

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 706**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07C 251/24** (2006.01)

**C07C 237/08** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2008 PCT/EP2008/066559**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2009 WO09074478**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2008 E 08860373 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2229351**

54 Título: **Procedimiento de producción de 2-[4-(3- o 2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamidas con alto grado de pureza**

30 Prioridad:

**11.12.2007 EP 07023937**

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

**21.02.2018**

73 Titular/es:

**NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A. (100.0%)  
VIA ARIOSTO, 21  
20091 BRESSO (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BARBANTI, ELENA;  
FARAVELLI, LAURA;  
SALVATI, PATRICIA;  
CANEVOTTI, RENATO y  
PONZINI, FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 655 706 T3

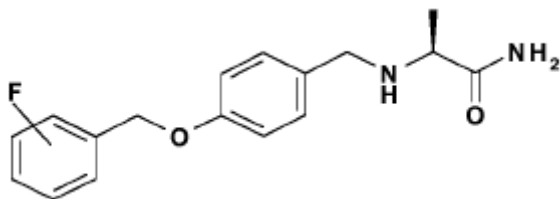
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimiento de producción de 2-[4-(3- o 2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamidas con alto grado de pureza

## Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de producción de un compuesto de 2-[4-(3- o 2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida seleccionado de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, es decir safinamida (**la**), (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, es decir ralfinamida (**lb**),

Safinamida (**la**): 3-FRalfinamida (**lb**): 2-F

10 los respectivos enantiómeros R (**l'a**) y (**l'b**), las respectivas mezclas racémicas (**la**, **l'a**) y (**lb**, **l'b**) y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, (**lc**), (**ld**), (**l'c**), (**l'd**) y su mezcla racémicas (**lc**, **l'c**) y (**ld**, **l'd**) en altos rendimientos y muy alta pureza enantiomérica y química.

15 Este procedimiento también es muy útil para su producción en grandes cantidades. La safinamida (NW-1015, FCE-26743A, PNU-151774E) es un bloqueador de los canales de sodio, un modulador de los canales de calcio, un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO-B), un inhibidor de la liberación de glutamato y un modulador del metabolismo de la dopamina.

La safinamida es útil en el tratamiento de trastornos del SNC, en particular de epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de piernas inquietas y migraña (WO 90/14334, WO 2004/089353, WO 2005/102300 y WO 2004/062655).

20 La ralfinamida (NW-1029, FCE-26742A, PNU-0154339E) es un bloqueador del canal de sodio útil en el tratamiento de afecciones con dolor, que incluyen dolor crónico y dolor neuropático, migraña, trastornos bipolares, depresiones, trastornos cardiovasculares, inflamatorios, urogenitales, metabólicos y gastrointestinales (WO 99/35125, WO 03/020273, WO 2004/062655, WO 2005/018627, WO 2005/070405, WO 2005/102300).

25 En particular, la safinamida se describe específicamente en el documento WO 90/14334. La safinamida, su enantiómero R, su mezcla racémica y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables y el uso de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas activas como agentes antiepilépticos, antiparkinsonianos, neuroprotectores, antidepresivos, antiespásticos y/o hipnóticos se reivindican específicamente en el documento WO 90/14334.

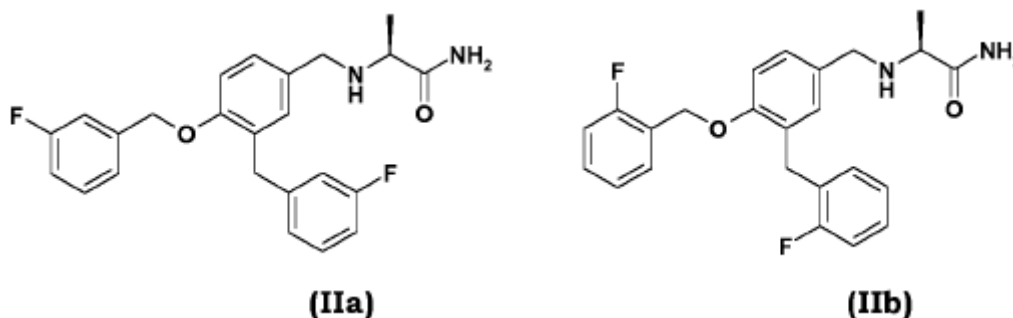
30 La ralfinamida se describe específicamente en el documento WO 90/14334. La ralfinamida, su enantiómero R, su mezcla racémica y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables y su uso de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas activas como agente antiepiléptico, antiparkinsoniano, neuroprotector, antidepresivo, antiespástico y/o hipnótico están comprendidas por las reivindicaciones del documento WO 90/14334.

35 Más aún, el uso como analgésicos de safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R, las respectivas mezclas racémicas y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables se reivindica en el documento WO 99/035125.

40 El documento WO 2006/027052 A2 divulga y reivindica específicamente el uso del enantiómero R único de ralfinamida, es decir, (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**l'b**), y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables como un modulador selectivo del canal de sodio y calcio para el tratamiento selectivo de afecciones patológicas en las que los mecanismos de los canales de sodio o calcio desempeñan una función patológica, que incluye dolor, migraña, procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas del cuerpo, trastornos que afectan la piel y tejidos relacionados, trastornos del sistema respiratorio, trastornos de los sistemas inmunitarios y endocrinológicos, trastornos gastrointestinales y urogenitales, en los que la actividad terapéutica de

dicho compuesto está sustancialmente libre de cualquier efecto secundario del inhibidor de MAO o exhibe un efecto secundario inhibidor de MAO significativamente reducido.

- 5 Se ha descubierto ahora que las preparaciones a gran escala de safinamida y ralfinamida de acuerdo con los procedimientos 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 su sal, en particular los respectivos metanosulfonatos (**IIc**) y (**IId**)



- 10 Se produce la misma situación con la preparación de acuerdo con los procedimientos de la técnica anterior para los enantiómeros R (**I'a**) y (**I'b**) de, respectivamente, safinamida y ralfinamida, las respectivas mezclas racémicas (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**), y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, (**I'c**), (**I'd**) y las respectivas mezclas racémicas (**Ic**, **I'c**) y (**Id**, **I'd**) en particular los metanosulfonatos, que resultan estar contaminados por los respectivos isómeros R (**II'a**), (**II'b**), (**II'c**), y (**II'd**) de las impurezas identificadas anteriormente (**IIa**), (**IIb**), (**IIc**) y (**IId**) o las respectivas mezclas racémicas (**IIa**, **II'a**), (**IIb**, **II'b**), (**IIc**, **II'c**) y (**IId**, **II'd**).

- 15 Este hecho es de particular relevancia porque se ha encontrado que las impurezas mencionadas anteriormente muestran una toxicidad muy alta contra las enzimas del sistema del citocromo P450.

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

- 20 A nivel preclínico, la "drugabilidad" de nuevos compuestos se puede evaluar utilizando una batería muy bien establecida de ensayos in vitro, tales como la interacción con enzimas metabolizadoras de fármacos, citotoxicidad, estabilidad metabólica y perfilación, permeabilidad de la membrana, depuración intrínseca y bloqueo del canal del gen humano relacionado con el ether-a-go-go (HERG), etc.

- 25 El sistema de citocromo P450 (CYP 450) es el principal sistema enzimático para el metabolismo de los xenobióticos lipófilos, que incluyen fármacos, carcinógenos y contaminantes ambientales. El CYP 450 es un sistema multienzimático que se une a la membrana y que contiene hemo, que está presente en muchos tejidos pero que está presente al más alto nivel en el hígado. En el hígado humano, se estima que hay de 15 a 20 formas diferentes de CYP 450 que metabolizan xenobióticos. Hasta ahora, se han identificado más de catorce familias de genes CYP en mamíferos. A pesar de la alta homología existente, amplios estudios han revelado que cada familia y subfamilia CYP tiene funciones distintas en el metabolismo xenobiótico. Las tres familias CYP CYP1, CYP2 y CYP3 representan aproximadamente el 70 % de los microsomas hepáticos humanos CYP con CYP3 que representan aproximadamente el 30 %. Estos CYP son los principales responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos comercializados.

La familia CYP1 contiene diversos miembros que incluyen CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1 y están involucrados en el metabolismo del acetaminofeno, clomipramina e imipramina.

- 35 La familia CYP2 contiene diversas subfamilias que incluyen CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D y CYP2E. La subfamilia CYP2C contiene por lo menos siete miembros. El CYP2C9 es responsable del metabolismo de ibuprofeno, diclofenaco, tolbutamida y torsemida. La CYP2C19 es la principal isoenzima que metaboliza el diazepam y el omeoprazol. Se ha demostrado que el CYP2D6 es responsable de metabolizar más del 30 % de los fármacos en el mercado, incluidos los antidepresivos y los fármacos cardiovasculares y antipsicóticos.

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

Debido a su importancia en el metabolismo farmacológico, tanto CYP3A4 como CYP2D6 están a menudo implicadas en las interacciones fármaco a fármaco y se han identificado diversos compuestos clínicamente utilizados como inhibidores potentes de estas isoformas CYP 450 como ketoconazol, terfenadina, eritromicina, miconazol propanolol y quinidina, respectivamente. Esto impone una clara limitación en el uso de estos fármacos.

- 5 Un problema adicional consiste en la muerte súbita, ya que un efecto colateral de la acción de fármacos no antiarrítmicos es uno de los principales problemas de seguridad farmacológica que enfrentan la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras de la salud. En los últimos años, por lo menos cinco fármacos de gran éxito (astemizol, sertindol, terfenadina, cisaprida, grepafloxacina) se han retirado del mercado debido a reportes de muerte súbita. En todos los casos, el síndrome de QT largo (LQTS), una anomalía de la repolarización del
- 10 músculo cardíaco, que se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, estaba implicado como un factor de predisposición para "torsades de pointes", una taquicardia ventricular polimórfica que puede degenerar espontáneamente a fibrilación ventricular y causar muerte súbita. El LQTS congénito se puede remontar a diversas mutaciones posibles que resultan en defectos en los canales de sodio y en dos canales de potasio diferentes: el rectificador retardado de activación rápida ( $I_{Kr}$ ) y el rectificador retardado de activación lenta ( $I_{Ks}$ ). Es importante destacar que prácticamente todos los casos de una duración prolongada del potencial de acción
- 15 cardíaca relacionada con la exposición al fármaco (LQTS adquirido) se pueden remontar a un mecanismo específico: bloqueo de la corriente de  $I_{Kr}$  en el corazón. Esta corriente, un importante contribuyente a la repolarización de fase 3 al final del intervalo QT, es realizada por los poros tetraméricos, con las subunidades individuales codificadas por HERG. Con el bloqueo de los canales HERGK+ ampliamente considerados como la
- 20 causa predominante de la prolongación del QT inducido por fármacos, la detección temprana de compuestos con este efecto secundario indeseable se ha convertido en un objetivo importante en la industria farmacéutica.

Los compuestos con una fuerte inhibición de las enzimas que metabolizan fármacos, en particular las enzimas CYP 450, y las propiedades de bloqueo del canal HERG tienen una alta probabilidad de ser tóxicas y de que se debe detener su desarrollo en una etapa temprana.

- 25 Como se muestra en la **Tabla 1** las impurezas (**IIa**), (**IIb**), (**II'a**), (**II'b**) y los respectivos racematos (**IIa**, **II'a**) y (**IIb**, **II'b**), como la sal de metanosulfonato (**IIc**), (**II'c**), (**II'd**), (**II'd**) y respectivos racematos (**IIc**, **II'c**) y (**II'd**, **II'd**), se inhiben fuertemente en el rango micro y submicromolar CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y las corrientes de HERG y son altamente tóxicos, en comparación con metanosulfonato de safinamida (**Ic**) y metanosulfonato de ralfinamida (**Id**) con altos grados de pureza, que contienen menos de 0,03 % en peso de las dichas impurezas anteriores.

30

**Tabla 1**

Compuesto	HERG IC <sub>50</sub> μM	Citotoxicidad 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 ( <b>IIc</b> )	1,20	6,70	0,05	0,77	0,42	7,29	> 40
Impureza ( <b>II'c</b> )	< 1	8,81	0,09	0,15	0,15	4,94	29,24
Impureza ( <b>IIc</b> , <b>II'c</b> )	< 1	11,84	0,06	0,31	0,17	5,57	28,03
Metanosulfonato de safinamida ( <b>Ic</b> )	27,0	248,0	> 40	> 40	23,85	> 40	> 40
Impureza ( <b>II'd</b> )	2,66	15,00	0,05	0,92	1,89	8,01	> 40
Impureza ( <b>II'd</b> )	< 1	11,46	0,07	0,62	0,03	4,34	> 40
Impureza ( <b>II'd</b> , <b>II'd</b> )	< 1	14,34	0,06	1,19	0,03	4,96	39,44
Metanosulfonato de ralfinamida ( <b>Id</b> )	18,0	> 300	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40

La **Tabla 2** muestra los resultados comparativos (IC<sub>50</sub>) aproximadamente la inhibición del citocromo CYP3A4 utilizando muestras de metanosulfonato de safinamida y ralfinamida altamente puras que condenen menos de 0,03

% en peso de las dichas impurezas anteriores en comparación con las mismas muestras de safinamida y ralfinamida altamente puras dopadas con 0,3 % en peso de la impureza (IIc) y (II'd), respectivamente.

5 Cuando se agregan 0,3 % en peso de las impurezas (IIc) y (II'd) a metanosulfonato de safinamida y ralfinamida altamente puro, se observa una reducción significativa en IC<sub>50</sub> sobre CYP3A4 en ambos casos lo que significa que las impurezas contribuyen a una fuerte inhibición de la actividad enzimática.

**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 (II'd)	7,76

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

**Tabla 3**

Compuesto	MES					
	3 mg/kg	ip	10 mg/kg ip		30 mg/kg ip	
	% de protección	muerto/vivo	% de protección	muerto/vivo	% de protección	muerto/vivo
Metanosulfonato de safinamida	50	0/10	100	0/10	100	0/10
Impureza IIc	0	5/10	0	4/10	0	4/10

15 La **Tabla 4** reporta que la impureza (II'd), cuando se da p.o. a 10 y 20 mg/kg, en la prueba de Electrochoque Máxima (MES) no protege al ratón 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	Muerto/vivo	% de Protección	Muerto/vivo
Metanosulfonato de ralfinamida	60 %	0/10	90 %	0/10
Impureza(II'd)	0 %	0/10	0 %	0/10

Con base en todos estos datos, las impurezas (IIc), (II'c), (II'd) y (II'd'), y las respectivas mezclas racémicas (IIc, II'c) y (II'd, II'd') que están presentes en cantidad no deseable en safinamida, ralfinamida, sus isómeros R y las

respectivas mezclas racémicas respectivamente, se sintetizan con el procedimiento descrito en el documento WO 90/14334 y por Pevarello et al en J. Med. Chem, 1998, 41, 579-590, o en el documento WO2006/027052, muestran in vitro algunas características no deseables, tales como toxicidad celular, fuerte inhibición de alguna isoforma de CYP 450, bloqueo de canal HERG y actividad no protectora en un modelo "in vivo" de epilepsia.

5 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 los estudios clínicos. Se ha demostrado una variación considerable en la actividad enzimática de CYP3A4 y CYP2D6 entre diferentes grupos étnicos e incluso entre diferentes individuos en el mismo grupo étnico. La diferencia en la actividad de CYP entre individuos varía significativamente, dependiendo de diferentes isoenzimas. Los cambios en el nivel de expresión de CYP de  
10 diferentes individuos pueden provocar variaciones en el metabolismo de los fármacos. Más importante aún, el polimorfismo también puede dar como resultado variantes de la enzima CYP con actividad enzimática más baja o más alta que conduce a variaciones en el metabolismo del fármaco. El polimorfismo CYP2D6 es un tema bien estudiado en el metabolismo de los fármacos. En estudios clínicos, las variaciones pronunciadas entre individuos se encontraron por primera vez en el metabolismo de fármacos antihipertensivos 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 se clasifican como metabolizadores lentos (PM), mientras que los individuos catalíticamente competentes se llaman metabolizadores extensivos (EM): la incidencia del fenotipo PM en la población de diferente origen racial varía: aproximadamente del 5 al 10 % de los caucásicos son del fenotipo PM, pero solo el 1 % en la población asiática. La CYP2C19 es otra isoforma polimórfica importante que tiene implicaciones clínicas.  
20

Teniendo en cuenta estas observaciones, un compuesto que no interfiere con las isoformas CYP450 (ni inhibición ni inducción) tiene un riesgo muy bajo para las interacciones fármaco a fármaco en la práctica clínica y puede ser prescrito de forma sencilla y segura por los médicos.

En particular, los fármacos que no interfieren con los citocromos del sistema CYP450 se indican particularmente para el tratamiento terapéutico de individuos que se clasifican como metabolizadores lentos (PM) o para el tratamiento terapéutico de pacientes que están asumiendo concomitantemente otros fármacos que se sabe que interfieren con dichos citocromos, tales como ketoconazol, terfenadina, eritromicina, miconazol, propranolol y quinidina, y/o se sabe que tienen propiedades de bloqueo del canal de HERG.  
25

De acuerdo con la práctica clínica común, metanosulfonatos de safinamida y ralfinamida (**Ic**) y (**IId**) se administran usualmente al paciente en necesidad de los mismos durante un largo periodo de tiempo, subdivididos en diversas dosis diarias. Esto es particularmente el caso de las aplicaciones terapéuticas en las que la enfermedad que se va a tratar es: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y síndrome de piernas inquietas (para el uso de safinamida) o dolor crónico o neuropático, trastornos cardiovasculares o inflamatorios (para el uso de ralfinamida). Aunque la dosificación diaria puede variar de acuerdo con las condiciones específicas y necesidades de los pacientes, la dosificación diaria de metanosulfonato de safinamida usualmente puede variar desde 10 mg/día hasta 800 mg/día, mientras que la dosificación diaria usualmente de metanosulfonatos de ralfinamida puede variar desde 10 mg/día hasta 1 g/día. Bajo estas condiciones, y en consideración de los datos reportados anteriormente, es altamente recomendable mantener el nivel de las impurezas (**Ila**) y (**Ilb**) o las sales de los mismos, en particular las sales de metanosulfonato (**Ilc**) y (**IId**) en las formas farmacéuticas de dosificación de safinamida y ralfinamida, o las sales de los mismos, tan bajo como sea posible, en cualquier caso menor de 0,03 %, preferiblemente menor de 0,01 % en peso con respecto a la cantidad de, respectivamente, safinamida y ralfinamida, o las sales de los mismos, en particular las sales de metanosulfonato.  
30  
35  
40

La misma consideración aplica a los enantiómeros R de safinamida y ralfinamida (**I'a**) y (**I'b**), la respectiva mezcla racémica (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**) y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables con respecto a las respectivas impurezas (**II'a**), (**II'b**), las respectivas mezclas racémicas (**Ila**, **II'a**) y (**Ilb**, **II'b**) y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables.  
45

Las investigaciones y estudios experimentales llevados a cabo por los inventores han mostrado que la safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R, las respectivas mezclas racémicas o las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, cuando se preparan de acuerdo con los procedimientos de la técnica anterior contienen una cantidad de las respectivas impurezas (**Ila**), (**Ilb**), sus enantiómeros R (**I'a**) y (**I'b**), las respectivas mezclas racémicas (**Ila**, **II'a**) y (**Ilb**, **II'b**), o las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, (tal como (**Ilc**), (**IId**), (**II'c**) y (**II'd**) o las respectivas mezclas racémicas (**Ilc**, **II'c**) y (**IId**, **II'd**)) que son mayores de 0,03 % en peso. Por lo tanto, los dichos productos anteriores son inadecuados para aplicaciones terapéuticas amplias y seguras. En particular, las preparaciones farmacéuticas que contienen safinamida, ralfinamida, el respectivo enantiómero R (**I'a**) o (**I'b**), la respectiva mezcla racémica (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**) o la sal de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en los que el contenido de las respectivas impurezas (**Ila**), (**Ilb**), (**II'a**), (**II'b**), su mezcla racémica (**Ila**, **II'a**) y (**Ilb**, **II'b**), o las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables no es menor de 0,03 %, preferiblemente de 0,01 %, en peso con respecto a dichas sustancias terapéuticamente activas  
50  
55

anteriores, no son adecuados para uso como medicamentos en particular grupos de pacientes como se describió anteriormente.

En particular, las preparaciones farmacéuticas que contienen safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R (**I'a**) o (**I'b**) o las respectivas mezclas racémicas (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**), o la sal de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en los que el contenido de las respectivas impurezas (**IIa**), (**IIb**), (**II'a**), (**II'b**), las respectivas mezclas racémicas (**IIa**, **II'a**) y (**IIb**, **II'b**), o las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables no es menor de 0,03 %, preferiblemente de 0,01 %, en peso con respecto a dichas sustancias activas anteriores, no son adecuadas para uso en el tratamiento terapéutico de una amplia población de pacientes que incluyen aquellos individuos que se clasifican como metabolizadores lentos (PM) o que de forma concomitante asumen otros fármacos que se sabe interfieren con los citocromos del sistema CYP 450.

En esta especificación y reivindicaciones los valores de los límites indicados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario, son para ser destinados como que expresan la relación de porcentaje en peso de las "sustancias activas", es decir, el contenido efectivo de la impureza toxicológicamente activa (**IIa**), (**IIb**), (**II'a**), (**II'b**), o las respectivas mezclas racémicas (**IIa**, **II'a**) y (**IIb**, **II'b**) medidas con respecto al contenido efectivo de la sustancia terapéuticamente activa (**Ia**), (**Ib**), (**I'a**), (**I'b**) o las respectivas mezclas racémicas (**IIa**, **II'a**) y (**IIb**, **II'b**).

Las expresiones tales como "alta pureza", "alto grado de pureza", "alta pureza química", "altamente puro" etc, cuando se refiere a safinamida, ralfinamida los respectivos enantiómeros R, las respectivas mezclas racémicas, o las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en esta descripción y reivindicaciones identifican productos que contienen no menos de 98,5 por ciento (evaluado como porcentaje de área mediante procedimientos de HPLC) de safinamida (**Ia**), ralfinamida (**Ib**), los respectivos enantiómeros R (**I'a**) y (**I'b**), las respectivas mezclas racémicas (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**) o las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables en los que el contenido de la respectiva impureza (**IIa**), (**IIb**), (**II'a**), (**II'b**), las respectivas mezclas racémicas (**IIa**, **II'a**) y (**IIb**, **II'b**), o las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables es menor de 0,03 por ciento, preferiblemente menor de 0,01 por ciento, en peso (mencionadas como las "sustancias activas") determinadas mediante procedimientos de HPLC.

Otras impurezas, apenas detectables, derivadas de cantidades muy pequeñas de bencilo, cloruro de 2- y 4-fluorobencilo y de cloruro de 3- y 4-fluorobencilo que están contenidas en el cloruro de 3-fluorobencilo y cloruro de 2-fluorobencilo disponibles comercialmente respectivamente, utilizados para la síntesis de los intermedios de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) y 4-(2-fluorobenciloxi) benzaldehído (**IVb**) para la preparación de, respectivamente, compuestos (**Ia**), (**Ib**), (**I'a**), (**I'b**) (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**) y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

De forma análoga, los términos mencionados anteriormente, "alta pureza", "alto grado de pureza", "alta pureza química", "altamente puro", cuando se mencionan como los intermedios de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) y (**IVb**), identifican productos que contienen no menos de 98,5 por ciento (evaluados como porcentaje de área mediante procedimientos GC) de cada uno de los compuestos mencionados anteriormente y en los que el contenido de la respectiva impureza dibencilada (**VIa**) o (**VIb**) es menor de 0,03 por ciento, preferiblemente menor de 0,01 por ciento en peso (evaluada mediante procedimientos GC).

El procedimiento descrito en esta invención, al reducir fuertemente las impurezas, proporciona productos con alta pureza química y perfil biológico más seguro.

