

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.06.08	(73) Titular(es): NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A.	
(30) Prioridade(s): 2006.06.19 EP 06012565	VIA ARIOSTO, 21 20091 BRESSO (MI)	IT
(43) Data de publicação do pedido: 2009.03.04	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.11.26	ELENA BARBANTI	IT
047/2015	CARLA CACCIA	IT
	PATRÍCIA SALVATI	IT
	FRANCESCO VELARDI	IT
	TIZIANO RUFFILLI	IT
	(74) Mandatário:	
	ELSA MARIA BRUNO GUILHERME	
	RUA VICTOR CORDON, Nº 14 - 3º 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE 2-[4-(3- E 2-FLUOROBENZILOXI BENZILAMINO)PROPANAMIDAS**

(57) Resumo:

UM PROCESSO PARA SE OBTEREM 2-[4-(3- E 2-(FLUORO-BENZILOXI BENZILAMINO)PROPANAMIDAS ACTIVAS DO PONTO DE VIS-TA TERAPÊUTICO E OS SEUS SAIS COM ÁCIDOS ACEITÁVEIS DO PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO, COM UM ELEVADO GRAU DE PUREZA, EM ESPECIAL COM UM CONTEÚDO EM IMPUREZAS DE DERIVADOS DE DI-BENZILO INFERIOR A 0,03 %, PREFERIVELMENTE INFERIOR A 0,01 %, EM PESO. O PROCESSO É LEVADO A CABO SUBMETENDO AS BASES DE SCHIFF INTERMEDIÁRIAS 2-[4-(3- E 2-(FLUOROBENZILOXI)BENZILIDENOAMINO)PROPANAMIDAS A UMA HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA NA PRESENÇA DE UM CATALISADOR HETEROGÉNEO NUM SOLVENTE PRÓTICO ORGÂNICO.

RESUMO**"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE 2-[4-(3- E 2-
FLUOROBENZILOXI) BENZILAMINO] PROPANAMIDAS"**

Um processo para se obterem 2-[4-(3- e 2-(fluorobenziloxi)benzilamino]propanamidas activas do ponto de vista terapêutico e os seus sais com ácidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, com um elevado grau de pureza, em especial com um conteúdo em impurezas de derivados de dibenzilo inferior a 0,03 %, preferivelmente inferior a 0,01 %, em peso. O processo é levado a cabo submetendo as bases de Schiff intermediárias 2-[4-(3- e 2-(fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamidas a uma hidrogenação catalítica na presença de um catalisador heterogéneo num solvente prótico orgânico.

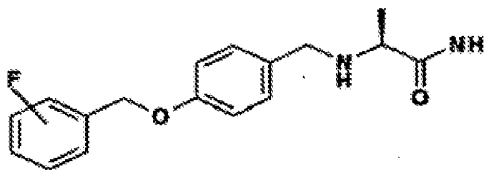
DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE 2-[4-(3- E 2-FLUOROBENZILOXI) BENZILAMINO] PROPANAMIDAS"

ESTADO DA TÉCNICA ANTERIOR

A invenção presente diz respeito a um novo processo para a produção de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida, i.e. safinamida (Ia) e (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida, isto é, ralfinamida (Ib), e os seus sais, com rendimentos elevados e elevada pureza enantiomérica e química.

Este método também é muito útil para a sua produção em grandes quantidades.



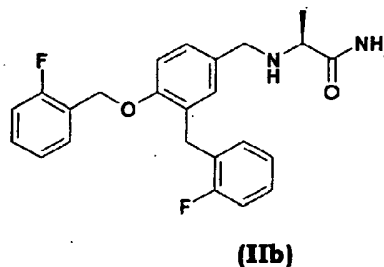
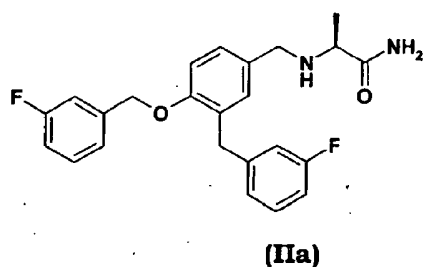
safinamida (Ia): 3-F
ralfinamida (Ib): 2-F

A safinamida (NW-1015, FCE-26743A, PNU-151774E) é um bloqueador do canal de sódio, um modulador do canal de cálcio, um inibidor de monoamino-oxidase B (MAO-B), um inibidor libertando glutamato e um modulador do metabolismo da dopamina.

A safinamida é útil no tratamento de patologias do SNC, em especial da epilepsia, da doença de Parkinson, da doença de Alzheimer, da depressão, da síndrome de pernas inquietas e da enxaqueca (WO 90/14.334, WO 04/089.353, WO 05/102.300, WO 04/062.655).

A ralfinamida (NW-1029, FCE-26742A, PNU-0154339E) é um bloqueador do canal de sódio útil no tratamento dos estados dolorosos, incluindo da dor crônica e da dor neuropática, da enxaqueca, das patologias bipolares, das depressões, de patologias cardiovasculares, inflamatórias, urogenitais, metabólicas e gastrointestinais (WO 99/35125, WO 03/020273, WO 04/062655, WO 05/018627, WO 05/070405, WO 05/102300, WO 06/027052).

Descobriu-se agora que as preparações em larga escala de safinamida e de ralfinamida consoante os métodos descritos na técnica anterior, contêm duas impurezas indesejáveis, i.e., respectivamente, a (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzolamino]propanamida (IIa) e a (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIb), e os seus sais, em especial os metanossulfonatos respectivos (IIc) e (IId).



Este facto é especialmente relevante por causa da forte toxicidade das duas impurezas cima designadas.

Muitos dos candidatos a fármacos falham nos ensaios clínicos por causa de efeitos imprevistos sobre o metabolismo humano, ou da toxicidade, devida a impurezas indesejáveis, e portanto a eliminação dessas impurezas na fase inicial dos ensaios pré-clínicos é importante e fortemente desejável.

Ao nível pré-clínico, pode avaliar-se a "capacidade de vir a ser um fármaco" dos novos compostos utilizando uma série muito bem conhecida de ensaios *in vitro*, tais como os da interacção com enzimas metabolizantes do fármaco, da citotoxicidade, da estabilidade metabólica e do perfil, da permeabilidade através de membranas, da sua eliminação intrínseca e do bloqueio do canal do gene relacionado com éter *a-go-go* humano (HERG), etc.

O sistema do citocroma P450 (CYP 450) é o principal sistema enzimático para o metabolismo dos xenobióticos lipofílicos, incluindo fármacos, carcinogénicos, e poluentes ambientais. O CYP 450 é um sistema multienzimático contendo heme, ligado a uma membrana, que está presente em muitos tecidos mas que está presente em teor mais elevado no fígado. No fígado humano, estima-se que existem 15 a 20 formas diferentes de CYP 450 metabolizando xenobióticos. Até à data, foram identificadas mais de catorze famílias de genes CYP em mamíferos. Apesar da

elevada homologia existente, estudos extensivos revelaram que cada família e cada subfamília de CYP tem papéis distintos no metabolismo dos xenobióticos. Três famílias de CYP, CYP1, CYP2 e CYP3, estão em cerca de 70 % dos microsossomas hepáticos humanos sendo que cerca de 30 % correspondem à CYP3. Estes CYP são os principais responsáveis pelo metabolismo da maior parte dos fármacos comercializados.

A família CYP1 contém diversos membros nos quais se incluem CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1, e eles estão envolvidos no metabolismo do acetaminofene, da clomipramina e da imipramina.

A família CYP2 contém diversas subfamílias incluindo CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D e CYP2E. A subfamília CYP2C contém pelo menos sete membros. O CYP2C9 é responsável pelo metabolismo do ibuprofene, do diclofenac, da tolbutamida e da torsemida. O CYP2C 19 é a principal isoenzima metabolizando o diazepam e o omeprazole. Demonstrou-se que o CYP2D6 era responsável por metabolizar mais de 30 % dos fármacos existentes no mercado, incluindo antidepressivos e fármacos cardiovasculares e anti-psicóticos.

Na família CYP3, foram identificadas três isoformas no fígado humano. Reconheceu-se o CYP3A4 humano como sendo a isoforma mais importante no metabolismo de fármacos. Até á data, o metabolismo catalisado por CYP3A4 é a

principal via de eliminação para cerca de 50 % dos fármacos no mercado.

Atenta a sua importância no metabolismo de fármacos, tanto o CYP3A4 como o CYP2D6 estão amiúde envolvidos em interações entre fármacos e já foram identificados diversos compostos clinicamente utilizados como inibidores potentes destas isoformas de CYP 450, tais como cetocozazole, terfenadina, eritromicina, miconazole, propranolol e quinidina, respectivamente. Isto impõe uma limitação clara da utilização destes fármacos.

Um problema adicional, consistindo na morte súbita como efeito colateral da acção dos fármacos não antiarrítmicos, é a principal preocupação de segurança farmacológica que a indústria farmacêutica enfrenta, bem como as autoridades regulamentadoras da saúde. Nos últimos anos, foram retirados do mercado pelo menos cinco fármacos de grande sucesso (astemizole, sertindole, terfenadina, cispripido, grepafloxacina) devido a relatos de morte súbita. Em todos os casos, foi implicada como factor de predisposição a síndrome de QT longo (LQTS), uma anormalidade na repolarização do músculo cardíaco, que se caracteriza pelo prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma, para as "*torsades de pointes*", uma taquicardia ventricular polimórfica que pode espontaneamente degenerar numa fibrilação ventricular e provocar morte súbita. Pode ligar-se a LQTS a diversas mutações possíveis resultando em defeitos nos canais de sódio, e dois canais de potássio diferentes: o

rectificador a termo com activação rápida (I_{Kr}) e o rectificador a termo com activação lenta (I_{Ks}). De um modo importante, virtualmente todos os casos com uma duração prolongada de potencial acção cardíaca ligada à exposição a fármacos (LQTS adquirida) podem ser ligados a um mecanismo específico: bloqueio da corrente I_{Kr} no coração. Esta corrente, um dos maiores contributores para a repolarização da fase 3 no final do intervalo QT, é conduzido por poros tetraméricos, cujas subunidades individuais são codificadas por HERG. Com o bloqueio dos canais de K^+ HERG sendo largamente considerado como a causa predominante do prolongamento de QT induzido por fármacos, uma detecção precoce de compostos com este efeito colateral indesejado tornou-se um objectivo importante na indústria farmacêutica.

Existe uma probabilidade que os compostos que inibam fortemente os enzimas que metabolizam fármacos, em especial os enzimas de CYP 450, e com propriedades bloqueadoras dos canais HERG, sejam tóxicos, e que o seu desenvolvimento tenha que ser terminado num estágio inicial.

Tal como se mostra na Tabela 1, as impurezas (IIa e IIb), bem como os sais metanossulfonato (IIc e IId), inibem fortemente na gama micromolar e submicromolar, os CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e as correntes HERG, e são fortemente citotóxicos, em comparação com o metanossulfonato de safinamida (Ic) e com o metanossulfonato de ralfinamida (Id) de elevados graus de pureza, sintetizados utilizando o processo desta invenção.

Tabela 1

Composto	HERG	Citotoxicidade	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C19	CYP2C9	CYP1A2
	IC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM
Impureza IIc	1,20	6,70	0,05	0,77	0,42	7,29	> 40
Metanossulfonato de Safinamida	27,0	248,0	> 40	> 40	23,85	> 40	> 40
Impureza IIId	2,66	15,00	0,05	0,92	1,89	8,01	> 40
Metanossulfonato de Ralfinamida	18,0	> 300	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40

A Tabela 2 mostra resultados comparativos (IC₅₀) da inibição do citocroma CYP3A4 utilizando metanossulfonatos de safinamida e de ralfinamida muito puros, sintetizados consoante o novo processo desta invenção, com os relativos à safinamida e à ralfinamida obtidas pelos mesmo processo, na presença de 0,3 %, respectivamente, das impurezas IIc e IIId.

Quando se adicionam 0,3 % das impurezas IIc e IIId, respectivamente a metanossulfonatos de safinamida e de ralfinamida, ocorre uma diminuição significativa do valor de IC₅₀ em relação a CYP3A4 em ambos os casos, significando que as impurezas contribuem para uma forte inibição da actividade enzimática.

Tabela 2

Composto	CYP3A4 IC ₅₀ , μM
Metanossulfonato de Safinamida	>40
Metanossulfonato de Safinamida mais 0,3 % de impureza IIc	18
Metanossulfonato de Ralfinamida	>40
Metanossulfonato de Ralfinamida mais 0,3 % de impureza IId	7,76

Tal como conta na **Tabela 3**, quando a impureza (**IIc**) aumenta, a partir de 3 mg/kg ip, a mortalidade dos murganhos no teste de Electrochoque máximo (MES) não apresenta actividade farmacológica, isto é, protecção contra as convulsões.

Tabela 3

Composto	MES					
	a 3 mg/kg ip		a 10 mg/kg ip		a 30 mg/kg ip	
	% de protecção	mortos/vivos	% de protecção	mortos/vivos	% de protecção	mortos/vivos
Metanossulfonato de Safinamida	50	0/10	100	0/10	100	0/10
Impureza IIc	0	5/10	0	4/10	0	4/10

A Tabela 4 reporta que a impureza **IId**, quando administrada p.o. a 10 e a 20 mg/kg, no teste do Electrochoque Máximo (MES) não protege os murganhos das convulsões quando comparado com as mesmas doses de metanossulfonato de ralfinamida.

Tabela 4

Composto	MES			
	10 mg/kg p.o.		20 mg/kg p.o.	
	% de Protecção	Mortos/Vivos		Mortos/Vivos
Metanossulfonato de Ralfinamida	60%	0/10	90%	0/10
Impureza IIId	0%	0/10	0%	0/10

Com base em todos estes dados, as impurezas IIc e IIId, presentes respectivamente na safinamida e na ralfinamida, sintetizadas pelo processo descrito no WO 90/14.334 e por Pevarello *et al.* no J. Med. Chem, 1998, 41, 579-590 denotam *in vitro* algumas características indesejáveis, tais como toxicidade celular, uma forte inibição de algumas isoformas de CYP 450, bloqueio dos canais HERG e ausência de actividade protectora num modelo de epilepsia "*in vivo*".

Um dos aspectos importantes do CYP é a variação entre diferentes grupos populacionais. As variações no metabolismo de fármacos têm grande importância nos estudos clínicos. Foi demonstrada a existência de uma variação considerável da actividade enzimática de CYP3A4 e CYP2D6 entre grupos com etnias diferentes e mesmo entre indivíduos diferentes adentro do mesmo grupo étnico. A diferença entre a actividade de CYP entre indivíduos apresenta uma variação significativa, dependendo dos diferentes isoenzimas. Alterações do teor de expressão de CYP em indivíduo diferentes

podem provocar variações no metabolismo do fármaco. De um modo mais importante, o polimorfismo também pode resultar em variantes de enzimas CYP com actividades enzimáticas superiores ou inferiores, levando a variações no metabolismo de fármacos. O polimorfismo do CYP2D6 é um tópico bem estudado no metabolismo de fármacos. em estudos clínicos, encontraram-se pela primeira vez variações importantes entre indivíduos quanto ao metabolismo dos fármacos antihipertensivos e antiepilépticos. A eliminação dos fármacos metabolizados por CYP2D6 é mais lenta naqueles indivíduos que são portadores de alelos defeituosos de CYP2D6. Os indivíduos com um metabolismo lento são classificados como metabolizadores medíocres (PM), enquanto os indivíduos cataliticamente competentes são denominados metabolizadores extensivos (EM): A incidência do fenótipo PM nas populações com diferentes origens raciais é variável: cerca de 5 a 10 % dos Caucasianos apresentam o fenótipo PM, mas só 1 % da população Asiática. O CYP2C19 é outra isoforma polimórfica importante com implicações clínicas.

Tomando em conta estas observações, um composto que não interfira com as isoformas de CYP450 (nem por inibição nem por indução) apresenta um risco muito pequeno de interacções entre fármacos quando utilizado na prática clínica e pode ser simplesmente e com segurança receitado pelos médicos.

Em especial, os fármacos que não interfiram com os citocromas do sistema CYP450 estão especialmente indi-

cados para o tratamento terapêutico de indivíduos que estejam classificados como metabolizadores medíocres (PM) ou para o tratamento terapêutico de doentes que estejam concomitantemente a tomar outros medicamentos que se saiba interagirem com os citocromas referidos, tais como cetocozazole, terfenadina, eritromicina, miconazole, propranolol e quinidina, e/ou que se saiba possuírem propriedades de bloqueio dos canais HERG.

