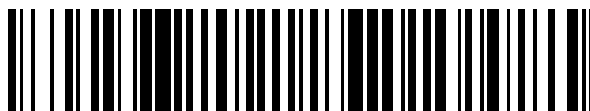


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 069**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/10** (2006.01)

**C07C 233/13** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07C 231/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2007** **E 12163085 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016** **EP 2474521**

54 Título: **2-[4-(3- y 2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamidas de grado de pureza elevado para la utilización como medicamentos y formulaciones farmacéuticas que las contienen**

30 Prioridad:

**19.06.2006 EP 06012565**

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

**17.02.2017**

73 Titular/es:

**NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A. (100.0%)  
Via L. Ariosto, 21  
20091 Bresso (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BARBANTI, ELENA;  
CACCIA, CARLA;  
SALVATI, PATRICIA;  
VELARDI, FRANCESCO;  
RUFFILLI, TIZIANO y  
BOGOGNA, LUIGI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 602 069 T3

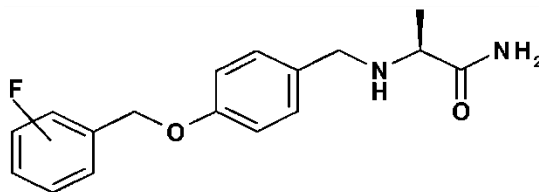
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

2-[4-(3- y 2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamidas de grado de pureza elevado para la utilización como medicamentos y formulaciones farmacéuticas que las contienen.

## Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida de pureza elevada, es decir, safinamida (Ia) y (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida, es decir, ralfinamida (Ib), como se define en la reivindicación 1, para la utilización como medicamentos, y a formulaciones farmacéuticas que las contienen como agentes activos.



safinamida (Ia): 3-F

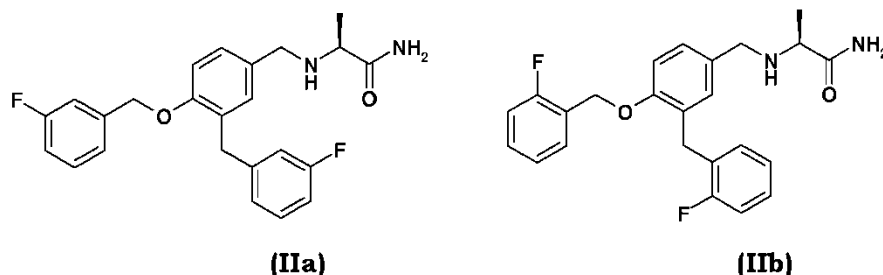
ralfinamida (Ib): 2-F

La safinamida (NW-1015, FCE-26743A, PNU-151774E) es un bloqueador de los canales del sodio, un modulador de los canales del calcio, un inhibidor de la monoamino oxidasa B (MAO-B), un inhibidor de la liberación del glutamato y un modulador del metabolismo de la dopamina.

La safinamida es útil en el tratamiento de trastornos del SNC, en particular de la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la depresión, el síndrome de las piernas inquietas y la migraña (documentos WO 90/14334, WO 04/089353, WO 05/102300, WO 04/062655).

La ralfinamida (NW-1029, FCE-26742A, PNU-0154339E) es un bloqueador de los canales del sodio útil en el tratamiento de afecciones del dolor, que incluyen el dolor crónico y el dolor neuropático, la migraña, los trastornos bipolares, depresiones, trastornos cardiovasculares, inflamatorios, urogenitales, metabólicos y gastrointestinales (documentos WO 99/35125, WO 03/020273, WO 04/062655, WO 05/018627, WO 05/070405, WO 05/102300, WO 06/027052).

Se ha descubierto que las preparaciones a gran escala de safinamida y ralfinamida según los métodos descritos en la técnica anterior contienen dos impurezas no deseadas, es decir, respectivamente, (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa) y (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb), y sus sales, en particular los respectivos metanosulfonatos (IIc) y (IId).



(IIa)

(IIb)

Este hecho es de particular relevancia debido a la muy alta toxicidad de las dos impurezas nombradas anteriormente.

Muchos de los candidatos a fármacos fracasan en las pruebas clínicas debido a efectos imprevistos sobre el metabolismo humano, o por toxicidad, debido a impurezas no deseadas y, por lo tanto, la eliminación de tales impurezas en la fase preclínica temprana es importante y muy deseable.

A nivel preclínico, la "capacidad de ser un fármaco" de nuevos compuestos puede evaluarse usando una batería muy bien establecida de ensayos in vitro, tales como la interacción con enzimas que metabolizan los fármacos, citotoxicidad, estabilidad y perfil metabólico, permeabilidad por las membranas, aclaramiento intrínseco y el bloqueo del canal del gen humano relacionado con éter-a-go-gó (HERG), etc.

El sistema del citocromo P450 (CYP 450) es el sistema enzimático principal para el metabolismo de xenobióticos lipófilos, que incluyen fármacos, carcinógenos, y contaminantes medioambientales. CYP 450 es un sistema multienzimático, unido a la membrana, que contiene hemo, que está presente en muchos tejidos pero está presente a la más alta concentración en el hígado. Se estima que en el hígado humano existen 15 a 20 formas diferentes de CYP 450 que metabolizan los xenobióticos. Hasta el momento, en los mamíferos se han identificado más de catorce familias de genes CYP. A pesar de que existe una alta homología, estudios extensivos han revelado que cada familia y subfamilia de CYP tiene distintos papeles en el metabolismo de xenobióticos. Tres familias de CYP, CYP1, CYP2 y CYP3, dan cuenta de aproximadamente 70% de los CYPs de microsomas hepáticos humanos, dando cuenta CYP3 de aproximadamente el 30%. Estos CYPs son los principales responsables del metabolismo de la mayor parte de los fármacos comercializados.

La familia de CYP1 contiene varios miembros que incluyen CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, y están implicados en el metabolismo de acetaminofeno, clomipramina e imipramina.

La familia de CYP2 contiene varias subfamilias que incluyen CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D y CYP2E. La subfamilia de CYP2C contiene al menos siete miembros. CYP2C9 es responsable del metabolismo de ibuprofeno, diclofenaco, tolbutamida y torsemida. CYP2C19 es la principal isoenzima que metaboliza diazepam y omeprazol. Se ha mostrado que CYP2D6 es responsable de metabolizar alrededor del 30% de los fármacos del mercado, incluyendo fármacos antidepresivos y cardiovasculares y anti-psicóticos.

En la familia de CYP3, se han identificado tres isoformas en el hígado humano. Se ha reconocido que CYP3A4 humano es la isoforma más importante en el metabolismo de fármacos. Hasta la fecha, el metabolismo catalizado por CYP3A4 es la principal ruta de eliminación de casi el 50% de los fármacos comercializados.

Debido a su importancia en el metabolismo de los fármacos, tanto CYP3A4 como CYP2D6 están con frecuencia implicados en las interacciones fármaco-fármaco, y se han identificado varios compuestos usados clínicamente como potentes agentes inhibidores de estas isoformas CYP 450 tales como cetoconazol, terfenadina, eritromicina, miconazol, propranolol y quinidina, respectivamente. Esto impone una clara limitación sobre el uso de estos fármacos.

Otro problema, que consiste en muerte súbita como efecto secundario de la acción de fármacos no antiarrítmicos, es una preocupación principal de seguridad farmacológica con la que se enfrenta la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias. En los últimos años, al menos cinco fármacos de gran impacto comercial (astemizol, sertindol, terfenadina, cisaprida, grepafloxacina) han sido retirados del mercado debido a informes de muerte súbita. En todos los casos, estuvo implicado el síndrome de QT largo (LQTS), una anomalía de la repolarización del músculo cardíaco que se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, como un factor que predispone a "taquicardias ventriculares en entorchado", una taquicardia ventricular polimórfica que puede degenerar espontáneamente en fibrilación ventricular y provocar la muerte súbita. Se puede hacer un seguimiento del LQTS congénito a varias posibles mutaciones que dan lugar a defectos en los canales del sodio, y a dos canales diferentes del potasio: el rectificador retardado de activación rápida ( $I_{Kr}$ ) y el rectificador retardado de activación lenta ( $I_{Ks}$ ). De manera importante, virtualmente cada caso de una duración prolongada del potencial de acción cardíaco relacionado con la exposición a los fármacos (LQTS adquirido) se puede seguir hasta un mecanismo específico: bloqueo de la corriente  $I_{Kr}$  en el corazón. Esta corriente, contribuyente principal a la repolarización de la fase 3 al final del intervalo QT, es transportada por poros tetrámeros, con las subunidades individuales codificadas por HERG. Con el bloqueo de los canales de  $K^+$  de HERG ampliamente considerados como la causa predominante de la prolongación QT inducida por los fármacos, la detección temprana de compuestos con este efecto secundario indeseable ha llegado a ser un importante objetivo en la industria farmacéutica.

Los compuestos con fuerte inhibición de las enzimas que metabolizan los fármacos, en particular las enzimas CYP 450, y las propiedades bloqueantes de los canales de HERG tienen una alta probabilidad de ser tóxicos y que su desarrollo tenga que detenerse en una etapa temprana.

Como se muestra en la Tabla 1, las impurezas (IIa y IIb), como la sal de metanosulfonato (IIc y IIId), inhiben fuertemente en el intervalo micro- y submicro-molar las corrientes de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y HERG, y son muy citotóxicas, comparadas con el metanosulfonato de safinamida (IIc) y metanosulfonato de ralfinamida (IIId) con altos grados de pureza, sintetizados usando el procedimiento de esta invención.

Tabla 1

Compuesto	HERG IC <sub>50</sub> , μM	Citotoxicidad e IC <sub>50</sub> , μM	CYP3A4 IC <sub>50</sub> , μM	CYP2D6 IC <sub>50</sub> , μM	CYP2C19 IC <sub>50</sub> , μM	CYP2C9 IC <sub>50</sub> , μM	CYP1A2 IC <sub>50</sub> , μM
Impureza IIc	1,20	6,70	0,05	0,077	0,42	7,29	>40
Metanosulfonato de safinamida	27,0	248,0	>40	>40	23,85	>40	>40

Impureza IId	2,66	15,00	0,05	0,92	1,89	8,01	>40
Metanosulfonato de ralfinamida	18,0	>300	>40	>40	>40	>40	>40

La Tabla 2 muestra los resultados comparativos (IC<sub>50</sub>) sobre la inhibición del citocromo CYP3A4 usando metanosulfonato de safinamida y de ralfinamida muy puros, sintetizados usando el nuevo procedimiento de esta invención, obteniéndose la safinamida y la ralfinamida con el mismo procedimiento en presencia de 0,3% de la impureza IIc y IId, respectivamente.

Cuando se añaden 0,3% de las impurezas IIc y IId a metanosulfonato de safinamida y de ralfinamida muy puros, se observa en ambos casos un descenso significativo de IC<sub>50</sub> sobre CYP3A4, lo que significa que las impurezas contribuyen a una fuerte inhibición de la actividad de la enzima.

Tabla 2

Compuesto	CYP3A4 IC <sub>50</sub> , μM
Metanosulfonato de safinamida	>40
Metanosulfonato de safinamida más 0,3% de impureza IIc	18
Metanosulfonato de ralfinamida	>40
Metanosulfonato de ralfinamida más 0,3% de impureza IId	7.76

Como se muestra en la Tabla 3, la impureza (IIc) aumenta, partiendo de 3 mg/kg ip, la mortalidad en el ensayo de Electrochoque Máximo de ratones (MES) sin ninguna actividad farmacológica, es decir, protección de convulsiones.

Tabla 3

Compuesto	3 mg/kg ip		MES 10 mg/kg ip		30 mg/kg ip	
	% de protección	muerdos /vivos	% de protección	muerdos /vivos	% de protección	muerdos /vivos
metanosulfonato de safinamida	50	0/10	100	0/10	100	0/10
Impureza IIc	0	5/10	0	4/10	0	4/10

La Tabla 4 da a conocer que la impureza IId, cuando se da p.o. a 10 y 20 mg/kg, en el ensayo del Electrochoque Máximo (MES) no protege a los ratones de las convulsiones si se compara con las mismas dosis de metanosulfonato de ralfinamida.

Tabla 4

Compuesto	MES			
	10 mg/kg p.o.		20 mg/kg p.o.	
	% de protección	Muertos/Vivos	% de protección	Muertos/Vivos
Metanosulfonato de ralfinamida	60%	0/10	90%	0/10
Impureza IId	0%	0/10	0%	0/10

Sobre la base de todos estos datos, las impurezas IIc y IId, presentes en safinamida y ralfinamida, respectivamente, sintetizadas con el procedimiento descrito en WO 90/14334 y por Pevarello et al in J. Med. Chem, 1998, 41, 579-590, muestran *in vitro* algunos rasgos no deseables, tales como toxicidad celular, fuerte inhibición de alguna isoforma de CYP 450, bloqueo de los canales de HERG, y ninguna actividad protectora en un modelo "*in vivo*" de la epilepsia.

Uno de los aspectos importantes de CYP es la variación entre diferentes grupos de población. Las variaciones en el metabolismo de los fármacos son de gran importancia en estudios clínicos. Se ha demostrado una variación considerable de la actividad enzimática de CYP3A4 y CYP2D6 entre diferentes grupos étnicos e incluso entre diferentes individuos del mismo grupo étnico. La diferencia en la actividad de CYP entre individuos varía significativamente, dependiendo de las diferentes isoenzimas. Cambios en el nivel de expresión de CYP de diferentes individuos pueden provocar variaciones en el metabolismo de los fármacos. Más importantemente, el polimorfismo también puede dar lugar a variantes de la enzima CYP con menor o mayor actividad enzimática que conduce a variaciones en el metabolismo de los fármacos. El polimorfismo de CYP2D6 es un tema bien estudiado en metabolismo de los fármacos. En estudios clínicos, se encontró en primer lugar variaciones pronunciadas entre individuos en el metabolismo de fármacos antihipertensores y antiepilépticos. La eliminación de fármacos metabolizados por CYP2D6 es más lenta en aquellos individuos que portan alelos CYP2D6 defectuosos. Los individuos con metabolismo lento son clasificados como malos metabolizadores (PM), mientras que los individuos catalíticamente competentes son llamados metabolizadores extensivos (EM): La incidencia del fenotipo PM en la

población de diferentes orígenes raciales varía: aproximadamente 5 a 10% de caucásicos son del fenotipo PM, pero solo 1% en la población de Asia. CYP2C19 es otra isoforma polimórfica importante que tiene implicaciones clínicas.

5 Considerando estas observaciones, un compuesto que no interfiera con isoformas de CYP450 (ni inhibición ni inducción) tiene un riesgo muy bajo de interacciones fármaco-fármaco en la práctica clínica y puede ser recetado por los médicos de forma simple y segura.

10 En particular, los fármacos que no interfieren con los citocromos del sistema de CYP450 están particularmente indicados para el tratamiento terapéutico de individuos que están clasificados como malos metabolizadores (PM) o para el tratamiento terapéutico de pacientes que asumen concomitantemente otros fármacos que se sabe que interactúan con dichos citocromos, tales como cetoconazol, terfenadina, eritromicina, miconazol, propranolol y quinidina, y/o se sabe que tienen propiedades bloqueantes de los canales de HERG.