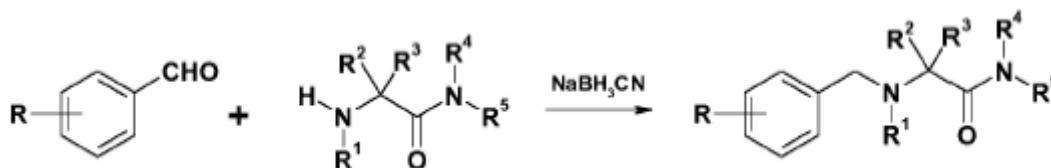
De acuerdo con el procedimiento descrito en la presente invención la safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R (**I'a**) y (**I'b**), las respectivas mezclas racémicas (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**) y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en particular con ácido metanosulfónico, se obtienen con altos rendimientos y alta pureza en los que el contenido de las respectivas impurezas (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzilamino]propanamida (**IIa**), (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzilamino]propanamida (**IIb**), los respectivos enantiómeros R (**II'a**) y (**II'b**), las respectivas mezclas racémicas (**IIa**, **II'a**) y (**IIb**, **II'b**) y la sal de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en particular con ácido metanosulfónico (en general mencionados "derivados de dibencilo") es menor de 0,03 %, preferiblemente que 0,01 % (en peso), mencionados como las sustancias activas".

#### Técnica anterior

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

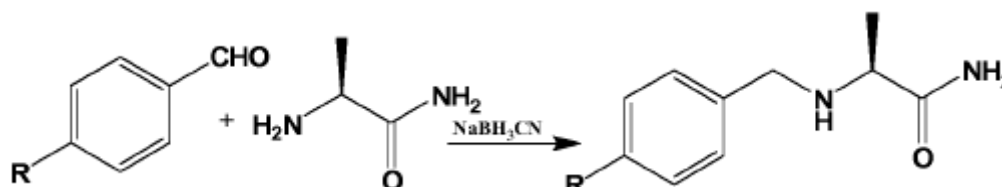
a) síntesis de los intermedios 4-benciloxibenzaldehídos mediante O-bencilación de los 4-hidroxibenzaldehídos correspondientes con los cloruros de bencilo adecuados

b) alquilación reductora de  $\alpha$ -amino-amidas con 4-benciloxi-benzaldehídos utilizando cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio como un agente de reducción como se muestra esquemáticamente aquí adelante



5 en la 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>; ambos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan, entre otros sustituyentes, hidrógeno.

En particular, hasta donde se entiende la preparación de safinamida y ralfinamida, 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 adelante



R = 3-F-benciloxi = safinamida (Ia)

R = 2-F-benciloxi = ralfinamida (Ib)

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

20 El procedimiento descrito en el documento WO 90/14334 y en el documento citado anteriormente es el mismo y proporciona un sistema de una retorta en el que se realizan la iminoalquilación y la reducción en el mismo reactor. Se agrega todo el aldehído una vez a una mezcla de clorhidrato de L-alaninamida, cianoborohidruro de sodio, metanol y tamices moleculares en polvo.

De acuerdo con Pevarello et al., en Org. Prep. Proc. Int. 1996, 28, 179-183 (en la que se describe la síntesis de algunos derivados de  $\alpha$ -bencilaminoamida mediante alquilación reductora), el uso de una  $\alpha$ -aminoamida como clorhidrato es importante para la formación del ión de iminio en lugar de la imina correspondiente, cuando el ión de iminio reacciona más fácilmente con cianoborohidruro de sodio que con el grupo aldehído carbonilo.

25 De acuerdo con los autores anteriores, el procedimiento en una retorta parece evitar los problemas de racemización de la base de Schiff y la velocidad de los tamices moleculares hasta la reacción (aunque los rendimientos son lentos).

30 Se reivindica el cianoborohidruro por ser el agente preferido utilizado, y parece que esta elección se debe a su selectividad (véase Revista "Sodium Cyanoborohydride- A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups" - C.F. Lane, Synthesis 1975, 132-146), lo que lo hace capaz de distinguir entre la base de Schiff protonada y el aldehído de partida.

35 La síntesis descrita en el documento por Pevarello et al. proporciona el aislamiento de los productos mediante cromatografía de columna, seguido por conversión en las sales correspondientes mediante tratamiento con ácidos. No se proporciona información aproximadamente la pureza enantiomérica y/o química de ambas safinamida y ralfinamida y/o sus sales.

El procedimiento descrito en la técnica anterior experimenta de muchos inconvenientes, que limitan su uso a gran escala; a continuación se enumeran algunos ejemplos de dichos inconvenientes:



- formación de cianuros y cianoderivados;
- uso de tamices moleculares en polvo que son físicamente cambiables y costosos;
- rendimientos generalmente inferiores al 70 %;
- productos de reacción de baja pureza y difíciles de purificar

5 - uso de grandes cantidades del solvente (aproximadamente 5 l a 7 l por mol) empleadas en la reacción de alquilación reductiva que resultan en una baja concentración del producto final en la mezcla de reacción final (aproximadamente 4-6 % de peso/volumen);

10 - aislamiento del producto de reacción por cromatografía en columna, que se considera un procedimiento de aislamiento problemático y costoso cuando se trata de preparaciones a gran escala de agentes activos a través de síntesis química.

15 El procedimiento para la fabricación de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**I'b**) descrito en el documento WO 2006/027052 A2 se basa en la reducción con borohidruro de sodio del producto que resulta de la reacción de clorhidrato de (R)-alaninamida con 4-(2-fluorobenciloxi) benzaldehído (no se dan datos con respecto al grado de pureza de este reactivo) y trietilamina en metanol seco en presencia de tamices moleculares durante 4 horas. No se dan datos con respecto a la pureza del compuesto final obtenido. También en este caso, los inconvenientes del procedimiento, cuando se aplica a preparaciones a gran escala, son el uso de tamices moleculares para polvo o gránulos, el uso de grandes cantidades de solvente y, a pesar de las operaciones de purificación, la presencia en el producto final (**I'b**) de la impureza indeseada (**II'b**) en una cantidad mayor de 0,03 % en peso que hace que la sustancia activa (**I'b**) obtenida por dicho procedimiento no sea apta para un uso terapéutico con poco o ningún riesgo de efectos secundarios debido a la interferencia con los citocromos del sistema CYP 450. El bajo grado de pureza y los bajos rendimientos (30 % -32 %, molar) del producto final del procedimiento divulgado en el documento WO 2006/027052 se ha demostrado a través de varias reproducciones a diferentes escalas del procedimiento descrito aquí, un ejemplo representativo del cual se describe en el Ejemplo 23,3 de esta solicitud.

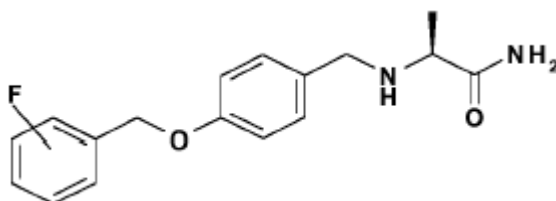
25 Una de las características principales que distingue el procedimiento descrito en el documento WO 2006/027052 del procedimiento de esta invención y que se ha encontrado que es responsable de los rendimientos notablemente bajos de dicho procedimiento de la técnica anterior es que la cantidad del solvente orgánico (metanol) que se emplea en dicho procedimiento con respecto a la cantidad molar de la base de Schiff es del orden de aproximadamente 5 l por mol de base de Schiff. Ahora se ha descubierto que estas condiciones provocan el aumento de impurezas indeseadas en el producto final, derivadas de la especie involucrada en el equilibrio entre la base de Schiff y sus precursores, tales como el mismo aldehído de partida, sus acetales y aminoacetales.

35 Los ejemplos ilustrativos que siguen a esta descripción confirman que los productos obtenidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la técnica anterior contienen una cantidad de las impurezas (**IIa**), (**IIb**), (**IIc**), (**II'd**), (**II'a**), (**II'b**), (**II'c**), (**II'd**) (**IIa**, **II'a**), (**IIb**, **II'b**), (**IIc**, **II'c**) o (**II'd**, **II'd**) que es mayor de 0,03 % en peso con respecto a las sustancias terapéuticamente activas respectivas (**Ia**), (**Ib**), (**Ic**), (**Id**), (**I'a**), (**I'b**), (**I'c**), (**I'd**), (**Ia**, **I'a**), (**Ib**, **I'b**), (**Ic**, **I'c**) o (**Id**, **I'd**).

En adición, se muestra que es difícil eliminar dichas impurezas presentes en el producto final safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R, las respectivas mezclas racémicas, o sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, al utilizar procedimientos de purificación comúnmente conocidos con base en la cristalización de los solventes o cromatografía, que, en cualquier caso, implica una reducción de rendimientos.

#### 40 Sumario de la invención

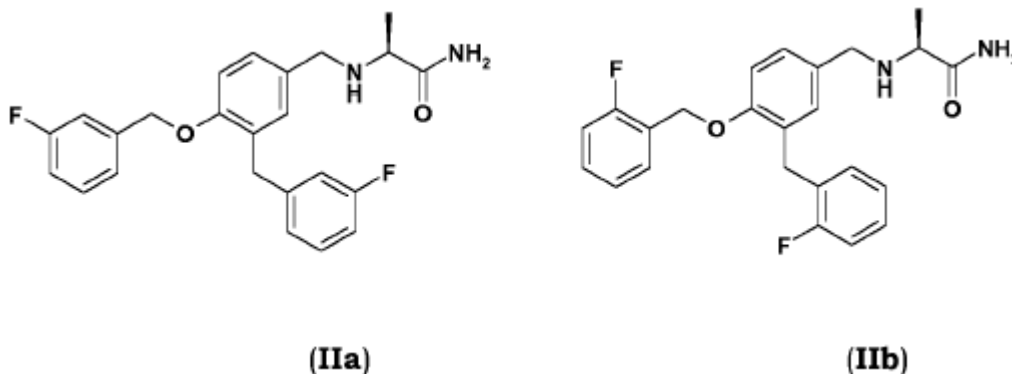
El objeto de esta invención es un procedimiento para preparar un compuesto 2-[4-(3- o 2-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida con alto grado de pureza seleccionado de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida, Ia), (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, Ib)



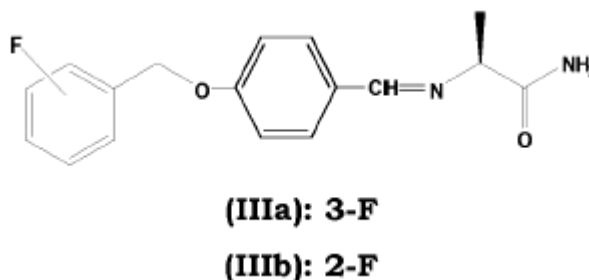
45

safinamida (**Ia**): 3-Fralfinamida (**Ib**): 2-F

- 5 los respectivos enantiómeros R (**I'a**) y (**I'b**), las respectivas mezclas racémicas (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**), y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables en los que safinamida, ralfinamida, el enantiómero R respectivo (**I'a**) o (**I'b**), o la respectiva mezcla racémica (**Ia**, **I'a**) y (**Ib**, **I'b**) o una sal de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable tiene un contenido de la respectiva impureza, (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (**IIa**), (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (**IIb**),



- 10 el enantiómero R respectivo (**II'a**) o (**II'b**), o la respectiva mezcla racémica (**IIa**, **II'a**) o (**IIb**, **II'b**) o una sal de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable, que es menor de 0,03 %, preferiblemente menor de 0,01 % (en peso), caracterizado porque un intermedio de base de Schiff de fórmula (**IIIa**), (**IIIb**)



- 15 el enantiómero R respectivo (**III'a**) o (**III'b**) o la respectiva mezcla racémica (**IIIa**, **III'a**) o (**IIIb**, **III'b**) que se obtiene mediante una reacción de iminoalquilación de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído con L-alaninamida o D-alaninamida o su mezcla racémica, después de terminación de la reacción de iminoalquilación se somete a una reacción de reducción con un agente de reducción seleccionado de borohidruro de sodio y borohidruro de potasio en una cantidad seleccionada de un solvente orgánico escogido de alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una mezcla de los mismos, opcionalmente con una pequeña cantidad de agua, en la que la relación del solvente orgánico con la base de Schiff permite la formación y la presencia durante una porción sustancial del curso de la reacción de reducción de una suspensión de la base de Schiff en la solución saturada de la base de Schiff en el mismo solvente orgánico y varía desde 0,5 l a 3,0 l, preferiblemente desde 0,7 l a 2,5 l, aún más preferiblemente desde 0,8 l a 2,0 l por cada mol de base de Schiff, por lo cual se obtiene safinamida, ralfinamida, el enantiómero R respectivo (**I'a**) o (**I'b**) o la respectiva mezcla racémica (**Ia**, **I'a**) o (**Ib**, **I'b**) en una forma de base libre y, opcionalmente, convertir dicha forma de base libre en una sal de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la invención, el procedimiento adicionalmente se caracteriza porque el material de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído empleado para la generación del intermedio de base de Schiff (**IIIa**), (**IIIb**), (**III'a**), (**III'b**) o la respectiva mezcla racémica (**IIIa**, **III'a**) o (**IIIb**, **III'b**) tiene un contenido de impureza de 3-(3- o 2-fluorobencil)-4-(3- o 2-fluorobenciloxi) benzaldehído menor de 0,03 %, preferiblemente menor de 0,01 % en peso.

- 30 Las fórmulas (**IIIa**) y (**IIIb**) que se representan en esta descripción y reivindicaciones identifican el intermedio de base de Schiff tanto en la configuración E como Z. De acuerdo con una realización preferida de esta invención, el objeto del procedimiento de la presente invención involucra las siguientes tres etapas:

a) preparación del material de partida altamente puro de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído a través de 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 (**Va**) o (**Vb**), 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 bajo condiciones que son altamente selectivas para O-alkilación y produce 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído o 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de alta pureza;

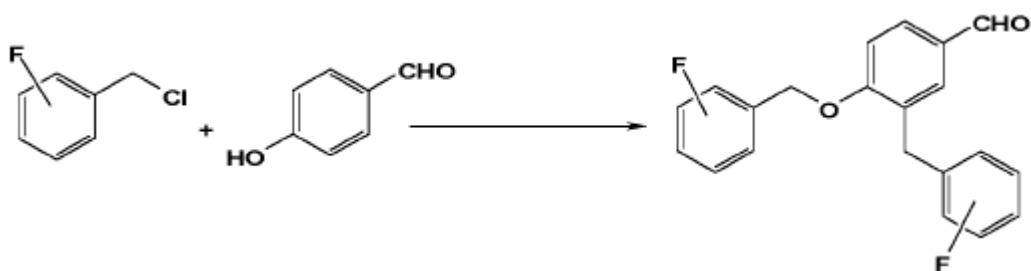
b) Formación completa del intermedio de base de Schiff mediante condensación del material de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído con L-alaninamida, D-alaninamida o su mezcla racémica en la forma de base o sal sin uso de tamices moleculares;

c) Tratamiento de la base de Schiff con un sistema de reducción seleccionado de borohidruro de sodio y borohidruro de potasio en la presencia de un solvente orgánico seleccionado de alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) en una relación apropiada a la base de Schiff lo que permite la presencia simultánea de la base de Schiff en forma sólida y de una solución saturada de la base de Schiff en dicho solvente (es decir una suspensión de la base de Schiff en una solución saturada de la base de Schiff en dicho solvente orgánico) durante una porción sustancial del curso de la reacción de reducción para obtener, después de tratamiento final y cristalización, respectivamente, safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R o la respectiva mezcla racémica en muy alto rendimiento y con la pureza química definida anterior; y, opcionalmente, preparación de las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos de salificación comunes. Los ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, se seleccionan de ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico y salicílico.

#### Síntesis de los materiales de partida de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído

De acuerdo con los procedimientos conocidos, los materiales de partida de (fluorobenciloxi)benzaldehídos necesarios para la preparación de los intermedios de base de Schiff (**IIIa**), (**IIIb**), (**III'a**), (**III'b**), y las respectivas mezclas racémicas (**IIIa**, **III'a**) y (**IIIb**, **III'b**), que se emplean para la síntesis de, respectivamente, safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R y las respectivas mezclas racémicas de acuerdo con esta invención, se obtienen mediante bencilación de 4-hidroxibenzaldehído en un medio básico. La bencilación de sales de fenol, que son nucleófilos ambiciosos, proporciona dos diferentes productos, es decir los derivados O-alkilatados deseados y los derivados alkilatados de C no deseados.

Se ha encontrado sorprendentemente que la fluorobencilación de 4-hidroxibenzaldehído con cloruro de 3-fluorobencilo, realizada de acuerdo con la técnica anterior, proporciona el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) como el producto principal junto con 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**VIa**) que se deriva de la alkilación del grupo hidroxilo en la posición 4 y el átomo de carbono en la posición 3 del 4-hidroxibenzaldehído. Lo mismo pasa en la fluorobencilación de 4-hidroxibenzaldehído con cloruro de 2-fluorobencilo de acuerdo con el siguiente esquema:



(**Va<sub>1</sub>**): 3-F

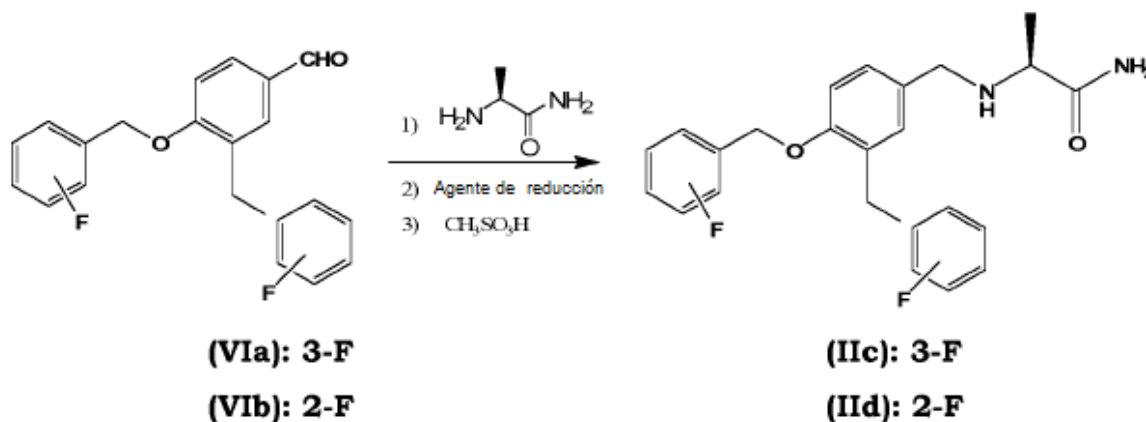
(**Vb<sub>1</sub>**): 2-F

(**VIa**): 3-F

(**VIb**): 2-F

La reducción de una base de Schiff formada mediante iminoalkilación de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído con L- o D-alaninamida o la mezcla racémica de los mismos con un material de partida de aldehído que contiene la impureza di-alkilada da un producto final de fórmula (**Ia**), (**Ib**), (**I'a**), (**I'b**) o la respectiva mezcla racémica (**Ia**, **I'a**) o (**Ib**, **I'b**) que también es impureza del respectivo compuesto di-alkilatado, el derivado de di-bencilo, (**IIa**), (**IIb**), (**II'a**), (**II'b**) o la respectiva mezcla racémica (**IIa**, **II'a**) o (**IIb**, **II'b**), ya sea como una base libre o un compuesto salificado, preferiblemente con ácido metanosulfónico, (**IIc**), (**IId**), (**II'c**), (**II'd**) o la respectiva mezcla racémica (**IIc**, **II'c**) o (**IId**,

**II'd**), como se muestra en el siguiente esquema que muestra la producción de las impurezas de dibencilato (**IIc**) e (**II'd**) relacionadas con, respectivamente, safinamida y ralfinamida.



5 En una forma análoga se producen el enantiómero R respectivo (**II'c**), (**II'd**) y las respectivas mezclas racémicas. Otros ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido nítrico, clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico y salicílico se pueden utilizar en lugar del ácido metanosulfónico preferido.

10 El derivado mono-alquilado (safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R y las respectivas mezclas racémicas) y las impurezas di-alquiladas correspondientes tienen propiedades químicas-físicas similares y esto hace difícil la purificación de safinamida y ralfinamida con procedimientos tradicionales.

Adicionalmente los procedimientos de bencilación conocidos, y entre ellos la fluorobencilación, experimentan estos inconvenientes adicionales:

15 1) el uso de alcohol inferior como un solvente; en condiciones básicas, el solvente, por ejemplo metanol, puede actuar en sí mismo como un reactivo nucleófilo y proporciona, con 3- o cloruro de 2-fluorobencilo una cierta cantidad de metil-fluorobencil-éter;

2) la extracción del producto final con un solvente orgánico inmiscible en agua es solo posible después de que se ha eliminado el solvente de reacción alcohólica de la mezcla de reacción.

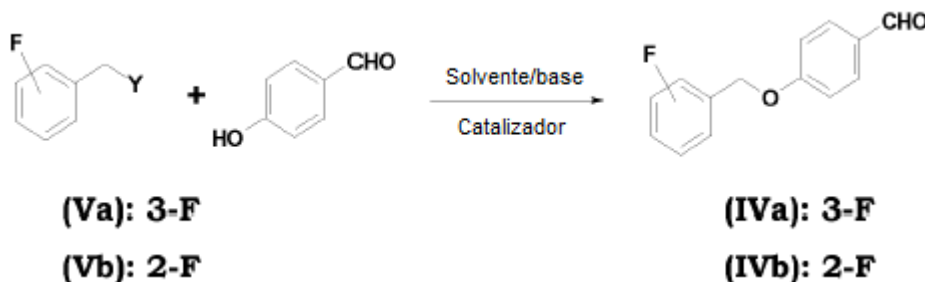
20 Ahora se ha encontrado que al utilizar dichos procedimientos previos de la técnica anterior, con el fin de obtener un producto final de fórmula (**Ia**), (**Ib**), (**I'a**), (**I'b**) o la respectiva mezcla racémica (**Ia**, **I'b**) o (**Ib**, **I'b**) en la que el contenido de la impureza (**IIa**), (**IIb**), (**II'a**), (**II'b**) o la respectiva mezcla racémica (**IIa**, **II'a**) o (**IIb**, **II'b**) es menor de 0,03 % (en peso), es necesario purificar drásticamente el intermedio 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) o 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVb**) para reducir el contenido de las respectivas impurezas de fórmula (**VIa**) y (**VIb**).

25 Dicha purificación preferiblemente se lleva a cabo al someter los productos de reacción a cristalización, más preferiblemente al agregar a una solución del compuesto crudo (**IVa**) o (**IVb**) en un solvente orgánico inerte un solvente no orgánico inerte miscible. El solvente inerte orgánico preferiblemente se selecciona de los hidrocarburos aromáticos y, más preferiblemente, es tolueno. El solvente no orgánico inerte miscible preferiblemente se selecciona de los hidrocarburos alifáticos inferiores, más preferiblemente es n-hexano. Un procedimiento de cristalización adicional puede consistir en disolver dichos compuestos anteriores (**IVa**) o (**IVb**) en un solvente caliente, por ejemplo ciclohexano o un éter de dialquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), tal como éter de diisopropilo a reflujo, y luego enfriar la solución a temperatura ambiente, preferiblemente a 10-15 °C, aún más preferiblemente, al inducir cristalización mediante adición de cristales puros del compuesto puro (**IVa**) o (**IVb**).

30

De acuerdo con un aspecto de esta invención, el material de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído necesario para la preparación de los intermedios de base de Schiff se obtiene a través de una reacción entre un agente de alquilación de fórmula (**Va**) o (**Vb**) (véase el esquema adelante en el que el átomo de F está en la posición 2 o 3 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-hidroxibenzaldehído, que se lleva a cabo bajo condiciones de transferencia de fase. Bajo dichas condiciones los 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehídos correspondientes se obtienen en altos rendimientos y con muy bajo nivel de impurezas C,O-bis-alquiladas, preferiblemente, después de cristalización.