Seguindo a prática clínica habitual, administram-se em geral os metanossulfonatos de safinamida e de ralfinamida (Ic e Id) ao doente que deles necessite durante um período de tempo longo, subdivididos em diversas doses diárias. É este o caso em especial das aplicações terapêuticas nas quais a doença a tratar é: doença de Parkinson, doença de Alzheimer e síndrome de pernas inquietas (para a utilização de Safinamida) ou a dor crónica ou neuropática, as patologias cardiovasculares ou inflamatórias (para a utilização de Ralfinamida). Embora a dosagem diárias possa variar consoante os estados particulares e as necessidades dos diversos doentes, a dosagem diária do metanossulfonato de safinamida pode ser em geral entre 10 mg/dia e 800 mg/dia, enquanto a dosagem diária do metanossulfonato de ralfinamida pode ser em geral de entre 10 mg/dia e 1g/dia. Nestas condições, e levando em conta os dados que se mencionaram acima, é fortemente aconselhável manter-se o teor nas impurezas (IIa) e (IIb) ou nos seus sais, em especial os seus sais metanossulfonato (IIc) e (IId) nas formas de dosagem farmacêutica da safinamida e da

ralfinamida ou dos seus sais, tão pequenas quanto possível, e em qualquer dos casos inferiores a 0,03 %, preferivelmente inferiores a 0,01 %, em peso, em relação à quantidade de, respectivamente, safinamida e ralfinamida ou dos seus sais, em especial os seus sais metanossulfonato.

As investigações e os estudos experimentais levados a cabo pelos inventores mostraram que a safinamida e a ralfinamida bem como os respectivos sais com ácidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico preparados consoante os métodos da técnica anterior contêm quantidades das impurezas respectivas (IIa) e (IIb) ou dos sais respectivos com ácidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, tais como (IIc) e (IId), que são maiores do que 0,03 %, em peso. Portanto, os produtos referidos acima não são adequados para aplicações terapêuticas seguras. Em especial, as preparações farmacêuticas contendo safinamida ou ralfinamida ou um seu sal com ácidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, em que o conteúdo em impurezas (IIa), (IIb), e nos seus sais respectivos com ácidos aceitáveis não é inferior a 0,03 %, preferivelmente a 0,01 %, em peso, em relação às substâncias activas referidas acima, não são adequadas como medicamentos.

Nesta especificação e nas reivindicações, os valores dos limites indicados acima devem ser considerados como exprimindo a razão ponderal em percentagem das "*substâncias activas*", a não ser aonde se indicar algo em contrário, isto é o conteúdo efectivo da impureza biológica-

mente activa (IIa, IIb) em relação ao conteúdo efectivo em substância activa do ponto de vista terapêutico (Ia, Ib).

O processo descrito nesta invenção, diminuindo fortemente a quantidade de impurezas, leva a produtos com uma pureza química elevada e um perfil biológico seguro. Outras impurezas, no limite de detecção, derivam das quantidades muito pequenas de cloreto de 2-fluorobenzilo e de cloreto de 4-fluorobenzilo contidas no cloreto de 3-fluorobenzilo comercialmente disponível, e das quantidades muito pequenas de cloreto de 3-fluorobenzilo e de cloreto de 4-fluorobenzilo contidas no cloreto de 2-fluorobenzilo comercialmente disponível, respectivamente, utilizados respectivamente nas sínteses dos intermediários 4-(3-fluorobenziloxiloxi)benzaldeído (IVa) e 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb), para a preparação, respectivamente, dos compostos (Ia) e (Ib).

Seguindo o processo descrito na invenção presente a safinamida e a ralfinamida são obtidas em rendimentos elevados e com pureza elevada sendo o conteúdo em (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]-propanamida (IIa) e em (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]-propanamida (IIb), e nos seus sais, em especial com o ácido metanossulfónico (denominados em geral "derivados dibenzílicos") respectivamente na safinamida e na ralfinamida ou nos seus sais, em especial com o ácido metanossulfónico, menores ou iguais a 0,03 %, preferivelmente a 0,01 % (em peso).

O processo objecto da invenção presente parte do 4-hidroxibenzaldeído e inclui os três passos seguintes:

a) uma O-benzilação do 4-hidroxibenzaldeído com derivados com a fórmula geral 3- ou 2- $\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-Y}$, em que Y seja um grupo de saída (Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , etc.); leva-se a cabo esta O-benzilação em condições que sejam fortemente selectivas para uma alquilação em O, obtendo-se 4-(3-fluorobenziloxi)benzalaldeído e 4-(2-fluorobenziloxi)benzalaldeído com pureza elevada;

b) uma alquilação redutora da L-alaninamida, sob a forma de base ou de sal, com 4-(3-fluorobenziloxi)benzalaldeído e com 4-(2-fluorobenziloxi)benzalaldeído, em que o sistema redutor seja hidrogénio gasoso e um catalisador heterogéneo, para se obterem, depois de uma cristalização, respectivamente safinamida e ralfinamida em rendimentos enantioméricos muito elevados e com uma elevada pureza química;

c) uma preparação dos sais de safinamida e de ralfinamida com um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico por salificação respectivamente da safinamida e da ralfinamida, obtidas no passo anterior. Seleccionam-se os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, por exemplo de entre os ácidos nítrico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, metanossulfónico, p-toluenossulfónico, acético, trifluoroacético, propiónico,

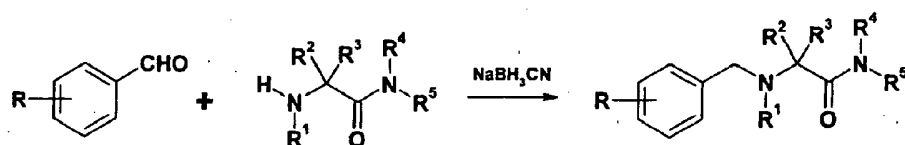
glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinâmico, mandélico e salicílico.

TÉCNICA ANTERIOR

No WO 90/14.334, e no artigo de Pevarello *et al.* no J. Med. Chem., 1998, 41, 579-590, está descrito um processo em três passos para a preparação de benziloxibenzilamino-alcanamidas:

a) síntese dos 4-benziloxibenzaldeídos intermediário por benzilação dos correspondentes 4-hidroxibenzaldeídos com os cloretos de benzilo adequados

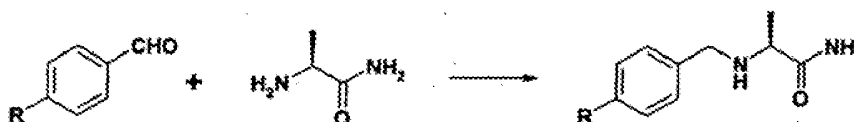
b) alquilação redutora de α -amino-amidas com os 4-benziloxibenzaldeídos utilizando cianoborohidreto de sódio a título de agente redutor tal como se ilustra esquematicamente adiante neste documento



em que R representa, entre outros substituintes, 3-F e 2-F; R¹ representa, entre outros substituintes, hidrogénio; R² representa, entre outros substituintes, hidrogénio; R³ representa, entre outros substituintes, CH₃;

tanto R⁴ como R⁵ representam, entre outros substituintes, hidrogénio.

Em especial, no que toca à preparação da safinamida e da ralfinamida, a alquilação redutora é a alquilação redutora da L-alaninamida com, respectivamente, 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído e com 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído, tal como se ilustra adiante



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

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

No J. Med. Chem. (Pevarello *et al.*), 1998, 41, 579-590 descrevem-se rendimentos de, respectivamente, 45 % e 60 % na preparação do metanossulfonato de safinamida e no da ralfinamida, a partir dos correspondentes (fluorobenziloxi)benzaldeídos.

O processo descrito no WO 90/14334 é igual ao do artigo citado acima e proporciona um sistema num só reactor em que a iminoalquilação e a redução são feitas nesse mesmo reactor. Adiciona-se todo o aldeído adequado de uma só vez a uma mistura de cloridrato de L-alaninamida, cianoborohidreto de sódio, metanol e peneiros moleculares em pó.

De acordo com Pevarello *et al.*, em Org. Prep. Proc. Int. 1996, 28, 179-183 (aonde está descrita a síntese de alguns derivados de α -benzilaminoamida por alquilação redutora), a utilização de uma α -aminoamida sob a forma de cloridrato é importante para a formação do ião imínio em vez da correspondente imina, uma vez que o ião imínio reage mais facilmente com cianoborohidreto de sódio do que com o grupo carbonilo do aldeído.

Segundo os autores acima, o processo num só reactor parece evitar os problemas de racemização das bases de Schiff e os peneiros moleculares aceleram a reacção (embora os rendimentos sejam pequenos).

O cianoborohidreto é o único agente redutor utilizado, e parece que esta escolha é devida à sua pequena reactividade e à sua selectividade (veja-se a Revisão "Sodium Cyanoborohydride- A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups" - C.F. Lane, Synthesis 1975, 132-146), que lhe confere a capacidade de distinguir entre a base de Schiff protonada e o aldeído de que se parte.

A síntese descrita non artigo de Pevarello *et al.* proporciona o isolamento dos produtos por cromatografia em coluna, seguida por uma transformação nos sais correspondentes por tratamento com ácidos. Não é proporcionada nenhuma informação acerca da pureza enantiomérica e/ou química, tanto para a safinamida como para a ralfinamida e/ou os seus sais.

O método descrito na técnica anterior sofre de muitos inconvenientes, que limitam a sua utilização em larga escala; listam-se em seguida adiante alguns exemplos de inconvenientes:

- formação de cianetos;
- formação de derivados de boro, difíceis de remover dos princípios activos;
- utilização dos peneiros moleculares em pó que são fisicamente instáveis e caros;
- baixos rendimentos;
- pequena concentração final em produto na mistura da alquilação redutora (cerca de 2-3 % em peso/volume);
- isolamento dos produtos por cromatografia em coluna, que é considerado um método de purificação trabalhoso e caro quando estão envolvidas preparações de agentes activos em larga escala, por síntese química.

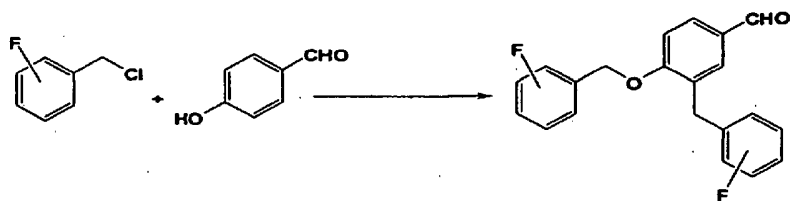
Além disto, tal como se ilustra nos exemplos que se seguem a esta descrição, os produtos obtidos segundo os métodos descritos na técnica anterior contêm uma quantidade de impurezas (IIa), (IIb), (IIc) ou (IIId) que é maior do que 0,03% mm peso, em relação à substância activa correspondente (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id). Além disto, demonstrou-se que é difícil eliminar as referidas impurezas do produto final safinamida e ralfinamida, ou dos seus sais, utilizando os métodos de purificação mais habituais tais como

cristalização a partir de solventes ou cromatografia, que implicam em qualquer dos casos uma diminuição dos rendimentos.

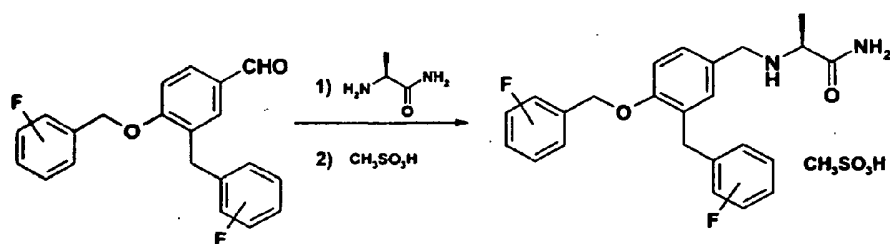
SÍNTESE DOS 4-(FLUOROBENZILOXI)-BENZALDEÍDOS INTERMEDIÁRIOS

De acordo com os métodos conhecidos, os fluorobenziloxi-benzaldeídos intermediários para a síntese da safinamida e da ralfinamida são obtidos por benzilação do 4-hidroxibenzaldeído num meio básico, ocorrendo pela benzilação de sais de fenol que, sendo nucleófilos ambidentados, proporcionam dois produtos diferentes, isto é, os derivados O-alquilados pretendidos e os derivados C-alquilados não pretendidos.

Verificou-se de facto que a fluorobenzilação do 4-hidroxibenzaldeído com cloreto de 3-fluorobenzilo, levada a cabo consoante a técnica anterior, proporciona o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) a título de produto principal, em conjunto com o 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (Va) que deriva da alquilação tanto do grupo hidroxilo na posição 4, como do átomo de carbono na posição 3 do 4-hidroxibenzaldeído. Acontece o mesmo na fluorobenzilação do 4-hidroxibenzaldeído com cloreto de 2-fluorobenzilo de acordo com o esquema seguinte:

**(IIIa₁): 3-F****(IIIb₁): 2-F****(Va): 3-F****(Vb): 2-F**

A alquilação redutora da L-alaninamida com um aldeído que contém a impureza di-alquilada proporciona o produto final de safinamida ou de ralfinamida que também é impuro com o composto dialquilado correspondente, o derivado di-benzílico, quer como uma base livre (IIa) ou (IIb), quer como compostos salificados, preferivelmente com ácido metanossulfônico (IIc) ou (IId), tal como se ilustra no esquema seguinte:

**(Va): 3-F****(Vb): 2-F****(IIc): 3-F****(IId): 2-F**

Outros ácidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, por exemplo os ácidos nítrico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, metanossulfônico, p-toluenossulfônico, acético, trifluoroacético, propiônico, glicólico, láctico, oxálico, malônico, málico, maleico,

tartárico, cítrico, benzóico, cinâmico, mandélico e salicílico, podem ser utilizados em vez do ácido metanossulfónico preferido.

O derivado monoalquilado (safinamida ou ralfinamida) e as correspondentes impurezas dialquiladas possuem propriedades físico-químicas semelhantes e isto torna difícil a purificação da safinamida e da ralfinamida pelos métodos tradicionais.

Além disto, os métodos conhecidos têm os seguintes inconvenientes adicionais:

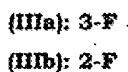
1) a utilização de um álcool inferior como solvente; em meio básico, o solvente, por exemplo metanol, pode ele próprio actuar como reagente nucleófilo e origina, com o cloreto de 3-fluorobenzilo ou de 2-fluorobenzilo, uma determinada quantidade de éter metil-fluorobenzílico;

2) a extracção do produto final com um solvente orgânico não miscível com a água só é possível depois do solvente reaccional alcoólico ter sido eliminado da mistura.

Verificou-se agora que para utilizar os métodos referidos da técnica anterior, para se obter um produto final com a fórmula (Ia) ou (Ib), em que o conteúdo na impureza respectiva (IIa) ou (IIb) seja inferior a 0,03 % (em peso), é necessário purificar drasticamente o 4-(3-

fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) ou o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) intermediários, para se diminuir o conteúdo nas impurezas respectivas com a fórmula (Va) e (Vb). A purificação referida é levada a cabo preferivelmente submetendo os produtos reaccionais a uma cristalização, mais preferivelmente adicionando a uma solução do composto (IVa) ou (IVb) em bruto, num solvente orgânico inerte, um não solvente orgânico inerte miscível. Seleciona-se preferivelmente o solvente orgânico inerte de entre os hidrocarbonetos aromáticos e, mais preferivelmente, ele será tolueno. Selecciona-se preferivelmente o não solvente orgânico inerte de entre os hidrocarbonetos alifáticos inferiores, mais preferivelmente ele será n-hexano. Um processo de cristalização adicional pode consistir na dissolução dos compostos referidos acima (IVa) ou (IVb) em solvente quente, por exemplo ciclohexano ou um éter di-alquílico (C_3-C_4), tal como éter di-isopropílico ao refluxo, e depois arrefecendo a solução até à temperatura ambiente, preferivelmente a 10-15°C, de preferência, induzindo a cristalização por adição de cristais puros do composto puro (IVa) ou (IVb).

De acordo com um aspecto desta invenção, verificou-se agora que quando a reacção entre um agente alquilante com a fórmula (IIIa) ou a (IIIb) (veja-se o esquema adiante, em que o átomo F está na posição 2 ou na 3 e Y é um grupo de saída tal como, por exemplo, Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , $OSO_2C_6H_4-pCH_3$, etc.), e 4-hidroxibenzaldeído, é levada a cabo em condições de transferência de fase,

[illegible]

Um sistema preferido é o sistema sólido/líquido no qual a base inorgânica seja preferivelmente seleccionada de entre Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOH , NaOH .