15 Según la práctica clínica común, los metanosulfonatos de safinamida y de ralfinamida (Ic y Id) son usualmente administrados al paciente que los necesita durante un largo período de tiempo, subdivididos en varias dosis diarias. Este es particularmente el caso de aplicaciones terapéuticas en las que la enfermedad a tratar es: la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de las piernas inquietas (para el uso de safinamida) o el dolor crónico o neuropático, los trastornos cardiovasculares o inflamatorios (para el uso de ralfinamida). Aunque la dosificación diaria puede variar según las afecciones y necesidades específicas de los pacientes, la dosificación diaria de metanosulfonato de safinamida puede usualmente variar de 10 mg/día a 800 mg/día, mientras que la dosificación diaria de metanosulfonato de ralfinamida puede usualmente variar de 10 mg/día a 1 g/día. En estas condiciones, y en consideración a los datos dados anteriormente, es muy aconsejable mantener la concentración de impurezas (IIa) y (IIb) o de las sales de las mismas, en particular las sales de metanosulfonato (IIc) y (IId) en las formas de dosificación farmacéuticas de safinamida y ralfinamida o de sus sales tan baja como sea posible, en cualquier caso menor que 0,03%, preferentemente menor que 0,01% en peso con respecto a la cantidad de, respectivamente, safinamida y ralfinamida o sus sales, en particular las sales de metanosulfonato.

30 Las investigaciones y estudios experimentales llevados a cabo por los inventores han mostrado que la safinamida y la ralfinamida y las respectivas sales con ácidos farmacéuticamente aceptables preparados según los métodos de la técnica anterior contienen una cantidad de las impurezas respectivas (IIa) y (IIb) o las respectivas sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como (IIc) y (IId), que es mayor que 0,03% en peso. Por lo tanto, los productos anteriormente mencionados no son adecuados para aplicaciones terapéuticas seguras. En particular, las preparaciones farmacéuticas que contienen safinamida o ralfinamida o sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, en las que el contenido de impurezas (IIa), (IIb), y las respectivas sales con ácidos farmacéuticamente aceptables no es menor que 0,03%, preferentemente que 0,01% en peso con respecto a las sustancias activas anteriormente mencionadas, no son adecuadas como medicamentos.

40 En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los valores de los límites anteriormente indicados, a menos que se especifique de otro modo, han de interpretarse como que expresan la relación porcentual en peso de las "sustancias activas", es decir, el contenido efectivo de la impureza biológicamente activa (IIa, IIb) con respecto al contenido efectivo de la sustancia terapéuticamente activa (Ia, Ib).

45 El procedimiento descrito en esta invención conduce, reduciendo notablemente las impurezas, a productos con pureza elevada química y perfil biológico más seguro. Otras impurezas, apenas detectables, proceden de las muy pequeñas cantidades de cloruro de 2- y 4-fluorobencilo y de cloruro de 3- y 4-fluorobencilo los cuales están contenidos en el cloruro de 3-fluorobencilo y el cloruro de 2-fluorobencilo comercialmente disponibles, respectivamente, usados para la síntesis de los productos intermedios 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) para la preparación de, respectivamente, los compuestos (Ia) y (Ib).

50 Según el procedimiento descrito en la presente invención, la safinamida y la ralfinamida se obtienen con altos rendimientos y pureza elevada cuando el contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]-propanamida (IIa) y de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]-propanamida (IIb), y sus sales, en particular con ácido metanosulfónico (genéricamente denominados "derivados dibencilicos"), en safinamida y ralfinamida o en las sales de los mismos, en particular con ácido metanosulfónico, es menor que o igual a 0,03%, preferentemente 0,01% (en peso).

El procedimiento objeto de la presente invención parte de 4-hidroxibenzaldehído y comprende las tres etapas siguientes:

- 60 a) O-bencilación de 4-hidroxibenzaldehído con derivados de la siguiente fórmula general 3- o 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-Y, en la que Y es un grupo saliente (Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc.); esta O-bencilación se lleva a cabo en condiciones que son muy selectivas para la O-alkilación y da 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de pureza elevada;
- 65 b) Alquilación reductora de L-alaninamida, base o sal, con 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído, en la que el sistema reductor es hidrógeno gas y un catalizador heterogéneo,

para obtener, después de cristalizar, safinamida y ralfinamida, respectivamente, con una pureza química y enantiómera muy altas;

- 5 c) Preparación de sales de safinamida y ralfinamida con un ácido farmacéuticamente aceptable por salificación de safinamida y ralfinamida, respectivamente, obtenidas en la etapa precedente. Los ácidos farmacéuticamente aceptables se seleccionan, por ejemplo, de los ácidos nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico y salicílico.

10 Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar safinamida (a) o ralfinamida (b) de grado de pureza elevado, o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, en la que la impureza respectiva (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa) o (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb), o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, es menor que 0,03% (en peso), para uso en el tratamiento de, respectivamente, (a) epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresiones, síndrome de las piernas inquietas y migraña, o (b) estados de dolor, que incluyen dolor crónico y neuropático, migraña, trastornos bipolares, depresiones, trastornos cardiovasculares, inflamatorios, urogenitales, metabólicos y gastrointestinales, en condiciones que no interfieren con los citocromos del sistema de CYP450, en particular CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, y que no exhiben propiedades de bloqueo del canal de HERG en pacientes que se clasifican como metabolizadores pobres (PM) o en pacientes que toman concomitantemente otros fármacos que se sabe que interactúan con los citocromos del sistema CYP450 y/o que se sabe que tienen propiedades de bloqueo del canal de HERG.

25 Además, otro objetivo de esta invención es proporcionar formulaciones farmacéuticas que comprenden safinamida o ralfinamida, o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido metanosulfónico, como agentes activos, en las que el contenido de los derivados dibencilicos respectivos (IIa) el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o del síndrome de las piernas inquietas puede comprender uno o más agentes activos auxiliares contra la enfermedad de Parkinson tales como los descritos en los documentos WO 04/089353 y WO 05/102300, preferentemente un agonista de dopamina y/o levodopa y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT), además de safinamida o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido metanosulfónico, que tiene el mencionado grado de pureza elevado anterior.

35 Como un ejemplo adicional, una nueva formulación farmacéutica según esta invención para uso para el tratamiento de condiciones de dolor, que incluye dolor crónico y dolor neuropático, y migraña, puede contener un agente activo adicional tal como gabapentina y pregabalina o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como se describe en el documento EP 1423168, además de ralfinamida o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido metanosulfónico, que tiene el mencionado grado de pureza elevado anterior.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen safinamida o ralfinamida de grado de pureza elevado según esta invención pueden ser preparadas por procedimientos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo mezclando los compuestos activos con materiales portadores farmacéuticamente, terapéuticamente orgánicos y/o inorgánicos inertes. Las composiciones de la invención pueden ser en forma líquida, por ejemplo en la forma de una disolución, suspensión, emulsión; o en la forma de sólido, por ejemplo comprimidos, trociscos, cápsulas, parches.

45 Los materiales portadores farmacéuticamente, terapéuticamente orgánicos y/o inorgánicos inertes adecuados útiles en la preparación de la composición de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, celulosa, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, ciclodextrinas y similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser esterilizadas, y pueden contener, además del ingrediente o ingredientes activos, componentes adicionales bien conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, por ejemplo aceite de parafina, monooleato de manitol, sales para ajustar la presión osmótica, amortiguadores y similares.

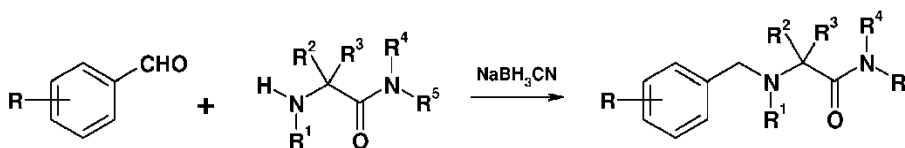
50 La composición farmacéutica mencionada anteriormente es para uso para tratar afecciones de dolor, que incluyen dolor crónico y dolor neuropático, y migraña con ralfinamida de grado de pureza elevado o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido metanosulfónico, opcionalmente en conjunción con gabapentina o pregabalina.

#### Técnica anterior

60 En el documento WO 90/14334, y en el artículo de Pevarello et al. en J. Med. Chem., 1998, 41, 579-590, se describe un procedimiento de tres etapas para la preparación de benciloxibencilamino-alcanamidas:

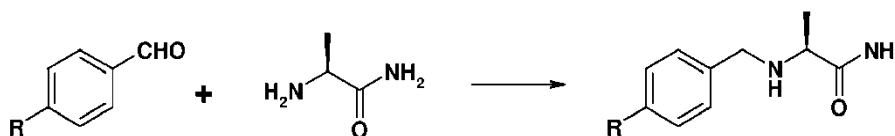
- 65 a) Síntesis de los productos intermedios 4-benciloxibenzaldehídos por O-bencilación de los correspondientes 4-hidroxibenzaldehídos con los cloruros de bencilo adecuados

- b) Alquilación reductora de  $\alpha$ -amino-amidas con 4-benciloxibenzaldehídos usando cianoborohidruro de sodio como agente reductor como se muestra esquemáticamente aquí a continuación



5 en las que R representa, entre otros sustituyentes, 3-F y 2-F; R<sup>1</sup> representa, entre otros sustituyentes, hidrógeno; R<sup>2</sup> representa, entre otros sustituyentes, hidrógeno; R<sup>3</sup> representa, entre otros sustituyentes, CH<sub>3</sub>; tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> representan, entre otros sustituyentes, hidrógeno.

- 10 En particular, en cuanto a la preparación de safinamida y ralfinamida se refiere, la alquilación reductora es la alquilación reductora de L-alaninamida con 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído, respectivamente, como se muestra aquí a continuación



15 R = 3-F-benciloxi = safinamida (1a)

R = 2-F-benciloxi = ralfinamida (1b)

- 20 En J. Med. Chem. (Pevarello et al.), 1998, 41, 579-590, se dan a conocer rendimientos de 45% y 60% para la preparación de metanosulfonato de safinamida y de ralfinamida, respectivamente, partiendo de los (fluorobenciloxi)benzaldehídos correspondientes.

25 El procedimiento descrito en el documento WO 90/14334 y en el artículo anteriormente citado es el mismo y proporciona un sistema en un solo reactor en el que la iminoalquilación y la reducción se hacen en el mismo reactor. El aldehído adecuado se añade todo a la vez a una mezcla de hidrocloreuro de L-alaninamida, cianoborohidruro de sodio, metanol y tamices moleculares en polvo.

30 Según Pevarello et al., en Org. Prep. Proc. Int. 1996, 28, 179-183 (en el que se describe la síntesis de algunos derivados de  $\alpha$ -bencilaminoamidas por alquilación reductora), el uso de una  $\alpha$ -aminoamida como hidrocloreuro es importante para la formación del ion iminio en lugar de la imina correspondiente, ya que el ion iminio reacciona más fácilmente con el cianoborohidruro de sodio que con el grupo carbonilo del aldehído.

35 Según los autores anteriores, el procedimiento en un solo reactor parece evitar problemas de racemización con la base de Schiff, y los tamices moleculares aceleran la reacción (aunque los rendimientos son malos).

40 El cianoborohidruro es el único agente reductor utilizado, y parece que esta elección es debida a su baja reactividad y a su selectividad (véase la revisión "Sodium Cyanoborohydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups" - C.F. Lane, Synthesis 1975, 132-146), lo cual le hace capaz de distinguir entre la base de Schiff protonada y el aldehído de partida.

45 La síntesis descrita en el artículo de Pevarello et al. proporciona el aislamiento de los productos por cromatografía en columna, seguido de la conversión en las correspondientes sales por tratamiento con ácidos. No se da ninguna información acerca de la pureza enantiomérica y/o química tanto de la safinamida como de la ralfinamida y/o de sus sales.

El método descrito en la técnica anterior presenta muchos inconvenientes, que limitan su uso a gran escala; a continuación, aquí se listan algunos ejemplos de dichos inconvenientes:

- 50
- Formación de cianuros;
  - Formación de derivados de boro, difíciles de separar de los principios activos;
  - Uso de tamices moleculares en polvo los cuales cambian físicamente y son caros;
- 55
- Bajos rendimientos;

- Baja concentración de producto final en la mezcla de reacción de la alquilación reductora (aproximadamente 2-3% en peso/volumen);

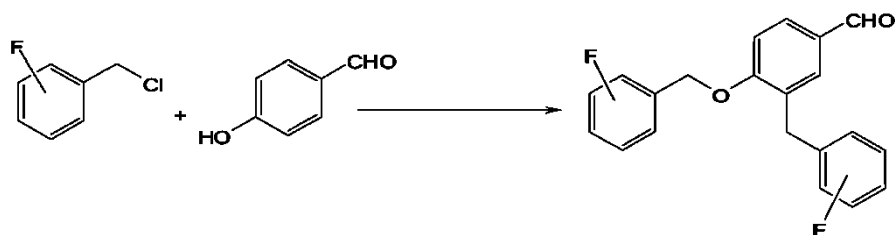
- 5
- Aislamiento de los productos por cromatografía en columna, la cual es considerada un método de purificación problemático y caro cuando están implicadas preparaciones a gran escala de agentes activos por medio de síntesis química.

10 Por otra parte, como se muestra en los ejemplos que siguen a esta descripción, los productos obtenidos según los métodos descritos en la técnica anterior contienen una cantidad de impurezas (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) que es mayor que 0,03% en peso con respecto a la sustancia activa respectiva (Ia), (Ib), (Ic) o (Id). Además, se ha mostrado que es difícil eliminar dichas impurezas del producto final safinamida y ralfinamida o de sus sales usando métodos de purificación comúnmente conocidos tales como cristalización en disolventes o cromatografía, los cuales en cualquier caso implican una reducción de rendimientos.

15 Síntesis de los productos intermedios de 4-(fluorobenciloxi)-benzaldehído

20 Según los métodos conocidos, los productos intermedios de fluorobenciloxi-benzaldehídos para la síntesis de safinamida y ralfinamida se obtienen por bencilación de 4-hidroxibenzaldehído en un medio básico, esto es, por bencilación de sales de fenol las cuales, siendo nucleófilos ambidentados, dan dos productos diferentes, es decir, los derivados O-alkilados deseados y los derivados C-alkilados no deseados.

25 Se ha descubierto efectivamente que la fluorobencilación de 4-hidroxibenzaldehído con cloruro de 3-fluorobencilo, realizada según la técnica anterior, da el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) como el producto principal junto con 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (Va) que deriva de la alquilación tanto del grupo hidroxilo en posición 4 como del átomo de carbono en posición 3 del 4-hidroxibenzaldehído. Lo mismo ocurre en la fluorobencilación de 4-hidroxibenzaldehído con cloruro de 2-fluorobencilo según el siguiente esquema:



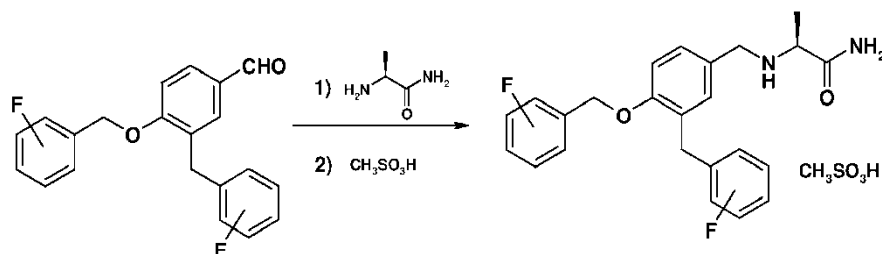
(IIIa<sub>1</sub>): 3-F

(Va): 3-F

(IIIb<sub>1</sub>): 2-F

(Vb): 2-F

30 La alquilación reductora de L-alaninamida con un aldehído que contiene la impureza di-alkilada da un producto final de safinamida o ralfinamida que también es impuro del compuesto di-alkilado respectivo, el derivado de di-bencilo, ya sea como una base libre (IIa) o (IIb) o ya sea como compuestos salificados, preferentemente con ácido metanosulfónico (IIc) o (IId), como se muestra en el siguiente esquema:



(Va): 3-F

(IIc): 3-F

(Vb): 2-F

(IId): 2-F



Otros ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico y salicílico, pueden usarse en lugar del ácido metanosulfónico preferido.