35



5 Esta nueva fluorobencilación de 4-hidroxibenzaldehído bajo condiciones de transferencia de fase se puede hacer tanto en un sistema sólido/líquido, en el que en la fase orgánica líquida se disuelven los reactivos y el catalizador de transferencia de fase y la fase sólida está constituida por la base inorgánica o la sal de 4-hidroxibenzaldehído (posiblemente generada in situ a partir de 4-hidroxibenzaldehído y la base inorgánica en si misma), y en un sistema líquido/orgánico líquido /acuoso en el que la base inorgánica se disuelve en la fase acuosa.

Un sistema preferido es el sistema sólido/líquido en el que la base inorgánica preferiblemente se selecciona de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOH}$  y  $\text{NaOH}$ .

10 Los solventes orgánicos utilizados en la reacción, ambos en el caso del sistema líquido/líquido y del sistema sólido/líquido, pueden ser éteres de dialquilo tales como, por ejemplo, éter de di-tert-butilo, éter de etil-tert-butilo, o hidrocarburos aromáticos tales como, por ejemplo, tolueno, etilbenzeno, isopropilbenzeno y xilenos. Todos estos solventes se pueden recuperar fácilmente mediante destilación.

15 Los catalizadores de transferencia de fase empleados pueden ser sales de amonio cuaternario o fosfonio tal como, por ejemplo, bromuro de tetrabutil amonio, bromuro de tetradeciltrimetil amonio, bromuro de hexadeciltributil fosfonio, cloruro de tricaprilmetil amonio (Aliquat), cloruro de metiltrialquil ( $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ )amonio (Adogen), el bromuro de tetradeciltrimetil amonio que es el preferido.

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

20 La cantidad de catalizador de transferencia de fase utilizada está entre 0,02-1 mol por mol de 4-hidroxibenzaldehído, preferiblemente entre 0,1-1 mol por mol de 4-hidroxibenzaldehído como, en estas condiciones, la cantidad de las impurezas C,O-bisfluorobencilatadas pueden resultar por ser menores de 0,03 %, preferiblemente iguales a 0,01 % o menores en peso.

La relación entre los agentes de alquilación de fórmula (V) y 4-hidroxibenzaldehído está comprendida entre 0,6 y 1,5, el preferido está entre 0,9 y 1,1.

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

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

Los rendimientos de reacción son muy altos, como una regla, más de 90 %.

La productividad de la reacción, es decir la concentración de los productos de reacción en la mezcla de reacción es muy alta en la condición de reacción descrita, normalmente es mayor o igual a 25 % (peso/volumen).

30 **Síntesis de safinamida y ralfinamida sus enantiómeros R y de las respectivas mezclas racémicas mediante reducción de las bases de Schiff formadas por reacción de 4-(3-or 2-benciloxi)benzaldehído con L-alaninamida o D-alaninamida o su mezcla racémica y las sales de los mismos**

El procedimiento, objeto de la presente invención, comprende dos etapas

a) formación completa del intermedio de base de Schiff

35 b) reducción de la base de Schiff con un agente de reducción seleccionado de borohidruro de sodio y borohidruro de potasio

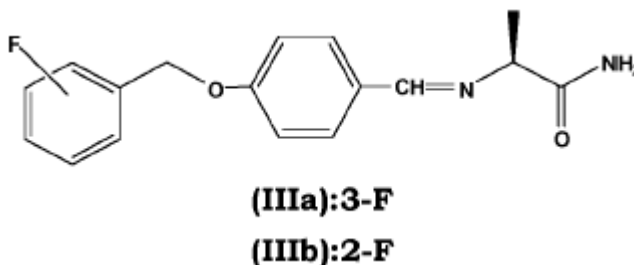
Se pueden realizar las dos etapas en sucesión en el mismo reactor (reacción en una retorta) ya sea con, o sin, aislamiento de la base de Schiff, en ambos casos con altos rendimientos.

5 La formación de los intermedios de base de Schiff implica la condensación del 4-(3-o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído con L-alaninamida, D-alaninamida, o su mezcla racémica o una sal de los mismos con un ácido ("compuesto de alaninamida"), preferiblemente un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico etc. Se obtiene una mezcla racémica de 4-(3- o 2-benciloxi)bencilaminopropanamida cuando se emplea alaninamida racémica en lugar de su enantiómero L o D.

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 la forma de un precipitado en altos rendimientos y forma muy pura.

10 La preparación de base de Schiff se lleva a cabo adecuadamente en un solvente prótico orgánico que debe ser inerte frente a los reactivos y los productos y también inerte frente a las condiciones de reducción del doble enlace imínico. Si se desea llevar a cabo la etapa de reducción sucesiva en el mismo medio de reacción, los solventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), preferiblemente metanol, etanol e isopropanol.

La formación del intermedio de base de Schiff debe ser completo y este es un factor importante para obtener altos rendimientos en la etapa de reducción posterior. De acuerdo con un procedimiento para llevar a cabo el procedimiento de esta invención el intermedio de base de Schiff **(IIIa)**, o **(IIIb)**



15 el enantiómero R respectivo **(III'a)** o **(III'b)**, o la respectiva mezcla racémica, que resulta de la reacción de condensación entre el 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído y L-alaninamida, D-alaninamida o su mezcla racémica se aísla antes de realizar la reducción del enlace doble imínico.

20 Alternativamente, se puede favorecer la reacción de terminación de iminoalquiación al operar bajo dichas condiciones para provocar la precipitación de los compuestos de intermedio imino **(IIIa)**, **(IIIb)**, el enantiómero R respectivo **(III'a)** o **(III'b)**, o la respectiva mezcla racémica **(IIIa, III'a)** o **(IIIb, III'b)**, en el solvente de reacción y luego someter la suspensión que contiene dicho derivado de intermedio imino a la etapa de reducción.

25 La relación entre L-alaninamida, D-alaninamida o su mezcla racémica (base o sal) y 4-(3- o 2- fluorobenciloxi)benzaldehído puede ser 1:1 pero también se puede utilizar de forma ventajosa un exceso del 10 % del compuesto de alaninamida.

El compuesto de alaninamida se puede introducir ya sea como una base libre o como una sal de adición de ácido de la misma. Preferiblemente, se introduce en la mezcla de reacción como una sal, aún más preferiblemente como la sal de clorhidrato, junto con la cantidad estequiométrica de una base, preferiblemente una amina terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina.

30 La temperatura de reacción en la preparación de la base de Schiff está comprendida entre 20 °C y 30 °C. El tiempo de reacción está usualmente comprendido entre 1 hora y 15 horas, preferiblemente entre 2 y 6 horas.

Bajo ciertas condiciones, cuando se utiliza D- o L-alaninamida como una base libre y el tiempo de reacción de iminoalquiación excede 8 horas, la base de Schiff resultante puede experimentar racemización en el centro quiral. Esto es particularmente cierto cuando la base de Schiff no se cristaliza durante la reacción de iminoalquiación.

35 La reducción de la base de Schiff con el agente de reducción seleccionado de borohidruro de sodio y borohidruro de potasio se inicia solo cuando se completa la formación de base de Schiff: si se comienza antes, las reacciones secundarias se vuelven importantes, algunas prevalecen, se pierde la producción y la pureza. Una de estas reacciones secundarias, la más importante, provoca la formación de alcoholes bencílicos mediante reducción del grupo carbonilo del (fluorobenciloxi)benzaldehído de elección.

40 La terminación de la formación de base de Schiff se puede mantener bajo control por procedimientos analíticos conocidos en la técnica, por ejemplo por análisis cuantitativo GC de licores madre.

La reducción de la base de Schiff es la etapa más importante del procedimiento de esta invención y su desempeño requiere algunas condiciones específicas.

El agente de reducción de borohidruro de sodio o potasio se emplea en una cantidad molecular que varía desde 0,5 hasta 1,4 con respecto a la base de Schiff.

5 Se prefiere el uso de borohidruro de sodio en vista de su disponibilidad comercial y costes. La reacción usualmente se lleva a cabo en un solvente que puede ser el mismo solvente en el que la base de Schiff está presente en forma de una suspensión después que se ha completado la reacción de condensación con alaninamida. Un alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) inferior, tal como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, preferiblemente metanol usualmente se emplea como un solvente de reacción en dicho caso. Alternativamente, cuando la base de Schiff se aísla del medio de reacción (por ejemplo mediante filtración o centrifugación) e producto de base de Schiff aislado se agrega a la cantidad seleccionada de un solvente orgánico, preferiblemente un solvente orgánico prático tal como para reducir el alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), preferiblemente metanol, o una mezcla de dicho solvente orgánico prático, opcionalmente en la presencia de una pequeña cantidad de agua (preferiblemente, menos de 1,5 por ciento en peso con respecto a la cantidad del solvente orgánico).

15 Si la reacción de condensación del 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído con el compuesto de alaninamida se lleva a cabo al introducir este último en la mezcla de reacción como una sal con un ácido, entonces la adición de una cantidad apropiada de una base tal como hidróxido de sodio o potasio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminas terciarias, pirrolidina, 4-metilmorfolina y similares se hace al ajustar el valor del pH a entre 7 a 9. Si, al final de la reacción de iminoalquiación el valor del pH de la mezcla de reacción se ha reducido por debajo de este intervalo, se realiza una adición adicional de una cantidad apropiada de la base mencionada anteriormente a la mezcla de reacción que contiene la base de Schiff, con el fin de volver a ajustar el pH al valor anterior antes de que se realice cualquier adición del agente de reducción de borohidruro de sodio o potasio. El agente de reducción de borohidruro de sodio o potasio se agrega usualmente a la mezcla de la base de Schiff y el solvente de reacción en diversas porciones subdivididas (usualmente en 15 a 20 porciones) en una forma sólida, tal como un polvo o cristales finos bajo condiciones controladas durante el curso de la reacción. Alternativamente, el borohidruro de sodio o potasio se agrega en forma de porciones o al dejar caer la mezcla de reacción en la forma de una solución metanólica estabilizada mediante adición de hidróxido de sodio (usualmente aproximadamente 15 por ciento en peso de hidróxido de sodio con respecto al borohidruro de sodio) o hidróxido de potasio.

25 De acuerdo con un procedimiento preferido para llevar a cabo la reducción de base de Schiff, la solución de borohidruro de sodio o potasio metabólica estabilizada se agrega en 15 a 25 porciones o al dejar caer durante 1 a 2 horas la mezcla de reacción que contiene la base de Schiff y la cantidad seleccionada de solvente de reacción, preferiblemente metanol.

30 Con el fin de llevar a cabo la etapa de reducción bajo condiciones en las que la relación del solvente seleccionado a la base de Schiff permite la presencia simultánea de una solución saturada de la base de Schiff en dicho solvente y de la base de Schiff en forma sólida en la que la cantidad de la base de Schiff fuera de la fase de solvente se maximiza, se debe seleccionar de forma adecuada la cantidad del solvente empleado.

35 De acuerdo con lo anterior, la cantidad total de solvente orgánico utilizado en la etapa de reducción puede variar desde 0,5 l hasta 3,0 l, preferiblemente desde 0,7 l hasta 2,5 l, aún más preferiblemente desde 0,8 l hasta 2,0 l por cada mol de base de Schiff. Bajo estas condiciones una porción significativa de la base de Schiff presente en el medio de reacción que experimenta la etapa de reducción está en la forma de un sólido durante una parte sustancial del curso de la reacción. Bajo estas condiciones la productividad del producto final es muy alta y esto tiene un impacto económico positivo en la producción a escala industrial.

40 El pH de la mezcla de reacción que se somete a la etapa de reducción se ajusta a un valor entre 7 y 9, preferiblemente entre 8 y 8,5 (determinado directamente sobre la mezcla de reacción por medio de un medidor de pH) mediante adición de una cantidad apropiada de una base tal como hidróxido de sodio o potasio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminas terciarias, pirrolidina, 4-metilmorfolina y similares, si se necesita, cuando la condensación entre el aldehído y el derivado de alaminamida se ha llevado a cabo con una sal de los mismos.

45 La temperatura de reacción durante la etapa de reducción se mantiene entre -10 °C y 30 °C, preferiblemente entre 5 °C y 15 °C.

50 El tiempo de reducción puede variar desde 0,5 hasta 5 horas, de acuerdo con el solvente empleado, la temperatura, la concentración, etc., todos los factores bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Se obtienen los mejores resultados con tiempos de reacción de aproximadamente tres horas al utilizar borohidruro de sodio como el agente de reducción, metanol como el solvente en una proporción entre 0,8 l y 2,0 l por cada cantidad molar de la base de Schiff a una temperatura entre 5 °C y 10 °C.

Al final de la reacción, el solvente de reacción se destila bajo presión reducida, el residuo se disuelve en un solvente orgánico inmiscible en agua y las sales orgánicas se eliminan mediante lavado con agua.

5 El producto final en bruto, es decir safinamida, ralfinamida, el enantiómero R respectivo o la respectiva mezcla racémica, se recupera al eliminar mediante destilación el solvente orgánico en el que el producto de reacción se disuelve. La safinamida, ralfinamida, los respectivos enantiómeros R o la respectiva mezcla racémica en bruto luego se purifica mediante cristalización. La cristalización se puede llevar a cabo al agregar a una solución del respectivo compuesto crudo de fórmula **(Ia)**, **(Ib)**, **(I'a)**, **(I'b)**, **(Ia, I'a)** o **(Ib, I'b)** en un solvente orgánico inerte no orgánico inerte miscible. El solvente inerte orgánico preferiblemente se selecciona de hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, dimetilbenceno y etilbenceno y acetatos de alquilo inferiores y, más preferiblemente, es acetato de etilo. El solvente no orgánico inerte miscible preferiblemente se selecciona de los hidrocarburos alifáticos inferiores, tal como hexano y heptano, y ciclohexano, más preferiblemente es n-hexano.

Alternativamente, la cristalización se lleva a cabo al disolver el producto final en bruto en un solvente caliente orgánico, preferiblemente tolueno o ciclohexano, y luego enfriar la solución a temperatura ambiente, y recuperar el producto crudo mediante filtración.

15 Las bases, luego se transforman en las sales deseadas de acuerdo con procedimientos conocidos, en particular se transforman en sal de metanosulfonato, que tiene las propiedades físicas/químicas (estabilidad, granulometría, fluidez, etc.) adecuadas para la posterior formulación en una preparación farmacéutica para utilizar como medicamento.

### Ejemplo 1

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

Una mezcla de cloruro de 2-fluorobencilo (6,0 kg, 41,50 mol), 4-hidroxibenzaldehído (4,7 kg, 38,33 mol), carbonato de potasio (5,2 kg, 37,33 mol) y bromuro de tetradecil trimetilamonio (0,49 kg, 1,46 mol) en tolueno (11,4 kg) se lleva lentamente, bajo agitación y bajo nitrógeno, a temperatura de reflujo y se somete a reflujo durante 6 h.

25 La solución luego se concentra a presión atmosférica, se agregan 3,6 kg de tolueno y se destilan y este procedimiento se repite una vez de nuevo.

La mezcla heterogénea luego de enfría a temperatura ambiente y el sólido se elimina mediante filtración. El solvente residual luego se elimina bajo presión reducida y al residuo oleoso se agregan 1,4 kg de tolueno. La mezcla se calienta a aproximadamente 30-35 °C y se siembra con unos pocos gramos de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído puro.

30 La mezcla heterogénea se agita durante 30 min a 30-35 °C y luego se agrega n-hexano (11 kg) en 30 min. a la mezcla conservada bajo agitación a 30-35 °C.

Después de enfriamiento a 0-5 °C y agitación durante una hora adicional a esta temperatura el sólido se recolecta mediante filtración y se seca bajo presión reducida para dar 8,0 kg (89 % de rendimiento) de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído; m.p. 56,7 °C (DSC, 5 °C/min), que tiene una pureza GC de 98,2 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(VIb)** de 0,01 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B).

(\*) Los rendimientos reportados en este y en los siguientes Ejemplos, cuando no se especifique lo contrario, están propuestos como rendimientos molares.

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

40 Un kilogramo del producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se disuelve en 2 kg de éter de diisopropilo a reflujo bajo agitación.

La solución se enfría a 50-55 °C en 10-15 min y se siembra con 5 g de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído altamente puro (pureza GC 99,9 % de área; véase Ejemplo 24A, y un contenido de **(VIb)** menor de 0,005 %).

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

45 El precipitado finalmente se recolecta mediante filtración, se lava con éter de diisopropilo frío (0,2 Kg) y se seca bajo presión reducida para dar 0,93 kg de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído con pureza GC de 99,8 (% de área, véase



Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (**VIb**) de 0,005 % en peso determinado por GC de acuerdo con el Ejemplo 24B.

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

- 5 4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído se prepara mediante alquilación de 4-hidroxibenzaldehído (0,39 g) con cloruro de 2-fluorobencilo al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando tres diferentes catalizadores de transferencia de fase.

Los resultados se reportan en la siguiente Tabla 5

**Tabla 5**

Experimento	Catalizador de transferencia de fase PCT	% (VIb) **	% de rendimiento
1,2 (a)	Bromuro de tetrabutyl fosfonio		
		0,02	85,0
1,2 (b)	Aliquat 336*		
		0,04***	88,8
1,2 (c)	PEG 400		
		0,16***	96,0

\* Aliquat 336: cloruro de tricaprilmetilamonio

\*\* %(**VIb**): contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (GC: % en peso) Ejemplo 24B.

\*\*\* El producto se puede purificar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1,1 para reducir el contenido de impureza (**VIb**) por debajo de 0,03 % en peso (véase Ejemplo 24B).

10

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

- 15 4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído se prepara en 87,2 % de rendimiento con un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi) benzaldehído de 0,02 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B) al hacer reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (47 g) con cloruro de 2-fluorobencilo de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando tolueno con xileno como el solvente.

### 1.4 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) mediante catálisis de transferencia de fase utilizando hidróxido de potasio como una base

- 20 4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído se prepara en 88 % de rendimiento con un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi) benzaldehído de 0,49 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B) al hacer reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (121g) con cloruro de 2-fluorobencilo, de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando hidróxido de potasio (108,6 g) en lugar de carbonato de potasio.

Este producto se purificó adicionalmente mediante cristalización de acuerdo con el Ejemplo 1,1 para reducir el contenido de la impureza **(Vib)** por debajo de 0,03 % en peso (véase Ejemplo 24B).

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

- 5 4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído se prepara en 89,2 % de rendimiento con un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi) benzaldehído **(Vib)** de 0,06 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B) al hacer reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (161 g) con bromuro de 2-fluorobencilo en lugar de cloruro de 2-fluorobencilo de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1.

- 10 Este producto se purificó adicionalmente mediante cristalización de acuerdo con el Ejemplo 1,1 para reducir el contenido de la impureza **(Vib)** por debajo de 0,03 % en peso (véase Ejemplo 24B).

### 1.6 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) en isopropanol

En un reactor, se cagan isopropanol (206 kg), carbonato de potasio (29,4 kg, 0,21 kmol), yoduro de potasio (11,4 kg, 0,068 kmol) y 4-hidroxibenzaldehído (26 kg, 0,21 kmol). La mezcla se agita a 20-25 °C durante 15 min. Luego, se agrega cloruro de 2-fluorobencilo (33 kg, 0,23 kmol). La mezcla se calienta a reflujo bajo agitación durante 3 horas.

- 15 El solvente se elimina bajo vacío a 70 l volumen residual. Se agregan ciclohexano (70 kg) y agua (95 kg), la mezcla se calienta a 50 °C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se detiene la agitación y se permite que se separen las fases.

La fase orgánica se lava con agua (48 Kg) a 50 °C. La fase orgánica separada se concentra bajo vacío a 60 l volumen residual.

- 20 La mezcla heterogénea se enfría a 20 °C en aproximadamente 2 horas y se agita a esta temperatura durante 30 min.

La mezcla se centrifuga y el sólido se lava con ciclohexano.

- 25 El sólido húmedo se seca bajo vacío para proporcionar el producto del título: 40,2 kg (0,18 kmol); rendimiento: 82 % con pureza GC de 99,87 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(Vib)** de 0,063 % en peso determinado por GC de acuerdo con el Ejemplo 24B.

Este producto se purificó adicionalmente mediante cristalización de acuerdo con el Ejemplo 1,1 para reducir el contenido de la impureza **(Vib)** por debajo de 0,03 % en peso (véase Ejemplo 24B).

### 1,7 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) en etanol

- 30 En un reactor se cargan 4-hidroxibenzaldehído (30,3 g, 248 mmol), etanol (400 ml), cloruro de 2-fluorobencilo (28,92 g; 198 mmol), carbonato de potasio (103,8 g, 751 mmol), yoduro de sodio (1,34 g, 0,05 mmol). La mezcla se calienta a reflujo bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno y se mantiene bajo estas condiciones durante 5 horas.

La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo y se lava con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (3 x 300 ml).

- 35 El solvente se evapora bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (40,75 g) que tiene pureza GC de 91,77 (% de área, véase Ejemplo 24A) y, contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(Vib)** de 0,346 % en peso determinado de acuerdo con el Ejemplo 24B.

Este producto se purificó adicionalmente mediante cristalización de acuerdo con el Ejemplo 1,1 para reducir el contenido de la impureza **(Vib)** por debajo de 0,03 % en peso (véase Ejemplo 24B).

## Ejemplo 2

- 40 **Preparación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) de alto grado de pureza (reacción en una retorta)**

a) Se carga un reactor bajo agitación con metanol (25 l) y clorhidrato de L-alaninamida (2,0 kg) y la mezcla se agita a 23 °C durante 15 min (valor de pH 3,8); luego, trietilamina (1,65 kg) y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (3,32 kg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 1,1, se agregan a la solución preparada previamente ajustando el valor de pH

5 a 8,3. La mezcla se agita a 25 °C durante 3 horas (pH 8 de la mezcla heterogénea) y se enfría bajo agitación a 8 °C. Se agrega borohidruro de sodio (0,53 kg), se subdivide en veinte pequeñas porciones en 3 horas a la mezcla bajo agitación, que se mantiene durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío a 40 °C hasta que se obtiene un residuo (5,2 l). Se agregan tolueno (13,9 kg) y agua (23,0 l) a la mezcla de reacción con agitación  
 10 bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta hasta 60 °C y se mantiene a esta temperatura bajo agitación durante 30 min. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lava con agua (6,4 l) a 60 °C y se desecha el agua. La fase orgánica se enfría a 18 °C en dos horas y se mantiene bajo estas condiciones durante 1 hora. La mezcla heterogénea se filtra y el sólido se lava con tolueno (3 x 1,0 l) y se seca a aproximadamente 40 °C bajo vacío para producir 3,96 Kg de la (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) con una  
 15 pureza de HPLC de 99,4 (% de área) determinada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25A y un contenido de (S)-2-[3-(2- fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada menor de 0,005 % en peso determinado por HPLC, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25B.

15 b) La reacción se lleva a cabo bajo las mismas condiciones descritas anteriormente con la excepción de que el borohidruro de sodio se disuelve previamente en una mezcla de metanol (aproximadamente 5,8 g de metanol por cada gramo de borohidruro de sodio) y 30 % hidróxido de sodio (aproximadamente 0,5 g de 30 % hidróxido de sodio por cada gramo de borohidruro de sodio) y luego se gotea en aproximadamente 30 min. en la mezcla de base de Schiff manteniendo la temperatura a 8 °C.

20 El producto obtenido tiene una pureza de grado HPLC de 99,5 % determinada de acuerdo con el Ejemplo 25A y un contenido de impureza C,O-dialquilada menor de 0,005 % en peso determinada por HPLC de acuerdo con el Ejemplo 25B.

c) Se agrega trietilamina anhidra (19,8 kg, 0,20 kmol) a temperatura ambiente, bajo agitación, a una mezcla de metanol (275 l) y clorhidrato de L-alaninamida (24,4 kg, 0,20 kmol).