Os solventes orgânicos utilizados na reacção, tanto no caso do sistema líquido/líquido como no caso do sistema sólido/líquido, podem ser éteres dialquílicos tais como, por exemplo, éter di-*terc*-butílico, éter etil-*terc*-butílico, ou hidrocarbonetos aromáticos tais como, por

exemplo, tolueno, etilbenzeno, isopropilbenzeno e xilenos. Podem recuperar-se facilmente todos estes solventes por destilação.

Os catalisadores de transferência de fase que se empregam podem ser sais de amónio ou fosfónio quaternários tais como, por exemplo, brometo de tetrabutílamónio, brometo de tetradeciltrimetilamónio, brometo de hexadeciltributílfosfónio, cloreto de tricaprílmethylamónio (Aliquat), cloreto de metiltrialquil (C_8-C_{10})amónio (Adogen), preferindo-se o brometo de tetradeciltrimetilamónio.

Também se podem utilizar a título de catalisadores de transferência de fase polietilenoglicóis com pequena massa molecular tais como, por exemplo, PEG-200 (CAS 25322-68-3) ou PEG-400 (CAS 25322-68-3).

A quantidade de catalisador de transferência de fase que se utiliza é de entre 0,02-1 mol por mole de 4-hidroxibenzaldeído, preferivelmente de entre 0,1-1 mol por mole de 4-hidroxibenzaldeído uma vez que, nestas condições, a quantidade das impurezas C,O-bis-fluorobenziladas originadas possa ser inferior a 0,03 %, preferivelmente igual a 0,01 % ou menos, em peso.

A razão entre os agentes alquilantes com a fórmula (IIIa) ou (IIIb) e o 4-hidroxibenzaldeído está compreendida entre 0,6 e 1,5, sendo preferida uma razão de entre 0,9 e 1,1.

A temperatura reaccional está compreendida entre 60°C e 160°C, sendo o intervalo preferido de entre 80°C e 120°C.

O período reaccional está em geral compreendido entre 4 e 8 horas.

Os rendimentos reacionais são muito elevados, em regra mais do que 90 %.

A produtividade da reacção, isto é a concentração em produtos reacionais na mistura reaccional é muito elevada nas condições reacionais descritas, sendo normalmente maior ou igual a 25 % (em peso/volume).

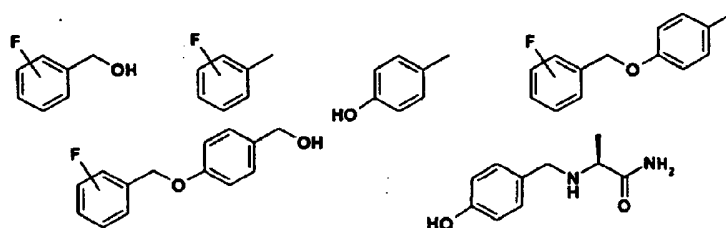
SÍNTESE DE SAFINAMIDA E RALFINAMIDA POR ALQUILAÇÃO REDUTORA DE α -AMINOAMIDAS

Uma vez que o estado da técnica sugeriria ao especialista neste domínio que a alquilação redutora das α -amino-amidas com 4-(3- ou 2-fluoro-benziloxi)benzaldeídos utilizando hidrogénio como agente redutor e um catalisador heterogéneo, não deveria ser adequada para a preparação da safinamida nem da ralfinamida, atenta a incompatibilidade entre os reagentes e os produtos finais e as condições reacionais.

De facto, sabe-se bem a facilidade da redução dos benzaldeídos a álcoois benzílicos ou mesmo aos hidrocarbonetos correspondentes, tal como se sabe que as condições que deveriam ser utilizadas para levar a cabo uma alquilação redutora com hidrogénio e um catalisador heterogéneo são normalmente as mesmas que são utilizadas para quebrar as ligações entre um átomo de carbono benzílico e heteroátomos tais como azoto ou oxigénio, tipos de ligações que estão presentes tanto na safinamida como na ralfinamida e nos seus precursores.

De facto, o grupo benzílico é normalmente empregue como grupo protector de fenóis ou de aminas (veja-se "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene e P.G.M. Wuts, 3ª Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc.) por causa da facilidade da sua introdução e sucessiva remoção por redução catalítica.

Na alquilação redutora para se obterem safinamida e ralfinamida, seria de esperar a formação de muitos protos secundários, alguns dos quais se representam adiante neste documento:



O facto de se haverem obtido safinamida e ralfinamida com rendimentos e purezas muito elevados por alquilação redutora de L-alaninamida, com 4-(3- ou 2-fluorobenziloxi)benzaldeído, utilizando hidrogénio e um catalisador heterogéneo a título de sistema de redução, é um aspecto surpreendente e inovador deste processo sintético.

Além disto, as condições reaccionais que são utilizadas de acordo com este processo são facilmente aplicáveis na produção à escala industrial.

A alquilação redutora, objecto da invenção presente, é levada a cabo em dois passos:

a) formação da base de Schiff

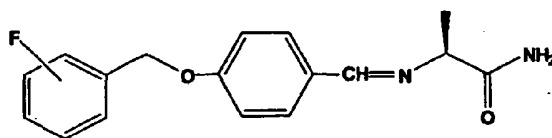
b) redução catalítica da base de Schiff

Podem levar-se a cabo os dois passos sucessivamente no mesmo reactor (reações um único reactor) quer com, quer sem, se isolar a base de Schiff base, em ambos os casos com rendimentos elevados.

No caso do isolamento da base de Schiff, as condições experimentais aplicadas para a sua formação permitem obter a base de Schiff isolada sob a forma de um precipitado com rendimentos elevados e sob forma muito pura.

A preparação da base de Schiff é levada a cabo de modo adequado num solvente prótico orgânico, que pode ser inerte em relação aos reagentes e aos produtos e também inerte em relação às condições redutoras da ligação dupla de imina, tal como por exemplo, um alcanol inferior (C₁-C₅), preferivelmente metanol, etanol e isopropanol.

A formação da base de Schiff tem que ser completa e este é um factor relevante para se obterem rendimentos elevados no passo subsequente de redução catalítica. É portanto preferível isolarem-se as bases de Schiff (VIa) e (VIb) antes de se levar a cabo a redução da ligação dupla da imina.



(VIa):3-F

(VIb):2-F

Os compostos imino isolados (VIa) e (VIb) são intermediários úteis para a preparação respectivamente da safinamida e da ralfinamida, de acordo com esta invenção.

Em alternativa pode favorecer-se o completar da reacção de iminoalquilação, operando em condições tais que se provoque a precipitação dos compostos imino (VIa) e (VIb) e se submeta à redução catalítica a suspensão contendo o derivado imino intermediário.

A razão entre L-alaninamida (base ou sal) e 4-(3- ou 2-fluoro-benziloxi)benzaldeído pode ser de 1:1 mas também se pode utilizar vantajosamente um excesso de 10 % de L-alaninamida.

Pode introduzir-se a L-alaninamida quer como base livre, quer como a de um seu sal de adição a um ácido. Preferivelmente, ele será introduzido na mistura reaccional sob a forma de um sal, de preferência um sal cloridrato, em conjunto com a quantidade estequiométrica de uma base, preferivelmente uma amina terciária tal como, por exemplo, trietilamina ou di-isopropiletilamina.

A temperatura reaccional na preparação da base de Schiff está compreendida entre 0°C e 60°C, preferivelmente entre 20°C e 30°C.

Os períodos reaccionais estão compreendidos entre 1 hora e 15 horas, preferivelmente entre 4 horas e 6 horas.

Só se inicia a redução da base de Schiff com hidrogénio e um catalisador heterogéneo quando a formação da base de Schiff se completou: caso se inicie antes, as reacções secundárias tornam-se importantes, algumas vezes prevalentes, com perdas nos rendimentos e na pureza. Uma destas reacções secundárias, a mais importante, provoca a formação de álcoois benzílicos por redução do grupo carbonilo do (fluorobenziloxi)benzaldeído seleccionado.

Os catalisadores heterogéneos preferidos são catalisadores de níquel, ródio, paládio ou platina, sobre um suporte inerte, tal como por exemplo, carbono, alumina e sílica, preferivelmente carbono e alumina, e eles são utilizados numa quantidade compreendida entre 2 % e 20 % do 4-(3- ou 2-fluoro-benziloxi)benzaldeído, preferivelmente entre 5 % e 10 %.

Os mais preferidos são os catalisadores de platina e de paládio.

A platina sobre carvão activado, em especial, dá resultados excelentes tanto em termos de rendimentos, que são quase quantitativos, e da selectividade, uma vez que só é reduzida a ligação dupla de imina enquanto a ligação entre o átomo de carbono benzílico e os heteroátomos permanece inalterada. Verificou-se que a safinamida e a ralfinamida são surpreendentemente estáveis nas condições da reacção de redução e que este é um elemento importante na produção industrial de grandes quantidades de safinamida ou de ralfinamida, uma vez que um prolongamento eventual do período reaccional não danificaria os produtos finais.

Obtiveram-se os melhores resultados com Pt a 5 % sobre C húmido (com 50 % de H₂O) e em especial com 5 % de Pt sobre carbono em pó da Engelhard S.r.l., Roma, Itália. Leva-se a cabo normalmente a reacção de hidrogenação sob uma pressão de hidrogénio compreendida entre 1 bar e 10 bar, preferivelmente entre 3 bar e 6 bar, e a uma tempe-

ratura compreendida entre 10°C e 70°C, preferivelmente entre 25°C e 40°C.

Os períodos de redução podem variar entre 1 hora e 20 horas, consoante a temperatura, a pressão, a concentração, a turbulência, etc., todos estes factores bem conhecidos dos especialistas na técnica.

Os melhores resultados foram obtidos para períodos reaccionais de entre 4-6 horas.

No final da reacção recupera-se o catalisador por filtração e volta a utilizar-se ou regenera-se: destila-se o solvente reaccional sob pressão reduzida, dissolve-se o resíduo num solvente orgânico imiscível com a água e removem-se os sais inorgânicos por lavagem com água.

Recupera-se a safinamida ou a ralfinamida finais por destilação do solvente orgânico no qual estiverem dissolvidas.

Purificam-se então a safinamida ou a ralfinamida em bruto, por cristalização. Leva-se a cabo a cristalização Leva-se a cabo preferivelmente a cristalização adicionando a uma solução do composto respectivo em bruto com a fórmula (Ia) ou (Ib) num solvente orgânico inerte, um não solvente orgânico inerte e miscível com o primeiro. Selecciona-se preferivelmente o solvente inerte orgânico de entre hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, dimetil-

benzeno e etilbenzeno e acetatos de alquilos inferiores e, mais preferivelmente, acetato de etilo. Selecciona-se preferivelmente o não solvente inerte orgânico de entre os hidrocarbonetos alifáticos inferiores, tais como hexano e heptano, e ciclohexano, mais preferivelmente o n-hexano.

Transformam-se então as bases nos sais pretendidos seguindo métodos conhecidos, em especial transformam-se nos sais metanossulfonato, que tenha as propriedades físicas/químicas (estabilidade, granulometria, capacidade de fluir, etc.) adequadas para a formulação subsequente a uma preparação farmacêutica para utilização como medicamento.

EXEMPLO 1

Preparação de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) purificado por catálise de transferência de fase

Aquece-se lentamente e sob azoto, uma mistura de cloreto de 2-fluorobenzilo (5 kg, 34,58 mol), 4-hidroxibenzaldeído (3,9 kg, 31,94 mol), carbonato de potássio (4,3 kg, 31,11 mol) e brometo de tetradeciltrimetilamónio (0,41 kg, 1,22 mol) em tolueno (9,5 kg), até ao refluxo, aquecendo-se ao refluxo durante 6 h.

Concentra-se então a solução à pressão ambiente, adicionam-se 3 kg de tolueno e destila-se, repetindo-se este processo mais uma vez.

Arrefece-se então a mistura heterogénea até à temperatura ambiente e elimina-se o sólido por filtração. Elimina-se então o solvente residual sob pressão reduzida e adicionam-se 1,2 kg de tolueno ao resíduo oleoso. Aquece-se a mistura reaccional a 40°C e semeia-se com alguns gramas de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído.

Agita-se a mistura heterogénea durante 15 minutos a 35-40°C e depois adiciona-se n-hexano (9 kg) a esta temperatura, ao longo de 30 minutos. Depois de se arrefecer a 0-5°C e agitar durante mais uma hora a esta temperatura recolhe-se o sólido por filtração e seca-se sob pressão reduzido para se obterem 6,5 kg (87,6 % de rendimento) de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído; p.f. 56,7°C (DSC, 5°C/minuto).

Repete-se a reacção acima numa escala de 1:100 utilizando 39 g (0,319 mol) de 4-hidroxibenzaldeído a título de matéria-prima e seguindo o processo descrito acima, com a excepção de que, depois de se eliminar o solvente reaccional e de se adicionar tolueno ao resíduo oleoso, se aquecer a mistura obtida a cerca de 30-35°C (em vez de 40°C) e, depois de se semear com uma pequena quantidade de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído puro, se agitar a mistura heterogénea durante 15 minutos a 30°C (em vez de a 35-40°C) antes de se adicionar n-hexano.

O rendimento é de 66,8 g (90 %*) de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído, p.f. 56,7°C (DSC, 5°C/minuto), com

uma pureza por GC de 92,2 (% em área, veja-se o Exemplo 16A) e com 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído 0,01 % em peso, determinado por GC (veja-se o Exemplo 16B)

(*) Os rendimentos reportados neste e nos próximos Exemplos, quando nada se especificar de outro modo, pretendem ser rendimentos molares.

1.1 Purificação adicional de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído por cristalização

Dissolve-se um quilograma do produto preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 1 em 2 kg de éter di-isopropílico ao refluxo, sob agitação.

Arrefece-se a solução a 50-55°C ao longo de 10-15 minutos e semeia-se com alguns gramas de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído puro.

Arrefece-se a suspensão a 10-15°C durante 45-60 minutos e agita-se durante mais uma hora.

Por último recolhe-se o precipitado por filtração, lava-se com éter di-isopropílico frio (0,2 Kg) e seca-se sob pressão reduzida para se obterem 0,93 kg de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído com uma pureza por CFG de 99,8 (% da área, veja-se o Exemplo 16A) e um conteúdo em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído **(Vb)** de

0,005 % em peso, determinado por CFG consoante o Exemplo 16B.

1.2 Preparação de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) por catálise de transferência de fase (PTC) utilizando diferentes catalisadores.

Prepara-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído por alquilação de 4-hidroxibenzaldeído (0,39 g) com cloreto de 2-fluorobenzilo, seguindo um processo igual ao do Exemplo 1, mas recorrendo a três catalisadores de transferência de fase diferentes.

Listam-se os resultados na Tabela 4 que se segue.

TABELA 4

Experiência	Catalisador de Transferência de Fase PCT	% de Vb **	% de Rendimento
1.2 (a)	Brometo de tetrabutílfosfónio	0,03	85,0
1.2 (b)	Aliquat 336*	0,03	88,8
1.2 (c)	PEG 400	0,14	96,0
* Aliquat 336: cloreto de tricaprililmetilamónio			
** % de Vb : conteúdo em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (% ponderal)			

Determina-se o conteúdo em **Vb** por CFG consoante o Exemplo 16B.

1.3 Preparação de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) por catálise de transferência de fase (PTC) em xileno.

Prepara-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído com um rendimento de 86,6 % e com um conteúdo em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,02 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B), fazendo reagir o 4-hidroxibenzaldeído (0,39 g) com cloreto de 2-fluorobenzilo pelo mesmo processo do Exemplo 1, mas substituindo o tolueno por xileno, a título de solvente.

1.4 Preparação de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) por catálise de transferência de fase utilizando hidróxido de potássio como base

Prepara-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído com um rendimento de 86,7 % com um conteúdo em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,51 % em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B), fazendo reagir o 4-hidroxibenzaldeído (0,39 g) com cloreto de 2-fluorobenzilo, seguindo o mesmo processo do Exemplo 1, mas utilizando hidróxido de potássio (0,35 mol) em vez de carbonato de potássio.

Pode purificar-se mais este produto por cristalização consoante o Exemplo 1.1.