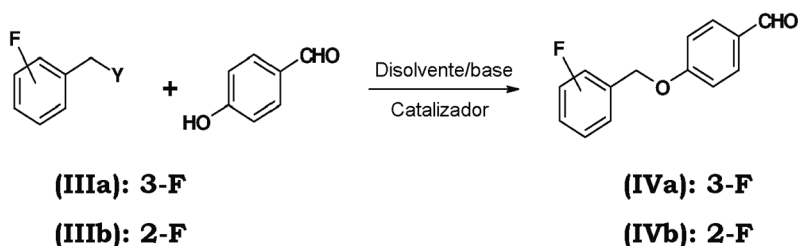
5 El derivado mono-alquilado (safinamida o ralfinamida) y las impurezas correspondientes di-alquiladas tienen propiedades físico-químicas similares y esto hace difícil la purificación de safinamida y ralfinamida con métodos tradicionales.

10 Además, los métodos conocidos padecen de estos inconvenientes adicionales:

- 1) El uso de un alcohol inferior como disolvente; en condiciones básicas, el disolvente, por ejemplo metanol, puede en sí mismo actuar como un reactivo nucleófilo y da, con cloruro de 3- o 2-fluorobencilo, una cierta cantidad de metil-fluorobencil-éter;
- 2) La extracción del producto final con un disolvente orgánico inmiscible con agua es posible solo después de que el disolvente alcohólico de reacción haya sido eliminado de la mezcla de reacción.

15 Se ha descubierto que usando los anteriormente dichos métodos de la técnica anterior, con el fin de obtener un producto final de fórmula (Ia) o (Ib) en el que el contenido de la impureza respectiva (IIa) o (IIb) es menor que 0,03% (en peso), es necesario purificar drásticamente el producto intermedio 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) o 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) para reducir el contenido de las impurezas respectivas de fórmula (Va) y (Vb). Dicha purificación se lleva preferentemente a cabo sometiendo los productos de reacción a cristalización, más preferentemente añadiendo a una disolución del compuesto bruto (IVa) o (IVb) en un disolvente orgánico inerte un no disolvente orgánico miscible inerte. El disolvente orgánico inerte se selecciona preferentemente de hidrocarburos aromáticos y, más preferentemente, es tolueno. El no disolvente orgánico miscible inerte se selecciona preferentemente de hidrocarburos alifáticos inferiores, más preferentemente es n-hexano. Un procedimiento adicional de cristalización puede consistir en disolver los compuestos anteriormente dichos (IVa) o (IVb) en un disolvente caliente, por ejemplo ciclohexano o un éter dialquílico (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), tal como éter diisopropílico a reflujo, y luego enfriar la disolución a temperatura ambiente, preferentemente a 10-15°C, lo más preferentemente con inducción de la cristalización por adición de cristales puros del compuesto puro (IVa) o (IVb).

20 Según un aspecto de esta invención, se ha descubierto sorprendentemente que cuando la reacción entre un agente alquilante de fórmula (IIIa) o (IIIb) (véase el esquema siguiente en el que el átomo de F está en posición 2 o 3 e Y es un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-PCH<sub>3</sub>, etc.) y 4-hidroxibenaldehído se lleva a cabo en condiciones de transferencia de fase, se obtienen los 4-(fluorobenciloxi)benzaldehídos correspondientes con altos rendimientos y con muy baja concentración de impurezas C,O-bis-alquiladas.



40 Esta nueva fluorobencilación de 4-hidroxibenaldehído en condiciones de transferencia de fase puede hacerse tanto en un sistema sólido/líquido, en el que en la fase orgánica líquida, los reactivos y el catalizador de transferencia de fase están disueltos, y la fase sólida está constituida por la base inorgánica o la sal de 4-hidroxibenaldehído (posiblemente generada in situ a partir de 4-hidroxibenaldehído y la base inorgánica en sí misma), como en un sistema líquido/líquido orgánico/acuoso en el que la base inorgánica está disuelta en la fase acuosa.

Un sistema preferido es el sistema sólido/líquido en el que la base inorgánica se selecciona preferentemente de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH, NaOH.

50 Los disolventes orgánicos usados en la reacción, tanto en el caso del sistema líquido/líquido como del sistema sólido/líquido, pueden ser éteres de dialquilo tales como, por ejemplo, di-*terc*-butil éter, etil-*terc*-butil éter, o hidrocarburos aromáticos tales como, por ejemplo, tolueno, etilbenceno, isopropilbenceno y xilenos. Todos estos disolventes pueden recuperarse fácilmente por destilación.

55 Los catalizadores de transferencia de fase utilizados pueden ser sales de amonio o fosfonio cuaternario tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutil amonio, bromuro de tetradeciltrimetil amonio, bromuro de hexadeciltributil fosfonio, cloruro de tricaprilmethyl amonio (Aliquat), cloruro de metiltrialquil (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)amonio (Adogen), siendo el bromuro de tetradeciltrimetil amonio el preferido.

Como catalizadores de transferencia de fase también pueden usarse polietilenglicoles de bajo peso molecular tales como, por ejemplo, PEG-200 (CAS 25322-68-3) o PEG-400 (CAS 25322-68-3).

5 La cantidad de catalizador de transferencia de fase usada está entre 0,02-1 mol por mol de 4-hidroxibenzaldehído, preferentemente entre 0,1-1 mol por mol de 4-hidroxibenzaldehído ya que, en estas condiciones, la cantidad de las impurezas C,O-bis-fluorobenciladas puede resultar ser menor que 0,03%, preferentemente igual a 0,01% o menos en peso.

10 La relación entre los agentes alquilantes de fórmula (IIIa) o (IIIb) y 4-hidroxibenzaldehído está comprendida entre 0,6 y 1,5, estando la preferida entre 0,9 y 1,1.

La temperatura de reacción está comprendida entre 60°C y 160°C, estando el intervalo preferido entre 80°C y 120°C.

15 El tiempo de reacción está en general comprendido entre 4 y 8 horas.

Los rendimientos de reacción son muy altos, en general más de 90%.

20 La productividad de la reacción, es decir, la concentración de los productos de reacción en la mezcla de reacción, es muy alta en las condiciones de reacción descritas, normalmente es más o igual que 25% (peso/volumen).

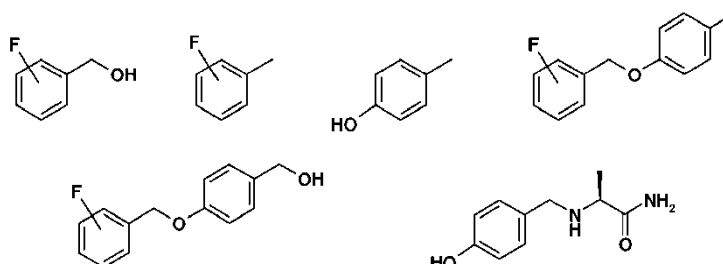
#### Síntesis de safinamida y ralfinamida por alquilación reductora de $\alpha$ -aminoamidas

25 El estado de la técnica sugeriría al experto en la materia que la alquilación reductora de  $\alpha$ -amino-amidas con 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehídos usando hidrógeno y un catalizador heterogéneo como agente reductor, no debería ser adecuada para la preparación de safinamida y ralfinamida debido a la incompatibilidad entre los reactivos y los productos finales y las condiciones de reducción.

30 De hecho, es bien conocido cuán fácilmente los benzaldehídos son reducidos a alcoholes bencílicos o incluso a los correspondientes hidrocarburos, así como es conocido que las condiciones que deberían de usarse para realizar una alquilación reductora con hidrógeno y un catalizador heterogéneo, son normalmente las mismas condiciones usadas para romper los enlaces entre un átomo de carbono bencílico y heteroátomos como nitrógeno u oxígeno, la clase de enlaces que están presentes tanto en la safinamida como en la ralfinamida y en sus precursores.

35 De hecho, el grupo bencílico se emplea normalmente como grupo protector de fenoles o aminas (véase "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3ª Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.) debido a la facilidad de su introducción y sucesiva separación por reducción catalítica.

40 En la alquilación reductora para obtener safinamida y ralfinamida, podría esperarse la formación de muchos subproductos, algunos de los cuales se dan a conocer aquí a continuación:



45 Que la safinamida y la ralfinamida se hayan obtenido con muy altos rendimientos y pureza por alquilación reductora de L-alaninamida, con 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído, usando hidrógeno y un catalizador heterogéneo como sistema reductor, es un aspecto sorprendente e innovador de este procedimiento sintético.

50 Por otra parte, las condiciones de reacción que se usan según este procedimiento son fácilmente aplicables a la producción en masa.

La alquilación reductora, objeto de la presente invención, se realiza en dos etapas:

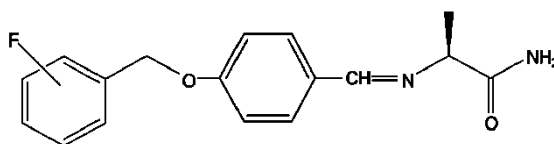
- 55 a) Formación de la base de Schiff  
b) Reducción catalítica de la base de Schiff

Las dos etapas pueden realizarse sucesivamente en el mismo reactor (reacción en un solo reactor) con, o sin, aislamiento de la base de Schiff, en ambos casos con altos rendimientos.

5 En el caso de aislamiento de la base de Schiff, las condiciones experimentales aplicadas para su formación permiten obtener la base de Schiff aislada en forma de un precipitado con altos rendimientos y forma muy pura.

10 La preparación de la base de Schiff se realiza convenientemente en un disolvente orgánico prótico, que puede ser inerte frente a los reactivos y los productos y también inerte frente a las condiciones de reducción del doble enlace imínico, tal como, por ejemplo, un alcohol de (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) inferior, preferentemente metanol, etanol e isopropanol.

La formación de la base de Schiff tiene que ser completa, y esto es un factor relevante para tener altos rendimientos en la etapa subsiguiente de reducción catalítica. Es por lo tanto preferido aislar las bases de Schiff (VIa) y (VIb) antes de realizar la reducción del doble enlace imínico.



**(VIa):3-F**

**(VIb):2-F**

15 Los imino compuestos aislados (VIa) y (VIb) son productos intermedios útiles para la preparación de safinamida y ralfinamida, respectivamente, según esta invención.

20 Alternativamente, puede favorecerse la finalización de la reacción de iminoalquilación trabajando en condiciones tales que causen la precipitación de los imino compuestos (VIa) y (VIb) y enviar a la reducción catalítica la suspensión que contenga el imino derivado intermedio.

25 La relación entre L-alaninamida (base o sal) y 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído puede ser 1:1, pero también puede usarse ventajosamente un exceso de 10% de L-alaninamida.

30 La L-alaninamida puede introducirse como una base libre o como una de sus sales de adición de ácidos. Preferentemente, se introduce en la mezcla de reacción como una sal, lo más preferentemente como sal de hidrocioruro, junto con la cantidad estequiométrica de una base, preferentemente una amina terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina.

La temperatura de reacción en la preparación de la base de Schiff está comprendida entre 0°C y 60°C, preferentemente entre 20°C y 30°C.

35 Los tiempos de reacción están comprendidos entre 1 hora y 15 horas, preferentemente entre 4 horas y 6 horas.

40 La reducción de la base de Schiff con hidrógeno y un catalizador heterogéneo se inicia solo cuando la formación de la base de Schiff ha finalizado: si se inicia antes, las reacciones secundarias llegan a ser importantes, algunas veces prevalentes, con pérdida de rendimientos y pureza. Una de estas reacciones secundarias, la más importante, causa la formación de alcoholes bencílicos por reducción del grupo carbonilo del (fluorobenciloxi)benzaldehído de elección.

45 Los catalizadores heterogéneos preferidos son catalizadores de níquel, rodio, paladio o platino, sobre un soporte inerte tal como, por ejemplo, carbono, alúmina y sílice, preferentemente carbono y alúmina, y se usan en una cantidad comprendida entre 2% y 20% del 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído, preferentemente entre 5% y 10%.

Los catalizadores de platino y paladio son los más preferidos.

50 Platino sobre carbono activado, en particular, da excelentes resultados tanto en términos de rendimientos, los cuales son casi cuantitativos, como de selectividad, ya que solo se reduce el doble enlace imínico mientras que el enlace entre el átomo de carbono bencílico y los heteroátomos permanecen inalterados. Se descubrió que la safinamida y la ralfinamida son sorprendentemente estables en las condiciones de la reacción de reducción, y esto es un elemento importante en la producción industrial de grandes cantidades de safinamida o ralfinamida, ya que la prolongación incidental del tiempo de reacción no dañaría a los productos finales.

55 Los mejores resultados se obtuvieron con Pt al 5%/C húmedo (50% H<sub>2</sub>O) y en particular con Pt al 5% sobre polvo de carbono de Engelhard S.r.l., Roma, Italia. La reacción de hidrogenación se realiza normalmente a una presión de hidrógeno comprendida entre 1 bar y 10 bares, preferentemente entre 3 bares y 6 bares, y a una temperatura comprendida entre 10°C y 70°C, preferentemente entre 25°C y 40°C.

Los tiempos de reducción pueden variar de 1 hora a 20 horas, según temperatura, presión, concentración, turbulencia, etc., factores todos bien conocidos por los expertos en la materia.

5 Los mejores resultados se obtuvieron con tiempos de reacción de 4-6 horas.

Al final de la reacción, el catalizador se recupera por filtración y se reutiliza o regenera: el disolvente de reacción se destila a presión reducida, el residuo se disuelve en un disolvente orgánico inmiscible con el agua, y las sales inorgánicas se separan por lavado con agua.

10 La safinamida o ralfinamida final bruta se recupera separando por destilación el disolvente orgánico en el que están disueltas.

15 A continuación, la safinamida o ralfinamida bruta se purifica por cristalización. La cristalización se lleva a cabo preferentemente añadiendo a una disolución del respectivo compuesto bruto de fórmula (Ia) o (Ib) en un disolvente orgánico inerte un no disolvente orgánico miscible inerte. El disolvente orgánico inerte se selecciona preferentemente de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, dimetil benceno y etilbenceno, y acetatos de alquilo inferior y, más preferentemente, es acetato de etilo. El no disolvente orgánico miscible inerte se selecciona preferentemente de los hidrocarburos alifáticos inferiores, tales como hexano y heptano, y ciclohexano, más preferentemente es n-hexano.