25 Se agrega 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (40,0 kg, 0,17 kmol), preparado en el Ejemplo 1.6, en aproximadamente 20 min a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 25 °C luego de lo cual se reduce la temperatura a 8 °C (mezcla A).

En un segundo reactor, se mezclan metanol (50 l) y hidróxido de sodio al 30 % en agua (3,2 kg) a 0-5 °C. Se agrega polvo de borohidruro de sodio (6,6 kg, 0,17 kmol) a la mezcla anterior, en porciones, a 0 - 5 °C. La mezcla se agita durante 2 horas a 0-5 °C bajo nitrógeno (mezcla B).

30 Se agrega la mezcla B, bajo agitación y bajo nitrógeno, en aproximadamente 4 horas a la mezcla anterior de reacción A, manteniendo la temperatura a 8 °C. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío a un volumen residual de 70 l. Se agregan tolueno (170 kg) y agua (280 kg), bajo agitación y bajo nitrógeno, al residuo y la mezcla se calienta hasta 60-65 °C. La fase orgánica se separa y se agrega agua (70 kg) y las dos fases mezcladas se agitan a 60-65 °C.

La fase orgánica se separa y se enfría gradualmente a 20 °C.

35 La mezcla se centrifuga y el sólido se lava con tolueno para proporcionar, después de secado a presión reducida, el producto del título (48,4 kg, 0,16 kmol), rendimiento: 92 %.

La pureza de HPLC del producto es 99,87 (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de (S)- 2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilatasa es menor de 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B); m.p. 109,5 °C (capilarmente).

40 La composición enantiomérica de ralfinamida determinada con una columna HPLC quiral consiste de 100 % de enantiómero S (% de área, véase Ejemplo 26A).

### Ejemplo 3

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

45 a) Ralfinamida (2,8 kg, 9,26 mol), preparada como se describe en el Ejemplo 2a), se disuelve en 2-propanol (19,5 kg) y se mantiene a 65-70 °C y bajo agitación bajo atmósfera inerte.

Después de tratamiento con carbón (150 g) y filtración, la solución se siembra con metanosulfonato de ralfinamida puro y, ácido metanosulfónico (900 g, 9,36 mol) se agrega en 30 min, bajo agitación a 50-55 °C. La suspensión luego de enfría a 15-20 °C en 2 horas y la agitación se continúa durante una hora adicional. El sólido finalmente se

recolecta mediante filtración y se seca bajo presión reducida para dar 3,46 kg (94,0 % de rendimiento) de metanosulfonato de ralfinamida.

5 La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,7 (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de metanosulfonato de (S)- 2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilatado es 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B); m.p. 240,9 °C mediante DSC (5 °C/min). La pureza enantiomérica del metanosulfonato de ralfinamida determinada con una columna HPLC quiral es mayor de 99,9 (% de área, véase Ejemplo 26A).

b) La ralfinamida (2,8 kg, 9,26 mol), preparada como se describe en el Ejemplo 2b), se convierte en su sal de metanosulfonato mediante el procedimiento descrito anteriormente.

10 El rendimiento es 95,8 %. La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,6 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de metanosulfonato de (S)- 2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilatado es menor de 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B); m.p. 240,6 °C mediante DSC (5 °C/min). La pureza enantiomérica del metanosulfonato de ralfinamida determinada con una columna HPLC quiral es mayor de 99,8 (% de área, véase Ejemplo 26A). c) una mezcla de 2-propanol (385 kg) y (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, 48,1 kg, 0,16 kmol), preparada en el Ejemplo 2 c), se calienta bajo agitación a 60 °C y se mantiene bajo estas condiciones hasta que se obtiene una solución clara.

Se agrega lentamente ácido metanosulfónico anhidro a la solución a 60 °C. La mezcla heterogénea se enfría a 20 °C y se agita a esta temperatura durante 2 horas.

20 La mezcla se centrifuga y el sólido se lava con 2-propanol para proporcionar, después de secado bajo vacío, 61 kg (0,15 kmol) del producto del título; rendimiento 96 %; que tiene pureza de HPLC de 99,83 (% de área, véase Ejemplo 25A) y menos de 0,005 % en peso de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilatado (véase Ejemplo 25B); m.p. 237 °C (capilarmente).

La composición enantiomérica del metanosulfonato de ralfinamida determinada con una columna HPLC quiral consiste de 100 % de enantiómero S (% de área, véase Ejemplo 26A).

#### 25 **Ejemplo 4**

**Preparación de metanosulfonato de (R,S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Id, I'd) de alto grado de pureza al utilizar base de L-alaninamida (reacción en una retorta)**

##### **a) (R,S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib,I'b)**

30 base libre de L-alaninamida free base, se prepara al agregar una cantidad equimolar de metilato de sodio a una solución de clorhidrato de L-alaninamida (30 g) en etanol (351 ml). La mezcla se agita durante 30 min bajo nitrógeno a temperatura ambiente. El sólido se filtra y el solvente se elimina completamente bajo vacío para proporcionar 21,1 g de L-alaninamida.

En un matraz de fondo redondo 21,1 g de L-alaninamida se disuelve en 320 g (aproximadamente 405 ml) de metanol.

35 Después de 15 min. a 20 °C, se agrega 48,8 g de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1,1, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas.

La mezcla se enfría a  $8 \pm 2$  °C y 8 g de NaBH<sub>4</sub> sólido se agregan en forma de porciones a la mezcla manteniendo la temperatura a  $8 \pm 2$  °C.

La mezcla de reacción se agita durante por lo menos 12 horas luego se concentra a un volumen mínimo.

40 Se agregan tolueno (248 ml) y agua (355 ml) y la mezcla bifásica se agita a 70 °C y luego la capa orgánica se separa.

La solución orgánica se lava con agua (70 ml) a 70 °C luego se enfría a temperatura ambiente obteniendo una suspensión que se filtra y se lava con tolueno.

45 El sólido se seca a 40 °C bajo vacío, produciendo 47,7 g (74,4 % de rendimiento) del producto del título, como polvo blanco.

La pureza de HPLC del producto obtenido es 95,85 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada menor de 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B).

5 La relación enantiomérica R/S de ralfinamida determinada con una columna HPLC quiral es 52,5/47,5 (% de área, véase Ejemplo 26A).

Un control adicional de curso de la reacción de iminoalquiación muestra que se produce la racemización se produce durante esta etapa.

**b) metanosulfonato de (R,S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'd)**

10 En un matraz de fondo redondo 129,5 g de 2-propanol y 16,5 g del producto de la etapa a) se agregan y se calientan a  $70 \pm 3$  °C bajo agitación hasta que se obtiene una solución completa.

Manteniendo la temperatura a  $70 \pm 3$  °C, se agrega 5,2 g de ácido metanosulfónico en forma de gotas. Después de agitación durante 30 min a  $70 \pm 3$  °C, la mezcla se enfría lentamente a  $20 \pm 3$  °C y luego se agita durante una hora.

El producto se filtra, se lava con 2-propanol y se seca bajo vacío a 40 °C, produciendo 19,4 g del producto del título, como polvo blanco.

15 Rendimiento: 92 %; que tiene pureza de HPLC de 99,74 (% de área, véase Ejemplo 25A) y menos de 0,005 % en peso de metanosulfonato de (R,S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada (véase Ejemplo 25B). La (R,S)ralfinamida obtenida de esta manera se muestra por ser una mezcla de enantiómeros, S:R= 53,8:47,0 (% de área, véase Ejemplo 26A) mediante una columna HPLC quiral.

**Ejemplo 5**

20 **Preparación de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'd) de alto grado de pureza (reacción en una retorta)**

**a) (R)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'b)**

25 Se carga un reactor bajo agitación con metanol (28 l) y clorhidrato de D-alaninamida (2,1 kg) y la mezcla se agita a 23 °C durante 15 min; luego, trietilamina (1,65 kg) y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (3,30 kg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 1,1, se agregan a la solución preparada previamente. La mezcla se agita a 25 °C durante 3 horas y se enfría bajo agitación a 8 °C. Se agrega borohidruro de sodio (0,50 kg) en porción pequeña en 3 horas bajo agitación y la mezcla se agita durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío a 40 °C hasta que un residuo (5,0 l) y luego tolueno (14 kg) y agua (25,0 l) se agregan a la mezcla de reacción bajo agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calienta hasta 60 °C y se mantiene a esta temperatura bajo agitación durante 30 min. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lava con agua (7,0 l) a 60 °C y se desecha el agua. La fase orgánica se enfría a 18 °C en dos horas y se mantiene bajo estas condiciones durante 1 hora.

35 La mezcla heterogénea se filtra y el sólido se lava con tolueno (3 x 1,2 l) y se seca a aproximadamente 40 °C bajo vacío para proporcionar 3,90 Kg de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'b) con una pureza de HPLC de 99,9 (% de área) determinada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25A y un contenido de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada menor de 0,005 % en peso determinado por HPLC, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25B.

**b) metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'd)**

El enantiómero R de la ralfinamida obtenida de acuerdo con el Ejemplo 5a) anterior se convierte en la sal de metanosulfonato al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 3a).

40 La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,9 (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de metanosulfonato de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada es menor de 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B); m.p. 241,0 °C mediante DSC (5 °C/min). La pureza enantiomérica de (I'd) determinada con una columna HPLC quiral es mayor de 99,9 (% de área, véase Ejemplo 26B).

**Ejemplo 6**

**Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Id) de alto grado de pureza, con aislamiento del intermedio base de Schiff (S)-2-[4-(2-nuorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III b)**

**a) (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (IIIb)**

5 A una suspensión de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (60,0 g, 0,26 mol), preparada como en el Ejemplo 1,1 y clorhidrato de L-alaninamida (35,7 g, 0,29 mol) en metanol (280 ml), trietilamina (29,1 g, 0,29 mol) se agrega a temperatura ambiente con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. La agitación se mantiene durante una hora adicional.

10 La solución luego se siembra con un poco de mg de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida, la temperatura se reduce a 5-10 °C y la agitación se continúa durante 2 horas.

El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con metanol a 0 °C.

Después de secado a presión reducida, el compuesto del título, con m.p. 122 °C (capilarmente), se obtiene en 90 % de rendimiento

15 <sup>1</sup>H-RMN: (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 de H aromático orto 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 a F); 7,15 (1H, dt, J<sub>orto</sub>= 7,35 Hz J<sub>meta</sub>= 1,23 Hz H aromático para a 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 a CH<sub>2</sub>); 7,71 (2H, d, J=8,9 Hz H aromático orto a CH=N); 8,17 (1H, s, C=N)

20 <sup>13</sup>C-RMN: (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-O aromático); 161,1 (C=N); 176,9 (CONH<sub>2</sub>)

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

25 Una mezcla de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (IIIb) preparada como se describió anteriormente (30 g) y metanol (180 ml) se enfría bajo agitación a 2-5 °C. Se agrega borohidruro de sodio (3,8 g) en dieciocho pequeñas porciones en 90 min a la mezcla fría preparada previamente manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla luego se agita durante 10 min adicionales a 5 °C. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío y se somete a tratamiento final como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar 28,75 g (95 % de rendimiento) de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) con una pureza de HPLC de 99,5 (% de área) determinada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25A y un contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada menor de 0,005 % en peso determinado por HPLC, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25B.

**c) metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Id)**

35 La ralfinamida obtenida como se describe en el Ejemplo 6b) anterior se hace reaccionar con ácido metanosulfónico como se describe en el Ejemplo 3 para proporcionar la sal de metanosulfonato (Id) en 95 % de rendimiento.

40 La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,9 (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilado es menor de 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B); m.p. 240,6 °C mediante DSC (5 °C/min). La pureza enantiomérica del metanosulfonato de ralfinamida determinada con una columna HPLC quiral es mayor de 99,9 (% de área, véase Ejemplo 26A).

**Ejemplo 7**

**Preparación de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'd) de alto grado de pureza, con aislamiento del intermedio base de Schiff (R)-2-[4-(2-nuorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III'b)**

**a) (R)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III'b)**

A una suspensión de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (60,0 g, 0,26 mol), preparada como en el Ejemplo 1,1 y clorhidrato de D-alaninamida (35,7 g, 0,29 mol) en metanol (280 ml), se agrega trietilamina (29,1 g, 0,29 mol) a

temperatura ambiente con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. La agitación se mantiene durante una hora adicional.

La solución luego se siembra con un poco de mg de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida, la temperatura se reduce a 5-10 °C y la agitación se continúa durante 2 horas.

- 5 El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con metanol a 0 °C.

Después de secado a presión reducida, el compuesto del título se obtiene en 91 % de rendimiento con m.p. 121 °C (capilarmente).

10 <sup>1</sup>H-RMN: (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 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 a F); 7,15 (1H, dt, J<sub>orto</sub>= 7,35 Hz J<sub>meta</sub>= 1,23 Hz H aromático para a 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 a CH<sub>2</sub>); 7,71 (2H, d, J=8,9 Hz H aromático orto a CH=N); 8,17 (1H, s, C=N)

15 <sup>13</sup>C-RMN: (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-O aromático); 161,1 (C=N); 176,9 (CONH<sub>2</sub>)

#### b) (R)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'b)

Una mezcla de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III'b) (30 g) y de metanol (180 ml) se enfría bajo agitación a 2-5 °C. Se agrega borohidruro de sodio (3,8 g) en veinte pequeñas porciones en 90 min a la mezcla fría preparada previamente manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla luego se agita durante 10 min adicionales a 5 °C. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío y se somete a tratamiento final como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar 28,44 g (94 % de rendimiento de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'b) con una pureza de HPLC de 99,8 (% de área) determinada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25A y un contenido de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada menor de 0,005 % en peso determinado por HPLC, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25B.

#### c) Preparación de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'd)

El enantiómero R de la ralfinamida obtenida de acuerdo con el Ejemplo 7b anterior se hace reaccionar con ácido metanosulfónico como se describe en el Ejemplo 3a para dar la sal de metanosulfonato (I'd) en 95 % de rendimiento.

La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,9 (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de metanosulfonato de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilado es menor de 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B); m.p. 240,6 °C mediante DSC (5 °C/min). La pureza enantiomérica del metanosulfonato de ralfinamida determinada con una columna HPLC quiral es mayor de 99,8 (% de área, véase Ejemplo 26B).

### Ejemplo 7 A

#### Metanosulfonato de (R,S) 2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Id,I'd)

a) Se cargan metanol (54 ml) y clorhidrato de (R,S)alaninamida (10,09 g, 82 mmol) en un reactor de vidrio de 250 ml y trietilamina anhidra (11,36 ml, 96 mmol) se agrega en forma de gotas a 25° C. 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (15,99 g, 69 mmol) preparado en el Ejemplo 1,6 se agrega en aproximadamente 10 min y la mezcla se agita durante 12 horas a 25 °C (mezcla A). En un segundo reactor (50 ml), metanol (20 ml) y hidróxido de sodio 30 % en agua (1,3 g) se mezclan bajo agitación y la temperatura se reduce a 0,6 °C. Se agrega polvo de borohidruro de sodio (2,61 g, 69 mmol), en porciones, a la solución a 1 °C. La mezcla se agita durante 2 horas a 1 °C bajo nitrógeno (mezcla B). Se agrega la mezcla B, bajo agitación y bajo nitrógeno, en aproximadamente 30 min a la mezcla anterior A, manteniendo la temperatura a 10 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 10° C y se concentra bajo vacío a un volumen residual de 20 ml. Se agregan tolueno (70 ml) y agua (120 ml), bajo agitación y bajo nitrógeno, al residuo y la mezcla se calienta hasta 60-65 °C. La fase orgánica se separa y se agrega agua (20 ml) y la mezcla se agita a 60-65 °C. La fase orgánica se separa y se enfría gradualmente a aproximadamente 7 °C y se mantiene bajo estas condiciones durante 3 horas. La mezcla se filtra y el sólido se lava con tolueno (3x5 ml) para proporcionar, después de secado a presión reducida, (R,S) 2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (13,59 g); 65,2 % de rendimiento. La pureza de HPLC del producto es 97,73 % (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de (R,S)-

2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada es 0,020 % en peso (véase Ejemplo 25B). La (R,S)ralfinamida obtenida de esta manera se muestra por ser una mezcla de enantiómeros S:R=52,3:47,7 (% de área, véase Ejemplo 26A) mediante una columna HPLC quirál.

- 5 b) Una mezcla de 2-propanol (102 ml) y (R,S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (10 g, 33 mmol) preparada en el Ejemplo. 7 a) se calienta bajo agitación a 70 °C y se mantiene bajo estas condiciones hasta que se obtiene una solución clara.

Se agrega lentamente ácido metanosulfónico anhidro (3,18g; 2,15mL) a la solución previa a 60 °C.

La mezcla heterogénea se enfría a 20 °C y se agita a esta temperatura durante 2 horas.

- 10 La mezcla se centrifuga y el sólido se lava con 2-propanol para proporcionar, después de secado bajo vacío, 10,77 g del producto del título; 92 % de rendimiento; que tiene pureza de HPLC de 99,50 (% de área, véase Ejemplo 25A) y 0,009 % en peso de metanosulfonato de (R,S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada (véase Ejemplo 25B).

La (R,S)ralfinamida obtenida de esta manera se muestra por ser una mezcla de enantiómeros, S:R=52,8:47,2 (% de área, véase Ejemplo 26A) mediante una columna HPLC quirál.  $[\alpha]^{25}_D$  (c 2 % en metanol): 0,0473

## 15 **Ejemplo 8**

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

#### **a) 3-(2-Fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (VIb)**

- 20 En un matraz de fondo redondo de 5 l, 4-hidroxibenzaldehído (293 g, 2,407 mol), carbonato de potasio (315,85 g, 2,287 mol), tolueno (900 ml) y cloruro de 2-fluorobencilo (1392 g, 9,628 mol) se agregan en secuencia.

Se agrega agua (150 ml) bajo agitación a la mezcla de reacción.

La mezcla se calienta rápidamente a reflujo y se mantiene bajo esta condición durante tres días.

El análisis GC revela la presencia de 3,2 % en peso (véase Ejemplo 24B) de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (VIb).

- 25 La mezcla se enfría a 60 °C y se agrega agua (1000 ml) bajo agitación. Las capas se separan. La fase orgánica se lava con solución salina (500 ml); luego el solvente se destila bajo presión reducida (10 mmHg) a 35 °C hasta que no pasa más solvente.

- 30 El residuo se destila a 3 mm Hg recolectando la fracción a 180 -220 °C. El residuo de destilación frío se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar el residuo. La pureza GC es 89 %, mientras que el aldehído de partid es 0,5 %.

La cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano: acetato de etilo = 95: 5 proporciona el producto (15,7 g) con una pureza GC mayor de 99 %. (% de área; para condiciones GC véase Ejemplo 24B). El producto tiene m.p. 71 °C (capilarmente).

- 35 **<sup>1</sup>H-RMN:** (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 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 a C=O y CH aromático); 9,84 (1 H, s, CHO).

- 40 **<sup>13</sup>C-RMN:** (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).

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



A 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (3,56 g, 0,0105 mol) en un matraz de 50 ml, una solución previamente preparada al agregar cuidadosamente bajo agitación trietilamina (1,2 g, 0,0119 mol) a una solución metabólica de 17 ml de clorhidrato de L-alaninamida (1,48 g, 0,0119 mol), se agrega a temperatura ambiente.

5 Esta mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente (ocurre precipitación de la imina correspondiente), y luego se transfiere a una autoclave de 0,18 l y 0,34 g de Pt/C húmedo (50 % de H<sub>2</sub>O) 5 % se agregan a la mezcla.

Se purga el aire del autoclave con nitrógeno y luego se introduce hidrógeno a 5,0 bar.

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

10 Después de tratamiento a temperatura ambiente y eliminación del catalizador mediante filtración, el solvente se destila bajo presión reducida hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 6,5 g. A este residuo se agrega agua (22 ml) y se mantiene a esta temperatura bajo agitación durante por lo menos dos horas.

Los cristales obtenidos se filtran y se lavan con agua. El compuesto del título se obtiene en 83 % de rendimiento (0,00872 mol); m.p. 161 °C (capilarmente).

15 **<sup>1</sup>H-RMN:** (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 a CH<sub>2</sub>NH y CH aromático); 6,95-7,40 (10H, m, H aromático).

20 **<sup>13</sup>C-RMN:** (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>).

#### 25 **c) metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIId)**

30 En un reactor de vidrio de 0,2 l 3,59 g (0,00872 mol) de base de (S)-3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida se disuelven en 40,0 ml de 2-propanol. La solución se calienta bajo agitación a 55-60 °C y se mantiene a esta temperatura durante una hora. A esta solución, se agrega ácido metanosulfónico (0,00881 mol) en 15 min, y la temperatura se reduce a 20 °C en 90 min. Después de una noche el sólido se recolecta mediante filtración, se seca a 50 °C bajo presión reducida y luego se cristaliza a partir de metanol para obtener metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida en 89 % de rendimiento; m.p. 190 °C (capilarmente).

35 **<sup>1</sup>H-RMN:** (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> +).

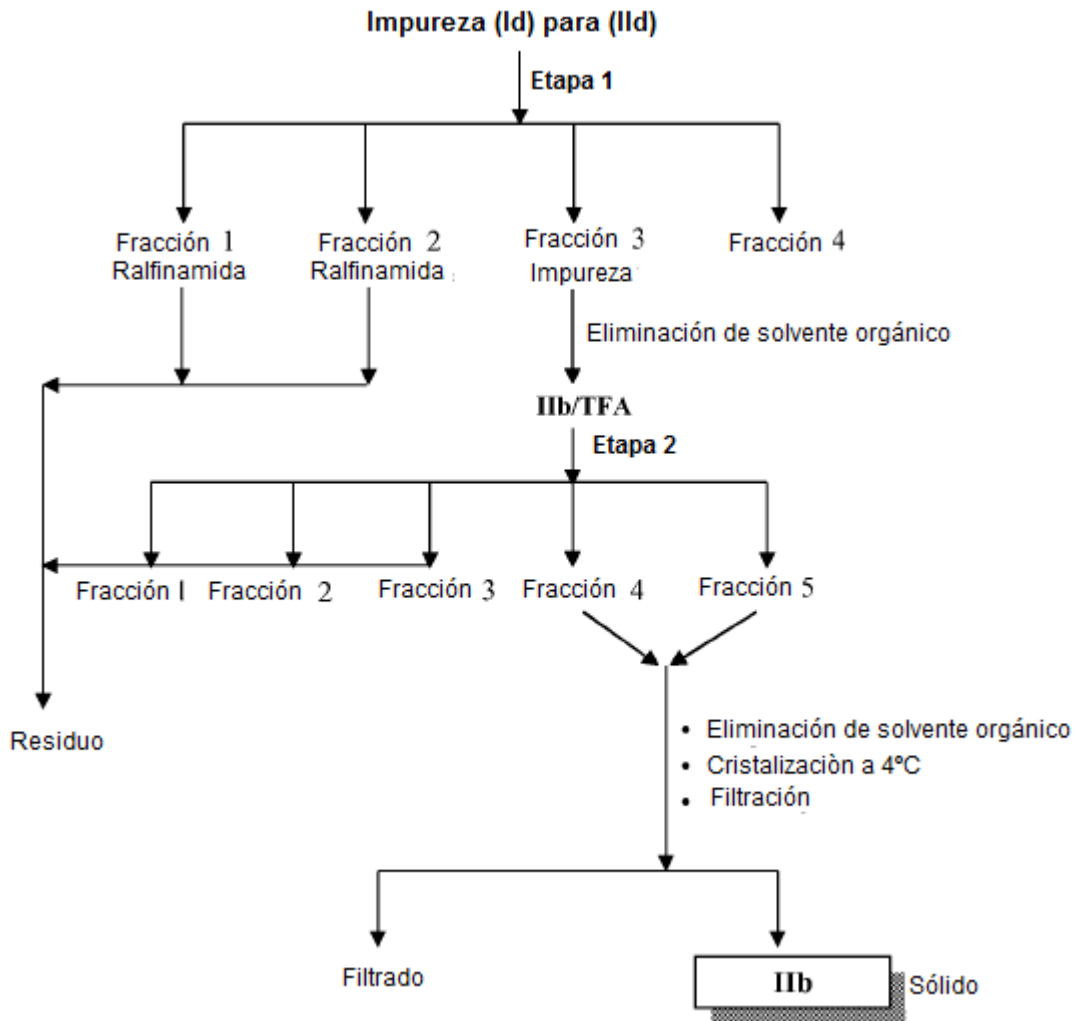
40 **<sup>13</sup>C-RMN:** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 16,5 (CH<sub>3</sub>); 28,8 (CH<sub>2</sub>); 48,6 (NHCH<sub>2</sub>); 54,9 (H<sub>2</sub>NCOCH); 64,3 (OCH<sub>2</sub>); 112,8 (CH aromático); 115,0-117,0 (2 CH aromático); 124,2 (d, J<sub>C-F</sub>= 14,4 Hz, C aromático cuaternario); 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>).

