



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2229351 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/12 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07C 237/08 (2006.01)
C07C 251/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.08
(86)	European Application Nr.	08860373.3
(86)	European Filing Date	2008.12.01
(87)	The European Application's Publication Date	2010.09.22
(30)	Priority	2007.12.11, EP, 07023937
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(73)	Proprietor	Newron Pharmaceuticals S.p.A, Via Ariosto, 21, 20091 Bresso (MI), IT-Italia
(72)	Inventor	BARBANTI, Elena, Via Dei Platani 6, I-20093 Cologno Monzese (mi), IT-Italia FARAVELLI, Laura, Via Roma 4, I-20024 Garbagnate Milanese (mi), IT-Italia SALVATI, PATRICIA, Via Valera 16C, I-20020 Arese (mi), IT-Italia CANEVOTTI, Renato, c/o Flamma S.p.A. Via Bedeschi 22, I-24040 Chignolo D'isola (bg), IT-Italia PONZINI, Francesco, c/o Flamma S.p.A. Via Bedeschi 22, I-24040 Chignolo D'isola, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

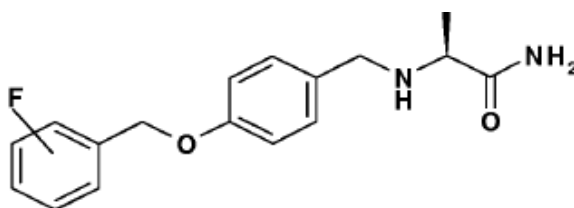
(54) Title **PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 2-[4-(3- OR 2-FLUOROBENZYLOXY)BENZYLAMINO]PROPANAMIDES WITH HIGH PURITY DEGREE**

(56) References
Cited: EP-A- 1 655 029, WO-A-90/14334, WO-A-2004/066987, WO-A-2005/102300, MEALY N E ET AL: "NEUROLOGIC DRUGS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, no. 9, 2000, pages 879-915, XP009073548 ISSN: 0377-8282, WO-A-2007/147491, CATTABENI F: "RALFINAMIDE" IDRUGS, CURRENT DRUGS LTD, GB, vol. 7, no. 10, October 2004 (2004-10), pages 935-939, XP008042612 ISSN: 1369-7056, STUMMANN T C ET AL: "The anti-nociceptive agent ralfinamide inhibits tetrodotoxin-resistant and tetrodotoxin-sensitive Na<+> currents in dorsal root ganglion neurons" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 510, no. 3, 14 March 2005 (2005-03-14), pages 197-208, XP004781069 ISSN: 0014-2999, WO-A-2006/027052

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

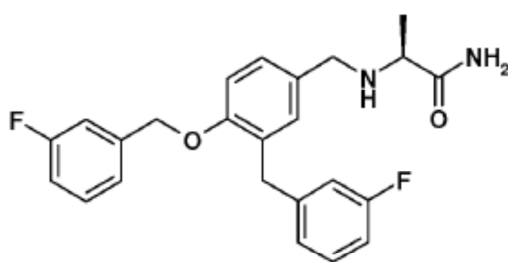
1. Fremgangsmåte for fremstilling av 2-[4-(3- eller 2-fluorbenzyloksy)benzyl-amino]propanamid-forbindelse av høy renhet valgt fra (S)-2-[4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]propanamid (safinamid av formel **(Ia)**), (S)-2-[4-(2-fluorbenzyloksy)benzylamino]propanamid (ralfinamid) av formel **(Ib)**