20 Las bases se transforman a continuación en las sales deseadas según métodos conocidos, en particular se transforman en la sal de metanosulfonato, la cual tiene las propiedades físicas/químicas (estabilidad, granulometría, fluencia, etc.) adecuadas para la subsiguiente formulación en una preparación farmacéutica para su uso como medicamento.

### Ejemplo 1

#### Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) purificado por catálisis de transferencia de fase

30 Una mezcla de cloruro de 2-fluorobencilo (5 kg, 34,58 moles), 4-hidroxibenzaldehído (3,9 kg, 31,94 moles), carbonato de potasio (4,3 kg, 31,11 moles) y bromuro de tetradecil trimetilamonio (0,41 kg, 1,22 moles) en tolueno (9,5 kg) se lleva lentamente, con agitación y en presencia de nitrógeno, a la temperatura de reflujo y se mantiene a reflujo durante 6 h.

35 A continuación, la disolución se concentra a presión ambiente, se añaden 3 kg de tolueno y se separan por destilación, y este procedimiento se repite una vez más.

40 A continuación, la mezcla heterogénea se enfría a temperatura ambiente, y el sólido se elimina por filtración. El disolvente residual se elimina a continuación a presión reducida, y al residuo oleoso se añaden 1,2 kg de tolueno. La mezcla se calienta a aproximadamente 40°C y se siembra con unos pocos gramos de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído puro.

45 La mezcla heterogénea se agita durante 15 minutos a 35-40°C y a continuación se añade n-hexano (9 kg) a esta temperatura, en 30 minutos. Después de enfriar a 0-5°C y agitar durante una hora más a esta temperatura, el sólido se recoge por filtración y se seca a presión reducida para proporcionar 6,5 kg (87,6% de rendimiento) de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído; p.f. 56,7°C (DSC, 5°C/min.).

50 La reacción anterior se repite a una escala 1:100 usando 39 g (0,319 moles) de 4-hidroxibenzaldehído como material de partida y siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, con la excepción de que, después de la eliminación del disolvente de reacción y la adición de tolueno al residuo oleoso, la mezcla obtenida se calienta a aproximadamente 30-35 (en lugar de 40°C) y, después de sembrar con una pequeña cantidad de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído puro, la mezcla heterogénea se agita durante 15 minutos a 30°C (en lugar de 35-40°C) antes de añadir n-hexano.

55 El rendimiento es 66,8 g (90%) de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído, p.f. 56,7°C (DSC, 5°C/min.), que tiene una pureza por GC de 92,2 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,01% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B)

60 (\*) Los rendimientos dados en este y en los siguientes ejemplos, cuando no se especifique de otro modo, se dan como rendimientos molares.

#### 1.1 Purificación adicional de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído por cristalización

65 Se disuelve un kilogramo del producto preparado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 en 2 kg de éter diisopropílico a reflujo con agitación.

La disolución se enfría a 50-55°C en 10-15 minutos y se siembra con unos pocos gramos de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído puro.

5 La suspensión se enfría a 10-15°C durante 45-60 minutos y se agita durante una hora adicional.

El precipitado se recoge finalmente por filtración, se lava con éter diisopropílico frío (0,2 Kg) y se seca a presión reducida para proporcionar 0,93 kg de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído con una pureza GC de 99,8 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (Vb) de 0,005% en peso determinado por GC según el Ejemplo 16B.

#### 1.2 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) por catálisis de transferencia de fase (PTC) usando diferentes catalizadores.

15 Se prepara 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído por alquilación de 4-hidroxibenzaldehído (0,39 g) con cloruro de 2-fluorobencilo siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero usando tres catalizadores de transferencia de fase diferentes.

Los resultados se presentan en la Tabla 4 siguiente.

20 Tabla 4

Experimento	Catalizador de transferencia de fase PCT	% Vb **	Rendimiento %
1.2 (a)	Bromuro de tetrabutilfosfonio	0,03	85,0
1.2 (b)	Aliquat 336*	0,03	88,8
1.2 (c)	PEG 400	0,14	96,0

\* Aliquat 336: Cloruro de tricaprilmetilamonio

\*\* %Vb: contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (% en peso)

El contenido de Vb se determina por GC según el Ejemplo 16B.

#### 1.3 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) por catálisis de transferencia de fase (PTC) en xileno.

30 Se prepara 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído con un rendimiento de 86,6% con un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,02% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B) haciendo reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (0,39 g) con cloruro de 2-fluorobencilo según el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando tolueno por xileno como disolvente.

#### 1.4 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) por catálisis de transferencia de fase usando hidróxido de potasio como base

35 Se prepara 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído con un rendimiento de 86,7% con un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,51% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B) haciendo reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (0,39 g) con cloruro de 2-fluorobencilo, según el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero usando hidróxido de potasio (0,35 moles) en lugar de carbonato de potasio.

40 Este producto puede purificarse adicionalmente por cristalización según el Ejemplo 1.1.

#### 1.5 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) por catálisis de transferencia de fase usando bromuro de 2-fluorobencilo

45 Se prepara 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído con un rendimiento de 88,6% con un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,07% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B) haciendo reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (15,6 g) con bromuro de 2-fluorobencilo en lugar de cloruro de 2-fluorobencilo según el mismo procedimiento del Ejemplo 1.

### **Ejemplo 2**

#### Preparación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (rafinamida, Ib) de grado de pureza elevado (reacción en un solo reactor)

55 Un autoclave se carga con 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (2,0 kg, 8,69 moles) preparado según el Ejemplo 1, y a continuación se añade al mismo una disolución preparada aparte de hidrocloreto de L-alaninamida (1,2 kg, 9,63 moles) y trietilamina (0,97 kg, 9,63 moles) en metanol (9,5 kg).

La mezcla se agita a 20-25°C durante aproximadamente 1 hora y luego, después de sembrarla con unos pocos gramos de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida, la agitación se continúa durante 15 minutos adicionales. A continuación se añaden a 20-25°C, a la mezcla heterogénea agitada, metanol (1,6 kg) y Pt al 5%/C húmedo (50% de H<sub>2</sub>O) (Engelhard cod. Escat 22, Engelhard S.r.l., Roma, Italia) (0,28 kg).

El aire se purga del autoclave con nitrógeno, y luego se introduce hidrógeno a 5,0 bares y la presión se mantiene en este valor durante el curso de la hidrogenación.

Después de 5 horas a 30-35°C, la mezcla de reacción se enfría a 15°C y, después de la adición de metanol (4,8 kg) y del calentamiento a 40-45°C, la suspensión se filtra y el sólido se lava con metanol (1,6 kg).

El disolvente se elimina a presión reducida a aproximadamente 30°C, y al residuo se añade agua (5 l) a 20-25°C con enfriamiento y con agitación, ya que la adición de agua es un proceso exotérmico. La mezcla heterogénea se enfría adicionalmente hasta 15-20°C, se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y luego se filtra. El sólido recogido se lava con agua fría (4 l) y se seca a presión reducida para proporcionar 2,23 kg (85,0% de rendimiento) de ralfinamida con una pureza por HPLC de 98,8 (% de área) determinada según el método del Ejemplo 17A, y un contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada de 0,01% en peso determinado por HPLC, según el método del Ejemplo 17B.

#### 2.1 Preparación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) de grado de pureza elevado usando un catalizador de paladio

Se hidrogena una mezcla de 5 g de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído, preparado según el Ejemplo 1, y la correspondiente cantidad de hidrocloreto de L-alaninamida y trietilamina según el mismo procedimiento del Ejemplo 2, pero usando Pd al 10%/C húmedo (50% de H<sub>2</sub>O) en lugar de Pd al 5%/C húmedo (50% de H<sub>2</sub>O), para obtener (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) con un rendimiento de 70%.

#### **Ejemplo 3**

#### Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (metanosulfonato de ralfinamida, Id) de grado de pureza elevado

Se disuelve ralfinamida (2,8 kg, 9,26 moles), preparada como se describió en el Ejemplo 2, en isopropanol (19,5 kg), y se mantiene a 65-70°C y con agitación en atmósfera inerte.

Después del tratamiento con carbón (150 g) y filtración, la disolución se siembra con metanosulfonato de ralfinamida puro y se añade ácido metanosulfónico (900 g, 9,36 moles) en 30 minutos, con agitación y a una temperatura de 50-55°C. La suspensión se enfría a continuación a 15-20°C en 2 horas, y la agitación se continúa durante una hora adicional. El sólido se recoge finalmente por filtración y se seca a presión reducida para proporcionar 3,59 kg (97,3% de rendimiento) de metanosulfonato de ralfinamida.

La pureza por HPLC del producto obtenido es 99,8 (% de área, véase el Ejemplo 17A), y el contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilado es 0,005% en peso (véase el Ejemplo 17B); p.f. 240,6°C por DSC (5°C/min.).

La pureza enantiomérica del metanosulfonato de ralfinamida determinada con una columna de HPLC quiral es mayor que 99,8 (% de área, véase el Ejemplo 18).

#### **Ejemplo 4**

#### Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) purificado en disolución de etanol

A una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (1,52 kg, 12,45 moles), carbonato de potasio (1,72 kg, 12,45 moles), yoduro de potasio (0,2 kg, 1,20 moles) en etanol (13,0 kg), se le añaden 1,8 kg de cloruro de 3-fluorobencilo (1,80 kg, 12,45 moles) con agitación, a temperatura ambiente.

La mezcla se calienta gradualmente a reflujo y a continuación se mantiene a esa temperatura durante 6 horas.

La mezcla de reacción se deja enfriar a continuación a 25°C, la suspensión se filtra, y el sólido se lava con etanol (1,0 kg); las disoluciones de etanol se combinan y a continuación se concentran a presión reducida hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 3,5 kg.

A este residuo, se le añaden tolueno (5,0 kg) y agua (1,7 kg), la mezcla de disolventes se agita vigorosamente durante 30 minutos y, después de la separación de la fase acuosa, la capa orgánica se evapora a sequedad a presión reducida para proporcionar 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído bruto.

A este producto disuelto en 2 kg de tolueno se le añade con agitación una semilla de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído a 20-25°C, luego se añade n-hexano (3,8 kg) en 30 minutos, y la mezcla se enfría a 0°C con agitación.

- 5 Después de 2 horas, el sólido se filtra y se lava con n-hexano (1,3 kg). Después de secar, se obtienen 2,6 kg (90,7% de rendimiento) del producto deseado, con una pureza por cromatografía de gases de 99,9 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,005% en peso determinado por G.C. (% de área, véase el Ejemplo 16B); p.f. 43,1°C por DSC 5°C/min.

## 10 **Ejemplo 5**

### Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) por catálisis de transferencia de fase

- 15 Una mezcla de cloruro de 3-fluorobencilo (5 kg, 34,58 moles), 4-hidroxibenzaldehído (3,9 kg, 31,94 moles), carbonato de potasio (4,3 kg, 31,11 moles) y bromuro de tetradecil trimetilamonio (0,41 kg, 1,22 moles) en tolueno (13,5 kg) se lleva lentamente a la temperatura de reflujo con agitación y en atmósfera de nitrógeno, y a continuación se mantiene a reflujo durante 6 horas.

- 20 La disolución se concentra a presión ambiente, y a continuación se añaden 3 kg de tolueno y se separan por destilación. Este procedimiento se repitió una vez más.

- 25 A continuación, la mezcla heterogénea se enfría a temperatura ambiente, y el sólido se elimina por filtración. El disolvente residual se elimina a presión reducida, y a continuación se añaden 1,2 kg de tolueno al residuo oleoso. La mezcla se agita a 20-25°C y se siembra con unos pocos gramos de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído puro, y a continuación se añade n-hexano (9 kg) a esta temperatura, en 30 minutos.

- 30 Después de enfriar a 0-5°C y agitar durante otra hora a esta temperatura, el sólido se recoge por filtración y se seca a presión reducida para proporcionar 6,5 kg (85% de rendimiento), pureza por GC 99,9 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,008% en peso (véase el Ejemplo 16B).

### 5.1 Purificación adicional de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) por cristalización

- 35 Se disuelve en 2 kg de éter diisopropílico un kilogramo de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído, preparado según el Ejemplo 5, a reflujo con agitación. La disolución se enfría a 50-55°C en 10-15 minutos y se siembra con unos pocos gramos de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído puro.

La suspensión se enfría a 10-15°C durante 45-60 minutos y se agita durante una hora adicional.

- 40 El precipitado se recoge finalmente por filtración, se lava con éter diisopropílico frío (0,2 kg) y se seca a presión reducida para proporcionar 0,95 kg de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído con una pureza GC de 99,9 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído menor que 0,005% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B).

### 45 5.2 Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) por catálisis de transferencia de fase usando bromuro de 3-fluorobencilo

- 50 Se prepara 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído con un rendimiento del 86,1% con un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,07% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B) haciendo reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (15,6 g) con bromuro de 3-fluorobencilo según el mismo procedimiento del Ejemplo 5, pero usando bromuro de 3-fluorobencilo en lugar de cloruro de 3-fluorobencilo.

- 55 El 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído así obtenido se purifica según el Ejemplo 5.1 para proporcionar el producto del título con un rendimiento del 97,3% con un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,07% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B).

### 5.3 Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) por catálisis de transferencia de fase usando metanosulfonato de 3-fluorobencilo

- 60 Se prepara 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído con un rendimiento del 97,5% con un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,45% en peso, determinado por GC (véase el Ejemplo 16B), haciendo reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (15,6 g) con metanosulfonato de 3-fluorobencilo en lugar de cloruro de 3-fluorobencilo según el mismo procedimiento del Ejemplo 5. Este producto se purifica adicionalmente según el procedimiento del Ejemplo 5.1.

65

**Ejemplo 6**Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida, Ia) de grado de pureza elevado (reacción en un solo reactor)

5 Un autoclave se carga con 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (2,0 kg, 8,69 moles) preparado como en el Ejemplo 4, y a continuación se añade al mismo una disolución preparada aparte de hidrocloreuro de L-alaninamida (1,2 kg, 9,63 moles) y trietilamina (0,97 kg, 9,63 moles) en metanol (7,1 kg).

10 La mezcla se agita a 20-25°C durante 1 hora y, después de sembrarla con unos pocos gramos de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida, la agitación se continúa durante 15 minutos adicionales. A continuación, a la mezcla heterogénea agitada se añaden a 20-25°C metanol (1,8 kg) y Pt al 5%/C húmedo (50% de H<sub>2</sub>O) (Engelhard cod. Escat 22) (0,3 kg).

15 El aire se purga del autoclave con nitrógeno, y a continuación se introduce hidrógeno a 5,0 bares.

Después de 5 horas a 30-35°C, la mezcla se enfría a 15°C, se añade metanol (4,8 kg), y la mezcla se calienta a 40-45°C; finalmente, el sólido se separa por filtración y se lava con metanol (1,6 kg).

20 El disolvente se elimina a presión reducida aproximadamente a 30°C, y a continuación se añade al residuo una mezcla de acetato de etilo (23,0 kg) y agua (18,0 kg). Después de agitar durante 15 minutos, la fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (7,0 kg). Las fases orgánicas recogidas se concentran hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 6,0 kg. A este residuo se añade n-heptano (10,8 kg), y la mezcla se agita a 20°C durante aproximadamente 2 horas. El sólido se recoge a continuación por filtración y se lava con n-heptano.