1.5 Preparação de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) por catálise de transferência de fase utilizando brometo de 2-fluorobenzilo

Prepara-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído com um rendimento de 88,6 % com um conteúdo em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,07 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B), fazendo reagir o 4-hidroxibenzaldeído (15,6 g) com brometo de 2-fluorobenzilo em vez de cloreto de 2-fluorobenzilo, seguindo o mesmo processo que no Exemplo 1.

EXEMPLO 2

Preparação de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) com pureza elevada (reacção num só reactor)

Coloca-se numa autoclave 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (2,0 kg, 8,69 mol) preparado de acordo com o Exemplo 1, e depois prepara-se à parte uma solução de cloridrato de L-alaninamida (1,2 kg, 9,63 mol) e adiciona-se-lhe trietilamina (0,97 kg, 9,63 mol) em metanol (9,5 kg).

Agita-se a mistura a 20-25°C durante cerca de 1 hora e depois, após se semear com alguns gramas de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamida, continua a agitar-se durante mais 15 minutos. Adicionam-se à

mistura heterogénea agitada, metanol (1,6 kg) e Pt sobre C a 5 % (com 50 % de H₂O) (Engelhard cod. Escat 22, Engelhard S.r.l., Roma, Itália) (0,28 kg) a 20-25°C.

Purga-se o ar da autoclave com azoto e depois introduz-se hidrogénio a 5,0 bar, mantendo-se a pressão a este valor durante o decurso da hidrogenação.

Passadas 5 horas a 30-35°C, arrefece-se a mistura reaccional a 15°C e, depois de se lhe adicionar metanol (4,8 kg) e de se aquecer a 40-45°C, filtra-se a suspensão e lava-se o sólido com metanol (1.6 kg).

Elimina-se o solvente sob pressão reduzida a cerca de 30°C e adiciona-se ao resíduo água (5 L) a 20-25°C enquanto se arrefece e sob agitação, uma vez que a adição de água é um processo exotérmico. Arrefece-se mais a mistura reaccional a 15-20°C, mantém-se a esta temperatura durante 1 hora e depois filtra-se. Lava-se o sólido obtido com água fria (4 L) e seca-se sob pressão reduzida para se obterem 2,23 kg (85,0 % de rendimento) de ralfinamida com uma pureza de 98,8 % por HPLC (% da área), determinada seguindo o método do Exemplo 17^a, e com um conteúdo em produto C,0-dialquilado, (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida, de 0,01 % em peso, determinado por HPLC, seguindo o método do Exemplo 17B.

2.1 Preparação de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ib) com pureza elevada utilizando um catalisador de paládio

Hidrogena-se uma mistura de 5 g de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído, preparado de acordo com o Exemplo 1, e hidrogena-se o correspondente cloridrato de L-alaninamida e trietilamina seguindo o mesmo processo que o do Exemplo 2, mas utilizando Pd sobre C a 10 % molhada (50 % de H₂O) em vez de Pt sobre C a 5 % molhada (50 % de H₂O), para se obter (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ib) com um rendimento de 70 %.

EXEMPLO 3

Preparação de metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (metanossulfonato de ralfinamida, Id) com um elevado grau de pureza

Dissolve-se ralfinamida (2,8 kg, 9,26 mol), preparada tal como descrito no Exemplo 2, em iso-propanol (19,5 kg) e mantém-se a 65-70°C e sob agitação e uma atmosfera inerte.

Depois de um tratamento com carvão activado (150 g) e uma filtração, semeia-se a solução com metanossulfonato de ralfinamida puro e adiciona-se ácido metanossulfónico (900 g, 9,36 mol) ao longo de 30 minutos, sob agitação e a uma temperatura de 50-55°C. Arrefece-se então a

suspensão a 15-20°C ao longo de 2 horas, e continua a agitar-se durante mais uma hora. Separa-se então o sólido por filtração e seca-se sob pressão reduzida para se obterem 3,59 kg (97,3 % de rendimento) de metanossulfonato de ralfinamida.

A pureza do produto obtido por HPLC é de 99,8 (% em área, veja-se o Exemplo 17A), sendo o conteúdo em produto C,0-dialquilado, metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida, de 0,005 %, em peso, (veja-se o Exemplo 17B); p.f. 240,6°C por DSC (5°C/minutos).

A pureza enantiomérica do metanossulfonato de ralfinamida determinado com uma coluna de HPLC quiral é maior do que 99,8 (% em área, veja-se o Exemplo 18).

EXEMPLO 4

Preparação de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) purificado em solução em etanol

Adiciona-se a uma mistura de 4-hidroxibenzaldeído (1,52 kg, 12,45 mol), carbonato de potássio, (1,72 kg, 12,45 mol), iodeto de potássio (0,2 kg, 1,20 mol) em etanol (13,0 kg), 1,8 kg de cloreto de 3-fluorobenzilo (1,80 kg, 12,45 mol), sob agitação e à temperatura ambiente.

Aquece-se gradualmente a mistura ao refluxo e depois mantém-se a esta temperatura durante 6 horas.

Deixa-se então arrefecer a mistura reaccional a 25°C, filtra-se a suspensão e lava-se o sólido com etanol (1,0 kg); misturam-se as soluções etanólicas e depois concentra-se sob pressão reduzida até se obter um resíduo com cerca de 3,5 kg.

Adicionam-se a este resíduo tolueno (5,0 kg) e água (1,7 kg), agita-se vigorosamente a mistura de solventes durante 30 minutos e, depois da separação da fase aquosa, evapora-se a fase orgânica à secura sob pressão reduzida para se obter 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído em bruto.

Adiciona-se a este produto dissolvido em 2 kg de tolueno uma semente de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído, sob agitação a 20-25°C, e depois adiciona-se n-hexano (3,8 kg) ao longo de 30 minutos, arrefecendo-se a solução a 0°C, sob agitação.

Passadas 2 horas separa-se o sólido por filtração e lava-se com n-hexano (1,3 kg). Depois de secar, obtêm-se 2,6 kg (90,7 % de rendimento) do produto pretendido, com uma pureza por cromatografia em fase gasosa de 99,9 (% da área, veja-se o Exemplo 16A) e um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,005 %,

em peso, determinado pela área em C.F.G. (% de área, veja-se o Exemplo 16B); p.f. 43,1°C por DSC a 5°C/minuto.

EXEMPLO 5

Preparação de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) por catálise de transferência de fase

Aquece-se lentamente até à temperatura do refluxo uma mistura de cloreto de 3-fluorobenzilo (5 kg, 34,58 mol), 4-hidroxibenzaldeído (3,9 kg, 31,94 mol), carbonato de potássio (4,3 kg, 31,11 mol) e brometo de tetradeciltrimetilamónio (0,41 kg, 1,22 mol) em tolueno (13,5 kg) enquanto se agita e sob uma atmosfera de azoto, e aquece-se então ao refluxo durante 6 horas.

Concentra-se a solução à pressão ambiente e depois adicionam-se 3 kg de tolueno e destila-se. Volta a repetir-se este processo mais uma vez.

Arrefece-se a mistura heterogénea até à temperatura ambiente e separa-se o sólido por filtração. Elimina-se o solvente residual sob pressão reduzida e adicionam-se 1,2 kg de tolueno ao resíduo oleoso. Agita-se a mistura a 20-25°C e semeia-se com alguns gramas de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído puro, adicionando-se em seguida n-hexano (9 kg) a esta temperatura, ao longo de 30 minutos.

Arrefece-se a 0-5°C agitando-se durante mais uma hora a esta temperatura, e recolhe-se o sólido por filtração, secando-se sob pressão reduzida para se obterem 6,5 kg (rendimento de 85 %, pureza de 99,9 por CFG (% de área, veja-se o Exemplo 16A) e com um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,008 % em peso (veja-se o Exemplo 16B).

5.1 Purificação adicional do 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) por cristalização

Dissolve-se um quilograma de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído, preparado consoante o Exemplo 5, em 2 kg de éter di-isopropílico ao refluxo, enquanto se agita. Arrefece-se a solução a 50-55°C ao longo de 10-15 minutos e semeia-se com alguns gramas de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído puro.

Arrefece-se a suspensão a 10-15°C durante 45-60 minutos e agita-se durante mais uma hora.

Por último recolhe-se o precipitado por filtração, lava-se com éter di-isopropílico frio (0,2 kg) e seca-se sob pressão reduzida para se obterem 0,95 kg de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído com uma pureza por CFG de 99,9 (% da área, veja-se o Exemplo 16A) e um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído menor do que 0,005 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B).

5.2 Preparação de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) por catálise de transferência de fase, utilizando brometo de 3-fluorobenzilo

Prepara-se 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído com um rendimento de 86,1 % e um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,07 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B) fazendo reagir o 4-hidroxibenzaldeído (15,6 g) com brometo de 3-fluorobenzilo por um processo igual ao do Exemplo 5 mas partindo de brometo de 3-fluorobenzilo em vez de cloreto de 3-fluorobenzilo.

Purifica-se o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído obtido deste modo conforme no Exemplo 5.1 para se obter o produto em título com um rendimento de 97,3 % com um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,07 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B).

5.3 Preparação de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) por catálise de transferência de fase, partindo de metanossulfonato de 3-fluorobenzilo

Prepara-se o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído com um rendimento de 97,5 % e com um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído de 0,45 % em peso, determinado por CfG (veja-se o Exemplo 16B), fazendo

reagir 4-hidroxibenzaldeído (15,6 g) com metanossulfonato de 3-fluorobenzilo em vez de cloreto de 3-fluorobenzilo, conforme o processo do Exemplo 5. Purifica-se melhor este produto consoante o processo do Exemplo 5.1.

EXEMPLO 6

Preparação de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida, Ia) com um grau de pureza elevado (reacção num só reactor)

Colocam-se numa autoclave 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (2,0 kg, 8,69 mol) preparado tal como no Exemplo 4, e depois uma solução, preparada à parte, de cloridrato de L-alaninamida (1,2 kg, 9,63 mol), e adiciona-se-lhes trietilamina (0,97 kg, 9,63 mol) em metanol (7,1 kg).

Agita-se a mistura a 20-25°C durante 1 hora e, depois de se semear com alguns gramas de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamida, continua a agitar-se durante mais 15 minutos. Adicionam-se à mistura heterogénea agitada metanol (1,8 kg) e Pt a 5 % sobre C, húmida (com 50 % de H₂O) (Engelhard cod. Escat 22), (0,3 kg) a 20-25°C.

Purga-se o ar da autoclave com azoto e depois introduz-se hidrogénio a 5,0 bar.

Passadas 5 horas a 30-35°C, arrefece-se a mistura a 15°C, adiciona-se-lhe metanol (4,8 kg) e aquece-se a mistura a 40-45°C; por último separa-se o sólido por filtração e lava-se com metanol (1.6 kg).

Remove-se o solvente sob pressão reduzida a cerca de 30°C e adiciona-se ao resíduo uma mistura de acetato de etilo (23,0 kg) com água (18,0 kg). Agita-se durante mais 15 minutos, separa-se a fase aquosa e extrai-se com acetato de etilo (7,0 kg). Concentra-se o conjunto das fases orgânicas até se obter um resíduo com um peso de cerca de 6,0 kg. Adiciona-se n-heptano (10,8 kg) a este resíduo e agita-se a mistura a 20°C durante cerca de 2 horas. Recolhe-se o sólido por filtração, lavando-se com n-heptano.

Seca-se o sólido sob pressão reduzida, obtendo-se 2,41 kg (91,8 % de rendimento) do composto em título com uma pureza de 98,4 % por HPLC (% de área, veja-se o Exemplo 17A), e um conteúdo em espécie C,O-dibenzilada, (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida) de 0,005 % em peso, (veja-se o Exemplo 17B).

6.1 Preparação de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia) com pureza elevada por utilização de um catalisador de Pd

Hidrogena-se (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (5 g) na presença das quantidades correspondentes de cloridrato de L-alaninamida e de trietilamina, pelo mesmo

processo utilizado no Exemplo 6, utilizando Pd a 10 % sobre C, húmido (com 50 % de H₂O), em vez de Pt a 5 % sobre C, húmida (com 50 % de H₂O), para se obter Ia com um rendimento de 72 %.

6.2 Preparação de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia) com pureza elevada por hidrogenação a 1 bar

Hidrogena-se uma mistura de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído, cloridrato de L-alaninamida e trietilamina seguindo o mesmo processo que no Exemplo 6, mas a 1 bar de H₂, em vez de 5 bar de H₂.

O rendimento em (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de 90 % com uma pureza de 98,7 % por HPLC (% da área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida de 0,005 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

6.3 Preparação de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia) com um grau de pureza elevado (reacção num único reactor) utilizando L-alaninamida sob forma de base

Faz-se reagir o (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (10g) pelo mesmo processo utilizado no Exemplo 6, mas utilizando L-alaninamida sob a forma de base, em vez da

do seu cloridrato, e trietilamina. O rendimento em (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de 92 %, com uma pureza de 99,7 % por HPLC (% da área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida inferior a 0,005 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

EXEMPLO 7

Preparação de metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (metanossulfonato de safinamida, Ic) com elevado grau de pureza

Dissolve-se safinamida (2,41 kg, 7,97 mol), preparada tal como descrito no Exemplo 6, em acetato de etilo (56,5 kg) a 65°C e descora-se com carvão activado (100 g).

Filtra-se, agita-se a solução e semeia-se com alguns gramas de metanossulfonato de safinamida e, passados 15 minutos, adiciona-se ao longo de 30 minutos ácido metanossulfónico (850 g, 8,84 mol), a uma temperatura de 50-55°C. Arrefece-se a suspensão enquanto se agita a 20-25°C durante 2 horas e depois durante mais uma hora. Separa-se enfim o precipitado por filtração e seca-se sob pressão reduzida para se obterem 2,83 kg (89,1 % de rendimento) de metanossulfonato de safinamida.

O conteúdo em impureza, metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIc) determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B) é de 0,005 %, em peso. O composto em título exibe um p.f. de 216,8°C por DSC (a 5°C/minuto).

A pureza enantiomérica, determinada com uma coluna quiral de HPLC, é superior a 99,9 (% em área, veja-se o Exemplo 19).

RMN de ^1H (D_2O) (Bruker A V300) δ (ppm, em relação ao pico de H_2O a 4,7 ppm): 1,43 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3); 2,66 (3H, s, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 3,87 (1H, q, $J = 7$ Hz, H-2); 3,97 (2H, s lg, CH_2NR); 4,89 (2H, s, CH_2OR); 6,88 e 7,23 (4H, sistema aromático p-dissubstituído AA'XX'); 6,90 ÷ 7,22 (4H, H aromáticos).

RMN de ^{13}C (D_2O) (Bruker AV300) δ ppm: 15,68 (CH_3); 38,27 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 48,99 (CH_2NR); 54,81 (CH); 69,00 (OCH_2); 114,15 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, CH aromático); 114,76 (d, $J_{\text{C-F}} = 20$ Hz, CH aromático); 115,38 (CH aromático); 123,06 (d, $J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, CH aromático); 123,24; 130,29 (d, $J_{\text{C-F}} = 6$ Hz, CH aromático); 131,54 (CH aromático); 138,76 (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, CH aromático); 158,52; 162,89 (d, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz, C-F); 171,92 (CO).

EXEMPLO 8

Preparação de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida, Ia) com elevado grau de pureza, com isolamento da base de Schiff intermediária, (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilidenoamino propanamida (VI a)

a) (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamida (VIa)

Adiciona-se a uma suspensão de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (60,0 g 0,26 mol), preparado tal como no Exemplo 5, e cloridrato de L-alaninamida (35,7 g 0,29 mol) em metanol (280 mL), trietilamina (29,1 g, 0,29 mol), à temperatura ambiente, sob agitação e em atmosfera de azoto. Mantém-se a agitação durante mais uma hora.

Semeia-se então a solução com alguns mg de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamida, arrefece-se até 5-10°C e mantém-se a agitação durante mais 2 horas.

Separa-se o sólido por filtração e lava-se com metanol a 0°C.

