemente tolueno o un disolvente de tipo nitrilo, preferiblemente acetonitrilo. Como la base pueden utilizarse hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino, preferiblemente hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de potasio o sodio.

Por lo tanto, según una realización muy preferible de la invención, el compuesto de fórmula general (III), preferiblemente el compuesto con fórmula



(III/A)

(III/A) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente aromático, preferiblemente tolueno o xileno, lo más preferiblemente tolueno, de modo que el compuesto de fórmula (VIII) se activa preferiblemente con carbodiimida disustituida, preferiblemente con dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en presencia de una base orgánica, más preferiblemente en presencia de DIPEA (diisopropiletilamina), TEA (triethylamina), o con carbonil-diimidazol en presencia de hidroxibenzotriazol o con etil ciano glioxilato-2-oxima, o con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), lo más preferiblemente con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), entonces, después de haberse completado la reacción, si es necesario la mezcla de reacción se lava con una base acuosa y/o una solución salina saturada, después se añade una solución de ácido clorhídrico concentrado al disolvente aromático, preferiblemente tolueno, y el clorhidrato de ozanimod que precipita se aísla y opcionalmente se purifica.

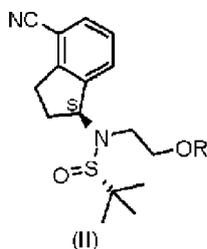
El compuesto de fórmula general (III), preferiblemente el compuesto de fórmula (III/A) y el compuesto de fórmula (VIII), la base y los reactivos de activación se combinan a una temperatura entre 20-30 °C, preferiblemente entre 20-25 °C, después la temperatura de la mezcla de reacción se eleva preferiblemente a entre 60 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a entre 65-100 °C, lo más preferiblemente a entre 80-85 °C y se mantiene a esa temperatura hasta que se completa la reacción, después la mezcla de reacción se enfría y después, si es necesario, se lava con una solución alcalina acuosa, preferiblemente con una solución de hidrogenocarbonato sódico o potásico y, si es necesario, con una solución saturada de cloruro sódico, después la fase orgánica se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico concentrado (37 %) preferiblemente a una temperatura de entre 60 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 65-85 °C, lo más preferiblemente entre 70-75 °C, entonces después de que esta mezcla de se enfríe, los cristales precipitados se retiran por filtración, se secan y opcionalmente se transforman en una base. En una realización preferible de la invención, el ozanimod se precipita en forma de sal clorhidrato y se transforma en una base de ozanimod cristalina.

La transformación en una base y la recrystalización de la base, si esto es necesario, aumentan significativamente la pureza de la sustancia activa. En otras palabras, transformar la sal clorhidrato en una base es un método muy preferible para la purificación de la sustancia activa.

Según otra realización de la invención, después de recrystalizarse en acetonitrilo, se obtiene la forma polimórfica de Forma I muy pura y estable de ozanimod.

El compuesto de fórmula general (III) utilizado en el proceso según la invención, en el que la fórmula R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo,

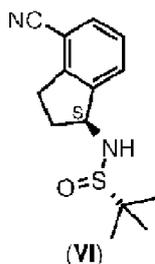
preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo t-butildimetilsililo, se produce de forma que



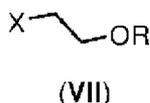
el compuesto de fórmula general (II), en la que R representa lo mismo que se ha indicado anteriormente, lo más preferiblemente un grupo t-butildimetilsililo, se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente orgánico en presencia de una base. Un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente etanol se utiliza como el disolvente orgánico en la reacción. Una amina terciaria, preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina se utiliza como la base orgánica.

20

El compuesto de fórmula (II) utilizado en el proceso según la invención se produce haciendo reaccionar



el compuesto de fórmula (VI) en un disolvente orgánico con una base, haciéndolo reaccionar después con

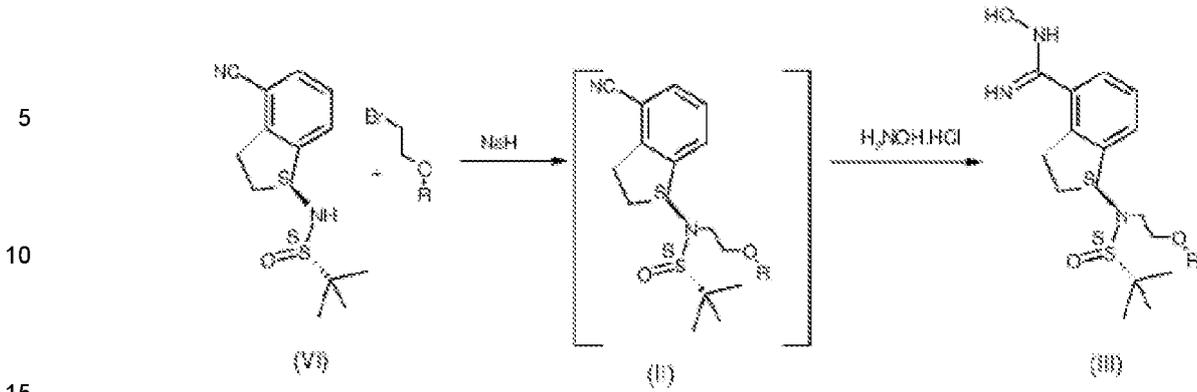


el compuesto de fórmula (VII), en el que la fórmula R representa lo mismo de antes, y X representa Cl, Br o I. Lo más preferiblemente, se utiliza (2-bromoetoxi)-t-butildimetilsilano como compuesto (VII). Preferiblemente, un disolvente de tipo amida, más preferiblemente dimetilformamida, un disolvente de tipo éter, preferiblemente tetrahidrofurano, acetonitrilo o una mezcla de los disolventes listados, lo más preferiblemente dimetilformamida, se utiliza como disolvente en la reacción del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula general (VII). Se utiliza hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato de cesio o hexametildisilazano, preferiblemente hidruro sódico como la base para la reacción de fórmula (II) y el compuesto de fórmula general (VII).

45

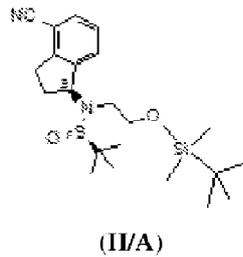
Según una realización muy preferible de la invención, el derivado de fórmula general (III) también puede producirse a partir del compuesto de fórmula (VI) de modo que el compuesto de fórmula general (II) no se aísla.

50



20 En este caso, el proceso preferiblemente implica que cuando se produce el compuesto de fórmula general (II), después de haber completado la reacción, cuando se ha terminado el compuesto de fórmula (VI), la mezcla de reacción que contiene la DMF y el agente de alquilación sobrante se extrae con una mezcla de agua y un disolvente de tipo éster, preferiblemente agua y acetato de etilo y el aceite obtenido evaporando la fase de acetato de etilo se disuelve, sin purificación adicional, en un disolvente de tipo alcohol, preferiblemente un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, lo más preferiblemente etanol, y después se hace reaccionar con hidroxilamina en presencia de una base. Se utiliza una mezcla de agua y hielo como el agua para la extracción.

25 Lo más preferiblemente, el proceso implica que se utiliza (2-bromoetoxi)-*t*-butildimetilsilano como el agente de alquilación. Se utiliza hidruro sódico como la base durante el proceso de alquilación. El obtenido

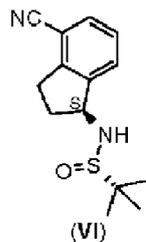


40 compuesto de fórmula (II/A) se disuelve en etanol y se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de trietilamina.

45 Por lo tanto, según una realización muy preferible del proceso de acuerdo con la invención, la mezcla de un compuesto de fórmula general (IV), en la que R representa un grupo *t*-butildimetilsililo como un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, y el compuesto de fórmula (V) se hacen reaccionar en un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 2-propanol, o en un disolvente aromático, preferiblemente tolueno con un ácido inorgánico, preferiblemente ácido clorhídrico y el ozanimod obtenido se transforma opcionalmente en una sal, preferiblemente sal clorhidrato.

50 El compuesto de fórmula general (IV) utilizado en el proceso, en la que R representa un grupo *t*-butildimetilsililo, o el compuesto de fórmula (V) o una mezcla de estos se produce de forma que

55 a.)



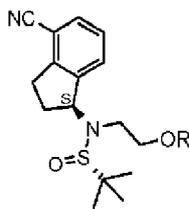
65 el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar en dimetilformamida orgánica utilizando hidruro sódico como una base con



(VII)

el compuesto de fórmula (VII), en el que la fórmula R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, trisopropilsililo, t-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo t-butildimetilsililo, y X representa Cl, Br o I.