#### **d) Aislamiento de (IIb) mediante HPLC preparativa de metanosulfonato de ralfinamida (Id) que contiene 0,13 % en peso de (IIId)**

45 Una muestra (100 mg) de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb) también se aísla mediante HPLC preparativa de 200 g de metanosulfonato de ralfinamida (Id) preparada de acuerdo con J. Med. Chem., 1998, 41, 579, procedimiento A, que contiene dicha impureza (IIb) como metanosulfonato (IIId), en 0,13 % en peso.

Análisis de HPLC sobre columna quiral (véase Ejemplo 27 C) muestra una relación entre el enantiómero S (RT 7,3) sobre el enantiómero R RT 7,6) mayor de 99,5/0,5.

Se realiza la separación, en dos etapas (**Etapa 1 y Etapa 2**), de acuerdo con el siguiente esquema:



**Etapa 1**

El alcance de la primera etapa es aislar un producto crudo enriquecido en **IIb/TFA (Ácido trifluoroacético)**.

5 Las condiciones de HPLC preparativas se reportan adelante:

**Condiciones de HPLC preparativas:**

Instrumento: Waters Delta Prep 4000 (bomba recíprocante, controlador de gradiente con mezclador de baja presión) Base LC Prep de Módulo de Compresión Radial (Waters)

Jasco 7125 detector de Variable UV, o.p. 0,2 mm

Plotter de impresora Merk D2000

Columna: Delta Pak C18, 15 µm, 40x100 mm (Waters)

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

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

## ES 2 655 706 T3

Caudal:	27,0 ml/min
Gradiente:	40 min, isocrático 100 % A, luego a 100 % B en 1 min
Detección:	UV 227 nm
Inyección:	5 g en 50 ml de Agua (mediante línea D de entrada de bomba)

### Etapa 2

Se necesita esta etapa para eliminar el TFA de **IIb/TFA** y para purificar adicionalmente (**IIb**).

Se cromatografía **IIb/TFA** utilizando las condiciones de HPLC preparativas dadas adelante.

- 5 La fracción 4 y 5 se combinan juntas y se evaporan a 40 °C bajo vacío hasta que se completa la eliminación de acetonitrilo. La solución de agua residual se mantiene en un refrigerador a 4 °C. El insoluble se aísla mediante filtración y se seca bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar (**IIb**) (100 mg; pureza de HPLC 100 %).

### Condiciones de HPLC preparativas:

Instrumento:	Waters Delta Prep 4000 (bomba recíproca, controlador de gradiente con mezclador de baja presión)
	Jasco 7125 detector de Variable UV, o,p, 0,2 mm
	Plotter de impresora Merk D2000
Columna:	Simetría C18, 7 µm, 20 x 250 mm (Waters)
Eluyente A:	70/30, Agua/Acetonitrilo
Eluyente B:	30/70, Agua/Acetonitrilo
Caudal:	15,0 ml/min
Gradiente:	20 min, isocrático 100 % A, luego a 100 % B en 10 min
Detección:	UV 227 nm
Inyección:	50 ml de impureza de solución de " <b>IIa/TFA</b> " (mediante línea D de entrada de bomba)

### 10 Ejemplo 9

**Preparación de metanosulfonato de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (II'd)**

#### a) 3-(2-Fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (VIb)

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Ejemplo 8 a).

### 15 b) (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino] propanamida

El compuesto del título se prepara al hacer reaccionar 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (**VIb**) preparado como en el Ejemplo 9a) con clorhidrato de D-alaninamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8b).

**c) metanosulfonato de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino] propanamida (II'd)**

La (R)-2-[3-(2-Fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida, obtenida en la etapa b) se convierte en el compuesto del título mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8 c).

- 5 Sobre la base de los datos de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, la estructura (II'd) se asigna al metanosulfonato obtenido de esta manera. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y m.p. 190 °C (capilarmente) son completamente consistentes con aquellos del enantiómero S (II'd) (véase Ejemplo 8c).

El análisis de HPLC sobre columna quiral (véase Ejemplo 27 C) muestra una relación entre enantiómero R (RT 7,6) sobre el enantiómero S (RT 7,3) mayor de 99,5/0,5.

**Ejemplo 9A**

- 10 **Preparación de metanosulfonato de (R,S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (II'd, II'd)**

(R,S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino] propanamida se prepara a partir de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (VIb) (5,g), preparado de acuerdo con el Ejemplo 8 a) previo, y clorhidrato de (R,S) alaninamida como por el procedimiento dado en el Ejemplo 8 b).

- 15 El producto se convierte en la sal de ácido metanosulfónico mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 c). La sal se obtiene en 70 % de rendimiento de (VIb)

Los datos espectroscópicos son completamente consistentes con aquellos del enantiómero R (II'd) (véase Ejemplo 9c).

- 20 El análisis de HPLC sobre columna quiral (véase Ej. 27 C) muestra una relación 1:1 entre enantiómero R (RT 7,6) sobre el enantiómero S (RT 7,3)

$[\alpha]^{25}_D$  (c 1 % en metanol) 0 °C

**Ejemplo 10****Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído purificado (IVa)**

- 25 **a)** A una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (2,28 kg, 18,68 mol), carbonato de potasio, (2,84 kg, 20,54 mol), yoduro de potasio (0,33 kg, 1,98 mol) en etanol (21,0 kg), cloruro de 3-fluorobencilo (2,70 kg, 18,68 mol) se agrega bajo agitación, a temperatura ambiente.

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

- 30 La mezcla de reacción luego se deja enfriar a 25 °C, la suspensión se filtra y el sólido se lava con etanol (1,5 kg); las soluciones de etanol se combinan y luego se concentran a presión reducida hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 6,0 kg.

A este residuo, se agregan tolueno (10 kg) y agua (2,5 kg), el solvente mezcla se agita vigorosamente durante 30 min y, después de la separación de la fase acuosa, la capa orgánica se evapora hasta secado bajo presión reducida para proporcionar 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído crudo.

- 35 A este producto disuelto en tolueno (3 kg) se agrega una semilla de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído bajo agitación a 20-25 °C, luego n-hexano (6,0 kg) en 45 min y la mezcla se enfría a 0 °C bajo agitación.

Después de 3 horas el sólido se filtra y se lava con n-hexano (2,0 kg). Después de secado, se obtienen 3,95 kg (92,0 % de rendimiento) del producto deseado, con una pureza cromatográfica de gas de 99,8 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,01 % en peso determinado por G.C. (% de área, véase Ejemplo 24B); m.p. 43,1 °C mediante DSC 5 °C/min.

- 40 Una preparación adicional del compuesto del título se lleva a cabo como sigue:

**b)** en un reactor de 10 l, se cargaron 2-propanol (5,51 kg), carbonato de potasio (793 g, 5,74 mol), yoduro de potasio (305 g, 1,84 mol) y 4-hidroxibenzaldehído (700 g, 5,74 mol). La mezcla se agita a 20-25 °C durante 15 min. se carga

cloruro de 3- fluorobencilo (871 g, 6,03 mol) en el reactor con la ayuda de un embudo de goteo en aproximadamente 20 min.

La mezcla se calienta a reflujo bajo agitación durante 3 horas.

Después de este tiempo, la mezcla se enfría a aproximadamente 50 °C y se muestrea en el control del proceso.

- 5 El solvente se elimina bajo vacío hasta que se alcanza un volumen de aproximadamente 1,8 l.

Se agregan ciclohexano (1,84 kg) y agua (2,5 kg), y luego la mezcla se calienta a 65±3 °C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se detiene la agitación y se permite que se separen las fases durante 20 min; se desecha la fase acuosa.

- 10 Se agrega agua (1,31 kg) a la fase orgánica y la mezcla bifásica se agita durante 30 min a 65±3 °C. Se permite que se separen las fases durante 20 min. Se desecha la fase acuosa y la fase orgánica se concentra bajo vacío a un volumen de aproximadamente 3 l a una temperatura comprendida entre 40 y 55 °C.

La mezcla se enfría a aproximadamente 30 °C, se siembra y se agita a esta temperatura durante 30 min.

La mezcla se enfría a 20±2 °C y se agita a esta temperatura durante por lo menos 3 horas.

El producto se filtra bajo succión y el sólido se lava con ciclohexano (3 x 150 g).

- 15 El sólido húmedo (1,5 kg) se seca a 20-25 °C a una presión por debajo de 100 mbar durante 12 horas para proporcionar 1,17 kg (5,09 mol); 88 % de rendimiento con una pureza cromatográfica de gas de 99,43 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 0,063 % en peso determinado por G.C. (% de área, véase Ejemplo 24B) 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**Vla**). Este producto se purificó adicionalmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.1 para proporcionar un producto en el que el contenido de la impureza (**Vla**) es 0,01 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B).
- 20

### Ejemplo 11

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

- 25 Una mezcla de cloruro de 3-fluorobencilo (10 kg, 69,16 mol), 4-hidroxibenzaldehído (7,8 kg, 63,88 mol), carbonato de potasio (9,46 kg, 68,44 mol) y bromuro de tetradecil trimetilamonio (1,03 kg, 3,72 mol) en tolueno (30,0 kg) se lleva lentamente a temperatura de reflujo bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se somete a reflujo durante 7 horas.

La solución se concentra a presión ambiente y luego 6 kg de tolueno se agregan y se destilan. Este procedimiento se repite una vez de nuevo.

- 30 La mezcla heterogénea luego de enfría a temperatura ambiente y el sólido se elimina mediante filtración. El solvente residual se elimina bajo presión reducida y luego 2,6 kg de tolueno se agregan 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 luego n-hexano (18 kg) se agrega en 45 min a la mezcla agitada mantenida a 20-25 °C

- 35 Después de tratamiento a 3-6 °C y agitación durante una hora adicional a esta temperatura el sólido se recolecta mediante filtración y se seca bajo presión reducida para dar 13,5 kg con 86,3 % de rendimiento, pureza GC 99,8 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(3- fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,01 % en peso (véase Ejemplo 24B).

#### 11.1 Purificación adicional de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) mediante cristalización

Un kilogramo de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído preparado de acuerdo con el Ejemplo 10 b), se disuelve en 2 kg de éter de diisopropilo a reflujo bajo agitación.

- 40 La solución se enfría a 50-55 °C en 10-15 min y se siembra con unos pocos gramos de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído puro.

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

El precipitado finalmente se recolecta mediante filtración, se lava con éter de diisopropilo frío (0,2 kg) y se seca bajo presión reducida para dar 0,90 kg de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído con pureza GC de 99,9 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,01 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B).

### 5 11.2 Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) mediante catálisis de transferencia de fase utilizando bromuro de 3-fluorobencilo

4-(3-Fluorobenciloxi)benzaldehído se prepara en 87,0 % de rendimiento con un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi) benzaldehído de 0,05 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B) al hacer reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (26,52 g) con bromuro de 3-fluorobencilo de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 11 pero utilizando bromuro de 3-fluorobencilo en lugar de cloruro de 3-fluorobencilo.

El 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído obtenido se purifica de acuerdo con el Ejemplo 11,1 para producir el producto del título en 95,0 % de rendimiento con un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,01 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B).

### 15 11.3 Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) mediante catálisis de transferencia de fase utilizando metanosulfonato de 3-fluorobencilo

Se prepara 4-(3-Fluorobenciloxi)benzaldehído en 97,5 % de rendimiento con un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi) benzaldehído (VIa) de 0,45 % en peso, determinado por GC (véase Ejemplo 24B), al hacer reaccionar 4-hidroxibenzaldehído (15,6 g) con metanosulfonato de 3-fluorobencilo en lugar de cloruro de 3-fluorobencilo de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 11. Este producto se purificó adicionalmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11.1 para reducir el contenido de impureza (VIa) a 0,01 % en peso.

### Ejemplo 12

#### Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic) de alto grado de pureza (reacción en una retorta)

##### a) Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia)

25 En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 2 l, equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y bajo un flujo de nitrógeno, se cargan clorhidrato de L-alaninamida (124,6 g, 0,49 mol) y metanol (840 ml) y se agita durante 15 min a 20 °C. Se agrega trietilamina (49,5 g, 0,49 mol) a dicha tasa en la que la temperatura permanece por debajo de 30 °C. La mezcla se agita durante 10 min, en la cual el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído sólido (100 g), preparado en el Esquema 10 b), se agrega en forma de porciones en aproximadamente 30 min.

30 Después de agitación durante 3 horas a 20 °C, la mezcla se enfría a 5 °C y se agrega NaBH<sub>4</sub> sólido (16,4 g, 0,44 mol) en diez porciones con precaución durante un periodo de 1,5 horas. Después del final de la adición, la mezcla se agita durante 30 min a 5 °C. La mezcla se concentra a presión reducida a un volumen de 100-150 ml.

Al residuo, se agregan tolueno (550 ml) y agua (750 ml) y la temperatura se eleva a 75 °C. Después de agitación durante 30 min las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (140 ml). Después de la separación de fase, la fase orgánica se enfría a 68 °C, se siembra y se agita a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfría a 20 °C en aproximadamente 2 horas y se agita a esta temperatura durante 2 horas. El sólido se aísla mediante filtración, se lava con tolueno (2 x 40 ml) y se seca bajo vacío para producir 118 g de sólido blanco; 90 % de rendimiento.

40 La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,95 (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada es 0,008 % en peso (véase Ejemplo 25B).

La pureza enantiomérica de safinamida determinada con una columna HPLC quiral es 100 % (% de área, véase Ejemplo 27A).

45 <sup>1</sup>H-RMN (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, AA'XX' sistema p-disustituido aromático); 6,90÷7,22 (4H, H aromático)

50 <sup>13</sup>C-RMN (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)

**a1)** Como un procedimiento alternativo, la reducción se lleva a cabo al utilizar una solución metanólica de NaBH<sub>4</sub>, en lugar de NaBH<sub>4</sub> sólido.

Una solución metanólica de NaBH<sub>4</sub> se prepara al agregar bajo agitación y bajo nitrógeno a 0 - 5 °C NaBH<sub>4</sub> (16,4 g) a una mezcla de metanol (120 ml) y NaOH 30 % de solución acuosa (5,8mL).

5 En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 2 l, equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y bajo un flujo de nitrógeno, se cargan clorhidrato de L-alaninamida (124,6 g, 0,49 mol) y metanol (720 ml) y se agita durante 15 min a 20 °C. Se agrega trietilamina (49,5 g, 0,49 mol) a una tasa en la que la temperatura permanece por debajo de 30 °C. La mezcla se agita durante 10 min, después de lo cual el 4-(3-fluorobenciloxi) benzaldehído sólido (100 g), preparado en el Ejemplo 10b)), se agrega en forma de porciones en aproximadamente 10  
30 min. Después de agitación durante 3 horas a 20 °C, la mezcla se enfría a 5 °C y la solución previamente preparada de NaBH<sub>4</sub> se agrega cuidadosamente a través de un embudo de goteo durante un periodo de 1,5 horas. Después del final de la adición, la mezcla se agita durante 30 min a 5 °C. La mezcla se concentra a presión reducida a un volumen de 100-150 ml.

15 Al residuo, se agregan tolueno (550 ml) y agua (750 ml) y la temperatura se eleva a 75 °C. Después de agitación durante 30 min se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (140 ml). Después de la separación de fase, la fase orgánica se enfría a 68 °C, se siembra y se agita a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfría a 20 °C en aproximadamente 2 horas y se agita a esta temperatura durante 2 horas. El sólido se aísla mediante filtración, se lava con tolueno (2x40 ml), se seca a 40 °C bajo vacío: 116 g de sólido blanco, 88,5 % de rendimiento.

20 La pureza de HPLC del producto es 100,0 % (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de (S)- 2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada es 0,009 % en peso (véase Ejemplo 25B).

La pureza enantiomérica de safinamida determinada con una columna HPLC quiral es 100 % (% de área, véase Ejemplo 27A).

#### 25 **b) metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic)**

Una mezcla de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (20 g, 66 mmol, preparada en el Ejemplo 12 a) y acetato de etilo (510 g) se calienta, bajo agitación hasta 65 °C y se mantiene bajo estas condiciones hasta que se obtiene una solución clara. Se agrega ácido metanosulfónico (7 g, 72,6 mmol) en 40 min a la solución preenfriada a 55 °C. La mezcla gradualmente se enfría a 20 °C en 3 horas, se mantiene a 20° C durante 2 horas. La mezcla heterogénea se filtra, el sólido se seca a presión reducida a 40 °C a rendimiento 26,1 g del compuesto del título como polvo blanco (99 % de rendimiento).

La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,94 % (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada es 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B).

35 La pureza enantiomérica del metanosulfonato de safinamida determinada con una columna HPLC quiral es 100 % (% de área, véase Ejemplo 27A).

**b1)** (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (20 g, 66 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 12 a1) se convierte a la sal de metanosulfonato (**Ic**) al utilizar el procedimiento dado en el Ejemplo 12 b), produciendo 26,2 g del compuesto del título 99 % de rendimiento.

40 La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,95 % (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada es 0,005 % en peso (véase Ejemplo 25B).

La pureza enantiomérica del metanosulfonato de safinamida determinada con una columna HPLC quiral es 100 % (% de área, véase Ejemplo 27A).

#### 45 **Ejemplo 13**

**Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic) de alto grado de pureza**

El producto del título se prepara en un 87 % de rendimiento al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 12 a1) con la excepción de que el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído se prepara de acuerdo con el Ejemplo 11 y convierte la (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida obtenida de esta manera en el metanosulfonato (**Ic**), que tiene 99,7 (% de área) de pureza, determinada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25A y el contenido de la impureza C,O-dialquilada (**Ila**) es 0,005 % en peso, medida por el procedimiento del Ejemplo 25B.

#### Ejemplo 14

##### Preparación de metanosulfonato de (R,S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ic**, **I'c**) de alto grado de pureza al utilizar base de L-alaninamida (reacción en una retorta)

##### a) (R,S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ia**, **I'a**)

10 En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 1 l, equipado con agitador mecánico, termómetro y bajo un flujo de nitrógeno, se agregan clorhidrato de L-alaninamida (59 g, 0,47 mol) y etanol (690 ml) y la mezcla se agita a 20±3 °C durante 20 min. Se agrega 30 % de solución de metilato de sodio en metanol (83,9 g, 0,47 mol) en aproximadamente 15 min. La mezcla se agita durante 1 hora a 20±3 °C, el sólido (NaCl) se filtra y la solución clara se concentra bajo presión reducida.

15 El residuo se toma con metanol (640 g, aproximadamente 800 ml) y 4-(3-fluorobenciloxi)-benzaldehído (96,5 g, 0,42 mol, preparado en el Ejemplo 10 b), se agrega en porción durante un periodo de 30 min. Después de agitación durante 20 horas a temperatura ambiente, la solución clara se enfría a 5±2 °C y NaBH<sub>4</sub> sólido (15,8 g, 0,42 mol) se agrega cuidadosamente en porción durante un periodo de 1,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después del final de la adición, la mezcla se agita durante 30 min a 5±2 °C. La mezcla se concentra a presión reducida a un volumen de 100-150 ml.

20 Al residuo, se agregan tolueno (550 ml) y agua (750 ml) y la temperatura se eleva a 75±2 °C. Después de agitación durante 30 min se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (140 ml). Después de la separación de fase, la fase orgánica se enfría a 68±2 °C, se siembra y se agita a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfría a 20 °C en aproximadamente 2 horas y se agita a esta temperatura durante 2 horas. El sólido se recolecta mediante filtración bajo succión y se lava con tolueno (2x40 ml). El sólido húmedo se seca a 40 °C bajo vacío durante 12 horas, produciendo 70 g de (R,S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en 65 % de rendimiento con una pureza de HPLC de 99,88 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de (R,S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida 0,008 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 2 5B).

30 El análisis del producto con una columna HPLC quiral, de acuerdo con el Ejemplo 27A, muestra que el compuesto obtenido tiene una relación R:S de 52:48.

Un control adicional del curso de reacción de iminoalquilación muestra que la racemización ocurre durante dicha etapa de iminoalquilación.

##### b) metanosulfonato de (R,S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ic**, **I'c**)

35 El compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 14 a), se convierte en la sal de metanosulfonato de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4 b), en 85,0 % de rendimiento con la pureza de HPLC de 99,8 (véase Ejemplo 25A).

El contenido de impureza de metanosulfonato de (R,S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (**Iic**, **I'ic**), medida mediante HPLC (véase Ejemplo 25B), es menor de 0,005 % en peso.

#### 40 Ejemplo 15

##### Preparación de (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida metanosulfonato (**I'c**) de alto grado de pureza al utilizar clorhidrato de D-alaninamida (reacción en una retorta)

##### a) (R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**I'a**)

45 El compuesto se prepara de acuerdo con el Ejemplo 12 a1) al sustituir clorhidrato de L-alaninamida con clorhidrato de D-alaninamida -para dar (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en 91 % de rendimiento con una pureza de HPLC de 99,8 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de (R)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es 0,005 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).



**b) metanosulfonato de (R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'c)**

El enantiómero R de safinamida preparado de acuerdo con el Ejemplo 15a) se convierte en la sal de metanosulfonato (I'c) al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 12b e 92,0 % de rendimiento, pureza de HPLC de 99,9 % (véase Ejemplo 25A).

- 5 El contenido de impureza metanosulfonato de (R)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (II'c) medida mediante HPLC (véase Ejemplo 25B) es menor de 0,005 % en peso. El compuesto del título tiene m.p. 216,8 °C mediante DSC (5 °C/min).

La pureza enantiomérica, medida con una columna HPLC quirral, está por encima 99,9 (% de área, véase Ejemplo 27B).

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (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, AA'XX' sistema p-disustituido aromático); 6,90÷7,22 (4H, H aromático)

- 15 <sup>13</sup>C-RMN (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 (CONH<sub>2</sub>)

Una preparación adicional del compuesto de este Ejemplo 15 se ha llevado a cabo como sigue:

**a1) (R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'a)**

- 20 En un matraz de fondo redondo se disuelve 12,2 g de clorhidrato de D-alanina mmida en 166,8 ml de metanol y se agrega en secuencia con 9,9 g de trietilamina mientras que se mantiene la temperatura menor de 30 °C y luego con 20 g de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se enfría a 8 ± 2 °C y se agrega 3,3 g de NaBH<sub>4</sub> sólido manteniendo la temperatura alrededor de 8 °C.

La reacción se agita durante por lo menos 1 hora, se concentra a un volumen mínimo y luego se agrega tolueno (110 ml) y agua (152 ml) .

- 25 La mezcla bifásica se agita a 70 °C y la capa orgánica se separa y se lava con agua (30 ml) a 70 °C.

La solución resultante se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se lava con tolueno.

El sólido se seca a 40 °C bajo vacío, produciendo 22,6 g del producto del título como polvo blanco (86,1 % de rendimiento)

[α]<sup>25</sup><sub>D</sub> (c 2 % en metanol): +10,63°

- 30 300 MHz <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,55 - 7,48 (1H,m), 7,37-7,30 (5H,m) 7,26-7,19 (1H,m) 7,02-7,01(3H,m) 5,19 (2H,s), 3,70(1H,d), 3,57-5,53(1H,d), 3,10-3,04 (1H,q), 1,21-1,19 (3H,d).