Seca-se sob pressão reduzida para se obterem 57,3 g (rendimento de 73,2 %) do composto em título com p.f. 112,0°C por DSC (a 5°C/minuto).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) (Bruker AV300) δ (ppm, relativos a TMS a 2,55 ppm; DMSO como solvente a 3,35 ppm): 1,31 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3); 3,86 (1H, q, $J = 7$ Hz, H-2); 5,18 (2H, s, CH_2OR); 7,08 e 7,79 (4H, sistema aromático p-dissubstituído AA'XX'); 7,10-7,50 (4H, m, H aromático); 8,27 (1H, s, $\text{CH}=\text{NR}$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) (Bruker AV300) δ (ppm): 20,5 (CH_3); 67,6 (CH); 68,4 (OCH_2); 114,1 e 114,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, CH aromático); 114,5 e 114,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz; CH aromático); 114,8 (CH aromático); 123,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, CH aromático); 129,0 e 129,9 (CH aromático); 130,4 e 130,5 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz, CH aromático); 139,6 e 139,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 6$ Hz C aromático quaternário); 160,2; 160,5 e 163,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz, C-F); 160,6 ($\text{CH}=\text{N}$); 174,8 (CO).

b) (S)-2-[4-(3-Fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia)

Coloca-se numa autoclave (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilideno-amino]propanamida (16,0 g; 0,053 mol), preparada tal como se descreveu acima, e Pt a 5 % sobre C, húmida (com 50 % de H_2O) (1,7 kg: Engelhard S.r.l., Roma, Itália) e adiciona-se-lhes metanol (90 mL). Purga-se o ar da autoclave com azoto e introduz-se hidrogénio a 5,0 bar. Mantém-se a mistura reaccional a 5,0 bar e a 35°C durante 1 hora. Arrefece-se até à temperatura ambiente e separa-se o catalisador por filtração, destila-se o solvente sob pressão reduzida até de obter cerca de 30 g de resíduo. Adiciona-se a este resíduo uma mistura de

acetato de etilo (150 mL) e H₂O (110 mL) e aquece-se a mistura heterogênea a 40°C até se obterem duas fases límpidas. Separam-se estas duas fases e extrai-se a fase aquosa com 50 mL de acetato de etilo a 40°C. Evapora-se o conjunto das fases orgânicas à secura. Repete-se o processo mais duas vezes adicionando de cada vez 90 mL de acetato de etilo para se tornar o produto anidro. Adicionam-se lentamente ao resíduo 95 mL de n-heptano sob agitação. Mantém-se então a mistura sob agitação durante 3 horas a 20°C. Separa-se o sólido formado por filtração, lava-se com n-heptano (15 mL) e seca-se sob pressão reduzida para se obterem 15,2 g (rendimento de 94,8 %) de safinamida com uma pureza por HPLC de 99,8 (% da área, veja-se o Exemplo 17A) e com um conteúdo em (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida inferior a 0,005 % bem peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

EXEMPLO 9

Preparação de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) com elevado grau de pureza, com isolamento da base de Schiff intermediária, (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamida (VI b)

a) (S)-2-[4-(2-Fluorobenziloxi)benzilidenoamino]-propanamida (VIb)

Prepara-se a (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamida com um rendimento de 88 %, p.f.

121°C (em capilar), seguindo um processo igual ao do passo a) do Exemplo 8, mas partindo de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído em vez de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído.

RMN de ^1H : (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) δ (ppm, em relação ao TMS): 1,46 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 3,91 (1H, q, $J = 7,0$ Hz, CH-CO); 5,17 (2H, s, O-CH_2); 7,02 (2H, d, $J = 8,9$ Hz H aromático em orto em relação ao O-CH_2); 7,09 (1H, ddd, $J_{\text{H-F}} = 9,78$ Hz $J_{\text{orto}} = 8,55$ Hz $J_{\text{meta}} = 1,23$ Hz H aromático em orto em relação a F); 7,15 (1H, dt, $J_{\text{orto}} = 7,35$ Hz $J_{\text{meta}} = 1,23$ Hz H aromático em para em relação a F); 7,27-7,40 (1H, m, H aromático em para em relação a CH_2); 7,48 (1H, dt, $J_{\text{orto}} = J_{\text{H-F}} = 7,35$ Hz $J_{\text{meta}} = 1,53$ Hz, H aromático orto em relação a CH_2); 7,71 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H aromático em orto em relação a CH=N); 8,17 (1H, s, C=N).

RMN de ^{13}C : (CDCl_3 , 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 21,4 (CH_3); 63,8 (OCH_2); 68,4 (H_2NCOCH); 115,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,4$ Hz, CH aromático), 115,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 20,7$ Hz, CH aromático); 123,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 14,4$ Hz, C quaternário aromático); 124,5 (d lg, CH aromático); 129,0 (C quaternário aromático); 129,8 (d lg, CH aromático); 130,1 (d lg, 2 CH aromático); 160,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 246,4$ Hz, C quaternário aromático); 161,1 (C-O aromático); 161,1 (C=N); 176,9 (CONH_2)

b) (S)-2-[4-(2-Fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ib)

Prepara-se a (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida com um rendimento de 93 %, a partir de

(S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilidenoamino]propanamida por um igual ao do passo b) do Exemplo 8. O conteúdo em (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida é de 0,02 % em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

EXEMPLO 10

Preparação de metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIc)

a) 3-(3-Fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (Va)

Adicionam-se sequencialmente a um balão de 4 L de fundo redondo mantido sob uma atmosfera de azoto, 4-hidroxibenzaldeído (400 g, 3,28 mol), carbonato de potássio (453 g, 3,28 mol), tolueno (2 L) e cloreto de 3-fluorobenzilo (1.400 g, 9,68 mol), e aquece-se a mistura ao refluxo durante 5 dias. Nesta altura uma análise por CFG revela que a mistura reaccional contém 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído e 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído a uma razão de 91,4:8,6 (área/área, veja-se o Exemplo 16A).

Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois adicionam-se 2 L de água sob agitação. Separa-se a fase orgânica e remove-se o solvente por destilação sob pressão reduzida (20 mm de Hg) a 35°C, até já não passar solvente. Baixa-se então a pressão para 3

mm de Hg e aumenta-se a temperatura exterior para 300°C, recolhendo-se a fracção que passa entre 255°C e 265°C, (40,6 g).

Uma análise por CFG mostra uma razão área/área do derivado dibenzilado em C,O (**Va**) do composto em título, em relação à do monoalquilado (**IVa**), de 99,6:0,4 (área/área, veja-se o Exemplo 16A).

RMN de ^1H (CDCl_3) (Bruker AV300) δ (ppm, em relação ao TMS): 4,05 (2H, s, CH_2); 5,13 (2H, s, OCH_2); 6,85-7,40 (9H, m, H aromático); 7,73-7,79 (2H, m, H aromático orto em relação a C=O); 9,88 (s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3) (Bruker AV300) δ (ppm): 36,1 (CH_2); 69,4 (CH_2O); 111,4 (CH aromático); 112,9 e 113,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 20$ Hz, CH aromático), 113,9 e 114,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, CH aromático); 114,9 e 115,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, CH aromático); 115,7 e 115,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 25$ Hz CH aromático); 122,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, CH aromático); 124,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, CH aromático); 129,6 e 129,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, CH aromático); (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, C quaternário aromático); 129,9 (C quaternário aromático); 130,0 (C quaternário aromático); 130,1 e 130,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, CH aromático); 131,2 (CH aromático); 131,5 (CH aromático); 138,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, C quaternário aromático); 142,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, C quaternário aromático); 161,0, 161,2 e 164,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 240, 2$ C-F sobrepostos); 190,8 (CHO).

b) (S)-2-[3-(3-Fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIa)

Adiciona-se a 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (35,6 g, 0,105 mol) num balão de 500 mL, uma solução previamente preparada de adicionando cuidadosamente e sob agitação trietilamina (12 g, 0,119 mol) a uma solução de cloridrato de L-alaninamida (14,8 g, 0,119 mol) em 170 mL de metanol, à temperatura ambiente.

Aquece-se esta mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente e depois transfere-se para uma autoclave de 1,8 L e adicionam-se-lhe 3,4 g de Pt a 5 % sobre C, húmida (com 50 % de H₂O).

Purga-se o ar da autoclave com azoto, e depois introduz-se o hidrogénio a 5,0 bar.

Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de 35°C durante 3-5 horas.

Depois de arrefecer até à temperatura ambiente e de se separar o catalisador por filtração, separa-se o solvente por destilação sob pressão reduzida até se obter um resíduo com cerca de 65 g. Adiciona-se a este resíduo uma mistura de acetato de etilo (340 mL) e água (250 mL) e aquece-se a mistura heterogénea a 40°C, mantendo-se a esta temperatura sem agitação, até se obterem duas fases límpidas. Separam-se as duas fases e destila-se a fase

orgânica sob pressão reduzida, até se obter um resíduo com cerca de 50 g.

Dissolve-se este resíduo em 220 mL de acetato de etilo e separa-se o solvente por destilação sob pressão reduzida sob uma temperatura externa de 40°C. Repete-se esta operação mais duas vezes e obtém-se o composto em título sob a forma de um resíduo sólido.

c) Metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIc)

Num reactor de 2 L em vidro dissolvem-se 42,4 g (0,103 mol) de (S)-3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida em 950 mL de acetato de etilo.

Aquece-se a solução sob agitação a 50-55°C e mantém-se a esta temperatura durante uma hora. Adicionam-se a esta solução 14,5 g (0,15 mol) de ácido metanossulfónico, ao longo de 20 minutos, e arrefece-se a 20°C ao longo de 90 minutos. Passados 30 minutos separa-se o sólido por filtração, e seca-se a 50°C sob pressão reduzida e depois cristaliza-se a partir de metanol (metanol:produto = 1:5 em peso), para se obterem 25,1 g de metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida, p.f. 181°C (capilar).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) (Bruker AV300) δ (ppm, em relação ao TMS): 1,44 (3H, d, J = 7Hz, CH₃); 2,35 (3H, s,

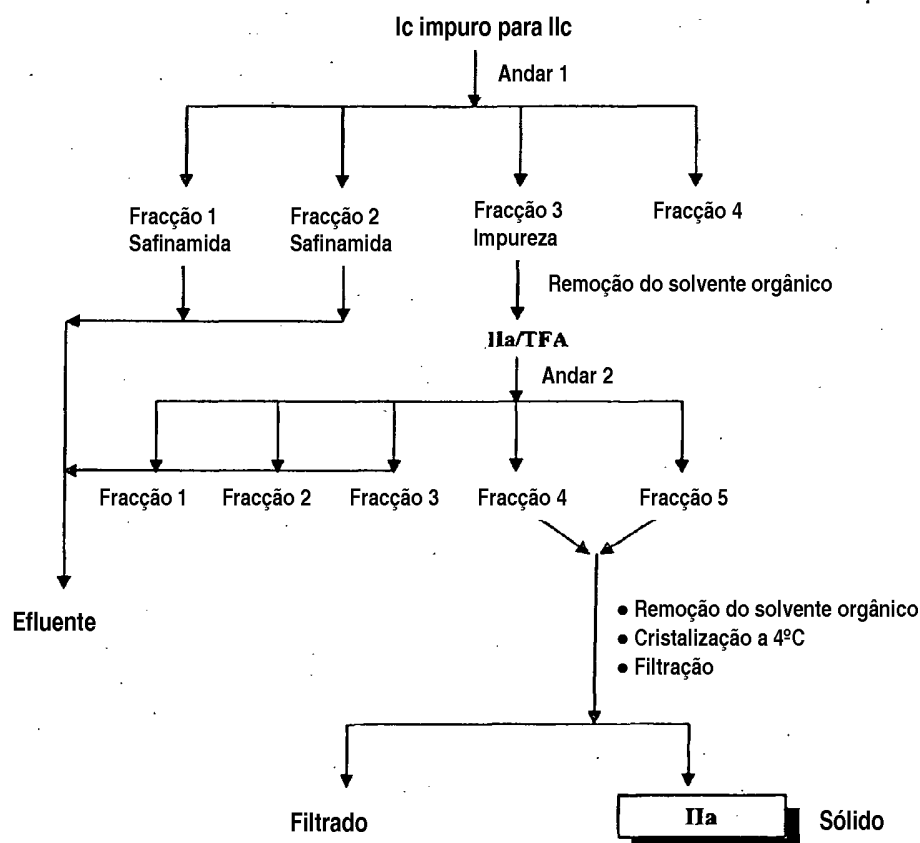
CH₃SO₃); 3,81 (1H, *q*, *J* = 7 Hz, H-2), 3,99 (2H, *s* lg, CH₂ benzílicos); 4,02 (2H, sistema AB, CH₂N-); 5,17 (2H, *s*, CH₂OR); 6,98-7,63 (11H, *m*, H aromático); 7,62 e 7,75 (2H, *s* lg, NH₂ amida); 9,02 (2H, largo, NH₂⁺).

RMN de ¹³C (DMSO-d₆) (Bruker AV300) δ (ppm): 15,9 (CH₃); 35,5 (CH₂); 39,7 (CH₃SO₃H); 48,1 (CH₂NR); 54,4 (CH); 68,4 (OCH₂); 112,2 (CH aromático); 112,7 (d, *J*_{C-F} = 22Hz, CH aromático); 113,8 (d, *J*_{C-F} = 22Hz, CH aromático); 114,5 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, CH aromático); 115,2 (d, *J*_{C-F} = 22Hz, CH aromático); 123,2 (CH aromático); 123,8; 124,6 (CH aromático); 128,7 e 130,0 (d, *J*_{H-C-F} = 6Hz, CH aromático); 130,04 (CH aromático); 130,3 (d, *J*_{C-F} = 6Hz, CH aromático); 132,6 (CH aromático); 139,8 (d, *J*_{C-F} = 7Hz); 143,4 (d, *J*_{C-F} = 7 Hz); 158,1, 160,5 e 163,7 (d, *J*_{C-F} = 240, C-F); 160,6 e 163,8 (d, *J*_{C-F} = 240, C-F); 170,5 (CON).

Isola-se também uma amostra (90 mg) de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIa) por HPLC preparativa a partir de 200 g de metanossulfonato de safinamida (Ic) preparado consoante o Método A no J. Med. Chem., 1998, 41, 579, que a contém, sob a forma de metanossulfonato (IIc), correspondendo a 0,12 %, em peso.

Esta separação é levada a cabo em dois andares (Andar 1 e Andar 2), de acordo com o esquema seguinte:

Isolamento de IIa por HPLC preparativa de metanossulfonato de safinamida (Ic) contaminado com 0,12 % de IIc, em peso.



Andar 1

O âmbito do Andar 1 é o de se isolar um produto em bruto enriquecido em IIa/TFA (Ácido trifluoroacético).

Reportam-se adiante as condições da HPLC preparativa:

Condições da HPLC Preparativa:

Instrumento:	Waters Delta Prep 4000 (bomba alternante, controlador gradiente com misturadora de baixa pressão)
	Módulo de Compressão Radial Prep LC Base (Waters)
	Detector a UV Variável Jasco 7125, o.p. 0,2 mm
	Impressora gráfica Merk D2000
Coluna:	Delta Pak C18, 15 µm, 40x100 mm (Waters)
Eluente A:	Água/Acetonitrilo a 70/30 + 0,1 % de TFA
Eluente B:	Água/Acetonitrilo a 30/70 + 0,1 % de TFA
Caudal:	27,0 mL/minuto
Gradiente:	40 minutos isocrática a 100 % de A, depois até 100 % B ao longo de 1 minuto
Detecção:	UV 227 nm
Injecção:	5 g em 50 mL de Água (através da linha de entrada da bomba D)

Andar 2

Este andar é necessário para eliminar o TFA de **IIa/TFA** e para purificar melhor o **IIa**.

Submete-se o **IIa/TFA** a uma cromatografia utilizando as condições de HPLC preparativa listadas adiante.

Misturam-se as fracções 4 e 5 e evapora-se a 40°C em vazio, até se remover por completo o acetonitrilo.

Mantém-se a solução aquosa residual num frigorífico a 4°C. Isola-se o material insolúvel por filtração e seca-se em vazio à temperatura ambiente para se obter **IIa** (90 mg; pureza por HPLC de 100 %).

Condições de HPLC Preparativa:

Instrumento:	Waters Delta Prep 4000 (bomba alternante, controlador gradiente com misturadora de baixa pressão)
	Detector a UV Variável Jasco 7125, o.p. 0,2 mm
	Impressora gráfica Merk D2000
Coluna:	Symmetry C18, 7 µm, 20x250mm (Waters)
Eluente A:	Água/Acetonitrilo a 70/30
Eluente B:	Água/Acetonitrilo a 30/70
Caudal:	15,0 mL/minuto
Gradiente:	20 minutos isocrática a 100 % de A, depois até 100 % B de ao longo de 10 minutos
Detecção:	UV 227 nm
Injecção:	50 mL solução de impureza "IIa/TFA" (através da linha de entrada da bomba)

EXEMPLO 11

Preparação de metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIId)a) 3-(2-Fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi) benzaldeído (Vb)

Prepara-se o 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído seguindo o processo igual ao do passo a) do Exemplo 10 a uma escala de 1:10, mas partindo de cloreto de 2-fluorobenzilo em vez de cloreto de 3-fluorobenzilo. O rendimento molar é de 3 % com uma pureza de 98,1 determinada por análise de CFG (% da área, veja-se o Exemplo 16A). O produto tem um p.f. de 71°C (capilar).