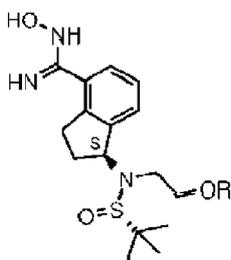
b.) El obtenido



(II)

compuesto de fórmula (II), en la que R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, trisopropilsililo, t-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo t-butildimetilsililo, se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente orgánico, preferiblemente en un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, lo más preferiblemente etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base orgánica, lo más preferiblemente trietilamina, después

c.) el obtenido



(III)

compuesto de fórmula general (III) se activa en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica, preferiblemente diisopropiltilamina o trietilamina con carbodiimida disustituida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o con carbonil-diimidazol en presencia de hidroxibenzotriazol o etil ciano glioxilato-2-oxima, o con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), después el compuesto activado se hace reaccionar con el ácido 3-ciano-4-(i-propiloxi)benzoico de fórmula (VIII). Preferiblemente, se utilizan disolventes de tipo amida, aromáticos, éter, éster, nitrilo o sulfóxido como el disolvente orgánico, lo más preferiblemente se utiliza dimetilformamida como el disolvente de tipo amida, lo más preferiblemente se utiliza tolueno como el disolvente aromático, lo más preferiblemente se utiliza tetrahidrofurano o dioxano como el disolvente de tipo éter, se utiliza acetonitrilo como el disolvente de tipo nitrilo, se utiliza dimetilsulfóxido como el disolvente de tipo sulfóxido, por lo que la reacción se realiza a una temperatura entre 0-100 °C, preferiblemente entre 50-100 °C, lo más preferiblemente entre 85-90 °C, de modo que el ácido 3-ciano-4-(i-propiloxi)benzoico de fórmula (VIII) se activa a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C, preferiblemente entre 50-100 °C, lo más preferiblemente entre 85-90 °C, lo más preferiblemente en acetato de etilo o tolueno con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P) en presencia de trietilamina.

El objeto de la divulgación también se refiere a un proceso para la purificación de las sales de ozanimod de fórmula (I), preferiblemente sal clorhidrato de tal manera que el ozanimod de fórmula (I) se aísla de la mezcla de reacción en forma de una base, o su sal de adición de ácidos, preferiblemente sal clorhidrato, se transforma en una base, si es necesario, se recrystaliza la base, después la base purificada obtenida se cristaliza y, si es necesario, se transforma en una sal de adición de ácidos, preferiblemente en sal clorhidrato utilizando ácido clorhídrico. Como disolvente se

utiliza un hidrocarburo halogenado, preferiblemente diclorometano, un disolvente aromático, lo más preferiblemente tolueno o un disolvente de tipo nitrilo, preferiblemente acetonitrilo.

Al utilizar acetonitrilo, de una manera excepcionalmente preferible, se precipita una nueva forma polimórfica cristalina de ozanimod. Las posiciones de los picos de difracción de polvo en rayos X característicos de la nueva forma polimórfica cristalina, la Forma I de base son como se indican a continuación [$2\theta \pm 0,20$]: 5,77; 11,56; 15,36; 19,54; 27,00, preferiblemente [$2\theta \pm 0,20$]: 5,77; 11,56; 12,98; 13,38; 13,90; 15,36; 16,23; 19,54; 25,37; 27,00, incluso más preferiblemente [$2\theta \pm 0,20$]: 2,86; 5,77; 8,66; 10,77; 10,87; 11,14; 11,56; 12,20; 12,98; 13,38; 13,90; 14,59; 15,36; 16,23; 17,19; 17,43; 17,73; 18,44; 18,94; 19,54; 20,28; 20,41; 21,10; 21,65; 21,87; 22,10; 22,43; 22,79; 23,36; 23,75; 23,95; 24,62; 25,37; 26,16; 27,00; 27,90; 28,86; 29,20; 29,85; 31,00; 31,62; 32,85; 33,13; 34,33.

Los picos de difracción de polvo en rayos X característicos se resumen en la siguiente tabla:

Pico	2θ (°)	d (Å)	Intensidad relativa (%)	Pico	2θ (°)	d (Å)	Intensidad relativa (%)
1	2,86	30,90	28	21	20,28	4,38	8
2	5,77	15,32	100	22	20,41	4,35	2
3	8,66	10,22	21	23	21,10	4,21	4
4	10,77	8,22	13	24	21,65	4,11	24
5	10,87	8,14	8	25	21,87	4,07	6
6	11,14	7,94	14	26	22,10	4,02	11
7	11,56	7,65	28	27	22,43	3,97	19
8	12,20	7,25	9	28	22,79	3,90	6
9	12,98	6,82	42	29	23,36	3,81	31
10	13,38	6,62	97	30	23,75	3,75	11
11	13,90	6,37	34	31	23,95	3,72	16
12	14,59	6,07	24	32	24,62	3,62	61
13	15,36	5,77	14	33	25,37	3,51	55
14	16,23	5,46	45	34	26,16	3,41	28
15	17,19	5,16	12	35	27,00	3,30	41
16	17,43	5,09	4	36	27,90	3,20	26
17	17,73	5,00	9	37	28,86	3,09	12
18	18,44	4,81	6	38	29,20	3,06	2
19	18,94	4,69	13	39	29,85	2,99	1
20	19,54	4,54	37	40	31,00	2,89	2

La Figura 3 muestra el difractograma de polvo de rayos X de la Forma I polimórfica de la base de ozanimod según la invención.

La Forma I polimórfica de base de ozanimod según la divulgación tiene suficiente estabilidad incluso para almacenamiento a largo plazo, o como material de partida para una preparación farmacéutica. Según nuestras pruebas, la humedad del aire no influye en la estabilidad de los cristales, su naturaleza polimórfica no cambia, por lo que en caso de que el producto se utilice como principio activo, no se espera que cambien la naturaleza polimórfica, y también las condiciones de disolución y absorción, y la eficacia biológica.

La Forma I polimórfica de base de ozanimod según la divulgación puede producirse lo más preferiblemente suspendiendo ozanimod en acetonitrilo, después calentando la suspensión obtenida, la base de ozanimod se disuelve, opcionalmente se retiran por filtración cualquiera de los contaminantes sólidos, si es necesario, se deja que la disolución sedimente, después la solución obtenida se enfría y los cristales precipitados preferiblemente se redissuelven mediante calentamiento repetido, entonces después de enfriar la solución una vez más, la Forma I polimórfica de ozanimod precipitada se filtra y opcionalmente se lava con acetonitrilo frío.

El monitoreo de las reacciones desveladas en la invención y el ensayo de los productos intermedios se realiza utilizando cromatografía ultrarrápida, con un dispositivo de CL-EM Shimadzu. Las muestras se disolvieron en una mezcla 80:20 de agua-acetonitrilo, y se ensayaron utilizando un método neutro (en una solución tampón de acetato de amonio) y uno ácido (en una solución de ácido fórmico).

El proceso según la invención se resume en la siguiente figura:

65

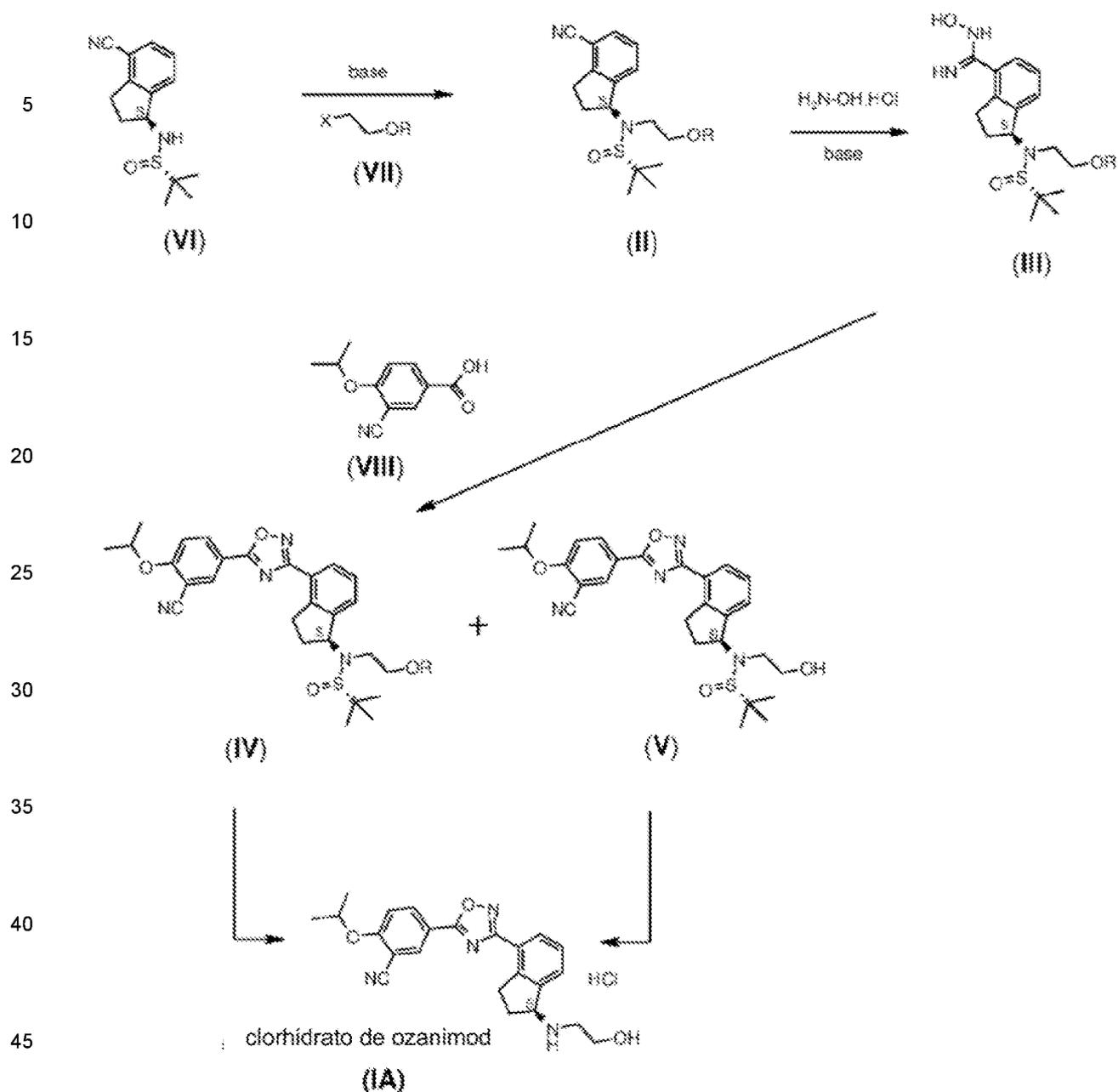


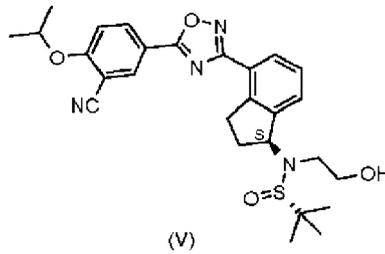
Figura 3

50 Según la forma más general de implementación de la invención, el compuesto de fórmula (VI) se transforma en el compuesto de fórmula (II) en presencia de una base, en la que R representa lo dado anteriormente. Después de esto, el compuesto de fórmula general (II) se hace reaccionar con hidroxilamina, preferiblemente clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, después el compuesto de fórmula general (II) obtenido se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII), y los compuestos de fórmula general (IV) y (V) formados en las condiciones de reacción, o una mezcla de estos, se transforman en clorhidrato de ozanimod de fórmula (IA) mediante la escisión de los grupos protectores.

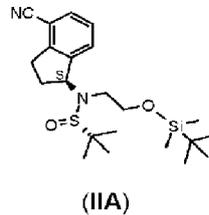
60 Por lo tanto, el objeto de la invención se refiere al proceso presentado en la figura 3 en general y también a cada etapa, así como a los siguientes nuevos intermedios:

- 65
- El compuesto de fórmula general (IV), en la que R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente R es un compuesto de tipo metil éter sustituido, tal como un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, tal como un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, tal como un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo.

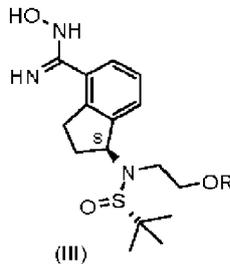
- El compuesto de fórmula general (II), en la que R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo, un grupo 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo.
- El compuesto de fórmula



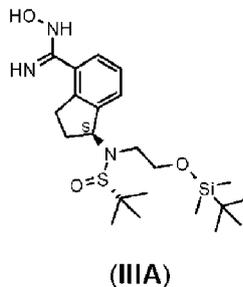
- El compuesto de fórmula



- El compuesto de fórmula general

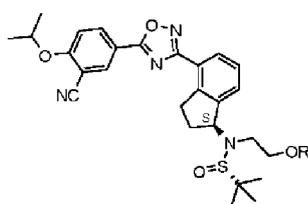


- (III), en la que R representa preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo, un grupo 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo.
- El compuesto de fórmula (IIIA)



- El compuesto de fórmula (IV):

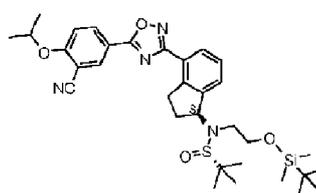
60



(IV)

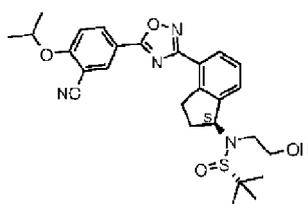
en la que R representa preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo, un grupo 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo.

- El compuesto de fórmula



(IVA)

- El compuesto de fórmula



(V)

y una mezcla en cualquier proporción de los compuestos de las fórmulas (IV) y (V).

Ventajas de la invención

La ruta de síntesis según la invención es significativamente más eficiente, y desde el punto de vista de la implementación industrial es más preferible que los procesos de la bibliografía para la producción del principio activo de ozanimod. El reemplazo del grupo (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinilo por el grupo *t*-butoxicarbonilo se ha vuelto innecesario en el proceso, lo que hace la ruta de síntesis significativamente más corta.

Además, utilizando el proceso según la invención, el rendimiento del proceso es significativamente mayor y disminuye la demanda de energía.

Otra ventaja de la invención es que también se forman contaminantes diastereoméricos correspondientes a partir del diastereómero indeseado formado durante la reducción de la base de Schiff (B) en el transcurso de las siguientes etapas de síntesis, cuya purificación y prueba analítica es significativamente más simple que la de las mezclas enantioméricas conocidas de los procesos de la bibliografía.

Una ventaja adicional del proceso es que si los compuestos de fórmulas (I) y (IA) se producen a partir del compuesto de fórmula general (III), preferiblemente del compuesto de fórmula (III/A) y el compuesto de fórmula (VIII), entonces es sorprendente experimentar que usando un disolvente aromático, preferiblemente tolueno o xileno, más preferiblemente tolueno, el cierre del anillo y la eliminación de los grupos protectores pueden realizarse en la misma mezcla de reacción sin cambiar el disolvente, lo que, por un lado, reduce costes y, por otro lado, también reduce significativamente la carga sobre el medio ambiente.

Otra ventaja de la invención es que el uso de la base según la invención, preferiblemente la base polimórfica de la Forma I, hace posible extraer un producto de una pureza que es adecuada para su uso como medicamento sin que sea necesaria ninguna etapa de purificación adicional.

Figuras:

Figura 1 y 2: las fórmulas de los intermedios y reactivos de los presentes procesos

Figura 3: El difractograma de polvo de rayos X de la forma de base de ozanimod de Forma I

5 Figura 4: La isoterma de sorción de agua de la forma de base de ozanimod de Forma I a 25 °C

Figura 5: El difractograma de polvo de rayos X de la forma de base de ozanimod de Forma I después de dos ciclos de DVS (véase el ejemplo 6).

10 La invención se ilustra de ahora en adelante con los siguientes ejemplos sin limitar el alcance de protección a los ejemplos.

Ejemplos

15 El método de purificación cromatográfica utilizado: La extracción de los componentes individuales de las mezclas se realizó utilizando un método de cromatografía en columna, con un cromatógrafo Teledyne ISCO CombiFlash Rf, en columnas RediSep Rf con una mezcla de eluyentes de hexano-acetato de etilo, gradiente utilizado: 0-140 min. hexano: acetato de etilo 100:0-34:66; 140-160 min. 34:66-0:100.

20 Los espectros de RMN ¹H se registraron utilizando un espectrómetro Varian Gemini 200, Bruker Avance III, y un Inova 500 en disolventes de CDCl₃ o DMSO-d₆, utilizando el tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los desplazamientos químicos (δ) se dieron en unidades de partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) se dieron en Hercios (Hz).

25 Se prepararon patrones con una pureza de al menos el 95 % de los contaminantes diastereoméricos utilizando procesos similares a los utilizados para producir los intermedios de ozanimod. El monitoreo de las reacciones y el ensayo de los intermedios se realizaron utilizando un método de cromatografía ultrarrápida, en un dispositivo de CL-EM Shimadzu. Las muestras se disolvieron en una mezcla 80:20 de agua-acetonitrilo, y se ensayaron utilizando un método neutro (en una solución tampón de acetato de amonio) y uno ácido (en una solución de ácido fórmico).

30 Las mediciones de difracción de polvo de rayos X se realizaron de la siguiente manera:

Condiciones de medición de difracción de polvo de rayos X.

35 Dispositivo: Difractómetro de polvo de rayos X PANalytical Empyrean
Alineación de medición: Transmisión

Tubo de rayos X

40 Tipo: Tubo Empyrean de enfoque fino y largo, de alta resolución
Ánodo: Cu
Longitud de onda: Kα (1,541874 Å)
Enfoque: enfoque de línea

45 Elementos ópticos de lado de la fuente

50 Rendija de divergencia: Rendija fija 1/2 °
Espejo: Espejo elíptico de enfoque
Ranura del Soller: 0,04 rad
Rendija inhibidora de difusión: Rendija fija 1/2 °

55 Elementos ópticos laterales difractados

Rendija inhibidora de difusión: Rendija programable en modo fijo: 1/2 °
Rendija de Soller: 0,04 rad

60 Tabla de muestra

Tipo: Reflexión-transmisión, con portamuestras giratorios
Velocidad de rotación de la muestra: 1 rotación/segundo
65 Captador de haz directo ("cuchillo de haz"): Transmisión

Detector

	Tipo:	Detector de área PIXcel 3D 1×1
	Modo de operación:	Modo de operación del detector de línea de escaneo (1D)
5	Tamaño de la ventana del detector activo:	3,3473°
	Preparación de la muestra:	muestras colocadas entre dos láminas de Mylar, sin pulverizar

Condiciones de medición

10	Temperatura:	temperatura ambiente
	Voltaje de aceleración:	45 kV
	Corriente de calentamiento del ánodo:	40 mA
	Método de escaneo:	escaneo continuo (θ/θ)
15	Rango de medición:	2,0000 - 34,9964° 2θ
	Espacio entre etapas:	0,0131° 2θ
	Duración de etapa:	109,650 segundos
	N.o de ciclos de medición:	1
	Duración de medición:	~20 minutos

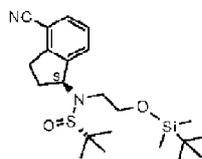
20 Sorción dinámica de vapor (DVS)