25 Después de secar el sólido a presión reducida, se obtienen 2,41 kg (91,8% de rendimiento) del compuesto del título con una pureza por HPLC de 98,4 (% de área, véase el Ejemplo 17A), y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dibencilada de 0,005% en peso (véase el Ejemplo 17B).

30 6.1 Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) de grado de pureza elevado usando un catalizador de Pd

35 Se hidrogena (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (5 g) en presencia de las cantidades correspondientes de hidrocloreuro de L-alaninamida y trietilamina según el mismo procedimiento del ejemplo 6, usando Pd al 10%/C húmedo (50% H<sub>2</sub>O) en lugar de Pd al 5%/C húmedo (50% H<sub>2</sub>O), para producir Ia con un rendimiento de 72%.

6.2 Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) de grado de pureza elevado por hidrogenación a 1 bar

40 Se hidrogena una mezcla de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído, hidrocloreuro de L-alaninamida y trietilamina según el mismo procedimiento del Ejemplo 6, pero a 1 bar/H<sub>2</sub> en lugar de 5 bares/H<sub>2</sub>.

45 El rendimiento de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es 90% con una pureza por HPLC de 98,7 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida de 0,005% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

6.3 Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) de grado de pureza elevado (reacción en un solo reactor) usando L-alaninamida como base

50 Se hace reaccionar (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 g) según el mismo procedimiento del Ejemplo 6, pero usando L-alaninamida como base, en lugar de su hidrocloreuro, y trietilamina. El rendimiento de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es 92% con una pureza por HPLC de 99,7 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida menor que 0,005% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

**Ejemplo 7**

Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (metanosulfonato de safinamida, Ic) de grado de pureza elevado

60 Se disuelve en acetato de etilo (56,5 kg) a 65°C safinamida (2,41 kg, 7,97 moles), preparada como se describió en el Ejemplo 6, y se decolora con carbón (100 g).

65 Después de filtrar, la disolución se agita y se siembra con unos pocos gramos de metanosulfonato de safinamida y, después de 15 minutos, se añade ácido metanosulfónico (850 g, 8,84 moles) en 30 minutos, a una temperatura de 50-55°C. La suspensión se enfría con agitación a 20-25°C durante 2 minutos y se agita durante una hora adicional.



El precipitado se recoge finalmente por filtración y se seca a presión reducida para proporcionar 2,83 kg (89,1% de rendimiento) de metanosulfonato de safinamida.

5 El contenido de impureza metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc) medido por HPLC (véase el Ejemplo 17B) es de 0,005% en peso. El compuesto del título tiene un p.f. de 216,8°C por DSC (5°C/min.).

10 La pureza enantiomérica, medida con una columna de HPLC quirral, es alrededor de 99,9 (% de área, véase el Ejemplo 19).

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) (Bruker A V300) δ (ppm, con respecto a H<sub>2</sub>O a 4,7 ppm): 1,43 (3H, d, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>); 2,66 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H); 3,87 (1H, q, J = 7 Hz, H-2); 3,97 (2H, bs, CH<sub>2</sub>NR); 4,89 (2H, s, CH<sub>2</sub>OR); 6,88 y 7,23 (4H, sistema p-disustituido aromático AA'XX'); 6,90 ÷ 7,22 (4H, H aromático)

15 RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) (Bruker AV300) δ ppm: 15,68 (CH<sub>3</sub>); 38,27 (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H); 48,99 (CH<sub>2</sub>NR); 54,81 (CH); 69,00 (OCH<sub>2</sub>); 114,15 (d, J<sub>C-F</sub> = 21 Hz, CH aromático); 114,76 (d, J<sub>C-F</sub> = 20 Hz, CH aromático); 115,38 (CH aromático); 123,06 (d, J<sub>C-F</sub> = 24 Hz, CH aromático); 123,24; 130,29 (d, J<sub>C-F</sub> = 6 Hz, CH aromático); 131,54 (CH aromático); 138,76 (d, J<sub>C-F</sub> = 7 Hz, CH aromático); 158,52; 162,89 (d, J<sub>C-F</sub> = 245 Hz, C-F); 171,92 (CO)

## 20 Ejemplo 8

Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida, Ia) de grado de pureza elevado, con aislamiento de la base de Schiff intermedia (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida (VIa)

### 25 a) (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida (VIa)

30 A una suspensión de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (60,0 g 0,26 moles), preparado como en el Ejemplo 5, e hidrocloreuro de L-alaninamida (35,7 g, 0,29 moles) en metanol (280 ml), se le añade trietilamina (29,1 g, 0,29 moles) a temperatura ambiente con agitación en atmósfera de nitrógeno. La agitación se mantiene durante una hora adicional.

35 A continuación, la disolución se siembra con unos pocos mg de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida, la temperatura se reduce hasta 5-10°C, y la agitación se continúa durante 2 horas.

El sólido se recoge por filtración y se lava con metanol a 0°C.

Después de secarlo a presión reducida, se obtienen 57,3 g (73,2% de rendimiento) del compuesto del título con p.f. 112,0°C por DSC (5°C/min.).

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm, con respecto a TMS a 2,55 ppm; DMSO disolvente a 3,35 ppm): 1,31 (3H, d, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>); 3,86 (1H, q, J = 7 Hz, H-2); 5,18 (2H, s, CH<sub>2</sub>OR); 7,08 y 7,79 (4H, sistema p-disustituido aromático AA'XX'); 7,10-7,50 (4H, m, H aromático); 8,27 (1H, s, CH=NR).

45 RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm): 20,5 (CH<sub>3</sub>); 67,6 (CH); 68,4 (OCH<sub>2</sub>); 114,1 e 114,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 21 Hz, aromático) CH; 114,5 e 114,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 21 Hz; CH aromático); 114,8 (CH aromático); 123,5 (d, J<sub>C-F</sub> = 2 Hz, CH aromático); 129,0 y 129,9 (CH aromático); 130,4 y 130,5 (d, J<sub>C-F</sub> = 7 Hz, CH aromático); 139,6 y 139,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 6 Hz C cuaternario aromático); 160,2; 160,5 y 163,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 245 Hz C-F); 160,6 (CH=N); 174,8 (CO)

### 50 b) (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia)

55 Un autoclave se carga con (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida (16,0 g; 0,053 moles), preparada como se describió anteriormente, y a la misma se le añadieron Pt al 5%/C húmedo (50% H<sub>2</sub>O) (1,7 kg: Engelhard S.r.l., Roma, Italia) y metanol (90 ml). El autoclave se purga de aire con nitrógeno y a continuación se introduce hidrógeno a 5,0 bares. La reacción se mantiene a 5,0 bares y a 35°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente y eliminar el catalizador por filtración, el disolvente se separa por destilación a presión reducida hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 30 g. A este residuo se le añade una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y H<sub>2</sub>O (110 ml), y la mezcla heterogénea se calienta a 40°C hasta que obtienen dos fases transparentes. Estas dos fases se separan, y la capa acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo a 40°C. Las fases orgánicas se recogen y se evaporan a sequedad. El procedimiento se repite dos veces añadiendo cada vez 90 ml de acetato de etilo para fabricar el producto anhidro. A continuación, al residuo se le añaden lentamente y con agitación 95 ml de n-heptano. La mezcla se mantiene entonces con agitación durante 3 horas a 20°C. El sólido formado se recoge por filtración, se lava con n-heptano (15 ml) y se seca a presión reducida para proporcionar 15,2 g (94,8% de rendimiento) de safinamida con una pureza por HPLC de 99,8 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida menor que 0,005% en peso medido por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

**Ejemplo 9**

Preparación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) de grado de pureza elevado, con aislamiento de la base de Schiff intermedia (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida (VIb)

a) (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida (VIb)

Se prepara (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida con un rendimiento de 88%, p.f. 121°C (capilar), siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 8, etapa a), pero usando 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído en lugar de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído.

RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298K) δ (ppm, con respecto a TMS): 1,46 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>); 3,91 (1H, q, J= 7,0 Hz, CH-CO); 5,17 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>); 7,02 (2H, d, J=8,9 Hz H aromático orto con respecto a O-CH<sub>2</sub>); 7,09 (1H, ddd, J<sub>H-F</sub>= 9,78 Hz J<sub>orto</sub> = 8,55 Hz J<sub>meta</sub>= 1,23 Hz H aromático orto con respecto a F); 7,15 (1H, dt, J<sub>orto</sub> = 7,35 Hz J<sub>meta</sub>= 1,23 Hz H aromático para F); 7,27-7,40 (1H, m, H aromático para a CH<sub>2</sub>); 7,48 (1H, dt, J<sub>orto</sub>= J<sub>H-F</sub>= 7,35 Hz J<sub>meta</sub>= 1,53 Hz H aromático orto con respecto a CH<sub>2</sub>); 7,71 (2H, d, J=8,9 Hz H aromático orto con respecto a CH=N); 8,17 (1H, s, C=N)

RMN <sup>13</sup>C: (CDCl<sub>3</sub>, 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 21,4 (CH<sub>3</sub>); 63,8 (OCH<sub>2</sub>); 68,4 (H<sub>2</sub>NCOCH); 115,0 (d, J<sub>C-F</sub>= 22,4 Hz, CH aromático), 115,5 (d, J<sub>C-F</sub>= 20,7 Hz, CH aromático); 123,7 (d, J<sub>C-F</sub>= 14,4 Hz, C aromático cuaternario); 124,5 (bd, CH aromático); 129,0 (C aromático cuaternario); 129,8 (bd, CH aromático); 130,1 (bd, 2 CH aromático); 160,5 (d, J<sub>C-F</sub>= 246,4 Hz, C aromático cuaternario); 161,1 (C aromático-O); 161,1 (C=N); 176,9 (CONH<sub>2</sub>)

b) (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib)

Se prepara (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con un rendimiento de 93% a partir de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenamino]propanamida siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 8, etapa b). El contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida es 0,02% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

**Ejemplo 10**

Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc)

a) 3-(3-Fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (Va)

A un matraz de fondo redondo de 4 l mantenido en atmósfera de nitrógeno, se le añaden secuencialmente 4-hidroxibenzaldehído (400 g, 3,28 moles), carbonato de potasio (453 g, 3,28 moles), tolueno (2 l) y cloruro de 3-fluorobencilo (1400 g, 9,68 moles), y la mezcla se mantiene a reflujo con agitación durante 5 días. En este momento, un análisis por GC revela que la mezcla de reacción contiene 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído en una relación de 91,4:8,6 (área/área, véase el Ejemplo 16A).

La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a continuación se añaden 2 l de agua con agitación. La fase orgánica se separa, y el disolvente se destila a presión reducida (20 mm de Hg) a 35°C hasta que no pasa más disolvente. La presión se reduce entonces a 3 mm de Hg, y la temperatura externa se eleva hasta 300°C y se recoge la fracción que destila entre 255°C y 265°C (40,6 g).

Un análisis por GC muestra una relación área/área de derivado C,O-dibencilado (Va) del compuesto del título frente al monoalquilado (IVa) de 99,6:0,4 (área/área, véase el Ejemplo 16A).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm, con respecto a TMS): 4,05 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 5,13 (2H, s, OCH<sub>2</sub>); 6,85-7,40 (9H, m, H aromático); 7,73-7,79 (2H, m, H aromático orto con respecto a C=O); 9,88 (s, CHO).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm): 36,1 (CH<sub>2</sub>); 69,4 (CH<sub>2</sub>O); 111,4 (CH aromático); 112,9 y 113,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 20 Hz, CH aromático), 113,9 y 114,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 22 Hz, CH aromático); 114,9 y 115,0 (d, J<sub>C-F</sub> = 21 Hz, CH aromático); 115,7 e 115,9 (d, J<sub>C-F</sub> = 25 Hz CH aromático); 122,6 (d, J<sub>C-F</sub> = 3 Hz, CH aromático); 124,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 3 Hz, CH aromático); 129,6 y 129,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 8 Hz, CH aromático); (d, J<sub>C-F</sub> = 7 Hz, C aromático cuaternario); 129,9 (C C aromático cuaternario); 130,0 (C aromático cuaternario); 130,1 y 130,2 (d, J<sub>C-F</sub> 7Hz, CH aromático); 131,2 (CH aromático); 131,5 (CH aromático); 138,3 (d, J<sub>C-F</sub> = 7 Hz, C aromático cuaternario); 142,3 (d, J<sub>C-F</sub> = 7 Hz, C aromático cuaternario); 161,0, 161,2 y 164,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 240, 2 C-F que solapan); 190,8 (CHO).

b) (S)-2-[3-(3-Fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa)

Se añade a temperatura ambiente a 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (35,6 g, 0,105 moles) en un matraz de 500 ml, una disolución previamente preparada cuidadosamente añadiendo con agitación trietilamina (12 g, 0,119 moles) a 170 ml de una disolución metanólica de hidrocloreuro de L-alaninamida (14,8 g, 0,119 moles).

Esta mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se transfiere a un autoclave de 1,8 l, y se añaden 3,4 g de Pt al 5%/C húmedo (50% H<sub>2</sub>O).

- 5 El aire se purga del autoclave con nitrógeno y a continuación se introduce hidrógeno a 5,0 bares.

La reacción se realiza a una temperatura de 35°C durante 3-5 horas.

- 10 Después de enfriar a temperatura ambiente y eliminar el catalizador por filtración, el disolvente se separa por destilación a presión reducida hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 65 g. A este residuo se le añade una mezcla de acetato de etilo (340 ml) y agua (250 ml), y la mezcla heterogénea se calienta a 40°C y se mantiene a esta temperatura sin agitación, hasta que se obtienen dos fases transparentes. Las dos fases se separan, y la orgánica se destila a presión reducida, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 50 g.

- 15 Este residuo se disuelve en 220 ml de acetato de etilo, y el disolvente se separa por destilación a presión reducida con una temperatura externa de 40°C. Esta operación se repite dos veces, y el compuesto del título se obtiene como un residuo sólido.

20 c) Metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc)

En un reactor de vidrio de 2 l, se disuelven 42,4 g (0,103 moles) de base (S)-3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida en 950 ml de acetato de etilo.

- 25 La disolución se calienta con agitación a 50-55°C y se mantiene a esta temperatura durante una hora. A esta disolución, se le añaden 14,5 g (0,15 moles) de ácido metanosulfónico en 20 minutos, y la temperatura se reduce hasta 20°C en 90 minutos. Después de 30 minutos, el sólido se recoge por filtración, se seca a 50°C a presión reducida, y a continuación se cristaliza en metanol (metanol:producto 1:5 en peso) para obtener 25,1 g de metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida, p.f. 181°C (capilar).

- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm, con respecto a TMS): 1,44 (3H, d, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>); 2,35 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 3,81 (1H, q, J = 7 Hz, H-2), 3,99 (2H, bs, CH<sub>2</sub> bencilico); 4,02 (2H, sistema AB, CH<sub>2</sub>N-); 5,17 (2H, s, CH<sub>2</sub>OR); 6,98-7,63 (11H, m, H aromático); 7,62 y 7,75 (2H, bs, NH<sub>2</sub>amida); 9,02 (2H, ancho, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

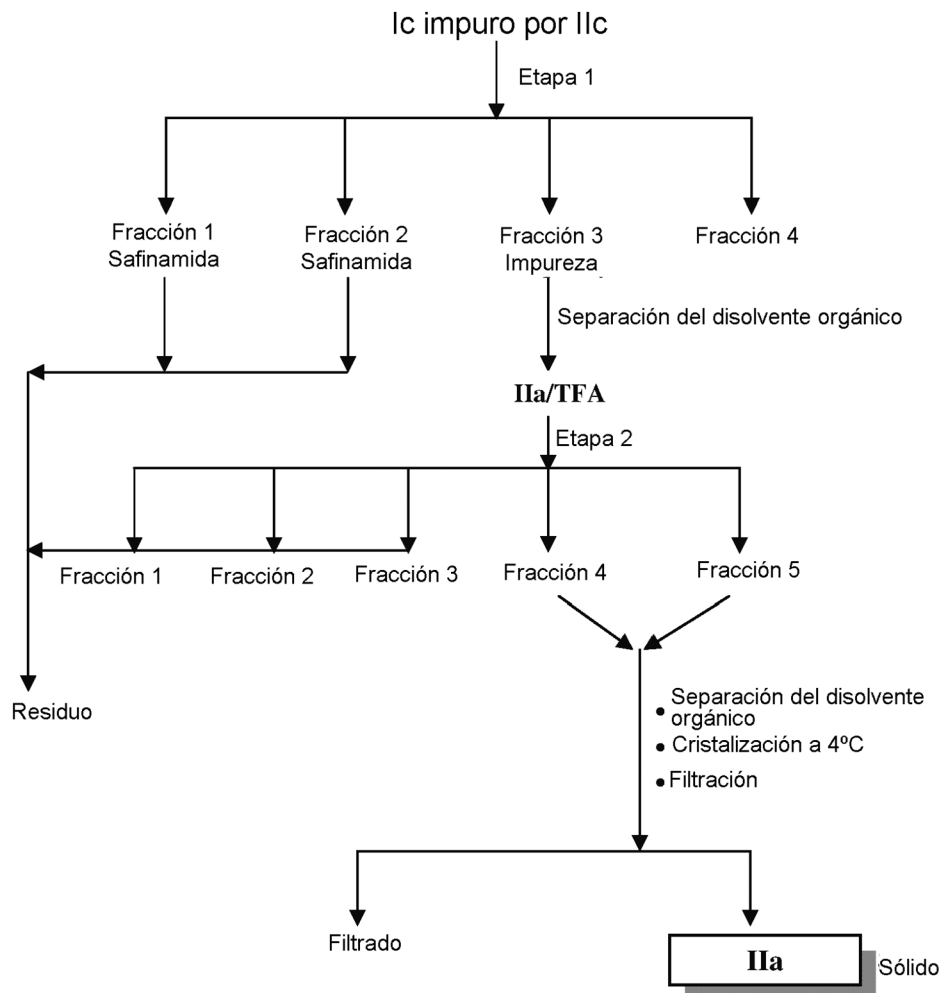
- 35 RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm): 15,9 (CH<sub>3</sub>); 35,5 (CH<sub>2</sub>); 39,7 (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H); 48,1 (CH<sub>2</sub>NR); 54,4 (CH); 68,4 (OCH<sub>2</sub>); 112,2 (CH aromático); 112,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 22Hz, CH aromático); 113,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 22Hz, CH aromático); 114,5 (d, J<sub>C-F</sub> = 22 Hz, CH aromático); 115,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 22Hz, CH aromático); 123,2 (CH aromático); 123,8; 124,6 (CH aromático); 128,7 y 130,0 (d, J<sub>H-C-F</sub> = 6Hz, CH aromático); 130,04 (CH aromático); 130,3 (d, J<sub>C-F</sub> = 6Hz, CH aromático); 132,6 (CH aromático); 139,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 7Hz); 143,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 7 Hz); 158,1, 160,5 y 163,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 240, C-F); 160,6 y 163,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 240, C-F); 170,5 (CON).

- 40 Se aísla una muestra (90 mg) de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa) también por HPLC preparativa a partir de 200 g de metanosulfonato de safinamida (Ic) preparado según J. Med. Chem., 1998, 41, 579, método A, que lo contiene, como metanosulfonato (IIc), en 0,12% en peso.

La separación se realiza en dos etapas (Etapa 1 y Etapa 2), según el siguiente esquema:

Aislamiento de IIa por HPLC preparativa de metanosulfonato de safinamida (Ic) contaminado con 0,12% en peso de IIc

5



Etapa 1

10 El alcance de esta primera etapa es aislar un producto bruto enriquecido en IIa/TFA (ácido trifluoroacético).

Las condiciones de la HPLC preparativa se dan a continuación:

Condiciones de la HPLC preparativa:

15 Instrumento: Waters Delta Prep 4000 (bomba de pistón, controlador de gradiente con mezclador de baja presión) Módulo de Compresión Radial Prep LC Base (Waters) Detector UV-Variable Jasco 7125, o.p. 0,2 mm Impresora-Trazador de gráficos Merk D2000

20 Columna: Delta Pak C18, 15 µm, 40 x 100 mm (Waters)

Eluyente A: 70/30 Agua/Acetonitrilo + 0,1% de TFA

Eluyente B: 30/70 Agua/Acetonitrilo + 0,1% de TFA

25 Caudal: 27,0 ml/min.

Gradiente: 40 min., 100% de A isocrático, luego hasta 100% de B en 1 minuto

30 Detección: UV 227 nm

Inyección: 5 g en 50 ml de agua (por la línea D de entrada de la bomba)

## Etapa 2

5 Esta etapa se necesita para eliminar el TFA de Ila/TFA y para purificar además Ila.

Ila/TFA se somete a cromatografía usando las condiciones de HPLC preparativa dadas más adelante.

10 Las fracciones 4 y 5 se combinan conjuntamente y se evaporan a 40°C a vacío hasta la separación completa de acetonitrilo. La disolución de agua residual se mantiene en un refrigerador a 4°C. El sólido insoluble se aísla por filtración y se seca a vacío a temperatura ambiente para proporcionar Ila (90 mg; pureza 100% por HPLC).

Condiciones de la HPLC preparativa:

15 Instrumento: Waters Delta Prep 4000 (bomba de pistón, controlador gradiente con mezclador de baja presión)  
Detector UV-Variable Jasco 7125, o.p. 0,2 mm Impresora-Trazador de gráficos Merk D2000

20 Columna: Symmetry C18, 7 µm, 20 x 250 mm (Waters)

Eluyente A: 70/30 Agua/Acetonitrilo

Eluyente B: 30/70 Agua/Acetonitrilo

25 Caudal: 15,0 ml/min.

Gradiente: 20 min., 100% de A isocrático, luego hasta 100% de B en 10 minutos

Detección: UV 227 nm

30 Inyección: 50 ml de disolución de impureza "Ila/TFA" (por la línea D de entrada de la bomba)

## Ejemplo 11

35 Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa)

a) 3-(2-Fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (Vb)

40 Se prepara 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 10, etapa a), a una escala 1:10, pero usando cloruro de 2-fluorobencilo en lugar de cloruro de 3-fluorobencilo. El rendimiento molar es 3% con una pureza de 98,1 determinada por análisis por GC (% de área, véase el Ejemplo 16A). El producto tiene un p.f. de 71°C (capilar).

45 RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298K) δ (ppm, con respecto a TMS): 4,06 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 5,23 (2H, s, OCH<sub>2</sub>); 6,95-7,40 (9H, m, H aromático); 7,67 (1H, bd, J= 0,9 Hz, H aromático orto con respecto a C=O y CH<sub>2</sub>); 7,76 (1H, dd, J<sub>1</sub>= 2,1 Hz, J<sub>2</sub>= 8,3 Hz, H aromático orto con respecto a C=O y CH aromático); 9,84 (1 H, s, CHO).

50 RMN <sup>13</sup>C: (CDCl<sub>3</sub>, 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 29,2 (CH<sub>2</sub>); 64,1 (OCH<sub>2</sub>); 111,4 (CH aromático); 115,4 (d, J<sub>C-F</sub>= 22,0 Hz, CH aromático), 115,5 (d, J<sub>C-F</sub>= 21,1 Hz, CH aromático); 123,3 (d, J<sub>C-F</sub>= 14,2 Hz, C aromático cuaternario); 124,1 (d, J<sub>C-F</sub>= 2,6 Hz, CH aromático); 124,5 (d, J<sub>C-F</sub>= 3,2 Hz, CH aromático); 126,6 (d, J<sub>C-F</sub>= 15,5 Hz, C aromático cuaternario); 128,2 (d, J<sub>C-F</sub>= 8,1 Hz, CH aromático); 129,6 (d, J<sub>C-F</sub>= 6,2 Hz, CH aromático); 129,6 (C aromático cuaternario); 130,0 (C aromático cuaternario); 130,2 (d, J<sub>C-F</sub>= 8,3 Hz, CH aromático); 131,1 (CH aromático); 131,3 (d, J<sub>C-F</sub>= 4,1 Hz, CH aromático); 131,8 (CH aromático); 160,5 (d, J<sub>C-F</sub>= 246,8 Hz, C aromático cuaternario); 161,2 (d, J<sub>C-F</sub>= 245,1 Hz, C aromático cuaternario); 161,3 (C aromático cuaternario); 191,1 (CHO),

55 b) (S)-2-[3-(2-Fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb)

60 Se prepara (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]-propanamida siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 10, etapa b), usando 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído en lugar de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído. El rendimiento es 83%; p.f. 161°C (capilar).

65 RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298K) δ (ppm, con respecto a TMS): 1,32 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,97 (1H, bs, NH); 3,22 (1H, q, J= 6,7 Hz, CH-CO); 3,67 (2H, ABq, J= 12,8 Hz, H diastereotópico de NCH<sub>2</sub>); 4,03 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 5,12 (2H, s, OCH<sub>2</sub>); 5,98 (1H, bs, NH<sub>2</sub>); 6,89 (1H, d, J<sub>orto</sub>= 8,3 Hz, H aromático orto con respecto a CH<sub>2</sub>NH y CH aromático); 6,95-7,40 (10H, m, H aromático).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 19,6 (CH<sub>3</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 52,0 (NHCH<sub>2</sub>); 57,7 (H<sub>2</sub>NCOCH); 63,8 (OCH<sub>2</sub>); 111,7 (CH aromático); 115,2 (d, J<sub>C-F</sub>= 21,9 Hz, CH aromático), 115,3 (d, J<sub>C-F</sub>= 21,3 Hz, CH aromático); 124,0 (d, J<sub>C-F</sub>= 3,5 Hz, CH aromático); 124,3 (d, J<sub>C-F</sub>= 2,9 Hz, CH aromático); 124,3 (d, J<sub>C-F</sub>= 14,4 Hz, C aromático cuaternario); 127,5 (CH aromático); 127,6 (d, J<sub>C-F</sub>= 15,0 Hz, C aromático cuaternario); 127,8 (d, J<sub>C-F</sub>= 7,5 Hz, CH aromático); 128,8 (C aromático cuaternario); 129,0-130,0 (m, 2 CH aromático); 130,5 (CH aromático); 131,3 (d, J<sub>C-F</sub>= 4,6 Hz, CH aromático); 131,8 (C aromático cuaternario); 155,6 (C aromático cuaternario); 160,4 (d, J<sub>C-F</sub>= 245,8 Hz, C aromático cuaternario); 161,2 (d, J<sub>C-F</sub>= 244,6 Hz, C aromático cuaternario); 178,2 (CONH<sub>2</sub>),

#### c) Metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IId)

Se prepara metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 10, etapa c), pero usando (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida como material de partida. El rendimiento es 89%; p.f. 190°C (capilar).

RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298K) δ (ppm, con respecto a TMS): 1,42 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>CH); 2,33 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 3,50-4,20 (5H, m, CH-CO, CH<sub>2</sub>, H diastereotópico de NCH<sub>2</sub>); 5,19 (2H, s, OCH<sub>2</sub>); 6,95-8,00 (11H, m, H aromático); 9,02 (2H, bs, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

RMN <sup>13</sup>C: (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 16,5 (CH<sub>3</sub>); 28,8 (CH<sub>2</sub>); 48,6 (NHCH<sub>2</sub>); 54,9 (H<sub>2</sub>NCOCH); 64,3 (OCH<sub>2</sub>); 112,8 (CH aromático); 115,0-117,0 (2 CH aromático); 124,2 (d, J<sub>C-F</sub>= 14,4 Hz, C aromático cuaternario); 124,4 (C aromático cuaternario); 124,8 (CH aromático); 125,0 (CH aromático); 127,3 (d, J<sub>C-F</sub>= 16,1 Hz, C aromático cuaternario); 128,6 (C aromático cuaternario); 128,8 (CH aromático); 129,0-133,0 (m, 5 CH aromático); 156,9 (C aromático cuaternario); 160,8 (d, J<sub>C-F</sub>= 245,2 Hz, C aromático cuaternario); 160,9 (d, J<sub>C-F</sub>= 243,5 Hz, C aromático cuaternario); 171,1 (CONH<sub>2</sub>),

#### Ejemplo 12

Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida) (Ic) a partir de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) contaminado con 1% en peso de impureza 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (Va)

Se añade 1% de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído a 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 g; pureza por GC 98,8, % de área), y la mezcla se convierte en (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida safinamida base siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 6. El rendimiento es 84% con un contenido de impureza (IIa) de 0,84% (véase el Ejemplo 17B) en peso.

La base libre (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) se convierte en el metanosulfonato correspondiente siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 7 para proporcionar el metanosulfonato (Ic) con un rendimiento de 98% con un contenido de impureza metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc) de 0,62% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

#### Ejemplo 13

Cristalización de metanosulfonato de safinamida (Ic) contaminado con la impureza (IIc)

El metanosulfonato de safinamida contaminado con metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc) de 0,62% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B), obtenido según el Ejemplo 12, se cristaliza usando cinco sistemas de disolventes diferentes disolviendo a la temperatura de reflujo y enfriando a temperatura ambiente.

El resultado se da en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

ENSAYO n°	SISTEMA DE DISOLVENTE Y CANTIDAD (ml/g)	% p/p de IIc en Ic después de la cristalización (*)	Rendimiento molar %
13a	2-PrOH/MeOH 2:1, 45	0,28	44,9
13b	EtOAc/MeOH 4:1, 50	0,15	29,6
13c	EtOH, 10	0,30	73,2
13d	Acetona/H <sub>2</sub> O ~27:1, 40,5	0,08	20,6
13e	Acetonitrilo/H <sub>2</sub> O 60:1, 30,5	0,09	69,3

(\*) el % (p/p) se evalúa según el Ejemplo 17B.

**Ejemplo 14**

Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida, Ia) (Ic) según los métodos descritos en la técnica anterior

5 14.1 Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa)  
14.1.a) Procedimiento del Ejemplo 1a del documento US 6.335.354 B2

10 Se prepara 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a del documento US 6.335.354 B2.

15 Por lo tanto, una mezcla de cloruro de 3-fluorobencilo (2,86 g, 19,80 mmoles), 4-hidroxibenzaldehído (3,03 g, 24,80 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,30 g, 74,50 mmoles), NaI (137,1 mg, 0,91 mmoles), y etanol (40 ml) se calienta a reflujo en 70 minutos y se mantiene a la temperatura de reflujo durante 4 horas y 15 minutos.