RMN de ^1H : (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) δ (ppm, em relação ao TMS): 4,06 (2H, s, CH_2); 5,23 (2H, s, OCH_2); 6,95-7,40 (9H, m, H aromático); 7,67 (1H, d lg, $J = 0,9$ Hz, H aromático orto em relação a $\text{C}=\text{O}$ e a CH_2); 7,76 (1H, dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,3$ Hz, H aromático em relação a $\text{C}=\text{O}$ e a CGH aromático); 9,84 (1 H, s, CHO).

RMN de ^{13}C : (CDCl_3 , 75,4 Hz, 298K) δ (ppm): 29,2 (CH_2); 64,1 (OCH_2); 111,4 (CH aromático); 115,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,0$ Hz, CH aromático), 115,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,1$ Hz, CH aromático); 123,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 14,2$ Hz, C aromático quaternário); 124,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,6$ Hz, CH aromático); 124,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz, CH aromático); 126,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 15,5$ Hz, C

aromático quaternário); 128,2 (d, J_{C-F} = 8,1 Hz, CH aromático); 129,6 (d, J_{C-F} = 6,2 Hz, CH aromático); 129,6 (C aromático quaternário); 130,0 (C aromático quaternário); 130,2 (d, J_{C-F} = 8,3 Hz, CH aromático); 131,1 (CH aromático); 131,3 (d, J_{C-F} = 4,1 Hz, CH aromático); 131,8 (CH aromático); 160,5 (d, J_{C-F} = 246,8 Hz, C aromático quaternário); 161,2 (d, J_{C-F} = 245,1 Hz, C aromático quaternário); 161,3 (C aromático quaternário); 191,1 (CHO).

b) (S)-2-[3-(2-Fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzil-amino]propanamida (IIb)

Prepara-se a (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]-propanamida seguindo o mesmo processo que no passo b) do Exemplo 10, partindo de 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído em vez de 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído. O rendimento é de 83 %; p.f. 161°C (capilar).

RMN de ^1H : (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) δ (ppm, em relação ao TMS): 1,32 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3); 1,97 (1H, s lg, NH); 3,22 (1H, q, J = 6,7 Hz, CH-CO); 3,67 (2H, ABq, J = 12,8 Hz, H diastereotópico de NCH_2); 4,03 (2H, s, CH_2); 5,12 (2H, s, OCH_2); 5,98 (1H, s lg, NH_2); 6,89 (1H, d, J_{orto} = 8,3 Hz, H aromático orto em relação a CH_2NH e a CH aromático); 6,95-7,40 (10H, m, H aromático).

RMN de ^{13}C : (CDCl_3 , 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 19,6 (CH_3); 29,2 (CH_2); 52,0 (NHCH_2); 57,7 (H_2NCOCH); 63,8

(OCH₂); 111,7 (CH aromático); 115,2 (d, J_{C-F} = 21,9 Hz, CH aromático), 115,3 (d, J_{C-F} = 21,3 Hz, CH aromático); 124,0 (d, J_{C-F} = 3,5 Hz, CH aromático); 124,3 (d, J_{C-F} = 2,9 Hz, CH aromático); 124,3 (d, J_{C-F} = 14,4 Hz, C aromático quaternário); 127,5 (CH aromático); 127,6 (d, J_{C-F} = 15,0 Hz, C aromático quaternário); 127,8 (d, J_{C-F} = 7,5 Hz, CH aromático); 128,8 (C aromático quaternário); 129,0-130,0 (m, 2 CH aromático); 130,5 (CH aromático); 131,3 (d, J_{C-F} = 4,6 Hz, CH aromático); 131,8 (C aromático quaternário); 155,6 (C aromático quaternário); 160,4 (d, J_{C-F} = 245,8 Hz, C aromático quaternário); 161,2 (d, J_{C-F} = 244,6 Hz, C aromático quaternário); 178,2 (CONH₂).

c) Metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIId)

Prepara-se o metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida seguindo o mesmo processo do passo c) do Exemplo 10, mas partindo de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida como matéria-prima. O rendimento é de 89 %; p.f. 190°C (capilar).

RMN de ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz, 298K) δ (ppm, em relação a TMS): 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH₃CH); 2,33 (3H, s, CH₃SO₃); 3,50-4,20 (5H, m, CH-CO, CH₂, H diastereotópico de NCH₂); 5,19 (2H, s, OCH₂); 6,95-8,00 (11H, m, H aromático); 9,02 (2H, s lg, NH₂⁺).

RMN de ^{13}C : (DMSO- d_6 , 75,4 MHz, 298K) δ (ppm): 16,5 (CH_3); 28,8 (CH_2); 48,6 (NHCH_2); 54,9 (H_2NCOCH); 64,3 (OCH_2); 112,8 (CH aromático); 115,0-117,0 (2 CH aromático); 124,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 14,4$ Hz, C aromático quaternário); 124,4 (C aromático quaternário); 124,8 (CH aromático); 125,0 (CH aromático); 127,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 16,1$ Hz, C aromático quaternário); 128,6 (C aromático quaternário); 128,8 (CH aromático); 129,0-133,0 (m, 5 CH aromático); 156,9 (C aromático quaternário); 160,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,2$ Hz, C aromático quaternário); 160,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 243,5$ Hz, C aromático quaternário); 171,1 (CONH_2).

EXEMPLO 12

Preparação de metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida) (Ic) a partir de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) contaminado com 1 %, em peso, da impureza 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (Va)

Adiciona-se a 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (10 g; pureza por CGF 98,8, % em área), 1 % de 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído, e transforma-se a mistura em (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida base) seguindo o mesmo processo do Exemplo 6. O rendimento é de 84 % com um conteúdo em impureza (IIa) de 0,84 % (veja-se o Exemplo 17B), em peso.

Transforma-se a base livre (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia) no metanossulfonato correspondente seguindo o mesmo processo do Exemplo 7, para se obter o metanossulfonato (Ic) com um rendimento de 98 %, com um conteúdo em impureza metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIc) de 0,62 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

EXEMPLO 13

Cristalização do metanossulfonato de safinamida (Ic) contaminado com a impureza (IIc)

Recristaliza-se o metanossulfonato de safinamida contaminado com metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIc) a 0,62 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B), obtido consoante o Exemplo 12, utilizando cinco sistemas solventes diferentes, dissolvendo-o à temperatura de refluxo e arrefecendo até à temperatura ambiente.

Apresentam-se os resultados na Tabela 5 que se segue:

TABELA 5

TESTE N ^o .	SISTEMA E QUANTIDADE (mL/g)	SOLVENTE	% ponderal de I Ic em Ic após cristalização (*)	Rendimento em % Molar
13a	2-PrOH/MeOH 2:1, 45	a	0,28	44,9
13b	EtOAc/MeOH a 4:1, 50		0,15	29,6
13c	EtOH, 10		0,30	73,2
13d	Acetona/H ₂ O ~27:1, 40,5		0,08	20,6
13e	Acetonitrilo/H ₂ O 60:1, 30.5		0,09	69,3
(*) Avalia-se a % ponderal consoante o Exemplo 17B.				

EXEMPLO 14

Preparação de metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida, Ia), (Ic), seguindo os métodos descritos na técnica anterior

14.1 Preparação do 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa)

14.1.a) Processo do Exemplo 1a da US 6.335.354 B2

Prepara-se o 4-(3-Fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) pelo processo descrito no Exemplo 1a da US 6.335.354 B2.

Deste modo, aquece-se ao refluxo uma mistura de cloreto de 3-fluorobenzilo (2,86 g, 19,80 mmol), 4-hidroxibenzaldeído (3,03 g, 24,80 mmol), K_2CO_3 (10,30 g, 74,50 mmol), NaI (137,1 mg, 0,91 mmol), e etanol, (40 mL) ao longo de 70 minutos e mantém-se à temperatura de refluxo durante 4 horas e 15 minutos.

Depois de se trabalhar a mistura reaccional, isola-se o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído sob a forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 95 %.

O produto tem uma pureza por CFG de 97,6 (% em área, veja-se o Exemplo 16A) e um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (**Va**) de 0,14 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B).

14.1.b) Processo do J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979

Prepara-se o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) pelo processo descrito no J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979.

Deste modo, adiciona-se o cloreto de 3-fluorobenzilo (14,5 g, 100 mmol) sob agitação e em atmosfera de azoto, a uma solução de 4-hidroxibenzaldeído (12,2 g, 100 mmol) e NaOH (4,0 g, 100 mmol) em etanol (100 mL).

Aquece-se gradualmente a mistura ao longo de 25 minutos até ao refluxo, e agita-se à temperatura de refluxo

durante 6 horas e 20 minutos. Filtra-se a mistura reacional e depois concentra-se sob pressão reduzida para se obter 4-(3-fluoro-benziloxi)benzaldeído (23,43 g) sob a forma de um resíduo amarelo. Adiciona-se diclorometano (250 mL) ao resíduo, separa-se o insolúvel por filtração e concentra-se a solução resultante sob pressão reduzida para se obter 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído sob a forma de um sólido amarelo, com um rendimento de 80,4 %. O produto tem uma pureza por CFG de 91,6 (% em área, veja-se o Exemplo 16A) e um conteúdo em 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (**Va**) de 0,13 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B)

14.2 Preparação de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia) e do seu sal metanossulfonato (Ic)

14.2.a) Processo do J. Med. Chem., 1998, 41, 579, método A

Prepara-se (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia) fazendo reagir 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (10 mmol), preparado tal como descrito no Exemplo 14.1.a., com cloridrato de L-alaninamida (1,37 g, 11 mmol), seguindo-se uma redução com NaBH₃CN (0,50 g, 8 mmol). Depois de tratar adequadamente a mistura reacional e de uma purificação por cromatografia rápida, isola-se a (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 68,7 %. O produto tem uma pureza de 96,2 por HPLC (% em área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-

4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (**IIa**) de 0,15 % em peso (veja-se o Exemplo 17B).

Aquece-se uma mistura de (S)-2[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (1,50 g, 4,96 mmol) com acetato de etilo (40,2 mL) a 50°C até se obter uma solução límpida. Adiciona-se à solução ácido metanossulfônico (0,53 g, 5,51 mmol) ao longo de 15 minutos e sob agitação e arrefece-se a solução homogênea que se obtém sob agitação até 20°C ao longo de 90 minutos. Ao fim de 30 minutos a 20°C separa-se o sólido por filtração, lava-se com acetato de etilo (6 mL) e seca-se a 50°C sob pressão reduzida durante 15 h para se obter metanossulfonato de (S)-2[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (**Ic**) sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 96,1 %. O produto tem uma pureza por HPLC de 98,6 (% em área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (**IIc**) de 0,10 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

14.2.b) Processo do J. Med. Chem., 1998, 41, 579, método A

Prepara-se (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (**Ia**) consoante o exemplo 14.2.a, a partir de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (10 mmol), preparado tal como descrito no exemplo 14.1.b., e de cloridrato de L-alaninamida (1,37g, 11 mmol), seguida por uma redução com NaBH₃CN (0,50 g, 8 mmol).

Obtém-se a (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (Ia), sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 66,5 %. O produto tem uma pureza por HPLC de 88,5 (% em área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIa) de 0,064 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B). Transforma-se a (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ia) no metanossulfonato correspondente (Ic) com um rendimento de 88,9 % por tratamento com ácido metanossulfónico consoante o Exemplo 14.2.a. O produto tem uma pureza por HPLC de 97,7 % (% em área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIc) de 0,05 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

EXEMPLO 15

Preparação de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) e do seu metanossulfonato (Id) seguindo os métodos descritos na técnica anterior

15.1 Preparação de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb)

15.1.a) Processo do Exemplo 1a da US 6.335.354 B2

Prepara-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) consoante o Exemplo 14.1.a), a partir do cloreto de

2-fluorobenzilo (14,3 g, 98 mmol), de 4-hidroxibenzaldeído (15,1 g, 123 mmol), de K_2CO_3 (51 g, 369 mmol), de NaI (500 mg, 3,3 mmol) e de etanol, 75 mL.

Mantém-se a mistura ao refluxo durante 12 h. Depois de se tratar a mistura reaccional obtém-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzalaldeído com um rendimento de 75 % e sob a forma de um óleo amarelo. O produto apresenta uma pureza por CFG de 92,1 (% em área, veja-se o Exemplo 16A) e um eonteúdo em 3-(2-fluorobenzil)4-(2-fluorobenziloxi)benzalaldeído de 0,25 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B).

15.1.b) Processo do J. Agric. Food Chem, 27, 4, 1979

Prepara-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzalaldeído (IVb) consoante o Exemplo 14.1.b, a partir de cloreto de 2-fluorobenzilo (18,0 g, 123 mmol), 4-hidroxi-benzaldeído (15,3 g, 125 mmol), NaOH (5,0 g, 12 mmol) e etanol (125 mL).

Aquece-se a mistura ao longo de 25 minutos até ao refluxo e mantém-se ao refluxo sob agitação durante 12 horas.

Depois de se tratar a mistura reacional consoante no Exemplo 14.1.b, obtém-se o 4-(2-fluorobenziloxi)benzalaldeído sob a forma de um sólido amarelo, com um rendimento de 90,0 %. O produto tem uma pureza por CFG de

90,4 (% em área, veja-se o Exemplo 16A) e um conteúdo em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (Vb) de 0,14 %, em peso, determinado por CFG (veja-se o Exemplo 16B).

15.2 Preparação da (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ib) e do seu sal metanossulfonato (Id)

15.2.a) Processo do J. Med. Chem. 1998, 41, 579, método A

Prepara-se a (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (Ib) seguindo o processo do Exemplo 14.2.a mas utilizando 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (10 mmol, preparado tal como no Exemplo 15.1a) em vez do 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído.

Obtém-se a (S)-2[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida com um rendimento de 67,3 % e sob a forma de um sólido branco. O produto tem uma pureza por HPLC de 86,7 (% de área, veja-se o Exemplo 17A), e um conteúdo em (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIb) de 0,22 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

Aquece-se uma mistura de (S)-2[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (1,50 g, 4,96 mmol) e propan-2-ol (10,5 mL) a 50°C e mantém-se a esta temperatura até se obter uma solução límpida. Adiciona-se ácido meta-

nossulfónico, (0,48 g, 5,01 mmol), sob agitação, ao longo de 15 minutos.

Arrefece-se a mistura heterogénea e depois arrefece-se até 20°C ao longo de 2 horas. Passada 1 hora a 20°C recolhe-se o sólido por filtração, e seca-se sob pressão reduzida para se obter metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 89,1 %. O produto tem uma pureza por HPLC de 96,9 (% em área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanoamida (IIId) de 0,14 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

15.2.b) Processo do J. Med. Chem. 1998, 41, 579, Método A

Prepara-se a (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ib) consoante o Exemplo 14.2.b, utilizando 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (10 mmol, preparado consoante o Exemplo 15.1.b), em vez de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído.

Obtém-se a (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida sob a forma de um sólido com um rendimento de 58,8 %. O produto tem uma pureza por HPLC de 83,8 (% em área, veja-se o Exemplo 17A) e um conteúdo em (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida

(I**Ib**) de 0,15 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

Transforma-se a (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (Ib) no metanossulfonato correspondente (Id) com um rendimento de 89,4 %, sob a forma de um sólido branco. O produto tem uma pureza de HPLC de 95,2 (% em área, veja-se o Exemplo 17A) e com um conteúdo em metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida de 0,11 %, em peso, determinado por HPLC (veja-se o Exemplo 17B).

EXEMPLO 16A

Determinação por CFG, da pureza de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído e de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído.

Teste de preparação

Dissolvem-se cerca de 100 mg da amostra em 10 mL de cloreto de metileno.