	Dispositivo:	Analizador de sorción dinámica de vapor TA Q5000SA (DVS)
	Atmósfera:	Nitrógeno fluyendo
25	Caudal del gas portador:	200 ml/min de N ₂
	Disolvente:	Agua
	Caudal doméstico de equilibrio:	10 ml/min de N ₂
	Temperatura mantenida en equilibrio doméstico:	35 °C
	Tipo de crisol:	Platino 100 µl, abierto

30	Método de medición:	Personalizado
	Presecado:	Ninguno
	Temperatura de medición:	25 °C, isoterma
	Rango de medición:	Entre el 0 % y el 95 % de HR
35	Humedad relativa inicial:	20 % de HR
	Fases de medición:	Desorción - adsorción - desorción
	Tamaño de etapa:	5% de HR
	Criterio de constante de masas:	≤ 0,01 % durante 5 minutos
	Longitud máxima de etapa:	360 minutos
40	Frecuencia de muestreo:	5 seg/ punto
	Número de ciclos:	2

Ejemplo 1

45 (S)-N-{2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil}-N-[(1S)-4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (IIA)



(IIA)

55 Se midió hidruro sódico (4,85 g; dispersión en aceite al 60 %; 121,2 mmol) en un matraz de múltiples bocas de 500 ml en una atmósfera de argón, se añadió dimetilformamida a temperatura ambiente (30 ml), después se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota una solución en dimetilformamida (30 ml) de (S)-N-[(1S)-4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (VI (véase Patente WO 2011060392) 7,96 g; 30,3 mmol). Se le añadió gota a gota (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano ((VIIA), 30,0 g 97 %; 33, ml; 121,6 mmol). Después, la muestra se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó. Después, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. Mientras se agitaba, se diluyó con agua y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua (2×150 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El aceite obtenido de esta

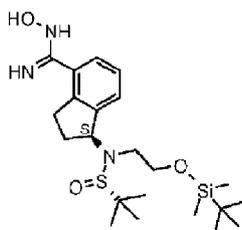
60 manera se utilizó en la siguiente etapa de síntesis si purificación adicional.

65

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,58 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,32 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 5,15 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 3,58-3,72 (2H, m), 3,18-3,26 (1H, ddd, $J=12,3, 9,3, 3,9$ Hz), 3,08-3,16 (1H, m), 3,05 (1H, t, $J=8,4$ Hz), 2,92-3,02 (1H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 1,23 (9H, s), 0,85 (9H, s), 0,05 (6H, s).

5 Ejemplo 2

(1S)-1-({2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil})[(S)-2-metilpropano-2-sulfinilo]amino)-*N*-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carboximidamida (III A)



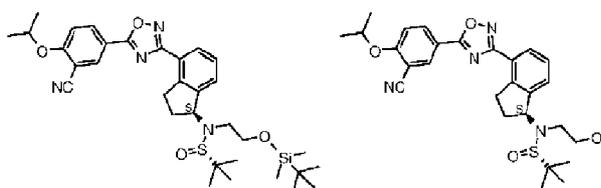
(III A)

En un matraz de una sola boca de 500 ml en una atmósfera de argón a 25 °C, se añadieron etanol (128 ml), trietilamina (12,5 ml; 9,1 g; 91,0 mmol), y clorhidrato de hidroxilamina (6,32 g; 91,0 mmol) a la (S)-*N*-2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil)-*N*-[(1S)-4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (II A) obtenida en la etapa previa, la mezcla se calentó a 50 °C, después se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó, después se añadieron agua y diclorometano al residuo de evaporación, después se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con agua (200 ml), y después con una solución saturada de cloruro sódico, y después se secó y se evaporó. El residuo de evaporación se lavó con diisopropiléter (60 ml), el material cristalino se retiró por filtración, se lavó con diisopropiléter frío (10 ml), produciendo así 14,7 g (82 %, rendimiento calculado para (VI) (S)-*N*-[(1S)-4-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida) de cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,43 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,27 (1H, m), 5,11 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 4,82 (2H, s a), 3,58-3,72 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, ddd, $J=12,3, 9,3, 3,9$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,14-2,26 (1H, m), 1,25 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,01 (6H, s).

Ejemplo 3

La producción de la mezcla de (S)-*N*-2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil)-*N*-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-ilo)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (IVA) y ((S)-*N*-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-ilo)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-*N*-(2-hidroxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (V)



(IVA)

(V)

La (S)-*N*-2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil)-*N*-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-ilo)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida ((III A); 12,25 g; 27,0 mmol) se añadió a un dispositivo de 500 ml de múltiples bocas en una atmósfera de argón a 25 °C, mientras se agitaba, se disolvió con tolueno (220 ml) y se añadieron ácido 3-ciano-4-(propan-2-ilo)benzoico ((VIII); 8,31 g; 40,5 mmol) y trietilamina (13,65 g; 18,7 ml; 135 mmol), y después el T3P se añadió gota a gota (17,16 g, solución al 50 %; 16,0 ml; 27,0 mmol). La mezcla de reacción obtenida de esta manera se agitó a 85-90 °C, después se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se separó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó y después se evaporó al vacío. La mezcla obtenida de esta manera, que contenía la (S)-*N*-2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil)-*N*-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-ilo)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (IVA) y la (S)-*N*-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-ilo)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-*N*-(2-hidroxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (V) formada a partir de la misma, se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación.

Utilizando el método ácido desvelado en la parte descriptiva, en un dispositivo de CL-EM Shimadzu, el compuesto IVA llega a un tiempo de retención TR: 6,31 min, y el compuesto V a un tiempo de retención TR: 4,24 min.

Se utilizó separación de cromatografía en columna para identificar los componentes de la mezcla, de acuerdo con el método dado en la parte descriptiva anterior, el tiempo de retención del compuesto (IVA): 56 min.
(IVA) (muestra purificada con proceso cromatográfico):

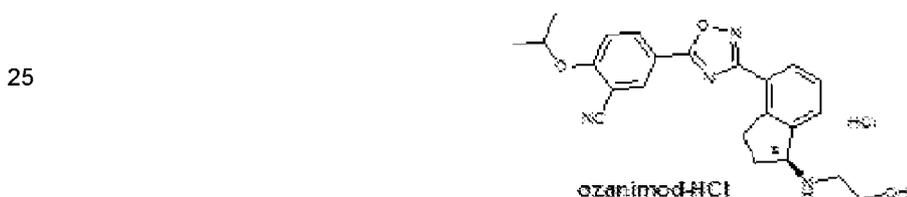
5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ8,44 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,35 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Hz), 8,11 (1H d, J=7,6 Hz), 7,53 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,39 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,9 Hz), 5,18 (1H, t, J=7,6 Hz), 4,80 (1H, quint, J=6,0 Hz), 3,58-3,72 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, ddd, J=12,3, 9,3, 3,9 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 1,48 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,25 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,01 (6H, s).

10 (V) (muestra purificada con proceso cromatográfico): de acuerdo con el método dado en la parte descriptiva, el tiempo de retención del compuesto V: 145 min.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ8,43 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,33 (1H, dd, J=8,8, 1,9 Hz), 8,13 (1H d, J=7,5 Hz), 7,58 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,42 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,8 Hz), 5,11 (1H, t, J=7,6 Hz), 4,80 (1H, quint, J=6,0 Hz), 3,46-3,50 (5H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 2,55-2,59 (1H, m), 2,35-2,38 (1H, m), 1,53 (1H, s); 1,48 (5H, d, J=6,0 Hz), 1,26 (9H, s).

Ejemplo 4

20 Clorhidrato de 5-{3-[(1S)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-(propan-2-iloxi)benzocarbonitrilo (clorhidrato de ozanimod, sal clorhidrato del compuesto (I))



a) proceso

La mezcla (11,2 g) obtenida de acuerdo con el ejemplo 3 se agitó con 2-propanol (80 ml) hasta que se obtuvo una solución homogénea, después se le añadió gota a gota una solución de hidrogenocloruro de 2-propanol (20,25 ml; 6,35 mmol/ml; 128,6 mmol) a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó a 50 °C, después se enfrió, después se agitó de nuevo durante 2 horas a 0-5 °C. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con 2-propanol, de este modo se obtuvieron 6,2 g (el rendimiento calculado para IIIA (S)-N-{2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil}-N-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida es del 52 %) de clorhidrato de ozanimod. El rendimiento en bruto de la síntesis realizada sin extraer los productos intermedios (B), (IIA), (IVA) y (V) calculado para el material inicial 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbonitrilo (A) es del 26,6 %.

45 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ9,19 (2H, s), 8,53 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,41 (1H, dd, J=9,9, 2,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,95 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,58 (2H, m), 5,28 (1H, t, J=5,0 Hz), 4,99 (1H, quint, J=6,0 Hz), 4,90 (1H, m), 3,71 (2H, q, J=5,0 Hz), 3,47 (1H, m), 3,35 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,32 (1H, m), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

b) proceso

50 La (S)-N-{ 2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etil}-N-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida (IVA; 220 mg; 0,353 mmol) se agitó con 2-propanol (1,5 ml) hasta que se obtuvo una solución homogénea, después se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico concentrado (37 %; 0,1 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se agitó a 50 °C y se enfrió, y se agitó una vez más durante 2 horas a 0-5 °C. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con 2-propanol, produciendo de este modo 120 mg (77 %) de clorhidrato de ozanimod.