**b1) metanosulfonato de (R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'c)**

En un matraz de fondo redondo 65 g de 2-propanol y 8,25 g del compuesto preparado de acuerdo con la etapa a1) anterior se agregan y se calientan a 70 °C bajo agitación hasta que se obtiene una solución completa.

- 35 Manteniendo la temperatura a 70 ± 3 °C, 2,6 g de ácido metanosulfónico se agrega en forma de gotas.

Después de agitación durante 30 min a 70 °C, la mezcla se enfría lentamente a 20 °C y luego se agita durante una hora.

El producto se filtra, se lava con isopropanol y se seca bajo vacío a 40 °C, produciendo 10 g del producto del título como polvo blanco (92 % de rendimiento) m.p. 218,4 °C (capilarmente); [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> (c 2 % en metanol): +0,6°

- 40 La pureza de HPLC del producto obtenido es 99,88 % (% de área, véase Ejemplo 25A) y el contenido de metanosulfonato de (R)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,Odialquilatado es 0,006 % en peso (véase Ejemplo 25B); m.p. 218,4 °C (capilarmente).

La pureza enantiomérica de R-metanosulfonato de safinamida determinada con una columna HPLC quiral es 100 % (% de área, véase Ejemplo 27B).

300 MHz <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,97(1H,bs), 7,70(1H,bs), 7,56-7,47(3H,m), 7,38-7,34(2H,m), 7,27-7,21(1H,dt), 7,17-7,15(2H,d), 5,25(2H,s), 4,10(2H,bs), 3,81-3,79(1H,q), 2,39(3H,s), 1,50-1,48(3H,d).

## 5 Ejemplo 16

**Preparación de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic) de alto grado de pureza, con aislamiento del intermedio base de Schiff (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (IIIa)**

### a) (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (IIIa)

10 A una suspensión de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (192,0 g 0,83 mol), preparado como en el Ejemplo 10, y clorhidrato de L-alaninamida (114,2 g, 0,93 mol) en metanol (960 ml), trietilamina (93,12 g, 0,93 mol) se agrega a temperatura ambiente con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. La agitación se mantiene durante dos horas adicionales.

15 La solución luego se siembra con unos pocos miligramos de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida, la temperatura se reduce a 5-10 °C y la agitación se continúa durante 3 horas.

El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con metanol a 2 °C.

Después de secado a presión reducida, se obtienen 190,4 g (76,0 % de rendimiento) del compuesto del título con m.p. 112,0 °C mediante DSC (5 °C/min).

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm, con respecto a TMS a 2,55 ppm; solvente DMSO 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, AA'XX' sistema aromático p-disustituido); 7,10-7,50 (4H, m, H aromático); 8,27 (1H, s, CH=NR).

25 <sup>13</sup>C-RMN (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)

[α]<sup>25</sup><sub>D</sub> (c 1 % en cloroformo): +68,1°

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

30 Una mezcla de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III a) (150 g), preparada como se describe en el Ejemplo 16a), y metanol (900 ml) se enfría bajo agitación a 2-5 °C. Se agrega borohidruro de sodio (19,0 g) en pequeñas porciones en 2 horas a la mezcla fría preparada previamente manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla luego se agita durante 20 min adicionales a 5 °C. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío y se somete a tratamiento final como se describe en el Ejemplo 2 para dar 135 g (89,2 % de rendimiento) de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) con una pureza de HPLC de 98,8 % de área, determinado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25A y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)- 4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilada de 0,005 % en peso determinado por HPLC, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25B.

### c) metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic)

40 La safinamida preparada de acuerdo con el Ejemplo 16 b) se convierte en la sal de metanosulfonato (Ic) al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 12b) en 94,0 % de rendimiento con pureza de HPLC de 99,9 % (véase Ejemplo 25A).

El contenido de la impureza metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc) medida mediante HPLC (véase Ejemplo 25B) es menor de 0,005 % en peso.

45 La pureza enantiomérica, medida con una columna HPLC quiral, está por encima de 99,9 % de área, véase Ejemplo 27A).

**Ejemplo 17**

**Preparación de metanosulfonato de (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'c) de alto grado de pureza, con aislamiento del intermedio base de Schiff (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III' a)**

5 **a) (R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III'a)**

En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 250 ml, equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y bajo un flujo de nitrógeno, se cargan clorhidrato de D-alaninamida (6,1 g) y metanol (80 ml) y se agita durante 15 min a 20 °C. Se agrega trietilamina (5 g) a dicha una tasa en la que la temperatura permanece por debajo de 30 °C. La mezcla se agita durante 10 min, después de lo cual el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído sólido (10 g, Ejemplo 10 b) se agrega en forma de porciones en aproximadamente 30 min. Después de agitación durante 3 horas a 20 °C, la mezcla se enfría a 5 °C. Después de agitación durante 3 horas a esta temperatura, el sólido se filtra y se lava con pequeña cantidad de metanol preenfriado. El sólido húmedo se seca bajo vacío durante 12 horas a 25 °C, produciendo 6,4 g de compuesto del título como sólido blanco, con 46,4 % de rendimiento; m.p 111,9.

$[\alpha]_D^{25} = -67,9^\circ$  (c = 1 en cloroformo);

15 **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300)  $\delta$  (ppm, con respecto a TMS a 2,55 ppm; solvente DMSO 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, AA'XX' sistema aromático p-disustituido); 7,10-7,50 (4H, m, H aromático); 8,27 (1H, s, CH=NR).

20 **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300)  $\delta$  (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)

**b) (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'a)**

25 El compuesto se prepara al utilizar el procedimiento del Ejemplo 16 b), pero utilizando (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilidenoamino]propanamida (III'a), preparada en el Ejemplo 17 a) en lugar de su enantiómero (IIIa).

**c) metanosulfonato de (R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'c)**

(R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida preparada de acuerdo con el Ejemplo 17 b) se convierte en la sal de metanosulfonato (I'c) al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 12b en 92 % de rendimiento.

30 El contenido de impureza metanosulfonato de (R)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (II'c) medida mediante HPLC (véase Ejemplo 25B) es menor de 0,005 % en peso. El compuesto del título tiene m.p. 216,8 °C mediante DSC (5 °C/min).

La pureza enantiomérica, medida con una columna HPLC quirál, está por encima de 99,9 (% de área, véase Ejemplo 27B).

**Ejemplo 17 A**35 **Metanosulfonato de (R,S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic, I'c)**

**a)** Se cargan metanol (80 ml) y clorhidrato de (R,S)-alaninamida (15,14 g, 123 mmol) en un reactor de vidrio de 1000 ml y trietilamina anhidra (17,04 ml, 144 mmol) se agrega en forma de gotas a 25° C. Se agrega 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (23,99 g, 103,5 mmol) preparado en el Ejemplo 10 b) en aproximadamente 10 min y la mezcla se agita durante 10 horas a 25 °C (mezcla A).

40 En un segundo reactor (100 ml), se mezclan metanol (30 ml) y hidróxido de sodio 30 % en agua (1,3 g) bajo agitación y la temperatura se reduce a 0-6 °C. Se agrega polvo de borohidruro de sodio (3,92 g, 103,5 mmol), en porciones, a la solución a 1 °C. La mezcla se agita durante 2 horas a 1-2 °C bajo nitrógeno (mezcla B).

Se agrega la mezcla B, bajo agitación y bajo nitrógeno, en aproximadamente 30 min a la mezcla anterior A, manteniendo la temperatura a 5-10 °C.

45 La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 5-10° C y se concentra bajo vacío a un volumen residual de 20 ml.

Se agregan tolueno (120 ml) y agua (100 ml), bajo agitación y bajo nitrógeno, al residuo y la mezcla se calienta hasta 60-65 °C.

La fase orgánica se separa y se agrega agua (30 ml) y la mezcla se agita a 60-65 °C.

5 La fase orgánica se separa y se enfría gradualmente a aproximadamente 7 °C y se mantiene bajo estas condiciones durante 3 horas.

La mezcla se filtra y el sólido se lava con tolueno (3x10 ml) para proporcionar, después de secado a presión reducida, (R,S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (21,40 g).

**b)** Se cargan 2-propanol (65 g) y (R,S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (8,2 g,) preparada en el Ejemplo 17A a) en un reactor.

10 La mezcla se calienta bajo agitación a 70 °C y se mantiene bajo estas condiciones hasta que se obtiene una solución clara.

Se agrega lentamente ácido metanosulfónico anhidro (2,6g) a la solución previa a 70 °C.

La mezcla heterogénea se enfría a 20 °C y se agita a esta temperatura durante por lo menos 2 horas.

15 La mezcla se centrifuga y el sólido se lava con isopropanol para proporcionar, después de secado bajo vacío, 9,4 g del producto del título 86,4 % de rendimiento que tiene pureza de HPLC de 99,9 (% de área, véase Ejemplo 25A) y menos de 0,005 % en peso de metanosulfonato de (R,S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida C,O-dialquilado (véase Ejemplo 25B).

La (R,S)safinamida obtenida de esta manera se muestra por tener una mezcla de enantiómeros S:R=50,30:49,70 (% de área, véase Ejemplo 27A) mediante una columna HPLC quiral.

## 20 **Ejemplo 18**

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

#### **a) 3-(3-Fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (VIa)**

25 En un matraz de fondo redondo de 4 l conservado bajo atmósfera de nitrógeno, se agregan 4-hidroxibenzaldehído (400 g, 3,28 mol), carbonato de potasio (453 g, 3,28 mol), tolueno (2 l) y cloruro de 3-fluorobencilo (1400 g, 9,68 mol) en secuencia y la mezcla se somete a reflujo bajo agitación durante 5 días. En este punto un análisis 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 Ejemplo 24A).

30 La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego 2 l de agua se agregan bajo agitación. La fase orgánica se separa y el solvente se destila bajo presión reducida (20 mmHg) a 35 °C hasta que no pasa más solvente. Luego se reduce la presión a 3 mmHg y la temperatura externa se eleva hasta 300 °C y se recolecta la fracción que se destila entre 255 °C y 265 °C, (40,6 g).

Un análisis GC muestra una relación área/área de derivado **(VIa)** C,O-dibencilatado sobre el monoalquilado **(IVa)** de 99,6:0,4. (Área, para condiciones GC , véase Ejemplo 24B).

35 **<sup>1</sup>H-RMN** (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 a C=O); 9,88 (s, CHO).

40 **<sup>13</sup>C-RMN** (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 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 superpuesto); 190,8 (CHO).

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

A 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (35,6 g, 0,105 mol) en un matraz de 500 ml, se agrega una solución previamente preparada al agregar cuidadosamente bajo agitación trietilamina (12 g, 0,119 mol) a 170 ml de solución de metanólica de clorhidrato de L-alaninamida (14,8 g, 0,119 mol), a temperatura ambiente.

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

Se purga el aire del autoclave con nitrógeno y luego hidrógeno se introduce a 5,0 bar.

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

10 Después de tratamiento a temperatura ambiente y eliminación del catalizador mediante filtración, el solvente se destila bajo presión reducida hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 65 g. A este residuo se agrega 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 claras. Se separan las dos fases y la orgánica se destila bajo 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 solvente se destila bajo presión reducida con una temperatura externa de 40 °C. Esta operación se repite dos veces y el compuesto del título se obtiene como residuo sólido (42,4 g).

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

20 En un reactor de vidrio de 2 l 42,4 g (0,103 mol) de (S)-3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida, preparada en el Ejemplo 18b, se disuelven en 950 ml de acetato de etilo. La solución se calienta bajo agitación a 50-55 °C y se mantiene a esta temperatura durante una hora. A esta solución, se agregan 14,5 g (0,15 mol) de ácido metanosulfónico en 20 min, y la temperatura se reduce a 20 °C en 90 min. Después de 30 min el sólido se recolecta mediante filtración, se seca a 50 °C bajo presión reducida y luego se cristaliza a partir de metanol (metanol: producto 1:5 en peso) para obtener 25,1 g de (véase Ejemplo 27D) metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida enantioméricamente puro, m.p. 187 °C (capilarmente).

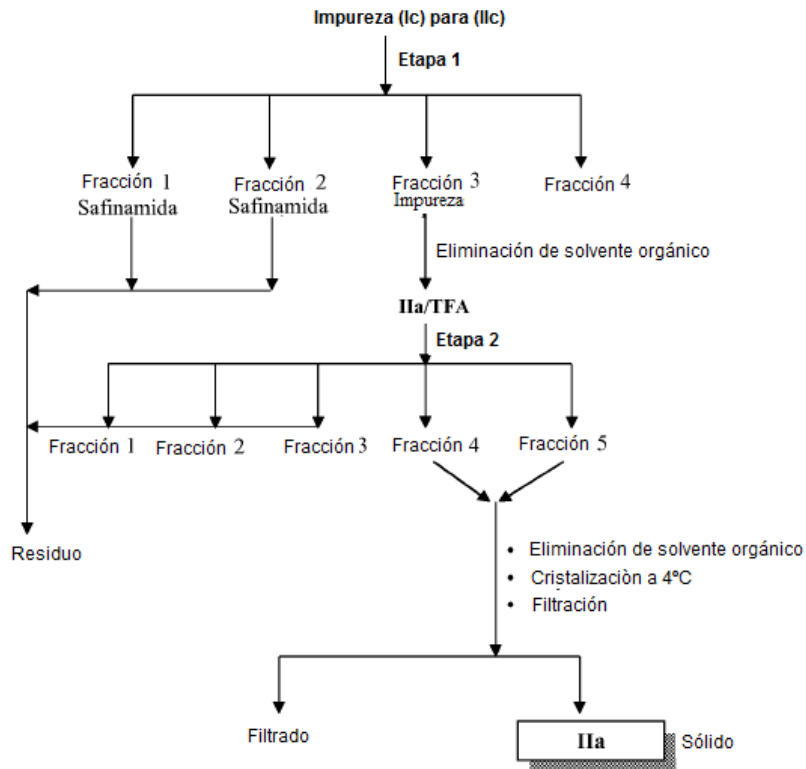
25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) (Bruker AV300) δ (ppm, con respecto a TMS): 1,44 (3H, d, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>); 2,35 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 3,81 (1H, q, J = 7 Hz, H-2), 3,99 (2H, bs, CH<sub>2</sub> bencilico); 4,02 (2H, sistema AB, CH<sub>2</sub>N-); 5,17 (2H, s, CH<sub>2</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, amplio, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

30 <sup>13</sup>C-RMN (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>HC-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 (CONH<sub>2</sub>).

#### 35 d) Aislamiento de (IIa) mediante HPLC preparativa de metanosulfonato de safinamida (Ic) que contiene 0,12 % en peso de (Iic)

Una muestra (90 mg) de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa) también se aísla mediante HPLC preparativa a partir de 200 g de metanosulfonato de safinamida (Ic) preparado de acuerdo con J. Med. Chem., 1998, 41, 579, procedimiento A, que contiene dicha impureza (IIa), como metanosulfonato (Iic), en 0,12 % en peso.

40 Se realiza la separación, en dos etapas (Etapa1 y Etapa2), de acuerdo con el siguiente esquema:



**Etapa 1**

El alcance de la primera etapa es aislar un producto crudo enriquecido en **IIa/TFA (Ácido trifluoroacético)**.

Las condiciones de HPLC preparativas se reportan adelante:

**5 Condiciones de HPLC preparativas:**

Instrumento: Waters Delta Prep 4000 (bomba reciprocante, controlador de gradiente con mezclador de baja presión) Base LC Prep de Módulo de Compresión Radial (Waters)

Jasco 7125 detector de Variable UV, o.p. 0,2 mm

Plotter de impresora Merk D2000

Columna: Delta Pak C18, 15µm, 40x100 mm (Waters)

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

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

Caudal: 27,0 ml/min

Gradiente: 40 min, isocrático 100 % A, luego a 100 % B en 1 min

Detección: UV 227 nm

Inyección: 5 g en 50 ml de Agua (mediante línea D de entrada de bomba)

**Etapla 2**

Se necesita esta etapa para eliminar el TFA de **Ila/TFA** y para purificar adicionalmente (**Ila**).

El **Ila/TFA** se cromatografía utilizando las condiciones de HPLC preparativas dadas adelante.

- 5 La fracción 4 y 5 se combinan juntas y se evaporan a 40 °C bajo vacío hasta que se completa la eliminación de acetonitrilo. La solución de agua residual se mantiene en un refrigerador a 4 °C. El insoluble se aísla mediante filtración y se seca bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar (**Ila**) (90 mg; pureza de HPLC 100 %).

**Condiciones de HPLC preparativas:**

Instrumento:	Waters Delta Prep 4000 (bomba recíprocante, controlador de gradiente con mezclador de baja presión)
	Jasco 7125 detector de Variable UV, o.p. 0,2 mm
	Plotter de impresora Merk D2000
Columna:	Simetría C18, 7 µm, 20x250 mm (Waters)
Eluyente A:	70/30, Agua/Acetonitrilo
Eluyente B:	30/70, Agua/Acetonitrilo
Caudal:	15,0 ml/min
Gradiente:	20 min, isocrático 100 % A, luego a 100 % B en 10 min
Detección:	UV 227 nm
Inyección:	50 ml de impureza de solución " <b>Ila/TFA</b> " (mediante línea D de entrada de bomba)

**Ejemplo 19**

- 10 **Preparación de metanosulfonato de (R)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (II'c)**

La base libre del compuesto anterior se prepara de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 18b pero utilizando clorhidrato de D-alaninamida en lugar de clorhidrato de L-alaninamida.

- 15 La (R)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida se convierte en su sal de metanosulfonato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 c).

De esta manera (**II'c**) se obtiene en 50 % de rendimiento partiendo de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**Vla**).

- 20 Sobre la base de los datos de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, la estructura (**II'c**) se asigna al metanosulfonato obtenido de esta manera. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y m.p. 196 °C (capilarmente) son completamente consistentes con aquellos del enantiómero S (**IIc**) (véase Ejemplo 18c).

**Ejemplo 19 A**

**Preparación de metanosulfonato de (R,S)- 2-[3-(3-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc, II'c)**

- 25 El compuesto del título se prepara en 75 % de rendimiento de 2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído, preparado en el Ejemplo 18 a) y del clorhidrato de alaninamida racémico, al seguir el procedimiento dado en el Ejemplo 18 b).

La (R,S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida obtenida de esta manera se convierte en 88 % de rendimiento en su sal de ácido metanosulfónico mediante el procedimiento dado en el Ejemplo 18 c).

El análisis de HPLC mediante columna quiral (véase Ejemplo 27D) es completamente consistente con la naturaleza racémica del producto.

## 5 Ejemplo 20

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

10 A 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 g; pureza GC 98,8, % de área), se agrega 1 % de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi) benzaldehído y la mezcla se convierte en (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 12 a). El rendimiento es 90 % con un contenido de impureza (IIa) de 0,88 % en peso (véase Ejemplo 25B).

15 La base libre (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) se convierte en el metanosulfonato correspondiente al seguir el mismo procedimiento del Ejemplo 12 b) para proporcionar el metanosulfonato (Ic) en 96 % de rendimiento con un contenido de impureza metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIc) de 0,72 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).

## Ejemplo 21

**Cristalización de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ic) dopada con impureza (IIc)**

20 Las muestras de metanosulfonato de safinamida preparado en el Ejemplo 20 se cristalizan al utilizar cinco diferentes sistemas de solvente al disolver a temperatura de reflujo y enfriamiento a temperatura ambiente.

Los resultados se reportan en la siguiente Tabla 6

**TABLA 6**

Prueba No.	Sistema de solvente y calidad (ml/g)	% p/P de (IIc) en (Ic) después de cristalización (*)	% rendimiento molar
21a	2-PrOH/MeOH 2:1, 45	0,35	42,3
21b	EtOAc/MeOH 4:1, 50	0,20	26,6
21c	EtOH, 10	0,37	71,2
21d	Acetona/H <sub>2</sub> O ~27:1, 40,5	0,10	18,2
21e	Acetonitrilo/H <sub>2</sub> O 60:1, 30,5	1,1	65,0

(\*) el % (p/p) se evalúa de acuerdo con el Ejemplo 25B.

## 25 Ejemplo 22

**Preparación de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ia) metanosulfonato (Ic) de acuerdo con los procedimientos descritos en la técnica anterior.**

### 22.1 Preparación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa)

#### 22.1.a) Procedimiento del Ejemplo 1a del documento US 6,335,354 B2



4-(3-Fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a del documento US 6,335,354 B2.

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

Después de tratamiento final la mezcla de reacción, 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído, se aísla como un aceite amarillo en 95 % de rendimiento.

El producto tiene pureza GC de 97,6 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi) benzaldehído (**Vla**) de 0,14 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 25B)

#### 10 22.1.b) Procedimiento de J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979

4-(3-Fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) se prepara mediante el procedimiento reportado en J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979.

De acuerdo con lo anterior, se agrega cloruro de 3-fluorobencilo (14,5g, 100 mmol) bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-hidroxibenzaldehído (12,2g, 100 mmol) y de NaOH (4,0g, 100 mmol) en etanol (100 ml).

La mezcla se calienta gradualmente en 25 min a reflujo y se agita a temperatura de reflujo durante 6 horas y 20 min. La mezcla de reacción se filtra y luego se concentra a presión reducida para obtener 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (23,43 g) como un residuo sólido amarillo. Se agrega diclorometano (250 ml) al residuo, el insoluble se filtra y la solución resultante se concentra bajo presión reducida para proporcionar 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído como un sólido amarillo, en 80,4 % de rendimiento. El producto tiene pureza GC de 91,6 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(3-fluorobencil)- 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**Vla**) de 0,13 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 25B)

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

##### 25 22.2.a) Procedimiento de J. Med. Chem., 1998, 41, 579, procedimiento A

(S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ia**) se prepara al hacer reaccionar 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 22,1a), y clorhidrato de L-alaninamida (1,37g, 11 mmol) seguido por reducción con NaBH<sub>3</sub>CN(0,50g, 8 mmol). Después de tratamiento final la mezcla de reacción y la purificación mediante cromatografía flash, (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida se aísla como sólido blanco en 68,7 % de rendimiento. El producto tiene pureza de HPLC de 96,2 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)- bencilamino]propanamida (**Ila**) de 0,15 % en peso (véase Ejemplo 25B).

Una mezcla de (S)-2[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida (1,50 g, 4,96 mmol) y acetato de etilo (40,2 ml) se calienta a 50 °C hasta que se obtiene una solución clara. Se agrega ácido metanosulfónico (0,53 g, 5,51 mmol) bajo agitación en 15 min a la solución y la mezcla heterogénea resultante se enfría bajo agitación a 20 °C en 90 min. Después de 30 min a 20 °C el sólido se recolecta mediante filtración, se lava con acetato de etilo (6 ml) y se seca a 50 °C a presión reducida durante 15 hrs para proporcionar metanosulfonato de (S)-2[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida (**Ic**) como un sólido blanco en 96,1 % de rendimiento. El producto tiene pureza de HPLC de 98,6 (% de área, véase Ejemplo 25A) 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 Ejemplo 25B).

##### 22.2.b) Procedimiento de J. Med. Chem., 1998, 41, 579, procedimiento A

(S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ia**) se prepara de acuerdo con el Ejemplo 22.2.a) a partir de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 22.1.b), y clorhidrato de L-alaninamida (1,37 g, 11 mmol) seguido por reducción con NaBH<sub>3</sub>CN(0,50g, 8 mmol).

Se obtiene (S)-2[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ia**), como sólido blanco en 66,5 % de rendimiento. El producto tiene pureza de HPLC de 88,5 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino] propanamida (**Ila**) de 0,064 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B). (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ia**) se convierte en el metanosulfonato (**Ic**) correspondiente en 88,9 % de rendimiento mediante tratamiento con ácido metanosulfónico de acuerdo con el

Ejemplo 22.2.a). El producto tiene una pureza de HPLC de 97,7 (% de área, véase Ejemplo 25A) 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 Ejemplo 25B).