Condições cromatográficas

Leva-se a cabo o processo cromatográfico utilizando:

- uma coluna capilar fundida em sílica com 60 m de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno. RTX 35 (35 %

de difenil- 65 % de dimetil-polissiloxano); espessura da película = 0,25 µm;

- hélio a título de gás de eluição a uma pressão de 150 kPa;

- um caudal dividido de 25 mL/minuto;

- temperatura do injetor de 290°C;

- temperatura do detector (FID) de 290°C;

Com o seguinte programa de temperaturas:

Tempo (minutos)	Temperatura (°C)	Velocidade (°C/minuto)	Comentário
0-5	150	-	isotérmica
5-11	150→240	15	gradiente linear
11-19	240	-	isotérmica
19-20,7	240→290	30	gradiente linear
20,7-40	290	-	isotérmica

Processo

Injecta-se 1 µL da Preparação em Teste. Regista-se o cromatograma e calcula-se a pureza do produto através do cálculo da percentagem de área do seu pico.

Identificação de impurezas

4-(3-Fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa):

Períodos de retenção:

O período de retenção do 4-((3-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 17.

O período relativo de retenção do 4-hidroxibenzaldeído é de cerca de 0,52.

O período relativo de retenção do 4-((2-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 0,98.

O período relativo de retenção do 4-((4-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 1,01.

O período relativo de retenção do 4-benziloxibenzaldeído é de cerca de 1,02.

O período relativo de retenção do 3-((3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 1,78.

4-((2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) :

Períodos de retenção:

O período relativo de retenção do 4-((2-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 17.

O período relativo de retenção do 4-hidroxibenzaldeído é de cerca de 0,53.

O período relativo de retenção do 4-((3-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 1,02.

O período relativo de retenção do 4-((4-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 1,03.

O período relativo de retenção do 4-benziloxibenzaldeído é de cerca de 1,04.

O período relativo de retenção do 3-((2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 1,81.

EXEMPLO 16B

Determinação por CFG do conteúdo em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (Vb) no 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) e do 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluoro-

benziloxi)benzaldeído (Va) no 4-(3-fluorobenziloxi)benzal-
deído (IVa)

A substância conhecida relacionada que se leva em consideração para o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído é o 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído, e para o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído é o 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído. Leva-se a cabo a determinação nas seguintes condições:

Solução de padrão interno

Prepara-se uma solução de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído em cloreto de metileno com a concentração de 1,5 mg/mL (IS).

Solução de referência para a determinação do 3-(2-
fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído em 4-(2-
fluorobenziloxi)benzaldeído:

Pesa-se exactamente cerca de 20 mg do padrão de referência de 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído, e 20 mg de padrão de referência de 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído num balão volumétrico de 20 mL, dissolve-se e dilui-se ao volume com o diluente; transferem-se 500 µL desta solução para um balão volumétrico de 5 mL, adicionam-se 500 µL desta solução de padrões de referência (IS) e dilui-se ao volume com diluente, para se obter uma solução contendo 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluoro-

benziloxi)benzaldeído e 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído, a cerca de 100 µg/mL (correspondendo a cerca de 0,10 %).

Solução de referência para a determinação do 3-(3-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído em 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído

Pesa-se exactamente cerca de 20 mg do padrão de referência de 3-(3-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído, e 20 mg de padrão de referência de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído num balão volumétrico de 20 mL, dissolve-se e dilui-se ao volume com o diluente; transferem-se 500 µL desta solução para um balão volumétrico de 5 mL, adicionam-se 500 µL desta solução de padrões de referência (IS) e dilui-se ao volume com diluente, para se obter uma solução contendo 3-(3-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído e 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído, a cerca de 100 µg/mL (correspondendo a cerca de 0,10 %).

Solução em teste

Pesam-se exactamente cerca de 500 mg do produto em teste num balão volumétrico de 5 mL, adicionam-se 500 µL de solução IS, dissolve-se e dilui-se ao volume com diluente para se obter uma solução com uma concentração conhecida de cerca de 100 mg/mL.

Condições cromatográficas

Leva-se a cabo o processo cromatográfico utilizando:

- Coluna: uma coluna capilar em sílica fundida RTX 35 (35 % de difenil- 65 % de dimetil-polissiloxano) com 60 m de comprimento, 0,32 mm de diâmetro interno, com uma espessura de película de 0,25 µm ;
- Veículo (hélio) a uma pressão de 150 kPa;
- Caudal repartido 25 mL/ minuto;
- Temperatura do injetor 290°C;
- Temperatura do detector (FID) 290°C;
- Programa de temperaturas: 0-5 minutos isotérmica a 150°C , 5-11 min linear de 150°C a 240°C a uma velocidade de 15°C/minuto, 11-19 minutos isotérmica a 240°C, 19-21 minutos linear de 240°C a 290°C a uma velocidade de 30°C/minuto, 21-40 minutos isotérmica a 290°C;
- diluente: cloreto de metileno
- volume de injeção 1 µL.

Processo

Injecta-se um branco (diluente), solução de referência, solução em teste, e registam-se os cromatogramas.

Verifica-se no cromatograma de referência, que:

O período de retenção do 4-((2-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 18 minuto;

O período relativo de retenção do 3-((2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 1,7;

ou

O período de retenção do 4-((3-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 18 minutos;

O período relativo de retenção do 3-((3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído é de cerca de 1,7;

O período relativo de retenção do 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (em relação a IS) é de cerca de 0,7.

Calcula-se o conteúdo percentual em 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído no 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído ou o do 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído no 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído que se examinaram, em relação ao valores para os correspondentes padrões internos.

O valor do limite de quantificação (LOQ) para o 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído e para o 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído é de

0,005 %, em peso. O valor do limite de detecção (LOD) para ambas as impurezas consideradas é de 0,0025 %, em peso.

EXEMPLO 17A

Determinação por HPLC da pureza de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida Ia), do seu sal metanossulfonato (Ic), da (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (ralfinamida, Ib) e do seu metanossulfonato (Id).

O processo cromatográfico que se segue é adequado tanto para a forma de base livre (**Ia, Ib**), como para a de sal metanossulfonato (**Ic, Id**) dos produtos.

Diluyente

Fase móvel.

Solução em teste

Pesam-se exactamente cerca de 25 mg do produto num balão volumétrico de 25 mL, dissolvem-se e diluem-se ao volume com o diluyente para se obter uma solução com uma concentração conhecida, de cerca de 1,0 mg/mL

Condições cromatográficas

Leva-se a cabo o processo cromatográfico utilizando:

- coluna: Waters Symmetry C8, 150x4,6 mm, 5µm;
- detecção: no UV a 220 nm;
- temperatura da coluna: 30°C
- fase móvel: 40 % de solvente A + 10 % de solvente B + 50 % de solvente C, contendo 1,0 g/L de octnossulfonato de sódio;

solvente A: Solução tampão = KH_2PO_4 005 M;

solvente B: Acetonitrilo;

solvente C: Metanol;

- eluição isocrática, período de tempo: 60 minutos;
- caudal: 1,0 mL/minuto;
- volume de injeção: 10 µL.

Processo

Injecta-se a solução em teste, regista-se o cromatograma e calcula-se a pureza do produto pelo cálculo da percentagem da área.

Identificação da (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida) e de impurezas relacionadas

Período de retenção:

O período de retenção da (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 5,5 minutos.

O período relativo de retenção do ácido (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propiónico é de cerca de 0,73.

O período relativo de retenção da (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida é de cerca de 4,08.

Identificação da (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (ralfinamida) e da impureza relacionada

Períodos de retenção

O período de retenção da (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 5,5 minutos.

O período relativo de retenção do ácido (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propiónico é de cerca de 0,73.

O período relativo de retenção da (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida é de cerca de 4,08.

EXEMPLO 17B

Determinação por HPLC da (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre, IIb e metanossulfonato, IId) em (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre, Ib e metanossulfonato, Id) e de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre, IIa e metanossulfonato, IIc) em (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre, Ia e metanossulfonato, Ic)

A determinação da (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre e metanossulfonato) em amostras de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre e metanossulfonato) e a de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre e metanossulfonato) em amostras de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre e metanossulfonato), é levada a cabo consoante as condições que se seguem:

Solução de referência para a determinação da (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida em (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida:

Pesam-se exactamente cerca de 30 mg de padrão de referência de metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida e 20 mg de padrão de referência de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)ben-

zilasmino]propanamida num balão volumétrico de 50 mL, dissolvem-se e dilui-se ao volume com diluente; diluem-se 1,0 mL desta solução até 20 mL com diluente (1ª diluição); diluem-se 1,0 mL desta última solução a 20 mL com diluente (2ª diluição) para se obter uma solução contendo 2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (a cerca de 0,12 %) a cerca de 1,20 µg/mL e metanossulfonato de (S)-2-(4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida a cerca de 1,00 µg/mL (cerca de 0,10 %).

Solução de referência para a determinação de (S)-metanossulfonato de 2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida em metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida:

Pesam-se exactamente cerca de 30 mg de padrão de referência, metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida e 20 mg de padrão de referência de metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida num balão volumétrico de 50 mL, dissolvem-se e dilui-se ao volume com diluente; dilui-se 1,0 mL desta solução até 20 mL com diluente (1ª diluição); dilui-se 1,0 mL desta última solução a 20 mL com diluente (2ª diluição) para se obter uma solução contendo 2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (a cerca de 0,15 % sob a forma do seu sal metanossulfonato) a cerca de 1,20 µg/mL, e metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida a cerca de 1,00 µg/mL (cerca de 0,10 %).

Solução de referência para a determinação de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida na (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida:

Pesam-se exactamente cerca de 24 mg de padrão de referência de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida e 20 mg de padrão de referência de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida num balão volumétrico de 50 mL, dissolvem-se e dilui-se ao volume com diluente; dilui-se 1,0 mL desta solução a 20 mL com diluente (1ª diluição); dilui-se 1,0 mL desta última solução a 20 mL com diluente (2ª diluição) para se obter uma solução contendo 2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (cerca de 0,12 %) a cerca de 1,20 µg/mL e metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida a cerca de 1,00 µg/mL (cerca de 0,10 %).

Solução de referência para o metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida no metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida:

Pesam-se exactamente cerca de 24 mg de padrão de referência de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilaminolpropanamida e 20 mg de padrão de referência de metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida num balão volumétrico de 50 mL, dissol-

vem-se e dilui-se ao volume com diluente; dilui-se 1,0 mL desta solução a 20 mL com diluente (1ª diluição); dilui-se 1,0 mL desta última solução a 20 mL com diluente (2ª diluição) para se obter uma solução contendo 2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (a cerca de 0,15 % sob a forma de sal metanosulfonato) a cerca de 1,20 µg/mL e metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida a cerca de 1,00 µg/mL (cerca de 0,10 %).

Solução de teste:

Pesam-se exactamente cerca de 25 mg de produto em teste num balão volumétrico de 25 mL, dissolvem-se e dilui-se ao volume com diluente para se obter uma solução contendo uma concentração conhecida de cerca de 1,0 mg/mL.

Condições cromatográficas:

Leva-se a cabo o processo cromatográfico utilizando:

- Coluna: Waters Symmetry C8 150 x 4,6 mm, 5 µm, ou equivalente
- temperatura da coluna: 30°C
- fase móvel: mistura de 40 % de solvente A: 10 % de solvente B: 50 % de solvente C, contendo 1 g/L de octanossulfonato de sódio

- solvente A: solução tampão 0,05 M de KH_2PO_4 ;
- solvente B: acetonitrilo; solvente C: metanol;
- eluição isocrática;
- período de tempo: 60 minutos;
- caudal: 1,0 mL/minuto;
- detecção: no UV a 220 nm;
- volume de injeção: 100 μL ;
- diluente: fase móvel

Processo

Injecta-se um branco (diluente), solução de referência, solução em teste e registam-se os cromatogramas.

Verifica-se no cromatograma de referência os seguinte parâmetros de adequação do sistema:

O período de retenção da (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 5,2 minutos;

A cauda do pico da (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida de acordo com a USP está compreendida entre 0,8 e 1,5;

O período relativo de retenção da (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 5,1.

ou

O período de retenção da (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 5,5 minutos;

A cauda do pico da (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida de acordo com a USP está compreendida entre 0,8 e 1,5;

O período relativo de retenção da (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 4,1.

Ajusta-se a fase móvel de modo a obter a adequação do sistema.

Calcula-se o conteúdo percentual em (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (base livre e metanossulfonato) nas amostras examinadas de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (de base livre e de metanossulfonato) e de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilaminolpropanamida (base livre e metanossulfonato) nas amostras examinadas de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida nas amostras examinadas de por cálculos relativos ao padrão externo.

O valor do limite de quantificação (LOQ) para a (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilami-

no]propanamida e para a (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida nas correspondentes (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida e (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de 0,004 %, em peso. O valor do limite de quantificação (LOQ) para o metanossulfonato de (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida a para o metanossulfonato de (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida nos correspondentes metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida e metanossulfonato de (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de 0,005 %, em peso. O valor do limite de detecção para todas as impurezas em consideração é de 0,001 % em peso.

EXEMPLO 18

Determinação por HPLC da pureza enantiomérica do metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (ralfinamida) (Id)

Avalia-se a pureza enantiomérica da amostra por HPLC. Leva-se a cabo a determinação do seguinte modo:

Solução padrão 1:

Dissolvem-se cerca de 5,3 mg de padrão de referência de metanossulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida em 25 mL de fase móvel.

Solução padrão 2:

Dissolvem-se cerca de 8,0 mg de padrão de referência de metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida e 0,2 mL de solução padrão 1 em 50 mL de fase móvel.

A concentração em metanossulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilaminolpropanamida é de cerca de 0,5 %, calculada em relação à concentração em metanossulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida.

Soluções em teste 1 e 2:

Em duplicado, dissolvem-se cerca de 8,0 mg do produto em teste em 50 mL de fase móvel.

Condições cromatográficas:

- coluna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, diâmetro interno 5 µm;
- temperatura da coluna: 45°C;
- fase móvel: CuSO₄ 0,25 mM (pesam-se exactamente cerca de 40 mg de CuSO₄ em 1.000 mL de água)/MeOH a 60/40;
- eluição isocrática;
- caudal: 1,0 mL/minuto;

- detecção: no UV a 230 nm;
- volume de injeção: 10 µL;
- período de tempo: 15 minutos.

Processo:

Analisa-se um branco (fase móvel) uma vez, a solução padrão 2 duas vezes, as soluções em teste 1 e 2 uma vez, e verifica-se que:

- para as injeções de padrões, o valor da % do erro padrão relativo para a percentagem de área do metanossulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é inferior a 2,0 %;
- tanto para as soluções padrão como para as amostras, em cada injeção a área percentual do pico principal está incluída entre o seu valor médio e $\pm 0,1$ %.

Calcula-se o conteúdo em metanossulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (percentagem de área) como uma média de duas determinações.

Períodos de retenção:

O período de retenção para a (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 5,7 minutos.

O período de retenção relativo para a (R)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 1,7.

EXEMPLO 19

Determinação da pureza enantiomérica no metanossulfonato de
(S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida
(safinamida) (Ic)

Avalia-se a pureza enantiomérica da amostra por HPLC. A determinação ocorre nas condições seguintes:

Solução em teste:

Dissolvem-se cerca de 10 mg da amostra em teste em 10 mL de fase móvel.

Condições cromatográficas:

- coluna: Chiralpak WH 250 mm x 4,6 mm, diâmetro interno 10 µm;
- temperatura da coluna: 50°C;
- fase móvel: CuSO₄ 0,25 mM
- eluição isocrática;
- caudal: 1,0 mL/minuto;
- detecção: no UV a 200 nm;
- volume de injeção: 10 µL;
- período: 30 minutos.

Processo:

Injecta-se a solução em teste e calcula-se a resposta para os picos dos enantiómeros como percentagens da área.

O período de retenção para a (S)-2-[4-(3-fluorobenzil-oxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 9,2 minutos.

O período relativo de retenção para a (R)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida é de cerca de 1,9.

EXEMPLO 20**Ensaio do citocroma P450**

Quantificou-se a inibição das cinco isoformas mais importantes de Citocroma P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4), envolvidas no metabolismo de fármacos, utilizando substratos específicos que se tornam fluorescentes no metabolismo por CYP (Estojo de ensaio da Gentest).

Testaram-se os compostos numa placa de 96 poços contendo tampão de regeneração incubação/NADPH. Adicionaram-se isoenzimas recombinantes humanos específicos e substratos, e incubou-se a 37°C durante 15 minutos para o

CYP1A2/CEC, 40 minutos para o CYP2E1/MFC, 45 minutos para o CYP2C9/MFC e 30 minutos para os outros CYP450.