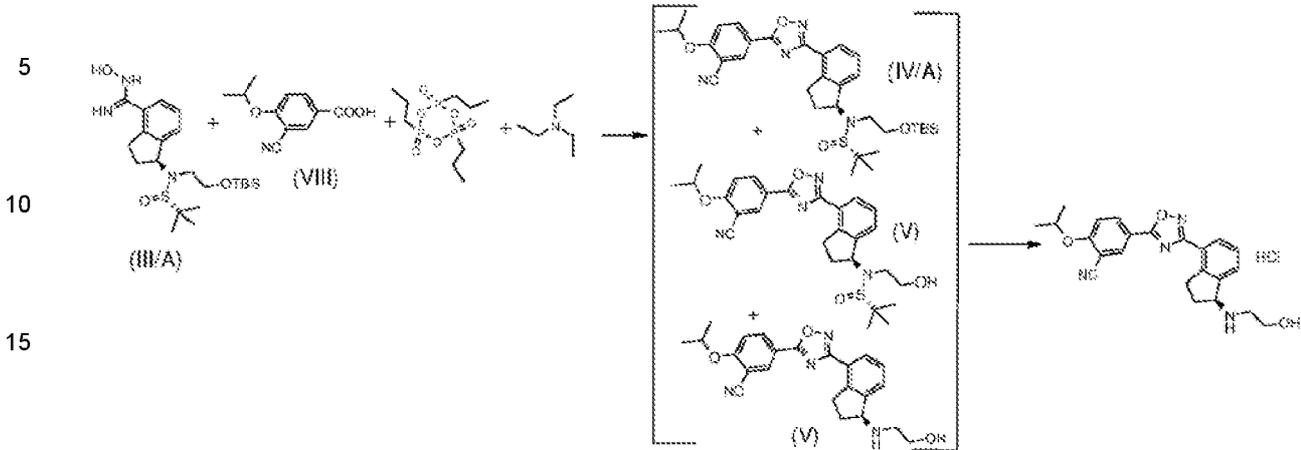
c) proceso

60 La (S)-N-[(1S)-4-{5-[3-ciano-4-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}-N-(2-hidroxi)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (V; 114 mg; 0,224 mmol) se agitó con 2-propanol (1,0 ml) hasta que se obtuvo una solución homogénea, después se le añadió ácido clorhídrico concentrado (37 %; 0,05 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, después se enfrió y se agitó una vez más durante 2 horas a 0-5 °C. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con 2-propanol, produciendo de este modo 89 mg (90 %) de clorhidrato de ozanimod.

65

Ejemplo 5

La producción de clorhidrato de ozanimod (proceso en un solo recipiente):



1.

Reacción:

Acoplamiento y la producción de clorhidrato en bruto:

Se midieron 13,75 g (30,3 mmol) de compuesto de fórmula (III/A) en un matraz de múltiples bocas y 500 ml equipado con una entrada de gas, un enfriador, un burbujeador, un embudo de goteo y un termómetro a 25 °C en una atmósfera de argón en 80,0 ml de tolueno absoluto, se añadieron 6,22 g (30,3 mmol) de compuesto de fórmula (VIII) y 21,0 ml (15,33 g; 151,5 mmol) de Et₃N a la suspensión obtenida con agitación y se le añadieron gota a gota 9,0 ml (15,15 mmol) de una solución de T3P al 50 % en acetato de etilo. La solución obtenida se calentó a 90 °C, y después se agitó a esta temperatura hasta que pudieron detectarse el compuesto de fórmula (III/A), el precursor del compuesto de fórmula (IV/A) y el precursor del compuesto de fórmula (V) en la mezcla de reacción basándose en la CL-EM.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 2x70 ml de una solución de NaCl saturado. La fase de tolueno se calentó a 85 °C, y durante una agitación intensiva se añadieron gota a gota 10,0 ml (4 equiv., 121,2 mmol) de una solución acuosa al 37 % de ácido clorhídrico. La temperatura aumentó a 90 °C y en un breve periodo de tiempo, los cristales empezaron a precipitar. Se continuó la agitación a esta temperatura hasta que el compuesto de fórmula (IV/A) (M+H: 623), el compuesto de fórmula (V) (M+H: 509) y el derivado de ozanimod O-sililado (M+H: 519) pudieron detectarse en la base de CL-EM. Después de esto, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba, después se enfrió a 0-5 °C con continuándose la agitación durante 1 hora.

El producto cristalino se filtró y se lavó con 3x10 ml de tolueno frío. Produciendo de este modo 8,5 g (63,6 %) de clorhidrato de ozanimod.

Ejemplo 6:

Ejemplo de referencia 6:

La producción de la Forma I de polimorfo de base de ozanimod: Se suspendieron 3,60 g de clorhidrato de ozanimod en bruto en una mezcla de 58 ml de diclorometano y 35 ml de agua, mientras se agitaba, se añadieron gota a gota 9 ml de solución 2 M de NaHCO₃. Las fase se separaron y la fase orgánica se evaporó a sequedad. Los 1,85 g de base de ozanimod en bruto obtenidos de esta manera se suspendieron en 36 ml de acetonitrilo. La mezcla se mantuvo en el punto de ebullición hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución se hirvió durante 5 minutos con 0,2 g de carbono activo, después se filtró. La masa cristalina que precipita del filtrado se calentó de nuevo hasta el punto de ebullición del disolvente, después la solución obtenida de esta manera se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, manteniéndola a una temperatura entre 0-5 °C, la mezcla se agitó durante 1 hora más. Después de esto, la mezcla se filtró los cristales se lavaron con 2x3 ml de acetonitrilo frío. De esta manera, se obtuvieron 1,51 g del producto polimorfo cristalino de Forma I, cuyas líneas de difracción de polvo de rayos X se resumen en la siguiente tabla:

Pico	2θ (°)	d (Å)	Intensidad relativa (%)	Pico	2θ (°)	d (Å)	Intensidad relativa (%)
1	2,86	30,90	28	21	20,28	4,38	8
2	5,77	15,32	100	22	20,41	4,35	2
3	8,66	10,22	21	23	21,10	4,21	4
4	10,77	8,22	13	24	21,65	4,11	24

ES 2 960 051 T3

5	10,87	8,14	8	25	21,87	4,07	6
	6	11,14	7,94	14	26	22,10	4,02
	7	11,56	7,65	28	27	22,43	3,97
	8	12,20	7,25	9	28	22,79	3,90
5	9	12,98	6,82	42	29	23,36	3,81
	10	13,38	6,62	97	30	23,75	3,75
	11	13,90	6,37	34	31	23,95	3,72
	12	14,59	6,07	24	32	24,62	3,62
10	13	15,36	5,77	14	33	25,37	3,51
	14	16,23	5,46	45	34	26,16	3,41
	15	17,19	5,16	12	35	27,00	3,30
	16	17,43	5,09	4	36	27,90	3,20
	17	17,73	5,00	9	37	28,86	3,09
15	18	18,44	4,81	6	38	29,20	3,06
	19	18,94	4,69	13	39	29,85	2,99
	20	19,54	4,54	37	40	31,00	2,89

El difractograma de rayos X de polvo característico de este corresponde a la figura 3.

20

Ejemplo de referencia 7

La medición de sorción dinámica de vapor (DVS) del polimorfo de Forma I de la base de ozanimod de acuerdo con el ejemplo 6

25

El polimorfo de Forma I de base de ozanimod es ligeramente higroscópico. La masa de la muestra aumentó un 0,6 % a una humedad relativa del 95 %. La isoterma de sorción del primer ciclo se muestra en la figura 4. Al repetir el ciclo no cambió la isoterma de sorción. Lo que es más, después de los dos ciclos, la naturaleza inalterada de la estructura cristalina se demuestra mediante el difractograma de potencia de rayos X que se muestra en la figura 5, que es el mismo que el difractograma de los cristales iniciales que se muestra en la figura 3. A partir de esto puede verse que la base de la forma polimorfa de la Forma I de ozanimod es estable a 25 °C y no es sensible a la humedad.

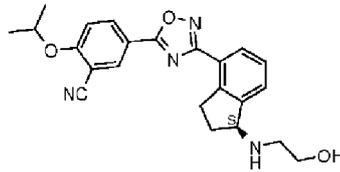
30

35

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de fórmula

5



10

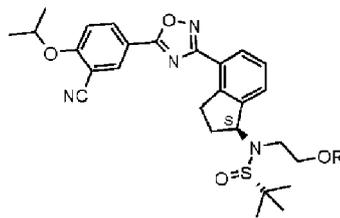
(I)

de ozanimod o su sal de adición de ácidos, caracterizado por que el grupo o grupos protectores que pueden retirarse en un medio ácido se retiran en un disolvente orgánico de

15

a.) el compuesto de fórmula general

20



25

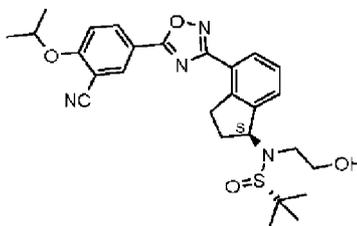
(IV),

30

en la que R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, o

b.) del compuesto de fórmula

35



40

(V),

45

o
c.)

de una mezcla de cualquier proporción del compuesto de fórmula general (IV) y el compuesto de fórmula (V), y el ozanimod de fórmula (I) obtenido de esta manera opcionalmente se transforma en una sal de adición de ácidos.