Después de tratar la mezcla de reacción, se aísla 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído como un aceite amarillo con un rendimiento del 95%.

20 El producto presenta una pureza por GC de 97,6 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (Va) de 0,14% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B).

14.1.b) Procedimiento de J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979

25 Se prepara 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) por el procedimiento dado en J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979.

Por lo tanto, se añade cloruro de 3-fluorobencilo (14,5 g, 100 mmoles) con agitación y en atmósfera de nitrógeno a una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (12,2 g, 100 mmoles) y de NaOH (4,0 g, 100 mmoles) en etanol (100 ml).

30 La mezcla se calienta gradualmente en 25 minutos a reflujo y se agita a temperatura de reflujo durante 6 horas y 20 minutos. La mezcla de reacción se filtra y a continuación se concentra a presión reducida para obtener 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (23,43 g) como un residuo sólido amarillo. Se añade diclorometano (250 ml) al residuo, el sólido insoluble se filtra, y la disolución resultante se concentra a presión reducida para proporcionar 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído como un sólido amarillo, con un rendimiento del 80,4%. El producto tiene una pureza por GC de 91,6 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (Va) de 0,13% en peso determinado por GC (véase el Ejemplo 16B).

14.2 Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) y su sal de metanosulfonato (Ic)

40 14.2.a) Procedimiento de J. Med. Chem., 1998, 41, 579, método A

45 Se prepara (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) haciendo reaccionar 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmoles), preparado como se describe en el Ejemplo 14.1.a., e hidrocioruro de L-alaninamida (1,37 g, 11 mmoles) seguido de reducción con NaBH<sub>3</sub>CN (0,50 g, 8 mmoles). Después de tratar la mezcla de reacción y de purificar por cromatografía ultrarrápida, (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida se aísla como un sólido blanco con un rendimiento del 68,7%. El producto presenta una pureza por HPLC del 96,2 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa) de 0,15% en peso (véase el Ejemplo 17B).

50 Una mezcla de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (1,50 g, 4,96 mmoles) y acetato de etilo (40,2 ml) se calienta a 50°C hasta que se obtiene una disolución transparente. Se añade ácido metanosulfónico (0,53 g, 5,51 mmoles) con agitación en 15 minutos a la disolución, y la mezcla heterogénea resultante se enfría con agitación a 20°C en 90 minutos. Después de 30 minutos a 20°C, el sólido se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo (6 ml) y se seca a 50°C a presión reducida durante 15 h para proporcionar metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic) como un sólido blanco con un rendimiento de 96,1%. El producto presenta una pureza por HPLC de 98,6 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc) de 0,10% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

60 14.2.b) Procedimiento de J. Med. Chem., 1998, 41, 579, método A

Se prepara (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) según el ejemplo 14.2.a a partir de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmoles), preparado como se describió en el ejemplo 14.1.b., e hidrocioruro de L-alaninamida (1,37 g, 11 mmoles) seguido de reducción con NaBH<sub>3</sub>CN (0,50 g, 8 mmoles).

65

Se obtiene (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) como un sólido blanco con un rendimiento de 66,5%. El producto tiene una pureza por HPLC de 88,5 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa) de 0,064% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B). La (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) se convierte en el metanosulfonato correspondiente (Ic) con un rendimiento de 88,9% por tratamiento con ácido metanosulfónico según el Ejemplo 14.2.a. El producto presenta una pureza por HPLC de 97,7 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc) de 0,05% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

## 10 Ejemplo 15

Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) (Id) según los métodos descritos en la técnica anterior

### 15 15.1 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb)

15.1.a) Procedimiento del Ejemplo 1a del documento US 6.335.354 B2

Se prepara 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) según el Ejemplo 14.1.a) a partir de cloruro de 2-fluorobencilo (14,3 g, 98 mmoles), 4-hidroxibenzaldehído (15,1 g, 123 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51 g, 369 mmoles), NaI (500 mg, 3,3 mmoles), etanol, 75 ml.

La mezcla se mantiene a reflujo durante 12 h. Después de tratar la mezcla de reacción, se obtiene 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído con un rendimiento de 75% como un aceite amarillo. El producto presenta una pureza por GC de 92,1 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,25% en peso determinado por G.C. (véase el Ejemplo 16B).

15.1.b) Procedimiento de J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979

Se prepara 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) según el Ejemplo 14.1.b a partir de cloruro de 2-fluorobencilo (18,0 g, 123 mmoles), 4-hidroxibenzaldehído (15,3 g, 125 mmoles), NaOH (5,0 g, 12 mmoles) y etanol (125 ml).

La mezcla se calienta en 25 minutos a reflujo y se mantiene a temperatura de reflujo con agitación durante 12 horas.

Después de tratar la mezcla de reacción según el Ejemplo 14.1.b, se obtiene 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído como un sólido amarillo con un rendimiento de 90,0%. El producto tiene una pureza por GC de 90,4 (% de área, véase el Ejemplo 16A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (Vb) de 0,14% en peso determinado por G.C. (véase el Ejemplo 16B).

### 40 15.2 Preparación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) y su sal de metanosulfonato (Id)

15.2.a) Procedimiento de J. Med. Chem. 1998, 41, 579, método A

Se prepara (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14.2.a usando 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmoles, preparado como en el Ejemplo 15.1a) en lugar de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído.

Se obtiene (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con un rendimiento de 67,3% como un sólido blanco. El producto presenta una pureza por HPLC de 86,7 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb) de 0,22% en peso determinado por HPLC (ver el Ejemplo 17B).

Una mezcla de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (1,50 g, 4,96 mmoles) y propan-2-ol (10,5 ml) se calienta a 50°C y se mantiene a esta temperatura hasta que se obtiene una disolución transparente. Se añade ácido metanosulfónico (0,48 g, 5,01 mmoles) con agitación en 15 minutos.

La mezcla heterogénea se enfría a continuación con agitación a 20°C en 2 horas. Después de 1 hora a 20°C, el sólido se recoge por filtración, se seca a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida como un sólido blanco con un rendimiento de 89,1%. El producto tiene una pureza por HPLC de 96,9 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIId) de 0,14% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).



15.2.b) Procedimiento de J. Med. Chem. 1998, 41, 579. Método A

Se prepara (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) según el Ejemplo 14.2.b usando 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmoles, preparado según el Ejemplo 15.1.b) en lugar de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído.

Se obtiene (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con un rendimiento de 58,8% como un sólido blanco. El producto tiene una pureza por HPLC de 83,8 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb) de 0,15% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

La (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) se convierte en el metanosulfonato correspondiente (Id) con un rendimiento de 89,4% como un sólido blanco. El producto presenta una pureza por HPLC de 95,2 (% de área, véase el Ejemplo 17A) y un contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida de 0,11% en peso determinado por HPLC (véase el Ejemplo 17B).

**Ejemplo 16A**

Determinación por GC de la pureza de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído.

Preparación del ensayo

Se disuelven aproximadamente 100 mg de la muestra en 10 ml de cloruro de metileno.

Condiciones cromatográficas

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo usando:

- Una columna capilar de sílice pirolizada de 60 m de longitud y 0,32 mm de diámetro interno. RTX 35 (35% difenil-65% dimetil polisiloxano) Grosor de la película = 0,25 µm;
- Helio como gas portador a una presión de 150 kPa;
- Un caudal de división de 25 ml/min.;
- Temp. del inyector 290°C;
- Temp. del detector (FID) 290°C;

con el siguiente programa de temperatura:

Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Velocidad (°C/min)	Comentario
0-5	150	-	Isotermo
5-11	150→240	15	Gradiente lineal
11-19	240	-	Isotermo
19-20,7	240→290	30	Gradiente lineal
20,7-40	290	-	Isotermo

Procedimiento

Inyectar 1 µl de la Preparación de Ensayo. Registrar el cromatograma y calcular la pureza del producto mediante cálculo del tanto por ciento de área.

Identificación de impurezas4-(3-Fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa):

Tiempos de retención:

El tiempo de retención de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 17.

El tiempo de retención relativo del 4-hidroxibenzaldehído es aproximadamente 0,52.

El tiempo de retención relativo del 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 0,98.

El tiempo de retención relativo del 4-(4-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 1,01.

El tiempo de retención relativo del 4-benciloxibenzaldehído es aproximadamente 1,02.

5 El tiempo de retención relativo del 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 1,78.

4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb):

10 Tiempos de retención:

El tiempo de retención del 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 17.

15 El tiempo de retención relativo del 4-hidroxibenzaldehído es aproximadamente 0,53.

El tiempo de retención relativo del 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 1,02.

El tiempo de retención relativo del 4-(4-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 1,03.

20 El tiempo de retención relativo del 4-benciloxibenzaldehído es aproximadamente 1,04.

El tiempo de retención relativo del 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 1,81.

25 **Ejemplo 16B**

Determinación por GC del contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (Vb) en 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) y de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (Va) en 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa)

30 La sustancia relacionada conocida tomada en consideración para 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído es el 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído, y para 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es el 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído. La determinación se lleva a cabo según las siguientes condiciones:

35 Disolución de patrón interno

Preparar una disolución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído con una concentración de 1,5 mg/ml en cloruro de metileno (IS).

40 Disolución de referencia para la determinación de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído en el 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído:

45 Pesar con precisión aproximadamente 20 mg de patrón de referencia 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído y 20 mg de patrón de referencia 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído en un matraz volumétrico de 20 ml, disolver y enrasar con diluyente; transfíranse 500 µl de esta disolución a un matraz volumétrico de 5 ml, añádanse 500 µl de disolución IS y enrasar con diluyente para obtener una disolución que contiene 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído en aproximadamente 100 µg/ml (correspondiente a aproximadamente 0,10%).

50 Disolución de referencia para la determinación de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído en el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído:

55 Pesar con precisión aproximadamente 20 mg de patrón de referencia 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 20 mg de patrón de referencia 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído en un matraz volumétrico de 20 ml, disolver y enrasar con diluyente; transferir 500 µl de esta disolución a un matraz volumétrico de 5 ml, añádanse 500 µl de disolución IS y enrasar con diluyente para obtener una disolución que contiene 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído en aproximadamente 100 µg/ml (correspondiente a aproximadamente 0,10%).

60 Disolución de ensayo:

Pesar con precisión aproximadamente 500 mg de producto de ensayo en un matraz volumétrico de 5 ml, añadir 500 µl de disolución IS, disolver y enrasar con diluyente para obtener una disolución que tiene una concentración conocida de aproximadamente 100 mg/ml.

65

Condiciones cromatográficas:

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo usando:

- 5 - Columna: columna capilar de sílice pirolizada RTX 35 (35% difenil-65% dimetil polisiloxano) 60 m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno, grosor de la película 0,25 µm;
- Gas portador (helio) a una presión de 150 kPa;
- 10 - Caudal de división 25 ml/min.;
- Temp. del inyector 290°C;
- Temp. del detector (FID) 290°C;
- 15 - Programa de temperatura: 0-5 min. isoterma a 150°C, 5-11 min. lineal de 150°C a 240°C a una velocidad de 15°C/min., 11-19 min. isoterma a 240°C, 19-21 min. lineal de 240°C a 290°C a una velocidad de 30°C/min., 21-40 min. isoterma a 290°C;
- 20 - Diluyente: cloruro de metileno
- Volumen de inyección 1 µl.

Procedimiento:

25 Inyectar el blanco (diluyente), la disolución de referencia, la disolución de ensayo, y registrar los cromatogramas.

En el cromatograma de referencia verificar que:

30 El tiempo de retención del 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 18 min.;

El tiempo de retención relativo de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 1,7

o

35 El tiempo de retención del 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 18 min.;

El tiempo de retención relativo de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 1,7

40 El tiempo de retención relativo del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (IS) es aproximadamente 0,7.

Calcular el contenido en tanto por ciento de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído en el 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído examinado, o del 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído en el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído examinado por cálculo con el patrón interno.

45 El valor del límite de cuantificación (LOQ) para 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído y de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es 0,005% en peso. El valor del límite de detección (LOD) de ambas impurezas consideradas es 0,0025% en peso.

50 **Ejemplo 17A**

Determinación por HPLC de la pureza de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida Ia), su metanosulfonato (Ic), (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) y su metanosulfonato (Id).

55 El siguiente procedimiento cromatográfico es adecuado tanto para la forma de base libre (Ia, Ib) como para la sal de metanosulfonato (Ic, Id) de los productos.

Diluyente

60 Fase móvil.

Disolución de ensayo

65 Pesar con precisión aproximadamente 25 mg de producto en un matraz volumétrico de 25 ml, disolver y enrasar con diluyente para obtener una disolución que tiene una concentración conocida de aproximadamente 1,0 mg/ml.

Condiciones cromatográficas

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo usando:

- 5 - Columna: Waters Symmetry C8, 150 x 4,6 mm, 5µ;
- Detección: UV 220 nm;
- Temperatura de la columna: 30°C
- 10 - Fase móvil: 40% de disolvente A + 10% de disolvente B + 50% de disolvente C, que contiene 1,0 g/l de octanosulfonato de sodio;
- Disolvente A: Disolución amortiguadora =  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,05 M;
- 15 Disolvente B: acetonitrilo;
- Disolvente C: metanol;
- 20 - Elución isocrática, tiempo de ejecución: 60 minutos.
- Caudal: 1,0 ml/min.;
- Volumen de inyección: 10 µl.

Procedimiento

Inyectar la disolución de ensayo, registrar el cromatograma y calcular la pureza del producto mediante el cálculo del tanto por ciento de área.

Identificación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida) e impurezas relacionadas

Tiempo de retención:

- 35 El tiempo de retención de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,5 min.
- El tiempo de retención relativo del ácido (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propiónico es aproximadamente 0,73.
- 40 El tiempo de retención relativo de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida es aproximadamente 4,08.

Identificación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida) e impurezas relacionadas

Tiempo de retención:

- 45 El tiempo de retención de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,5 min.
- El tiempo de retención relativo del ácido (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propiónico es aproximadamente 0,73.
- 50 El tiempo de retención relativo de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida es aproximadamente 4,08.

**Ejemplo 17B**

Determinación por HPLC de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre, IIb y metanosulfonato, IIId) en (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre, Ib y metanosulfonato, Id) y de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre, IIa y metanosulfonato, IIc) en (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre, Ia y metanosulfonato, Ic)

La determinación de la (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) en muestras de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) y de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) en muestras de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) se lleva a cabo según las siguientes condiciones:

Disolución de referencia para la determinación de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en la (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida:

- 5 Pesar con precisión aproximadamente 30 mg de patrón de referencia metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de patrón de referencia (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y enrasar con diluyente; dilúyase 1,0 ml de esta disolución hasta 20 ml con diluyente (1ª dilución); dilúyase 1,0 ml de la última disolución hasta 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una disolución que contiene 2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (aproximadamente 0,12%) a aproximadamente 1,20 µg/ml y metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida a aproximadamente 1,00 µg/ml (aproximadamente 0,10%).

- 15 Disolución de referencia para la determinación de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en el metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida:

- 20 Pesar con precisión aproximadamente 30 mg de patrón de referencia metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de patrón de referencia metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y enrasar con diluyente; diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 20 ml con diluyente (1ª dilución); diluir 1,0 ml de la última disolución hasta 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una disolución que contiene 2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (aproximadamente 0,15% como sal metanosulfónica) a aproximadamente 1,20 µg/ml y metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida a aproximadamente 1,00 µg/ml (aproximadamente 0,10%).