### Ejemplo 23

- 5 **Preparación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) metanosulfonato (Id) y su enantiómero R (I'd) de acuerdo con los procedimientos descritos en la técnica anterior**

#### 23.1 Preparación de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb)

##### 23.1.a) Procedimiento de Ejemplo 1a del documento US 6,335,354 B2

10 4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVb**) se prepara de acuerdo con el Ejemplo 22.1.a) a partir de cloruro de 2-fluorobencilo (14,3 g, 98 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (15,1 g, 123 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51 g, 369 mmol), NaI (500 mg, 3,3 mmol.) etanol, 75 ml.

15 La mezcla se mantiene a reflujo durante 12 hrs. Después de tratamiento final la mezcla de reacción, (2-fluorobenciloxi)benzaldehído se obtiene en 75 % de rendimiento como un aceite amarillo. El producto tiene pureza GC de 94,21 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,39 % en peso determinado por G.C. (véase Ejemplo 24B).

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

4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVb**) se prepara de acuerdo con el Ejemplo 22.1.b) a partir de cloruro de 2-fluorobencilo (18,0 g, 123 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (15,3 g, 125 mmol), NaOH (5,0 g, 12 mmol) y etanol (125 ml).

20 La mezcla se calienta en 25 min a reflujo y se mantiene a temperatura de reflujo bajo agitación durante 12 horas.

Después de tratamiento final la mezcla de reacción de acuerdo con el Ejemplo 22.1.b) 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído se obtiene como un sólido amarillo, en 90,0 % de rendimiento. El producto tiene pureza GC de 90,4 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (**VIb**) de 0,14 % en peso determinado por G.C. (véase Ejemplo 24B).

- 25 **23.2 Preparación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida (Ib) y su sal de metanosulfonato (Id)**

##### 23.2.a) Procedimiento de J. Med. Chem, 1998, 41, 579, procedimiento A

30 (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ib**) se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22.2.a) al utilizar 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmol, preparado como en el Ejemplo 23.1a) en lugar de 4-(3-fluorobenciloxi) benzaldehído.

(S)-2[4-(2-Fluorobenciloxi)benzalamino]propanamida se obtiene en 67,3 % de rendimiento como un sólido blanco. El producto tiene una pureza de HPLC de 86,7 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)- bencilamino]propanamida (**Iib**) de 0,22 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).

35 Una mezcla de (S)-2[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida (1,50 g, 4,96 mmol) y propan-2-ol (10,5 ml) se calienta a 50 °C y se mantiene a esta temperatura hasta que se obtiene una solución clara. Se agrega ácido metanosulfónico, (0,48 g, 5,01 mmol) bajo agitación en 15 min.

40 La mezcla heterogénea luego de enfría bajo agitación a 20 °C en 2 horas. Después de 1 hora a 20 °C el sólido se recolecta mediante filtración, se seca a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (S)-2[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida como sólido blanco en 89,1 % de rendimiento. El producto tiene una pureza de HPLC de 96,9 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Iid**) de 0,14 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).

##### 23.2.b) Procedimiento de J. Med. Chem. 1998, 41, 579, Procedimiento A

(S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ib**) se prepara de acuerdo con el Ejemplo 22.2.b) al utilizar 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (10 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 23.1.b) en lugar de 4-(3-fluorobenciloxi) benzaldehído.

5 Se obtiene (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida como un sólido blanco en 58,8 % de rendimiento. El producto tiene una pureza de HPLC 83,8 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino] propanamida (**Iib**) de 0,15 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).

10 (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**Ib**) se convierte en el metanosulfonato correspondiente (**Iid**) en 89,4 % de rendimiento como un sólido blanco. El producto tiene una pureza de HPLC de 95,2 (% de área, véase Ejemplo 25A) 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 Ejemplo 25B).

### 23.3. Preparación de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida (**I'b**) y su sal de metanosulfonato (**I'd**) de acuerdo con el procedimiento de la solicitud de patente WO 2006/027052

15 **a**) en un reactor de vidrio de 250 ml, metanol seco 109 ml), que contiene 0,01 % de agua, (pH de la mezcla = 7,30) clorhidrato de D-alanimamida (3 g; 24 mmol) (Nova Biochem A36136821) (pH de la mezcla = 3,98), , trietilamina (2,43 g; 24 mmol), 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (5,06 g, 22 mmol) (pH de la mezcla = 8,60), preparado como se describe en el Ejemplo (23,1a) con pureza GC 94,21 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi) benzaldehído de 0,39 % en peso determinado por G.C; véase Ejemplo 24B, y 3A°  
20 tamices moleculares (2,19 g) se cargan bajo agitación y bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta hasta 40 °C y se agita a esta temperatura durante 4 h. La temperatura de reacción luego se reduce a 10 °C (pH de la mezcla 8,24) y borohidruro de sodio (0,42 g, 11 mmol) se agrega en forma de porciones en 15 min. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente mientras se realiza agitación durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se evapora hasta secado bajo vacío. El residuo se toma con agua (80 ml) y tolueno (70 ml) a 60 °C, la fase orgánica se separa y se agrega agua (80 ml).  
25 La mezcla de dos fases se calienta hasta 60 °C bajo agitación. La fase orgánica se separa y se agrega agua (80 ml). La mezcla de dos fases se calienta hasta 60 °C bajo agitación. La fase orgánica se seca a 60 °C sobre sulfato de sodio anhidro. Las fases acuosas se combinan juntas (solución A, aproximadamente 240 ml). La mezcla toluénica se filtra, y la solución gradualmente se enfría a 10 °C. La mezcla se mantiene bajo agitación y bajo nitrógeno a 10 °C durante 3 horas. La mezcla se filtra y el sólido se lava con tolueno frío (10 °C) (10 ml), se seca bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar 2,13 g (7,1 mmol; 32 % de rendimiento) de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida (**I'b**) como cristales blancos.  
30

El producto tiene 98,00 (% de área, véase Ejemplo 25A) pureza de HPLC y un contenido de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2- fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (**Ii'b**) de 0,15 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).

35 La relación enantiomérica R:S = 99,6: 0,4 como se determina con una columna HPLC quiral (% de área, véase Ejemplo 26B).

El licor madre toluenico y el lavado toluenico se combinan juntas y la solución se concentra, bajo vacío, en un evaporador rotativo para proporcionar un residuo amarillo (1,97 g).

40 El residuo se disuelve en metanol (30 ml) y se determinan cuantitativamente las especies conocidas presentes en solución contra estándar externo mediante HPLC (véase Ejemplo 25A):

(R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**I'b**) (0,81 g; 2,7 mmol); 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (0,16 g; 0,7 mmol);

alcohol de 4-(2-fluorobenciloxi)bencilo (0,53 g; 2,2 mmol)

y otras impurezas no cuantificadas.

45 (**I'b**) la pureza de HPLC es 28,65 % (% de área, véase Ejemplo 25A)

La solución acuosa A se evapora en un evaporador rotatorio, bajo vacío, hasta el residuo. El residuo se suspende en metanol (30 ml), se filtra, el solvente se evapora bajo vacío hasta residuo (4,5 g). El residuo se disuelve en metanol (30 ml) y se determinan cuantitativamente las especies conocidas en solución versus el estándar externo mediante HPLC (véase Ejemplo 25A): (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (**I'b**) (0,69 g; 2,3 mmol);

50 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (0,07 g; 0,3 mmol);

4-(2-fluorobenciloxi)bencilalcohol (0,06 g; 0,2 mmol)

y otras impurezas no cuantificadas.

5 **(I'b)** La pureza de HPLC es 53,87 % (% de área, véase Ejemplo 25A). Como se indica anteriormente, la cantidad total de **(I'b)** producido es 3,63 g; 12,1 mmol; 55 % de rendimiento. El equilibrio de masa cuenta para aproximadamente 90 % del 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído cargado.

10 **b)** A una solución de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (1,28 g; 4 mmol) (pureza 98,00 %, obtenida de acuerdo con la etapa a), contenido de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida **(II'b)** de 0,15 % en peso, en acetato de etilo (21 ml), se agrega una solución de ácido metanosulfónico (0,27 ml) en acetato de etilo (5 ml) en forma de gotas bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora se aíslan los cristales blancos mediante filtración, se lavan con acetato de etilo (3 ml) y se secan bajo vacío para dar 1,40 g (86 % de rendimiento) del compuesto del título.

El producto tiene una pureza de HPLC de 99,25 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de metanosulfonato de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida **(II'd)** de 0,07 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).

15 Se ha repetido la preparación descrita anteriormente sobre una escala más grande como sigue:

20 **a1)** en un reactor de vidrio de 50 l, metanol seco 21,43 l, que contiene 0,01 % de agua, clorhidrato de D-alaninamida (589,9 g; 4,72 mol), trietilamina (477,8 g; 4,72 mol) 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (1000 g, 4,33 mol) preparado como se describe en el Ejemplo 23.1a) con pureza GC 93,20 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído de 0,43 % en peso determinado por GC (véase Ejemplo 24B), y tamices moleculares 3A° (430,62 g) se cargan bajo agitación y bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta hasta 40 °C y se agita a esta temperatura durante 4 horas. La temperatura de reacción luego se reduce a 10 °C y se agrega borohidruro de sodio (82,58 g, 2,16 mol) en forma de porciones en 30 min. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente mientras agitación durante 6 horas adicionales a 20±2 °C. La mezcla de reacción se filtra y se evapora hasta secado bajo vacío. El residuo se toma con agua (16 l) y tolueno (14 l) a 60 °C, la fase orgánica se separa y se agrega agua (16 l). La mezcla de dos fases se calienta hasta 60 °C ± 2 bajo agitación. La fase orgánica se separa y se agrega agua (16 l). La mezcla de dos fases se calienta hasta 60 °C ± 2 bajo agitación. La fase orgánica se seca por destilación azeotrópica a aproximadamente 60 °C bajo vacío. Las fases acuosas se combinan juntas (solución A, aproximadamente 50 l). La solución toluénica se enfría gradualmente a 10 °C. La mezcla se mantiene bajo agitación y bajo nitrógeno a 10 °C ± 2 durante 4 horas. La mezcla se filtra y la torta se lava con tolueno frío (10 °C) (2 l), se seca bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar 393,3 g (1,31 mol; 30,3 % de rendimiento) de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi) bencilamino] propanamida **(I'b)** como sólido blanco.

35 El producto tiene 97,70 de (% de área, véase Ejemplo 25A) pureza de HPLC y un contenido de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida **(II'b)** de 0,16 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B). Relación enantiomérica R:S = 99,5: 0,5 (% de área, véase Ejemplo 26B) como se determina con una columna HPLC quiral.

40 **b1)** A una solución de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida 393,3 g (1,31 mol) obtenida de acuerdo con la etapa a1) que tiene pureza GC 97,70 (% de área, véase Ejemplo 24A) y un contenido de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida **(II'b)** de 0,16 % en peso determinadas por CG (véase Ejemplo 24B), en acetato de etilo (6,5 l), una solución de ácido metanosulfónico (83 ml) en acetato de etilo (1,5 l) se agrega bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora los cristales blancos se aíslan mediante filtración, se lavan con acetato de etilo (3 ml) y se secan bajo vacío para dar 420,1g (84 % de rendimiento) del compuesto del título.

45 El producto tiene una pureza de HPLC de 99,15 (% de área, véase Ejemplo 25A) y un contenido de metanosulfonato de (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida **(II'd)** de 0,08 % en peso determinado por HPLC (véase Ejemplo 25B).

Los datos anteriores muestran que, incluso teniendo en cuenta la cantidad de compuesto **(I'b)** que no se recupera como el producto final del procedimiento descrito en el documento WO 2006/027052 (véase etapa a) anterior), los rendimientos no son satisfactorios para una producción a escala industrial del compuesto **(I'b)**.

#### Ejemplo 24A

50 **Determinación GC de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa) y pureza de 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb).**

## ES 2 655 706 T3

### Preparación de prueba

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

### Condiciones cromatográficas

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo al utilizar:

- 5 - una columna capilar de sílice fusionada 60 m de largo y 0,32 mm de diámetro interno. RTX 35 (35 % de Difenil- 65 % de dimetil polisiloxano) Grosor de película= 0,25 µm;
- helio como gas portador a una presión de 150 kPa;
- un flujo dividido de 25 ml/min;
- temperatura de inyector 290 °C;
- 10 - temp. de detector (FID) 290 °C; con el siguiente programa de temperatura:

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

### Procedimiento

Se inyecta 1 µl de la preparación de prueba. Se registra el cromatograma y se calcula la pureza del producto mediante cálculo de porcentaje de área.

### 15 Identificación de impurezas

4-(3-Fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**):

Tiempos de retención:

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

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

### 20 El tiempo de retención relativo de 4-(2-Fluorobenciloxi)benzaldehído es aproximadamente 0,98.

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

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

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

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

### 25 Tiempos de retención:

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

El tiempo de retención relativo de 4-Hidroxibenzaldehído es aproximadamente 0,53.

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

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

El tiempo de retención relativo 4-Benciloxibenzaldehído es aproximadamente 1,04.

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

#### Ejemplo 24B

**Determinación GC del contenido de 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (VIb) en 4-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVb) y de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (VIa) en 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (IVa)**

- 10 La sustancia relacionada conocida tomada en consideración durante 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído es el 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído y durante 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído es el 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído. La determinación se lleva a cabo de acuerdo con las siguientes condiciones:

Solución estándar interna

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

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

Se pesa con exactitud aproximadamente 20 mg del estándar de referencia 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído y 20 mg del estándar de referencia 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído en un matraz volumétrico de 20 ml, se disuelve y diluye a volumen con diluyente; se transfiere 500 µl de esta solución en un matraz volumétrico de 5 ml, se agregan 500 µl de solución IS y se diluyen a volumen con diluyente para obtener una solución que contiene 3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído a aproximadamente 100 µg/ml (que corresponde a aproximadamente 0,10 %).

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

- 25 Se pesa con exactitud aproximadamente 20 mg de estándar de referencia de 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 20 mg de estándar de referencia 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído en un matraz volumétrico de 20 ml, se disuelve y diluye a volumen con diluyente; se transfiere 500 µl de esta solución en un matraz volumétrico de 5 ml, se agregan 500 µl de solución IS y se diluyen a volumen con diluyente para obtener una solución que contiene 3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído y 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído a aproximadamente 100 µg/ml (que corresponde a aproximadamente 0,10 %).

- 30 Solución de prueba:

Se pesa con exactitud aproximadamente 500 mg de producto de prueba en un matraz volumétrico de 5 ml, se agregan 500 µl de solución IS, se disuelve y diluye a volumen con diluyente para obtener una solución que tiene concentración conocida de aproximadamente 100 mg/ml.

- 35 Condiciones cromatográficas:

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo al utilizar:

- Columna: una columna capilar de sílice fusionada RTX 35 (35 % de Difenil-65 % Dimetil polisiloxano) 60 m de largo, 0,32 mm I.D., grosor de película 0,25 µm ;

- Potador (helio) a presión de 150 kPa;

- 40 - Flujo de división 25 ml/min;

- Temperatura de inyector 290 °C;

## ES 2 655 706 T3

- Tem. de detector (FID) 290 °C;

- Programa de temperatura: 0-5 min isotérmico a 150 °C, 5-11 min lineal de 150 °C a 240 °C a una tasa de 15 °C/min, 11-19 min isotérmico a 240 °C, 19-21 min lineal de 240 °C a 290 °C a una tasa de 30 °C/min, 21-40 min isotérmico a 290 °C;

5 - diluyente: cloruro de metileno

- volumen de inyección 1 µl.

Procedimiento:

Se inyecta blanco (diluyente), solución de referencia, solución de prueba y se registran los cromatogramas.

En el cromatograma se verifica que:

10 El tiempo de retención de 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

El tiempo de retención de 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

El tiempo de retención relativo 3,4,5-Trimetoxibenzaldehído (IS) es aproximadamente 0,7

15 Se calcula el porcentaje de contenido 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 mediante cálculo estándar interno.

20 El valor de 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) para ambas impurezas consideradas es 0,0025 % en peso.

### Ejemplo 25A

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

25 El siguiente procedimiento cromatográfico es adecuado para la forma de base libre (Ia) y (Ib) y la sal de metanosulfonato (Ic) y (Id) de los productos.

Diluyente

Fase móvil.

Solución de prueba

30 Se pesa con exactitud aproximadamente 25 mg del producto en un matraz volumétrico de 25 ml, se disuelven en y se diluyen a volumen con diluyente para obtener una solución que tiene concentración conocida de aproximadamente 1,0 mg/ml.

Condición cromatográfica

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo al utilizar:

- Columna: Waters Simetría C8, 150x4,6 mm, tamaño 5 µm;

35 - detección: UV 220 nm;

- temperatura de columna: 30 °C

- fase móvil: 40 % de solvente A + 10 % de solvente B + 50 % de solvente C, que contiene 1,0 g/l de octansulfonato de sodio;

solvente A: Solución reguladora = KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M;

solvente B: Acetonitrilo;

5 solvente C: Metanol;

- elución isocrática, tiempo de serie: 60 min;

- Caudal: 1,0 ml/min;

- volumen de inyección: 10 µl.

Procedimiento

10 Se inyecta la solución de prueba, se registra el cromatograma y se calcula la pureza del producto mediante cálculo de porcentaje de área.

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

Tiempo de retención:

El tiempo de retención de (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,5 min.

15 El tiempo de retención relativo del ácido (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propionico es aproximadamente 0,73.

El tiempo de retención relativo de (S)-2-[3-(3-Fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida es aproximadamente 4,08.

(S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (ralfinamida) e identificación de impurezas relacionadas

20 Tiempo de retención:

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

El tiempo de retención relativo de ácido (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propionico es aproximadamente 0,73.

25 El tiempo de retención relativo de (S)-2-[3-(2-Fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida es aproximadamente 4,08.

El mismo procedimiento y valores de referencia se utilizan para determinar la pureza de los enantiómeros R (**I'a**), (**I'b**), (**I'c**), (**I'd**) y las respectivas mezclas racémicas.

### Ejemplo 25B

30 **Determinación de HPLC de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi) bencilamino]propanamida (base libre Ib, y metanosulfonato IId) 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 Ila, y metanosulfonato IIc) en (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida (base libre Ia, y metanosulfonato Ic)**

35 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 de acuerdo con las siguientes condiciones:



Solución 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 Se pesa con exactitud aproximadamente 30 mg de estándar de referencia de metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de estándar de referencia (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, se disuelve y diluye a volumen con diluyente; se diluye 1,0 ml de esta solución a 20 ml con diluyente (1ª dilución); se diluye 1,0 ml de la última solución a 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una solución que contiene 2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (aproximadamente 0,12 %) a aproximadamente 1,20 µg/ml y (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida metanosulfonato a aproximadamente 1,00 µg/ml (aproximadamente 0,10 %).

Solución 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:

15 Se pesa con exactitud aproximadamente 30 mg de metanosulfonato de referencia estándar de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de referencia estándar de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, se disuelve y diluye a volumen con diluyente; se diluye 1,0 ml de esta solución a 20 ml con diluyente (1ª dilución); se diluye 1,0 ml de la última solución a 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una solución 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 %).

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

25 Se pesa con exactitud aproximadamente 24 mg de estándar de referencia (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de estándar de referencia de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, se disuelve y diluye a volumen con diluyente; se diluye 1,0 ml de esta solución a 20 ml con diluyente (1ª dilución); se diluye 1,0 ml de la última solución a 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una solución que contiene 2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (aproximadamente 0,12 %) a aproximadamente 1,20 µg/ml y (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida metanosulfonato a aproximadamente 1,00 µg/ml (aproximadamente 0,10 %).

Solución 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:

35 Se pesa con exactitud aproximadamente 24 mg de estándar de referencia de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 20 mg de estándar de referencia de metanosulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en un matraz volumétrico de 50 ml, se disuelve y diluye a volumen con diluyente; se diluye 1,0 ml de esta solución a 20 ml con diluyente (1ª dilución); se diluye 1,0 ml de la última solución a 20 ml con diluyente (2ª dilución) para obtener una solución 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 %).

Solución de prueba:

45 Se pesa con exactitud aproximadamente 25 mg de producto de prueba en un matraz volumétrico de 25 ml, se disuelve y diluye a volumen con diluyente para obtener una solución que tiene concentración conocida de aproximadamente 1,0 mg/ml.

Condiciones cromatográficas:

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo al utilizar:

- Columna: Waters Si mmety C8 150 x 4,6 mm, tamaño 5 µm, o equivalente

50 - temperatura de columna: 30 °C

## ES 2 655 706 T3

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

solvente A: solución reguladora  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,05M;

solvente B: acetonitrilo;

5 solvente C: metanol;

- elución isocrática;

- tiempo de serie: 60 min;

- Caudal: 1,0 ml/min;

- detección: UV 220 nm;

10 - volumen de inyección: 100  $\mu\text{l}$ ;

- diluyente: fase móvil

Procedimiento:

Se inyecta blanco (diluyente), solución de referencia, solución de prueba y se registran los cromatogramas.

En el cromatograma de referencia se verifica los siguientes parámetros de adecuabilidad del sistema:

15 El tiempo de retención de (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 5,2 min;

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

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

20 o

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

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

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

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

Calcular el porcentaje del contenido

30 Muestras de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) en la (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida examinada (base libre y metanosulfonato) y de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) en las muestras de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (base libre y metanosulfonato) mediante cálculo estándar externo.

35 El valor de 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 la correspondiente (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es 0,004 % en peso. El valor de límite de cuantificación (LOQ) para metanosulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino] propanamida y para metanosulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en el correspondiente 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.

El mismo procedimiento y valores de referencia se utilizan para la determinación de las Impurezas C,O-dibencilatadas (II'a), (II'b), (II'c), (II'd) y las respectivas mezclas racémicas, en los enantiómeros R (I'a), (I'b), (I'c), (I'd) y las respectivas mezclas racémicas.

#### Ejemplo 26A

#### 5 Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Ib) y su metanosulfonato (Id)

La pureza enantiomérica de la muestra se evalúa mediante HPLC. La determinación se lleva a cabo de acuerdo con los siguiente:

Solución estándar 1:

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

Solución estándar 2:

Se disuelve aproximadamente 8,0 mg de estándar de referencia de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 0,2 ml de solución estándar 1 en 50 ml de fase móvil.

- 15 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.

Soluciones de prueba 1 y 2:

En duplicado, se disuelve aproximadamente 8,0 mg del producto de prueba e 50 ml de fase móvil.

- 20 Condiciones cromatográficas:

- Columna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, I.D. 5 µm;

- temperatura de columna: 45 °C;

- 25 - fase móvil: CuSO<sub>4</sub> 0,25 mM (se pesa con exactitud aproximadamente 40 mg de CuSO<sub>4</sub> en 1000 ml de agua)/MeOH 60/40;

- elución isocrática;

- Caudal: 1,0 ml/min;

- detección: UV 230 nm;

- volumen de inyección: 10 µl;

- 30 - tiempo de serie: 15 min.

Procedimiento:

Se analiza el blanco (fase móvil) una vez, solución estándar 2 dos veces, soluciones de prueba 1 y 2 una vez y se verifica que:

- 35 - para las inyecciones estándar, el porcentaje de determinación del estándar de referencia (RSD %) para el de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi) bencilamino]propanamida es menor de 2,0 %;

- tanto para las soluciones estándar como de muestra, para cada inyección se incluye el porcentaje de área de pico principal entre el valor promedio de ± 0,1 %.

Se calcula el contenido de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (porcentaje de área) como la media de las dos determinaciones.

Tiempos de retención:

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

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

Este procedimiento también se emplea para determinar la relación de isómero S de los compuestos (R,S) racémicos correspondientes (**lb**, **l'b**) y (**ld**, **l'd**).