50

2. Proceso, según la reivindicación 1, caracterizado por que los compuestos de tipo metil éter sustituido, preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropirano, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un etoxietilo, o grupo 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o trifenilsililo se utilizan como el grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula general (IV).

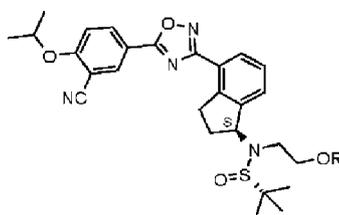
55

3. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que un disolvente de tipo éter, preferiblemente dioxano, un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 2-propanol, etanol o metanol, lo más preferiblemente 2-propanol, o un disolvente aromático, preferiblemente tolueno o xileno, más preferiblemente tolueno se utiliza como el disolvente orgánico, y/o caracterizado por que se utiliza un ácido para escindir el grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno (HF), ácido sulfúrico, ácido nítrico, o sus sales, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), una mezcla de TBAF y ácido acético, una mezcla acuosa de HF y THF, o HIO₄ acuoso 1 M disuelto en THF, en donde el ácido se

65

utiliza preferiblemente en una solución acuosa, en una mezcla de disolvente orgánico y agua o disuelto en un disolvente, preferiblemente utilizando dioxano, 2-propanol, etanol o metanol, preferiblemente 2-propanol, etanol o metanol, lo más preferiblemente 2-propanol como disolvente.

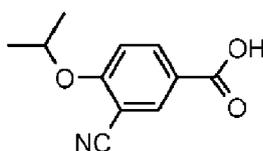
- 5 4. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la producción del compuesto de fórmula general



(IV),

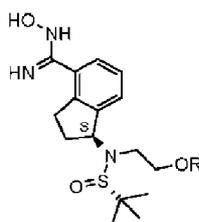
en la que R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniolo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo t-butildimetilsililo, o del compuesto de fórmula (V), o de una mezcla de el compuesto de fórmula general (IV) y el compuesto de fórmula (V) se realiza de modo que

- a.) un compuesto de fórmula general



(VIII)

ácido 3-ciano-4-(i-propiloxi)benzoico se activa en un disolvente orgánico, después se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general



(III),

en la que el compuesto R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniolo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo t-butildimetilsililo, después opcionalmente

- b.) el compuesto obtenido de fórmula general (IV) y el compuesto de fórmula (V) se aíslan el uno del otro.

5. Proceso, según la reivindicación 4, caracterizado por que se utilizan disolventes de tipo amida, preferiblemente dimetilformamida, aromáticos, preferiblemente xileno o tolueno, lo más preferiblemente tolueno, éter, preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, éster, nitrilo, preferiblemente acetonitrilo, o sulfóxido, preferiblemente dimetilsulfóxido como el disolvente orgánico, preferiblemente se utilizan disolventes de tipo tolueno o éster, lo más preferiblemente se utiliza acetato de etilo como el disolvente orgánico, y/o

caracterizado por que el ácido benzoico de fórmula (VIII) se activa preferiblemente con carbodiimida disustituida, preferiblemente con dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en presencia de una base orgánica, más preferiblemente en presencia de DIPEA, TEA, o con carbonil-diimidazol en presencia de hidroxibenzotriazol o etil ciano glioxilato-2-oxima, o con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), lo más preferiblemente se activa con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P).

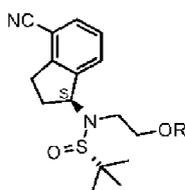
6. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, caracterizado por que los compuestos de fórmula general (IV) o (V), o una mezcla de estos se transforman en ozanimod sin aislamiento o cualquier otra purificación.

7. Proceso, según la reivindicación 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula general (III), preferiblemente el compuesto con la fórmula general (III/A) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente aromático, preferiblemente tolueno o xileno, lo más preferiblemente tolueno, de modo que el compuesto de fórmula (VIII) se activa preferiblemente con carbodiimida disustituida, preferiblemente con dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en presencia de una base orgánica, más preferiblemente en presencia de DIPEA, TEA, o con carbonil-diimidazol en presencia de hidroxibenzotriazol o etil ciano glioxilato-2-oxima, o con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), lo más preferiblemente con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), entonces después de haber completado la reacción, la mezcla de reacción se lava si es necesario con una base acuosa y/o una solución salina saturada, después se añade ácido clorhídrico concentrado al disolvente aromático, preferiblemente una solución de tolueno y el clorhidrato de ozanimod que precipita se aísla y opcionalmente se purifica.

8. Proceso, según la reivindicación 7, caracterizado por que el compuesto de fórmula general (III), preferiblemente el compuesto de fórmula (III/A) y el compuesto de fórmula (VIII), la base y los reactivos de activación se combinan a una temperatura entre 20-30 °C, preferiblemente entre 20-25 °C, después la temperatura de la mezcla de reacción se eleva preferiblemente a entre 60 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a entre 65-100 °C, lo más preferiblemente a entre 80-85 °C y se mantiene a esa temperatura hasta que se completa la reacción, después la mezcla de reacción se enfría y después, si es necesario, se lava con una solución alcalina acuosa, preferiblemente con solución de hidrocarbonato sódico o potásico y, si es necesario, con una solución saturada de cloruro sódico, después la fase orgánica se hace reaccionar con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (37 %) preferiblemente a una temperatura de entre 60 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 65-85 °C, lo más preferiblemente entre 70-75 °C, entonces, después de esto la mezcla de reacción se enfría, los cristales precipitados se retiran por filtración, se secan y opcionalmente se transforman en una base.

9. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el ozanimod se precipita en forma de sal clorhidrato, y el ozanimod cristalizado se transforma en una base.

10. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula general (III) utilizado en el proceso, en el que la fórmula R se define como en la reivindicación 4 y lo más preferiblemente representa un grupo *t*-butildimetilsililo, se produce de forma que el compuesto de fórmula general

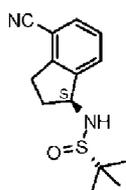


(II),

en la que R se define como en la reivindicación 4 y lo más preferiblemente representa un grupo *t*-butildimetilsililo, se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente orgánico en presencia de una base y/o caracterizado por que el derivado de fórmula general (III) se produce a partir del compuesto de fórmula (VI) de tal manera que el producto intermedio de fórmula general (II) no se aísla.

11. Proceso, según la reivindicación 10, caracterizado por que el compuesto de fórmula general (II) se produce de forma que el compuesto de fórmula

5



(VI)

10

se hace reaccionar con una base en un disolvente orgánico, después se hace reaccionar con el compuesto de fórmula



15

(VII),

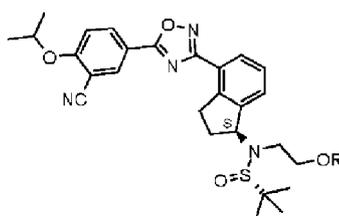
en la que fórmula R se define como en la reivindicación 4, preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo, y X representa Cl, Br o I, lo más preferiblemente (2-bromoetoxi)-*t*-butildimetilsilano se hace reaccionar como el compuesto (VII).

20

12. Proceso, según la reivindicación 1, caracterizado por que

a.) el compuesto o compuestos de fórmula general

25



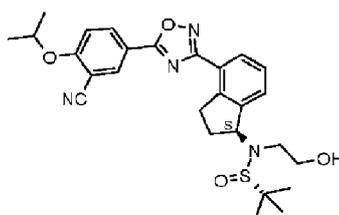
30

(IV),

35

en la que R representa un grupo *t*-butildimetilsililo, o
b.) el compuesto de fórmula

40



45

(V),

o

50

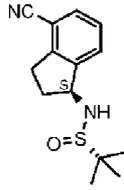
c.) una mezcla en cualquier proporción del compuesto de fórmula general (IV) (R representa un grupo *t*-butildimetilsililo) y el compuesto de fórmula (V) se hacen reaccionar en un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 2-propanol, con un ácido inorgánico, preferiblemente ácido clorhídrico y el ozanimod obtenido opcionalmente se transforma en una sal, preferiblemente sal clorhidrato.

55

13. Proceso, según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto de fórmula general (IV), en la que R representa un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropirano, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo, o el compuesto de fórmula (V) o una mezcla de estos se produce de forma que

60

a.) el compuesto de fórmula



(VI)

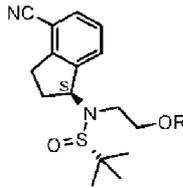
se hace reaccionar en dimetilformamida orgánica utilizando hidruro sódico como una base con el compuesto de fórmula



(VII),

en la que R representa un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo, X representa Cl, Br o I, después

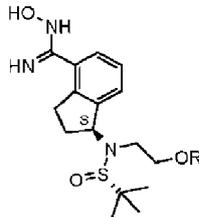
b.) el compuesto obtenido de fórmula



(II),

en la que R representa un grupo de tipo metil éter sustituido, más preferiblemente un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo de tipo etil éter sustituido, preferiblemente un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetil silil)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, preferiblemente un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo, se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente etanol en presencia de trietilamina como base orgánica, después

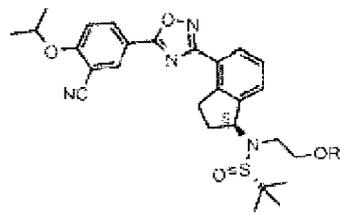
c.) el compuesto obtenido de fórmula general



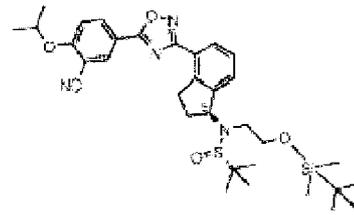
(III)

se hace reaccionar con el ácido 3-ciano-4-(*i*-propiloxi)benzoico de fórmula (VIII) activado con anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P) en acetato de etilo.