Disolución de referencia para la (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en la (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida:

- 30 Pesar con precisión aproximadamente 24 mg de patrón de referencia (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de patrón de referencia (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y enrasar con diluyente; dilúyase 1,0 ml de esta disolución hasta 20 ml con diluyente (1ª dilución); diluir 1,0 ml de la última disolución hasta 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una disolución que contiene 2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (aproximadamente 0,12%) a aproximadamente 1,20 µg/ml y metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida a aproximadamente 1,00 µg/ml (aproximadamente 0,10%).

- 40 Disolución de referencia para el metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en el metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida:

- 45 Pesar con precisión aproximadamente 24 mg de patrón de referencia (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de patrón de referencia metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y enrasar con diluyente; dilúyase 1,0 ml de esta disolución hasta 20 ml con diluyente (1ª dilución); diluir 1,0 ml de la última disolución hasta 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una disolución que contiene 2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (aproximadamente 0,15% como sal metanosulfónica) a aproximadamente 1,20 µg/ml y metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida a aproximadamente 1,00 µg/ml (aproximadamente 0,10%).

Disolución de ensayo:

- 55 Pesar con precisión aproximadamente 25 mg de producto de ensayo en un matraz volumétrico de 25 ml, disolver y enrasar con diluyente para obtener una disolución que tiene una concentración conocida de aproximadamente 1,0 mg/ml.

Condiciones cromatográficas:

- 60 El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo usando:
- Columna: Waters Symmetry C8 150 x 4,6 mm, 5µ, o equivalente
  - Temperatura de la columna: 30°C

65

- Fase móvil: mezcla de 40% de disolvente A:10% de disolvente B:50% de disolvente C, que contiene 1 g/l de octanosulfonato de sodio

Disolvente A: Disolución amortiguadora  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,05 M;

Disolvente B: acetonitrilo;

Disolvente C: metanol;

- Elución isocrática;
- Tiempo de ejecución: 60 min.;
- Caudal: 1,0 ml/min.;
- Detección: UV 220 nm;
- Volumen de inyección: 100  $\mu\text{l}$ ;
- Diluyente: fase móvil

Procedimiento:

Inyectar el blanco (diluyente), la disolución de referencia, la disolución de ensayo, y registrar los cromatogramas.

En el cromatograma de referencia, verificar los siguientes parámetros de idoneidad del sistema:

El tiempo de retención de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,2 minutos;

El intervalo USP para el pico de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida está en el intervalo entre 0,8 y 1,5;

El tiempo de retención relativo de la (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,1;

o

El tiempo de retención de la (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,5 minutos;

El intervalo USP para el pico de la (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida está en el intervalo entre 0,8 y 1,5;

El tiempo de retención relativo de la (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 4,1.

Ajustar la fase móvil con el fin de obtener la idoneidad del sistema.

Calcular el contenido en tanto por ciento de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) en las muestras examinadas de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) y de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) en las muestras examinadas de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) mediante cálculo con patrones externos.

El valor del límite de cuantificación (LOQ) para (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y para (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en las correspondientes (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es 0,004% en peso. El valor del límite de cuantificación (LOQ) para el metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y para el metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en los correspondientes metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es 0,005% en peso. El valor del límite de detección para todas las impurezas consideradas es 0,001% en peso.

**Ejemplo 18**

Determinación por HPLC de la pureza enantiomérica de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida) (Id)

5 La pureza enantiomérica de la muestra se evalúa por HPLC. La determinación se lleva a cabo según lo siguiente:

Disolución patrón 1:

10 Disolver aproximadamente 5,3 mg de patrón de referencia metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en 25 ml de fase móvil.

Disolución patrón 2:

15 Disolver aproximadamente 8,0 mg de patrón de referencia metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 0,2 ml de disolución patrón 1 en 50 ml de fase móvil.

20 La concentración de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 0,5% calculada con respecto a la concentración de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida.

Disoluciones 1 y 2 de ensayo:

25 Disolver por duplicado aproximadamente 8,0 mg del producto de ensayo en 50 ml de fase móvil.

Condiciones cromatográficas:

- Columna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, I.D. 5 µm;
- 30 - Temperatura de la columna: 45°C;
- Fase móvil: CuSO<sub>4</sub> 0,25 mM (pesar con precisión aproximadamente 40 mg de CuSO<sub>4</sub> en 1000 ml de agua)/MeOH 60/40;
- 35 - Elución isocrática;
- Caudal: 1,0 ml/min.;
- Detección: UV 230 nm;
- 40 - Volumen de inyección: 10 µl;
- Tiempo de ejecución: 15 minutos.

45 Procedimiento:

Analizar el blanco (fase móvil) una vez, la disolución patrón 2 dos veces, las disoluciones 1 y 2 de ensayo una vez, y verificar que:

- 50 - Para las inyecciones de los patrones, el % de RSD para el área en tanto por ciento de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es menor que 2,0%;
- Tanto para las disoluciones patrón como para las disoluciones de las muestras, para cada inyección el área en tanto por ciento del pico principal está incluida entre el valor medio ± 0,1%.

55 Calcular el contenido (área en tanto por ciento) de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida como la media de dos determinaciones.

Tiempos de retención:

60 El tiempo de retención de la (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,7 min.

El tiempo de retención relativo de la (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 1,7.

**Ejemplo 19**

Determinación por HPLC de la pureza enantiomérica de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida) (Ic)

La pureza enantiomérica de la muestra se evalúa por HPLC. La determinación se lleva a cabo según las siguientes condiciones:

Disolución de ensayo:

Disolver aproximadamente 10 mg de la muestra de ensayo en 10 ml de fase móvil.

Condiciones cromatográficas:

- Columna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, I.D. 10 µm;
- Temperatura de la columna: 50°C;
- Fase móvil: CuSO<sub>4</sub> 0,25 mM
- Elución isocrática;
- Caudal: 1,0 ml/min.;
- Detección: UV 200 nm;
- Volumen de inyección: 10 µl;
- Tiempo de ejecución: 30 minutos.

Procedimiento:

Inyectar la disolución de ensayo y calcular la respuesta de los picos de los enantiómeros en tanto por ciento de área.

El tiempo de retención de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 9,2 min.

El tiempo de retención relativo de la (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 1,9.

**Ejemplo 20**Ensayo del citocromo P450

La inhibición de las cinco isoformas más importantes del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4), implicados en el metabolismo de los fármacos, se midió usando sustratos específicos que se vuelven fluorescentes tras el metabolismo de CYP (ensayo con el kit Gentest Kit).

Los compuestos se sometieron a ensayo en una placa de 96 pocillos que contenía amortiguador de incubación/regenerador de NADPH. Se añadieron isoenzimas recombinantes humanas y sustratos específicos, y se incubaron a 37°C durante 15 minutos para CYP1A2/CEC, 40 minutos para CYP2E1/MFC, 45 minutos para CYP2C9/MFC y 30 minutos para los otros CYP450.

Los sustratos específicos fueron los siguientes:

- 3-ciano-7-etoxicumarina (CYP2C19 y CYP1A2),
- 7-metoxi-4-trifluorometilcumarina (CYP2C9),
- 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina (CYP2D6),
- bencilfenilcumarina (CYP3A4).

Las placas se leyeron en un lector de placas Victor (Perkin Elmer) a las longitudes de onda de emisión/excitación apropiadas, y se determinó la IC<sub>50</sub> (concentración que inhibe en un 50% la actividad de la enzima). Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2.



**Ejemplo 21**Ensayo de citotoxicidad en la línea celular SH-SY-5Y de neuroblastoma humano

5 En el tiempo cero, las células se sembraron a razón de  $1 \cdot 10^4/\text{cm}^2$  en placas de 96 pocillos en medio de crecimiento DMEM + FBS al 10% inactivado por calor + 1-glutamina 2 mM + penicilina/estreptomicina 100 U/ml - 100 µg/ml.

Después de 72 horas en la fase de crecimiento subconfluyente, el medio se separó, y las células se incubaron durante 24 horas a 37°C en 180 µl de medio neurobasal + 1-glutamina 2 mM (Life Technologies) con o sin los compuestos de ensayo (20 µl, al menos 5 concentraciones por triplicado).

Al final de la incubación, se añadieron directamente 20 µl de colorante Alamar Blue (AlamarBlue™ Assay Kit, Promega) al medio celular.

15 Cuatro horas después, la citotoxicidad se evaluó midiendo la fluorescencia a 530 nm para la excitación y 595 nm para la emisión usando un lector de placas Tecan Spectrafluor.

Antes y al final del tratamiento, los cultivos se monitorizaron microscópicamente mediante un microscopio de luz invertida Olympus IX70 unido a un analizador de imágenes (Image Pro Plus, 5.1) para evaluar la morfología celular.

20 Los resultados se expresan en la Tabla 1 como la concentración que induce un 50% de mortalidad.

**Ejemplo 22**Corriente de HERG en líneas de células CHO transfectadas

La inhibición de la corriente de HERG se ensayó en células CHO que expresaban establemente el canal de HERG recombinante.

30 Para evaluar el efecto de los compuestos de ensayo sobre las corrientes de HERG, las células se fijaron a -80 mV, se despolarizaron a 0 mV durante 5 segundos lo que permitió la activación de la corriente de HERG, y se repolarizaron a -50 mV durante 5 segundos lo que permitió que la corriente de cola de HERG se desactivara. Este procedimiento se repitió a una frecuencia de 0,06 Hz. La amplitud de la corriente tras la repolarización (corriente de cola de HERG) se midió antes y después de la exposición al compuesto de ensayo.

35 La inhibición de la corriente se calculó como la diferencia entre la amplitud de la corriente de cola de HERG medida al final del período de perfusión del baño externo y la corriente de cola de HERG medida al final del período de perfusión del compuesto de ensayo (cuando se alcanza el efecto del estado estacionario) dividida entre la corriente de cola de HERG de control.

40 Las curvas de concentración de fármaco-inhibición se obtuvieron representando gráficamente los bloques tónicos frente a las concentraciones de fármaco. Las curvas de respuesta frente a la dosis se ajustaron a los datos de bloques tónicos, según la ecuación logística:  $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x/IC_{50})^p]$ . A1 y A2 son valores fijos de 0 y 1 que corresponden a una inhibición de la corriente de 0 y 100%, x es la concentración de fármaco,  $IC_{50}$  es la concentración de fármaco que da lugar a una inhibición de la corriente del 50%, y p es el correspondiente factor de la pendiente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

**Ejemplo 23**Ensayo del Electrochoque Máximo (MES) en ratones

El ensayo del Electrochoque Máximo (MES) se usa comúnmente en la exploración de fármacos antiepilépticos en modelos de roedores.

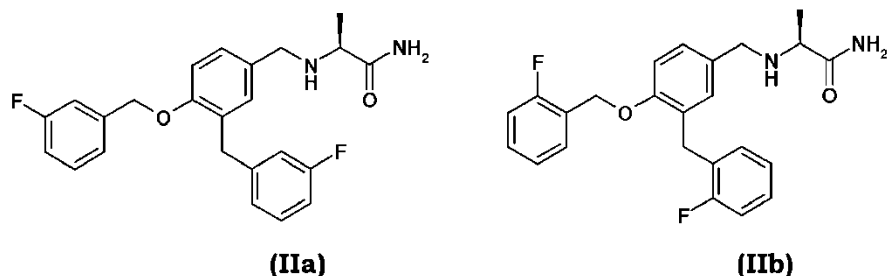
55 Animales y aparato: se usaron ratones CD1 macho que pesaban 25 g. Se siguió el procedimiento descrito por White et al. (White H. S., Woodhead J. H., Franklin M. R., Swinyard E. A., y Wolf H. H. Antiepileptic Drugs (1995) 4ª ed.: 99-110, Raven Press, Ltd., Nueva York). Se usó un generador electroconvulsor Ugo Basile (Modelo ECT UNIT 7801) para aplicar un estímulo eléctrico suficiente para producir una respuesta extensora tónica en las extremidades posteriores en al menos 97% de los animales de control. El estímulo se aplicó intra-auralmente a través de electrodos presilla en ratones (0,7 segundos de un choque de 40 mA, con un tren de pulsos de 80 Hz que tenía una duración de pulsos de 0,4 ms). El efecto agudo de los compuestos administrados intraperitoneal u oralmente 15-60 minutos antes de la inducción MES se examinó y comparó con un grupo de control de vehículo. Se estudiaron diez ratones por grupo. La supresión completa del componente de convulsiones extensoras tónicas de las extremidades posteriores se tomó como signo de la actividad anticonvulsiva.

65 Los compuestos de la invención se administraron oral o intraperitonealmente a las dosis de 3-30 mg/kg.

Los resultados se expresan en las Tablas 3 y 4 como % de protección.

## REIVINDICACIONES

1. Safinamida (a) o ralfinamida (b) de grado de pureza elevado o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, en la que la impureza respectiva (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa) o (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb)



- o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable que es inferior a 0,03% (en peso), para la utilización en el tratamiento de, respectivamente, (a) epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresiones, síndrome de las piernas inquietas y migraña, o (b) afecciones de dolor que incluyen dolor crónico y neuropático, migraña, trastornos bipolares, depresiones, trastornos cardiovasculares, inflamatorios, urogenitales, metabólicos y gastrointestinales en condiciones que no interfieren en los citocromos del sistema CYP450, en particular CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, y que no presentan unas propiedades de bloqueo del canal de HERG en pacientes que se clasifican como metabolizadores pobres (PM) o en pacientes que toman de manera concomitante otros fármacos que es conocido que interactúan con los citocromos del sistema CYP450 y/o que es conocido que presentan unas propiedades de bloqueo del canal de HERG.

2. Safinamida o ralfinamida de grado de pureza elevado o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable para el tratamiento según la reivindicación 1, en la que el ácido farmacéuticamente aceptable es el ácido metanosulfónico y el contenido de la impureza respectiva de fórmula (IIa) o (IIb) como la sal con ácido metanosulfónico es inferior a 0,01% (en peso).

3. Formulación farmacéutica que contiene safinamida o ralfinamida de grado de pureza elevado o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1.

4. Formulación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el ácido farmacéuticamente aceptable es el ácido metanosulfónico y el contenido de la impureza respectiva de fórmula (IIa) o (IIb) como la sal con ácido metanosulfónico es inferior a 0,01% (en peso).

5. Formulación farmacéutica según la reivindicación 3, que contiene uno o más agentes activos adicionales además de safinamida o ralfinamida de grado de pureza elevado o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable en la que el contenido de la impureza respectiva de fórmula (IIa) o (IIb) o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable es inferior a 0,03% (en peso).

6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el ácido farmacéuticamente aceptable es el ácido metanosulfónico y el contenido de la impureza respectiva de fórmula (IIa) o (IIb) como la sal con ácido metanosulfónico es inferior a 0,01% (en peso).

7. Formulación farmacéutica que contiene safinamida de grado de pureza elevado o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en la que el agente activo adicional es un agonista de la dopamina y/o levodopa y/o un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

8. Formulación farmacéutica que contiene ralfinamida de grado de pureza elevado o una sal de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en la que el agente activo adicional es la gabapentina o la pregabalina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.