### Ejemplo 26B

#### 10 **Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (l'b) y su metanosulfonato (l'd)**

La pureza enantiomérica de la muestra se evalúa mediante HPLC. La determinación se lleva a cabo de acuerdo con los siguiente:

Solución estándar 1:

15 Se disuelve aproximadamente 5,3 mg de estándar de referencia de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en 25 ml de fase móvil.

Solución estándar 2:

Se disuelve aproximadamente 8,0 mg de estándar de referencia de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida y 0,2 ml de solución estándar 1 e 50 ml de fase móvil.

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

Soluciones de prueba 1 y 2:

En duplicado, se disuelve aproximadamente 8,0 mg del producto de prueba e 50 ml de fase móvil.

Condiciones cromatográficas:

25 - Columna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, I.D. 5 µm;

- temperatura de columna: 45 °C;

- fase móvil: CuSO<sub>4</sub> 0,25 mM (se pesa con exactitud aproximadamente 40 mg de CuSO<sub>4</sub> en 1000 ml de agua)/MeOH 60/40;

- elución isocrática;

30 - Caudal: 1,0 ml/min;

- detección: UV 230 nm;

- volumen de inyección: 10 µl;

- tiempo de serie: 15 min.

Procedimiento:

35 Se analiza el blanco (fase móvil) una vez, solución estándar 2 dos veces, soluciones de prueba 1 y 2 una vez y se verifica que:

- para las inyección estándar, el % de RSD para el porcentaje de área de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida área sea menor de 2,0 %;

- tanto para las soluciones estándar como de muestra, para cada inyección se incluye el área de porcentaje máximo principal entre el valor promedio  $\pm$  0,1 %.

- 5 Se calcula el contenido de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (porcentaje de área) como la media de las dos determinaciones.

Tiempos de retención:

El tiempo de retención de (R)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 9,69 min.

El tiempo de retención relativo de (S)-2-[4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 0,58.

- 10 Este procedimiento también se emplea para determinar la relación de isómero R de los compuestos (R,S) racémicos correspondientes (**lb**, **l'b**) y (**ld**, **l'd**)

#### Ejemplo 27A

**Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (la) su metanosulfonato (lc)**

- 15 La pureza enantiomérica de la muestra se evalúa mediante HPLC. La determinación tiene lugar de acuerdo con las siguientes condiciones:

Solución de prueba:

Se disuelve aproximadamente 10 mg de la muestra de prueba en 10 ml de fase móvil.

Condiciones cromatográficas:

- 20 - Columna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, I.D. 10  $\mu$ m;

- temperatura de columna: 50 °C;

- fase móvil: CuSO<sub>4</sub> 0,25 mM

- elución isocrática;

- caudal: 1,0 ml/min;

- 25 - detección: UV 200 nm;

- volumen de inyección: 10  $\mu$ l;

- tiempo de serie: 30 min.

Procedimiento:

Se inyecta la solución de prueba y se calcula la respuesta máxima de los enantiómeros como porcentaje de área.

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

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

Este procedimiento también se emplea para determinar la relación del isómero S de los compuestos (R,S) racémicos correspondientes (**la**, **l'a**) y (**lc**, **l'c**)

#### Ejemplo 27B

**Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC de (R)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (I'a) y su metanosulfonato (I'c)**

La pureza enantiomérica de la muestra se evalúa mediante HPLC. La determinación tiene lugar de acuerdo con las siguientes condiciones:

5 Solución de prueba:

Se disuelve aproximadamente 10 mg de muestra de prueba en 10 ml de fase móvil.

Condiciones cromatográficas:

- Columna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, I.D. 10 µm;

- temperatura de columna: 50 °C;

10 - 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;

15 - tiempo de serie: 30 min.

Procedimiento:

Se inyecta la solución de prueba y se calcula la respuesta máxima de los enantiómeros como porcentaje de área.

El tiempo de retención de (R)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 17,48 min.

El tiempo de retención relativo de (S)-2-[4-(3-Fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida es aproximadamente 0,56.

20 Este procedimiento también se emplea para determinar la relación de isómero R de los compuestos (R,S) racémicos correspondientes (Ia, I'a) y (Ic, I'c)

**Ejemplo 27C**

**Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC de (S) y (R) -2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi) bencilamino] propanamida (base libre IIb, y metanosulfonato IIc)**

25 **Solución de prueba**

En un matraz volumétrico de 20 ml se pesan con exactitud aproximadamente 20,0 mg de la sustancia que se va a examinar, se disuelve y diluye a volumen con la fase móvil.

**Condiciones cromatográficas**

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo utilizando:

30 Columna:

CHIRALPAK AD-H 25 cm x 4,6 mm

Fase móvil:

80 % de solvente A: n-hexano

20 % de solvente B: n-etanol

0,3 % de Dietilamina (DEA)

Caudal:

0,8 ml/min

5 Detección: UV a 240 nm

Volumen de inyección:

10 µl

Tiempo de serie:

20 min

## 10 Procedimiento

Se inyecta la solución de muestra y se registran los cromatogramas.

Se calcula el porcentaje de enantiómeros como el % de área

Enantiómero S: RT = 7,298

Enantiómero R: RT = 7,617

15 Relación RT = 1,04

Este procedimiento también se emplea para determinar la relación del isómero S/R de los compuestos racémicos correspondientes (**IIb**, **II'b**) y (**IIc**, **II'd**).

### Ejemplo 27D

20 **Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC de (S) y (R) -2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi) bencilamino] propanamida (base libre IIa, y metanosulfonato IIc)**

#### Solución de prueba

En un matraz volumétrico de 20 ml se pesan con exactitud aproximadamente 20,0 mg de la sustancia que se va a examinar, se disuelve y diluye a volumen con la fase móvil.

#### Condiciones cromatográficas

25 El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo utilizando:

Columna:

CHIRALPAK AD-H 25 cm x 4,6 mm

Fase móvil:

80 % de solvente A: n-hexano

30 20 % de solvente B: n-etanol

0,3 % de Dietilamina (DEA)

Caudal:

0,8 ml/min

Detección:

UV a 240 nm

Volumen de inyección:

5 10 µl

Tiempo de serie:

20 min

### Procedimiento

Se inyecta la solución de muestra y se registran los cromatogramas.

10 Se calcula el porcentaje de enantiómeros como el % de área

Enantiómero S: RT = 8,211

Enantiómero R: RT = 8,714

Relación RT = 1,061

15 Este procedimiento también se emplea para determinar la relación de isómero R/S de los compuestos racémicos correspondientes (**IIa**, **II'a**) y (**IIc**, **II'c**)

### Ejemplo 28

#### Ensayo de citocromo P450

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

Los compuestos se probaron en una placa de 96 pozos que contenía regulador de incubación/de regeneración NADPH. Se agregaron isoenzimas recombinantes humanas específicas y sustratos y se incubaron a 37 °C durante 15 min para CYP1A2/CEC, 40 min para CYP2E1/MFC, 45 min para CYP2C9/MFC y 30 min para los demás CYP450.

25 Los sustratos específicos fueron los siguientes: 3-ciano-7-etoxicumarina (CYP2C19 y CYP 1A2), 7-metoxi-4-trifluorometilcumarina (CYP2C9),

3[2(N,N-dietil-N-inetilaminino)etil]-7-metoxi-4-inetilcumarina (CYP2D6)

bencilfenilcumarina (CYP3A4)

30 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 inhibía en un 50 % la actividad de la enzima). Los resultados se reportan en las Tablas 1 y 2.

### Ejemplo 29

#### Ensayo de citotoxicidad en la estirpe celular de neuroblastoma humano SH-SY-5Y

35 En el tiempo cero, las células se sembraron a  $1,10^4/cm^2$  en placas de 96 pozos en medio de crecimiento DMEM + FBS inactivado por calor al 10 % + 1m Glutamina 2 mM + 100 U/ml – 100 µg/ml de penicilina/estreptomicina.



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

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

Cuatro horas después, se evaluó la citotoxicidad al medir la fluorescencia a 530 nm de excitación y 595 nm de emisión utilizando el lector de placas Tecan Spectrafluor.

Antes y al final del tratamiento, los cultivos fueron monitoreados microscópicamente por un microscopio de luz invertida Olympus IX70 emparejado a un Image Analyzer (Image Pro Plus, 5.1) para evaluar la morfología celular.

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

### Ejemplo 30

#### Corriente de HERG en estirpes celulares CHO transfectadas

La inhibición de la corriente de HERG se ensayó en células CHO que expresan de forma estable el canal HERG recombinante.

15 Para evaluar el efecto de los compuestos de prueba sobre las corrientes de HERG, las células se sujetaron a -80 mV, se despolarizaron a 0 mV durante 5 segundos permitiendo la activación de la corriente de HERG y se repolarizaron a -50 mV durante 5 segundos, permitiendo que la corriente de cola de HERG se desactivara. Este procedimiento se repitió a una frecuencia de 0,06 Hz. La amplitud de corriente tras la repolarización (corriente de cola de HERG) se midió antes y después de la exposición al compuesto de prueba. La inhibición de corriente se  
20 calculó como la diferencia entre la amplitud de corriente de cola de HERG medida al final del período de perfusión de baño externo y la corriente de cola de HERG medida al final del período de perfusión del compuesto de prueba (cuando se alcanza el efecto de estado estacionario) dividido por la corriente de cola de HERG de control.

25 Las curvas de inhibición de la concentración de fármaco se obtuvieron trazando bloqueos tónicos frente a concentraciones de fármaco. Las curvas dosis-respuesta se ajustaron a los datos del bloque tónico, de acuerdo con la ecuación logística:  $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (X / IC_{50})^p]$ . A1 y A2 son valores fijos de 0 y 1 correspondientes a 0 y 100 % de inhibición de corriente, x es la concentración de fármaco, IC<sub>50</sub> es la concentración de fármaco que da como resultado 50 % de inhibición de corriente y p es el factor de pendiente correspondiente. Los resultados se reportan en la Tabla 1.

### Ejemplo 31

#### 30 Prueba máxima de electrochoque (MES) en ratones

La prueba máxima de electrochoque (MES) se utiliza comúnmente en el cribado de fármacos antiepilépticos en modelos de roedores.

35 Animales y aparato: Se utilizaron ratones CD1 machos que pesaban 25 g. Se sigue 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 - 1 10, Raven Press, Ltd., Nueva York). Se utilizó un generador electroconvulsivo Ugo Basile (Modelo ECT UNIT 7801) para suministrar un estímulo eléctrico suficiente para producir una respuesta extensora tónica de las patas traseras en por lo menos el 97 % de los animales de control. El estímulo se administró intraauralmente a través de electrodos de clip en ratones (0,7 segundos de un choque de 40 mA, con un tren de impulsos de 80 Hz con una duración de impulso de 0,4 ms). El efecto agudo de los compuestos administrados por vía intraperitoneal u  
40 oral 15-60 minutos antes de la inducción de MES se examinaron y se compararon con un grupo de control de vehículo. Diez ratones fueron estudiados por grupo. La supresión completa del componente extensor tónico de las patas traseras de las convulsiones se tomó como evidencia de actividad anticonvulsiva.

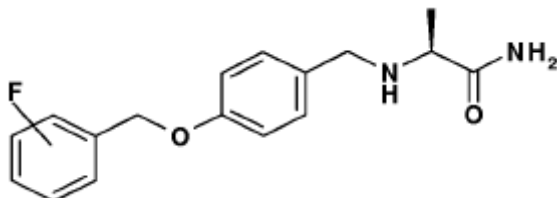
Los compuestos de la invención se administraron por vía oral o intraperitoneal a las dosis de 3-30 mg/kg.

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

45

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto de 2-[4-(3- o 2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con alto grado de pureza seleccionado de (S)-2-[4-(3-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (safinamida) de fórmula (Ia), (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi) bencilamino]propanamida (ralfinamida) de fórmula (Ib)

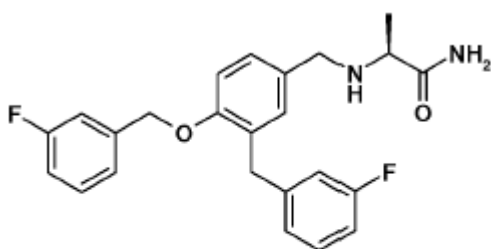


safinamida (Ia): 3-F

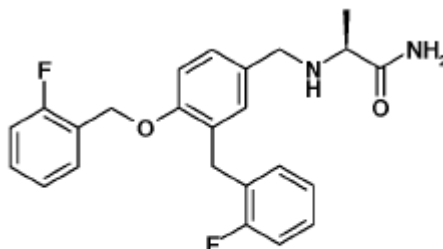
ralfinamida (Ib): 2-F

5

10 los respectivos enantiómeros R (I'a) y (I'b), las respectivas mezclas racémicas (Ia, I'a) y (Ib, I'b) y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables en los que la safinamida (Ia), ralfinamida (Ib), el enantiómero R respectivo (I'a) o (I'b), o la respectiva mezcla racémica (Ia, I'a) y (Ib, I'b) o una sal de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable tiene un contenido de la respectiva impureza, (S)-2-[3-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIa), (S)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]propanamida (IIb),

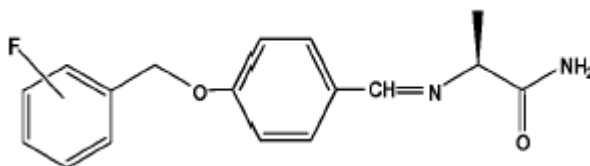


(IIa)



(IIb)

15 el enantiómero R respectivo (II'a) o (II'b), o la respectiva mezcla racémica (IIa, II'a) o (IIb, II'b) o una sal de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable, que es menor de 0,03 %, (en peso), caracterizado porque un intermedio de base de Schiff de fórmula (IIIa), (IIIb)



(IIIa): 3-F

(IIIb): 2-F

20 el enantiómero R respectivo (III'a) o (III'b) o la respectiva mezcla racémica (IIIa, III'a) o (IIIb, III'b) (i) se obtiene mediante una reacción de iminoalquilación de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído con L-alaninamida o D-alaninamida o su mezcla racémica, sin ninguna adición de tamices moleculares, en un solvente seleccionado de alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) a una temperatura entre 20 °C y 30 °C en una cantidad de dicho solvente con respecto al aldehído que permite la formación de una suspensión de la base de Schiff en una solución saturada de la base de Schiff en el mismo solvente, y (ii), después de terminación de la reacción de iminoalquilación se somete a una  
25 reacción de reducción con un agente de reducción seleccionado de borohidruro de sodio y borohidruro de potasio en una cantidad seleccionada de un solvente orgánico escogido de alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una mezcla de los

5 mismos, opcionalmente con una pequeña cantidad de agua, en la que la relación del solvente orgánico con la base de Schiff permite la formación y la presencia durante una porción sustancial del curso de la reacción de reducción de una suspensión de la base de Schiff en la solución saturada de la base de Schiff en el mismo solvente orgánico y varía desde 0,5 l a 3,0 l por cada mol de base de Schiff, estando el proceso adicionalmente **caracterizado porque** el material de partida 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(IVa)** o **(IVb)** empleado para la preparación del intermedio de base de Schiff **(IIIa)**, **(IIIb)**, **(III'a)**, **(III'b)** o la respectiva mezcla racémica **(IIIa, III'a)** o **(IIIb, III'b)** tiene un contenido de impureza de 3-(3- o 2-fluorobencil)-4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(VIa)** o **(VIb)** menor de 0,03 %, por lo que safinamida **(Ia)**, ralfinamida **(Ib)**, el enantiómero R respectivo **(I'a)** o **(I'b)** o la respectiva mezcla racémica **(Ia, I'a)** o **(Ib, I'b)** se obtiene en una forma de base libre y, opcionalmente dicha forma de base libre se convierte en una sal de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable.

15 **2.** Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el contenido de la respectiva impureza **(IIa)**, **(IIb)**, **(II'a)**, **(II'b)**, o la respectiva mezcla racémica **(II, II'a)** o **(II, II'b)** o una sal de los mismos con un ácido farmacéuticamente aceptable es menor de 0,01 % en peso.

15 **3.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la cantidad del solvente orgánico escogido de alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una mezcla de los mismos varía desde 0,7 l a 2,5 l por cada mol de base de Schiff.

**4.** Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que la cantidad del solvente orgánico escogido de alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una mezcla de los mismos varía desde 0,8 l a 2,0 l por cada mol de base de Schiff.

20 **5.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el material de partida 4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(IVa)** o **(IVb)** empleado para la preparación del intermedio de base de Schiff **(IIIa)**, **(IIIb)**, **(III'a)**, **(III'b)** o la respectiva mezcla racémica **(IIIa, III'a)** o **(IIIb, III'b)** tiene un contenido de impureza de 3-(3- o 2-fluorobencil)-4-(3- o 2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(VIa)** o **(VIb)** menor de 0,01 % en peso.

25 **6.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente de reducción es borohidruro de sodio y el solvente orgánico se selecciona de metanol, etanol, y 2-propanol, opcionalmente en presencia de una pequeña cantidad de agua.

**7.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el pH de la mezcla de reacción se ajusta entre 7 y 9 antes de cualquier adición de borohidruro de sodio o potasio.

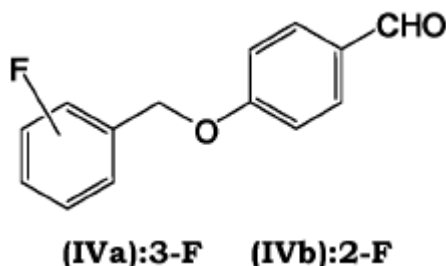
**8.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la cantidad molecular del agente de reducción con respecto al intermedio de base de Schiff varía desde 0,5 hasta 1,4.

30 **9.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la temperatura de reacción de reducción varía desde -10 °C hasta 30 °C.

**10.** Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la temperatura de la reacción de reducción varía desde 5 °C hasta 15 °C.

35 **11.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido metanosulfónico.

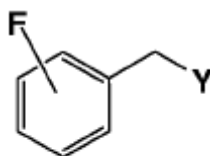
**12.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el intermedio de base de Schiff de fórmula **(IIIa)**, **(IIIb)**, **(III'a)**, **(III'b)** o la respectiva mezcla racémica **(IIIa, III'a)** **(IIIb, III'b)** se prepara a través de iminoalquiación de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído **(IVa)** o 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído **(IVb)**



40 con L-alaninamida, D-alaninamida o la mezcla racémica de los mismos en presencia de un solvente orgánico que se selecciona de metanol, etanol e isopropanol en una cantidad con respecto al aldehído **(IVa)** o **(IVb)** que permite la

formación de una suspensión de la base de Schiff en una solución saturada de la base de Schiff en el mismo solvente.

- 5 **13.** Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que L-alaninamida, D-alaninamida o su mezcla racémica se emplea como una sal de adición de ácido del mismo en presencia de una base en una cantidad suficiente para establecer L-alaninamida libre, D-alaninamida o su mezcla racémica a partir de su sal.
- 14.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la reacción de reducción del intermedio de base de Schiff con el agente de reducción se realiza sobre la misma mezcla de reacción que resulta de la terminación de la reacción de iminoalquilación bajo condiciones que provocan la precipitación de dicho intermedio de base de Schiff para obtener una suspensión de dicho intermedio en el mismo solvente de reacción.
- 10 **15.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el intermedio de base de Schiff que resulta de la terminación de la reacción de iminoalquilación se aísla antes de ser sometido a la reacción de reducción con el agente de reducción.
- 16.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que se agrega el agente de reducción de borohidruro de sodio o potasio en forma de porciones, subdividido en pequeñas porciones durante el curso de la reacción, a la mezcla de la base de Schiff y el solvente de reacción, ya sea en forma sólida o en la forma de una solución metanólica estabilizada mediante adición de hidróxido de sodio o potasio.
- 15 **17.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el material de partida 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) o 4-(2-fluorobenciloxi) benzaldehído (**IVb**) para preparar el intermedio de base de Schiff (**IIIa**) (**IIIb**), (**III'a**), (**III'b**) o la respectiva mezcla racémica (**IIIa**, **III'a**) o (**IIIb**, **III'b**) se prepara mediante alquilación de 4-hidroxibenzaldehído con, respectivamente, un agente de alquilación de 3-fluorobencilo o 2-fluorobencilo (**Va**) o (**Vb**)
- 20



**(Va): 3-F**

**(Vb): 2-F**

- 25 en la que Y es un grupo saliente que incluye Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OSO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-pCH<sub>3</sub>, en presencia de una base, y se somete opcionalmente a cristalización antes de su uso en la etapa de reacción sucesiva, para producir un material de partida de 4-(3- o 2-fluorobenciloxi) benzaldehído (**IVa**) o (**IVb**) en el que el contenido de la impureza de 3-(3- o 2-fluorobencil)-4-(3- o 2-fluorobenciloxi) benzaldehído (**VIa**) o (**VIb**) es menor de 0,03 %.
- 18.** Un procedimiento según la reivindicación 17, en el que el contenido de impureza (**VIa**) o (**VIb**) es menor de 0,01 % en peso.
- 19.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 y 18, en el que Y es Cl.
- 30 **20.** Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que la cristalización se lleva a cabo agregando un no solvente orgánico inerte a una solución de 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) o 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVb**) en un solvente orgánico inerte.
- 21.** Un procedimiento según la reivindicación 20, en el que el no solvente orgánico inerte se selecciona de hidrocarburos alifáticos inferiores y el solvente orgánico inerte se selecciona de hidrocarburos aromáticos.
- 35 **22.** Un procedimiento según la reivindicación 21, en el que el hidrocarburo alifático inferior es n-hexano y el hidrocarburo aromático es tolueno.
- 23.** Un procedimiento según la reivindicación 17, en el que la cristalización se lleva a cabo disolviendo el 4-(3-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVa**) o el 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (**IVb**) en un solvente caliente, que es ciclohexano o un éter de dialquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), y luego enfriando la solución a temperatura ambiente.
- 40 **24.** Un procedimiento según la reivindicación 23, en el que el solvente caliente es éter de diisopropilo a reflujo.

25. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en el que la reacción de alquilación se lleva a cabo bajo condiciones de transferencia de fase.
- 5 26. Un procedimiento según la reivindicación 25, en el que la alquilación bajo condiciones de transferencia de fase se realiza en un sistema sólido/líquido en el que los reactivos y el catalizador de transferencia de fase se disuelven en una fase orgánica líquida y la fase sólida está constituida por una base inorgánica o una sal de 4-hidroxi benzaldehído con dicha base inorgánica.
- 10 27. Un procedimiento según la reivindicación 25, en el que la alquilación bajo condiciones de transferencia de fase se realiza en un sistema líquido/líquido en el que el reactivo de alquilación derivado de 3-fluorobencilo o 2-fluorobencilo de fórmula **(Va)** o **(Vb)** se disuelve en una fase orgánica líquida y el 4-hidroxibenzaldehído se disuelve en una fase acuosa como una sal con una base inorgánica.
28. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona de sales de amonio cuaternario o fosfonio y polietilenglicoles de bajo peso molecular.
29. Un procedimiento según la reivindicación 28, en el que la cantidad de catalizador de transferencia de fase empleada está entre 0,02 y 1 mol por mol de 4-hidroxibenzaldehído.
- 15 30. Un procedimiento según la reivindicación 29, en el que la cantidad de catalizador de transferencia de fase es 0,1 a 1 mol por mol de 4-hidroxibenzaldehído.
31. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, en el que el solvente orgánico de la fase orgánica líquida se selecciona de éteres de dialquilo e hidrocarburos aromáticos.
- 20 32. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31, en el que la relación molar entre el agente de alquilación de fórmula **(Va)** o **(Vb)** y 4-hidroxibenzaldehído está comprendida entre 0,6 y 1,5.
33. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, en el que la temperatura está entre 60 °C y 160 °C.
- 25 34. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33, en el que la base inorgánica se selecciona de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH y KOH, la temperatura está entre 80 °C y 120 °C y la relación entre el agente de alquilación de fórmula **(Va)** o **(Vb)** y 4-hidroxibenzaldehído está comprendida entre 0,9 y 1,1.