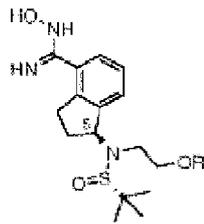
14. Un compuesto de fórmula general



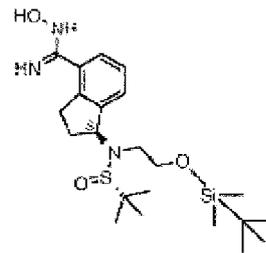
(IV).



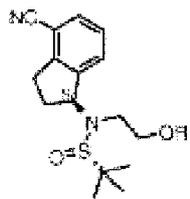
(IVA).



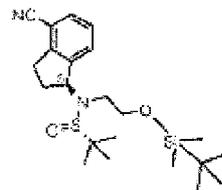
(III).



(IIIA).



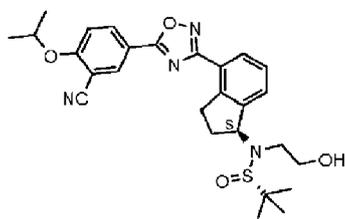
(II).



(IIA).

en la que R representa un grupo protector que puede retirarse en un medio ácido que sirve para la protección temporal del grupo hidroxilo, preferiblemente R es un grupo de tipo metil éter sustituido, tal como un grupo metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo o [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, un grupo tetrahidropirano, o un grupo de tipo etil éter sustituido, tal como un grupo etoxietilo o 1-[2-(trimetilsililo)etoxi]etilo, un grupo de tipo sililo, tal como un grupo trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo o trifenilsililo, lo más preferiblemente un grupo *t*-butildimetilsililo.

15. Una mezcla de compuestos que tienen la fórmula (IV) según la reivindicación 14 y compuestos que tienen la fórmula (V)



(V)

o de compuestos que tienen la fórmula (IVA) según la reivindicación 14 y compuestos que tienen la fórmula (V) en cualquier proporción.