Os substratos específicos eram os seguintes: 3-ciano-7-etoxicoumarina (CYP2C19 e CYP1A2),

7-metoxi-4-trifluorometilcoumarina (CYP2C9),

3-[2-(N,N-dietil-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcoumarina (CYP2D6),

benzilfenilcoumarina (CYP3A4).

Leram-se as placas num leitor de placas Victor (Perkin Elmer) aos comprimentos de onda adequados para emissão/excitação, e determinaram-se os valores de IC₅₀ (concentração que inibe a 50 % a actividade enzimática). Reportam-se os resultados nas Tabelas 1 e 2.

EXEMPLO 21

Ensaio de citotoxicidade na linha de células de neuroblastoma humano SH-SY-5Y

No instante zero, semearam-se as células a $1,10^4/\text{cm}^2$ em placas de 96 poços em meio de crescimento DMEM + 10 % FBS termicamente inactivado, 2 mM em l-Glutamina e com 100 U/mL - 100 µg/mL de penicilina/Estreptomicina.

Passadas 72 horas na fase de crescimento subconfluyente, removeu-se o meio e incubaram-se as células durante 24 horas a 37°C em 180 µL de meio neurobasal 2 mM em 1-Glutamina (Life Techonologies) com ou sem compostos em teste (20 µL, pelo menos 5 concentrações em triplicado).

No final da incubação, adicionaram-se 20 µL de corante Azul Alamar (Estojo de ensaio AlamarBlue™, Promega) directamente ao meio celular.

Passadas quatro horas, avaliou-se a citotoxicidade medindo a fluorescência a 530 nm de excitação e 595 nm de emissão, utilizando um leitor de placas Tecan Spectrafluor.

Antes e no final do tratamento, monitorizaram-se as culturas ao microscópio utilizando um aparelho Olympus IX70 de luz invertida ligado a um Analisador de Imagem (Image Pro Plus, 5.1) para avaliar a morfologia celular.

Os resultados estão expressos na Tabela 1 sob a forma da concentração que induz 50 % de mortalidade.

EXEMPLO 22

Corrente de HERG em linhas de células CHO transfectadas

Testou-se a inibição da corrente HERG em células CHO expressando de modo estável o canal HERG recombinante.

Para avaliar o efeito dos compostos em teste sobre as correntes HERG, fixaram-se as células a -80 mV, despolarizaram-se até 0 mV durante 5 segundos permitindo a activação da corrente HERG e repolarizaram-se a -50 mV durante 5 segundos deixando desactivar-se a corrente HERG de cauda. Repetiu-se este processo a uma frequência de 0,06 Hz. Mediu-se a amplitude da corrente após repolarização (corrente HERG de cauda) antes e depois da exposição ao composto em teste.

Calculou-se a inibição da corrente como sendo a diferença entre a amplitude da corrente HERG de cauda medida no final do período de perfusão externa e a amplitude da corrente HERG de cauda medida no final do período de perfusão com composto em teste (quando se atinge o estado estacionário), dividido pela corrente HERG de cauda do controlo.

Obtêm-se curvas de concentração de fármaco-inibição representando blocos tónicos em relação a concentrações em fármacos. Ajustaram-se as curvas de dose-resposta aos dados do bloco tónico, utilizando a equação logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$. A1 e A2 são valores fixos de 0 e 1, correspondendo a 0 e a 100 % de inibição da corrente, x é a concentração em fármaco, IC_{50} é a concentração em fármaco de que resulta 50 % de inibição da corrente, e p é o factor de coeficiente angular correspondente.

Reportam-se os resultados na Tabela 1.

EXEMPLO 23

Teste de electrochoque máximo (MES) em murganhos

Utiliza-se habitualmente o teste do electrochoque máximo (MES) no despiste de fármacos anti-epilépticos em modelos em roedores.

Animais e Aparelhos: Utilizaram-se murganhos machos CD1 pesando 25 g. Seguiu-se o processo descrito por White *et al.* (White H. S., Woodhead J. H., Franklin M. R., Swinyard E. A., e Wolf H. H. *Antiepileptic Drugs* (1995) 4ª edição: 99-110, Raven Press, Ltd., Nova Iorque). Utilizou-se um gerador electroconvulsivo Ugo Basile (Modelo ECT UNIT 7801) para proporcionar um estímulo eléctrico suficiente para originar uma resposta do extensor tónico nas patas traseiras em pelo menos 97 % dos animais de controlo. O estímulo foi administrado intra-auralmente através de eléctrodos agrapháveis, em murganhos (0,7 segundos de um choque de 40 mA, com um trem de pulsos de 80 Hz e uma duração de 0,4 ms por pulso). Os efeitos agudos dos compostos administrados por via intraperitoneal ou oral 15-60 minutos antes da indução do MES foram examinados e comparados com um grupo de controlo a veículo. Estudaram-se dez murganhos por grupo. A supressão completa da componente do extensor tónico das patas traseiras durante as

convulsões foi tomada como prova da actividade anti-convulsiva.

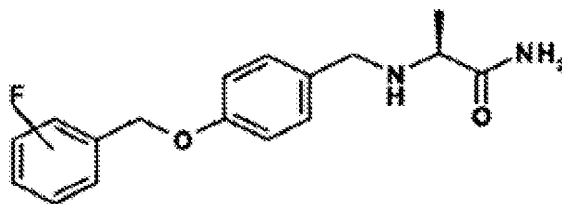
Administraram-se os compostos da invenção por via oral ou intraperitoneal, a doses de 3-30 mg/kg.

Exprimem-se os resultados nas Tabelas 3 e 4, como % de protecção.

Lisboa, 26 de Fevereiro de 2015

REIVINDICAÇÕES

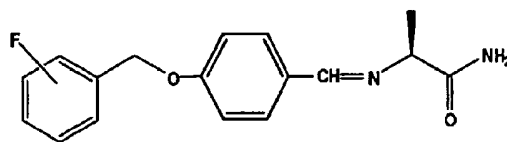
1. Um processo para produzir (S)-2-[4-(3-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (safinamida) ou (S)-2-[4-(2-fluorobenziloxi)benzilamino]propanamida (ralfinamida) com as fórmulas **(Ia)** e **(Ib)**, com uma pureza elevada



safinamida (Ia): 3-F

ralfinamida (Ib): 2-F

e os seus sais com um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico, caracterizado por se sujeitar uma base de Schiff intermediária, respectivamente com a fórmula (VIa) ou (VIb)



(VIa): 3-F

(VIb): 2-F

a uma hidrogenação catalítica com hidrogénio gasoso na presença de um catalisador heterogéneo num solvente prótico orgânico e, quando se obtêm a safinamida

ou a ralfinamida sob a forma de uma base livre, e, quando se pretender um seu sal com um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico, transformar-se a forma de base livre numa forma de um seu sal com um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico.

2. Um processo tal como na reivindicação 1, em que a hidrogenação catalítica seja levada a cabo utilizando um catalisador heterogéneo seleccionado de entre catalisadores de níquel, ródio, platina e paládio sobre um suporte inerte na presença de um solvente seleccionado de entre alcanóis alifáticos inferiores (C_1-C_5).

3. Um processo tal como na reivindicação 2, no qual o solvente seja seleccionado de entre metanol, etanol e isopropanol.

4. Um processo tal como na reivindicação 1, em que o catalisador seja um catalisador de paládio ou de platina.

5. Um processo tal como na reivindicação 4, em que o catalisador seja um catalisador de platina.

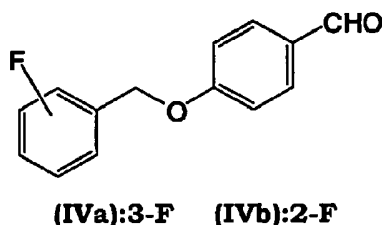
6. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o catalisador seja Pt a 5 % sobre C húmido (50 % de H_2O) ou Pd a 10 % sobre C húmido (50 % de H_2O).

7. Um processo como em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no qual o ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico seja ácido metanossulfônico.

8. Um processo como em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, no qual a pressão de hidrogénio esteja compreendida entre 1 e 10 bar, e a temperatura esteja compreendida entre 10°C e 70°C.

9. Um processo tal como na reivindicação 8, no qual a pressão de hidrogénio esteja compreendida entre 3 e 6 bar, e a temperatura esteja compreendida entre 25°C e 40°C.

10. Um processo como em qualquer uma das reivindicações 1 e 9, no qual se leve a cabo a hidrogenação catalítica de uma base de Schiff intermediária (VIa) ou (VIb), que haja sido preparada por iminoalquilação de 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) ou 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb)



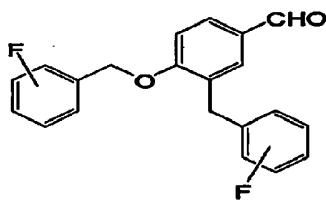
com L-alaninamida, na presença de um solvente prótico orgânico.

11. Um processo tal como na reivindicação 10, no qual se empregue L-alaninamida a título de sal de adição a um ácido, na presença de uma base numa quantidade suficiente para libertar a L-alaninamida do seu sal.

12. Um processo tal como na reivindicação 10, no qual a hidrogenação catalítica da base de Schiff intermediária seja levada a cabo sobre a mesma mistura reaccional que resulta de se ter completado a reacção de iminoalquilação sob condições que provoquem a precipitação da referida base de Schiff intermediária, para se obter uma suspensão do intermediário referido no mesmo solvente reaccional.

13. Um processo tal como na reivindicação 10, no qual a base de Schiff intermediária resultante de se ter completado a reacção de iminoalquilação seja isolada antes de ser submetida ao passo de hidrogenação catalítica.

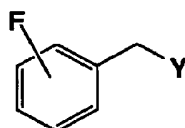
14. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, no qual o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído ou o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído com a fórmula (IVa) ou (IVb), empregues a título de matéria-prima para se obter a base de Schiff intermediária com a fórmula (VIa) ou (VIb), conter menos do que 0,03 % (em peso) das impurezas respectivas 3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (Va) ou 3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (Vb).



(Va):3-F (Vb):2-F

15. Um processo tal como na reivindicação 14, no qual o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) ou o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) contenham 0,01 % ou menos (em peso) das respectivas impurezas (Va) e (Vb).

16. Um processo consoante qualquer uma das reivindicações 14 e 15, no qual o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) ou o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) seja obtido por alquilação do 4-hidroxibenzaldeído com, respectivamente, um derivado de 3-fluorobenzilo ou de 2-fluorobenzilo (IIIa) ou (IIIb)



(IIIa): 3-F

(IIIb): 2-F

em que Y seja um grupo de saída incluindo Cl, Br, I, OSO_2CH_3 e $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, na presença de uma base, e seja submetido a uma cristalização antes de ser utilizado no passo reaccional ulterior.

17. Um processo tal como na reivindicação 16, no qual Y seja Cl.

18. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 16 e 17, no qual a cristalização seja levada a cabo adicionando um não solvente orgânico inerte a uma solução do 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) ou do 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) num solvente orgânico inerte.

19. Um processo tal como na reivindicação 18, no qual o não solvente orgânico inerte seja n-hexano e o solvente orgânico inerte seja tolueno.

20. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 16 e 17, no qual a cristalização seja levada a cabo dissolvendo o 4-(3-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVa) ou o 4-(2-fluorobenziloxi)benzaldeído (IVb) num solvente a quente, que seja ciclohexano ou um éter di-alquílico (C_3-C_4), arrefecendo em seguida a solução à temperatura ambiente.

21. Um processo tal como na reivindicação 20, em que o solvente quente seja éter di-isopropílico ao refluxo e a solução seja então arrefecida a 10-15°C.

22. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 16 a 21, no qual a reacção de alquilação seja levada a cabo em condições de transferência de fase.

23. Um processo tal como na reivindicação 22, no qual a alquilação em condições de transferência de fase

seja levada a cabo num sistema sólido/líquido no qual se dissolvam os reagentes e o catalisador de transferência de fase sejam dissolvidos numa fase orgânica líquida, e a fase sólida seja constituída por uma base inorgânica ou um sal de 4-hidroxibenzaldeído com a referida base inorgânica.

24. Um processo tal como na reivindicação 22, no qual a alquilação em condições de transferência de fase seja levada a cabo num sistema líquido/líquido no qual o reagente alquilante seja um derivado de 3-fluorobenzilo ou de 2-fluorobenzilo com a fórmula (IIIa) ou a (IIIb) dissolvido numa fase orgânica líquida, e o 4-hidroxibenzaldeído seja dissolvido numa fase aquosa sob a forma de um sal com uma base inorgânica.

25. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 22 a 24, em que o catalisador de transferência de fase seja seleccionado de entre sais de amónio ou de fosfónio quaternários ou polietilenoglicóis com pequena massa molecular.

26. Um processo da reivindicação 25, no qual a quantidade de catalisador de transferência de fase que se emprega seja de entre 0,02 e 1 mole por mole de 4-hidroxibenzaldeído.

27. Um processo tal como na reivindicação 26, no qual a quantidade de catalisador de transferência de fase seja de entre 0,1 e 1 mole por mole de 4-hidroxibenzaldeído.

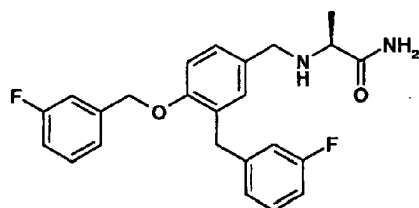
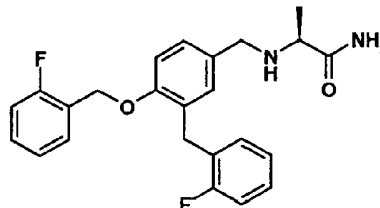
28. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 23 a 27, no qual o solvente orgânico da fase orgânica líquida seja seleccionado de entre éteres dialquílicos e hidrocarbonetos aromáticos.

29. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 23 a 28, no qual a razão molar entre o reagente de alquilação com a fórmula (IIIa) ou (IIIb) e o 4-hidroxibenzaldeído, esteja compreendida entre 0,6 e 1,5.

30. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 23 a 29, em que a temperatura seja de entre 60°C e 160°C.

31. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 23 a 30, no qual a base inorgânica seja seleccionada de entre Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH e KOH , a temperatura seja de entre 80°C e 120°C e a razão entre o reagente de alquilação com a fórmula (IIIa) ou (IIIb) e o 4-hidroxibenzaldeído esteja compreendida entre 0,9 e 1,1.

32. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 1 a 31, no qual a safinamida ou a ralfinamida ou os seus sais com um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico tenham um conteúdo na impureza respectiva, (S)-2-[3-(3-fluorobenzil)-4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIa) ou (S)-2-[3-(2-fluorobenzil)-4-(2-fluorobenziloxi)-benzilamino]propanamida (IIb)

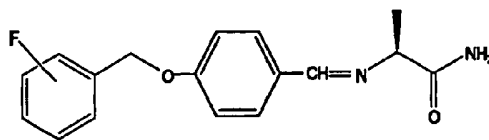
**(IIa)****(IIb)**

ou os seus sais com um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico, menor do que 0,03 %, (em peso).

33. Um processo tal como na reivindicação 32, no qual o conteúdo nas impurezas respectivas (IIa) e (IIb) seja menor do que 0,01 % (em peso).

34. Um processo tal como em qualquer uma das reivindicações 32 e 33, no qual o ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico seja ácido metanossulfónico, e o conteúdo na impureza respectiva com a fórmula (IIa) (IIb), sob a forma de sal com ácido metanossulfónico, seja menor do que 0,01 % (em peso).

35. A base de Schiff isolada com a fórmula (VIa) ou (VIb)

**(VIa)****(VIb)**

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9014334 A
- WO 04089353 A
- WO 05102300 A
- WO 04062655 A
- WO 9935125 A
- WO 03020273 A
- WO 05018627 A
- WO 05070405 A
- WO 06027052 A
- US 6335354 B2

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- PEVARELLO et al. *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 579-590
- PEVARELLO et al. *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 579-590
- PEVARELLO et al. *Org. Prep. Proc. Int.*, 1998, vol. 28, 179-183
- REVIEW. Sodium Cyanoborohydride- A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups. *C.F. Lane, Synthesis*, 1975, 132-146
- T.W. GREENE ; P.G.M. WUTS. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc, 1999
- *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 579
- *J. Agric. Food Chem.*, 1979, vol. 27, 4
- WHITE H. S. ; WOODHEAD J. H. ; FRANKLIN M. R. ; SWINYARD E. A. ; WOLF H. H. *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, Ltd, 1995, 99-110