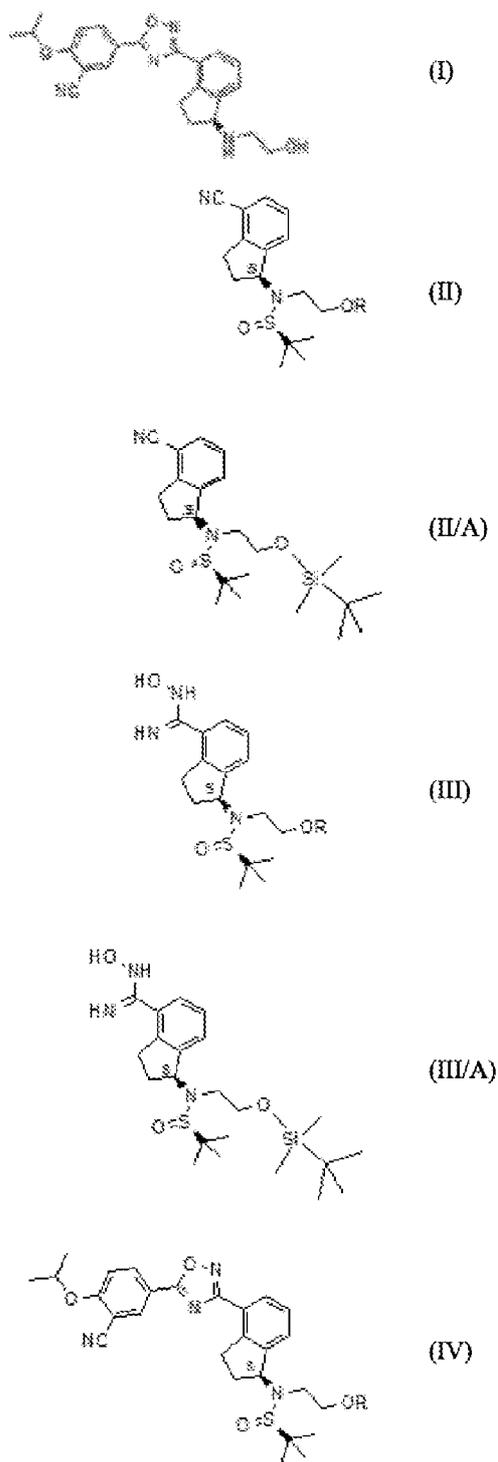


Figura 1

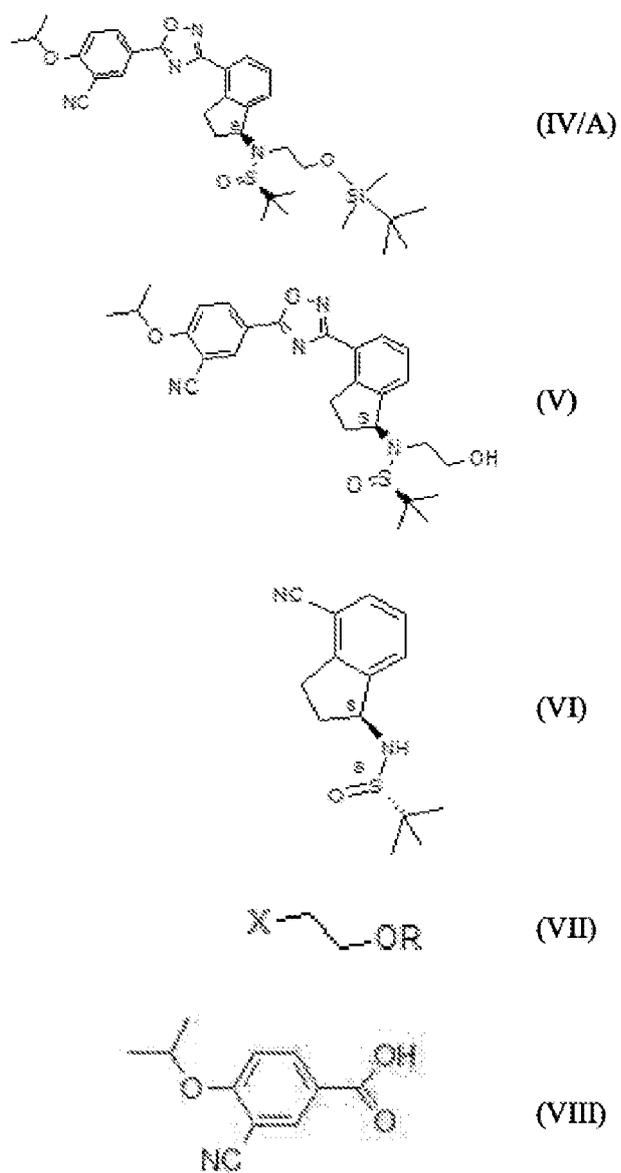


Figura 2

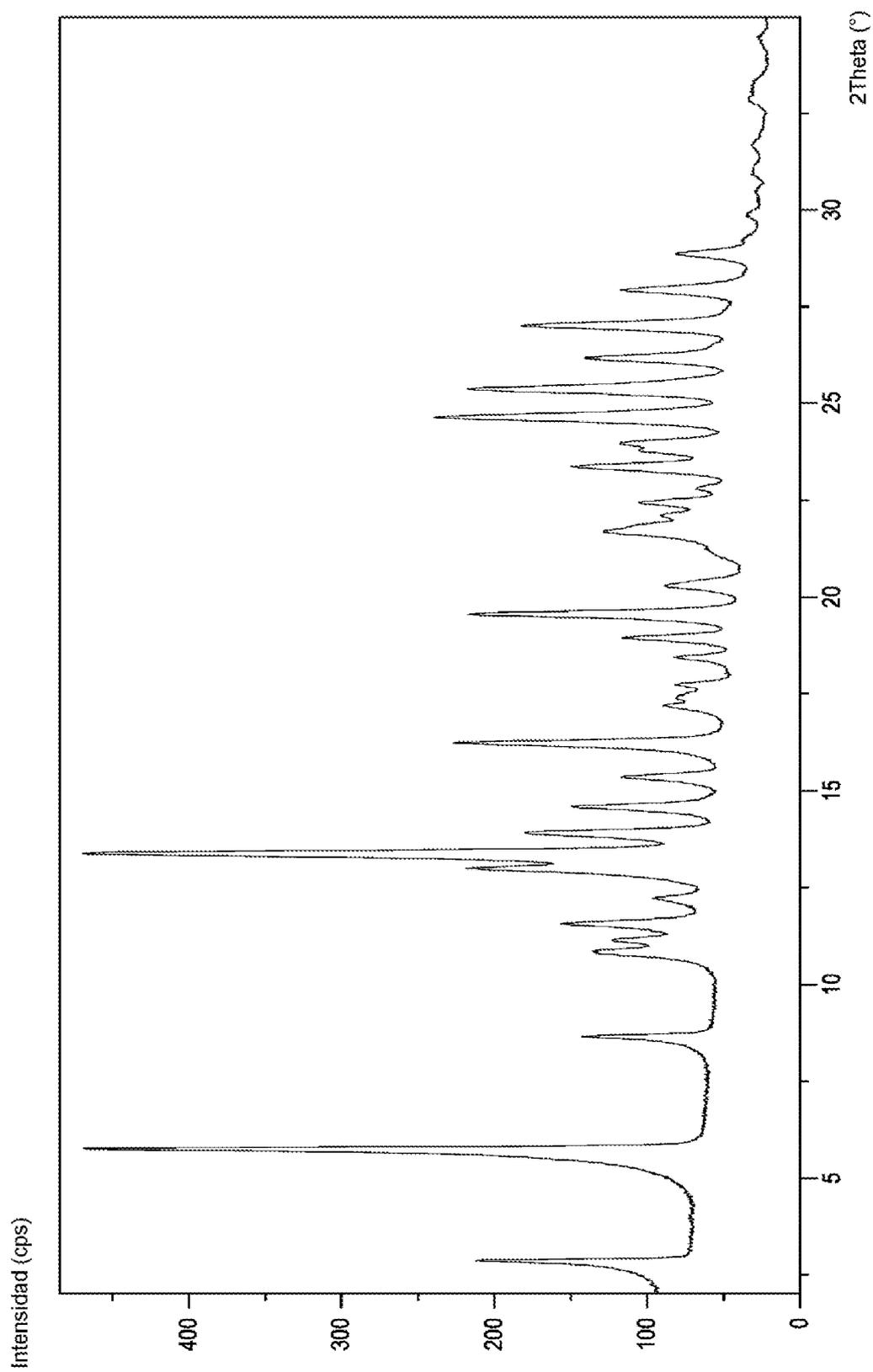


Figura 3

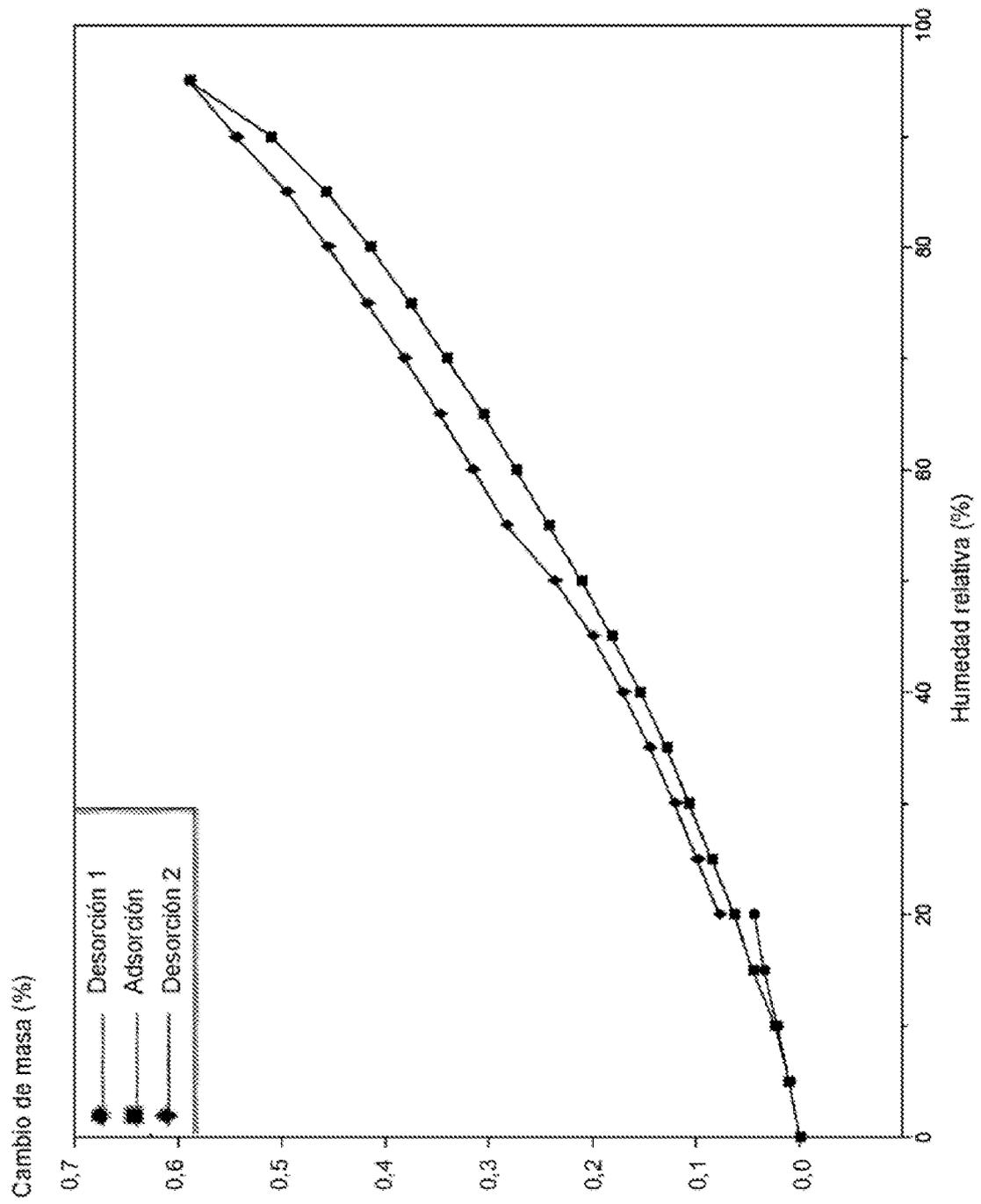


Figura 4

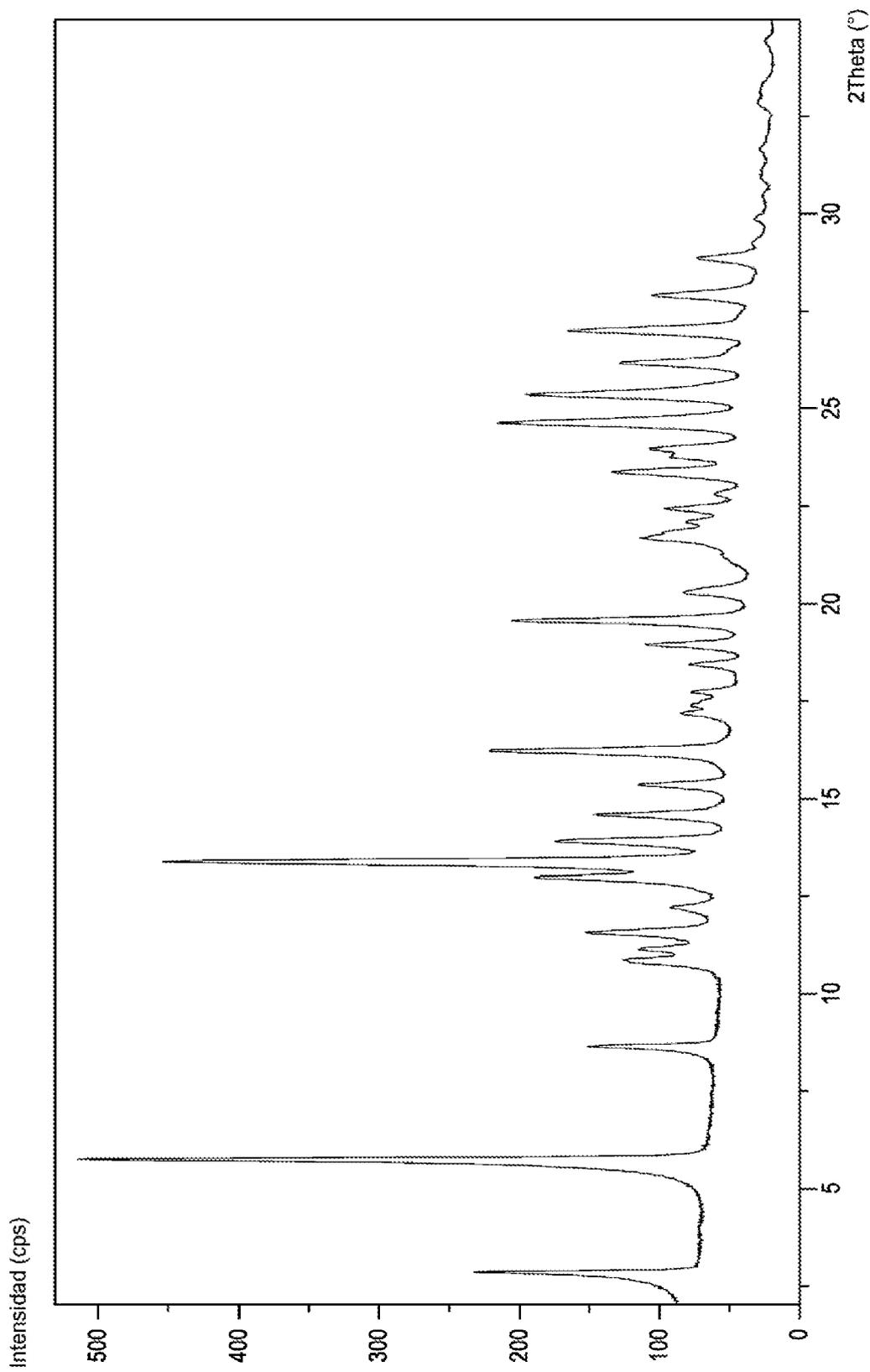


Figura 5