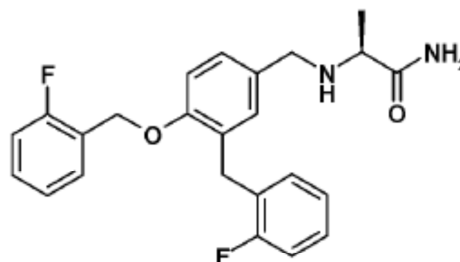
safinamid (Ia): 3-F

ralfinamid (Ib): 2-F

- de respektive R-enantiomerer **(I'a)** og **(I'b)**, de respektive rasemiske blandinger **(Ia, I'a)** og **(Ib, I'b)** samt saltene derav med farmasøytisk akseptable syrer, hvor safinamid **(Ia)**, ralfinamid **(Ib)**, den respektive R-enantiomer **(I'a)** eller **(I'b)** eller den respektive rasemiske blanding **(Ia, I'a)** og **(Ib, I'b)** eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre har et innhold av den respektive urenhet, (S)-2-[3-(3-fluorbenzyl)-4-(3-fluorbenzyloksy)benzylamino]propanamid **(IIa)**, (S)-2-[3-(2-fluorbenzyloksy)-4-(2-fluorbenzyloksy)-benzylamino]propanamid **(IIb)**,

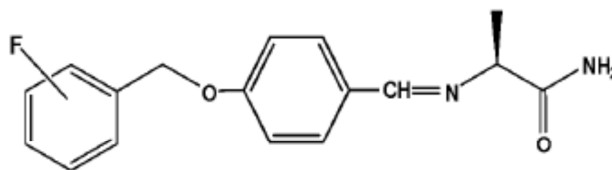


(IIa)



(IIb)

- 15 den respektive R-enantiomer **(II'a)** eller **(II'b)** eller den respektive rasemiske blanding **(IIa, II'a)** eller **(IIb, II'b)** eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre, som er lavere enn 0,03% (per vekt), **karakterisert ved** at et Schiff-base-intermediat av formel **(IIIa)**, **(IIIb)**

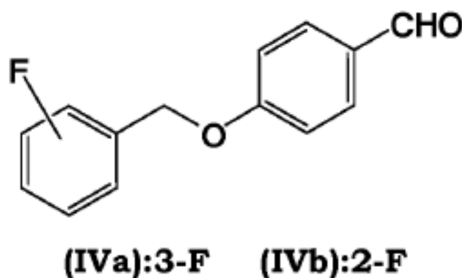
**(IIIa): 3-F****(IIIb): 2-F**

den respektive R-enantiomer **(III'a)** eller **(III'b)** eller den respektive rasemiske blanding **(IIIa, III'a)** eller **(IIIb, III'b)** (i) blir fremstilt ved en iminoalkyleringsreaksjon av [4-(3- eller 2-fluorbenzyloksy)benzaldehyd med L-alaninamid eller D-alaninamid eller deres rasemiske blanding, uten noen tilsetning av molekylikter, i et oppløsningsmiddel valgt fra (C₁-C₅) lavere alkanoler ved en temperatur mellom 20°C og 30°C i en mengde av et slikt oppløsningsmiddel med hensyn til aldehydet som tillater av en suspensjon av Schiff-basen i en mettet oppløsning av Schiff-basen i samme oppløsningsmiddel, og (ii) etter fullendelse av iminoalkyleringsreaksjonen underkastes en reduksjonsreaksjon med et reduksjonsmiddel valgt fra natriumborhydrid og kaliumborhydrid i en valgt mengde av et organisk oppløsningsmiddel valgt fra (C₁-C₅) lavere alkanoler eller en blanding derav, eventuelt med en liten mengde vann, hvor forholdet mellom det organiske oppløsningsmiddelet og Schiff-basen tillater dannelsen og tilstedeværelsen under en vesentlig del av reduksjonsreaksjonsforløpet av en suspensjon av Schiff-basen i den mettede oppløsningen av Schiff-basen i samme organiske oppløsningsmiddel og som strekker seg fra 0,5 l til 3,0 l per hver mol av Schiff-base, hvor fremgangsmåten er ytterligere **karakterisert ved** at 4-(3- eller 2-fluorbenzyl-oksy)benzaldehyd-utgangsmaterialet **(IVa)** eller **(IVb)** benyttet for fremstillingen av Schiff-base-intermediatet **(IIIa)**, **(IIIb)**, **(III'a)**, **(III'b)** eller den respektive rasemiske blanding **(IIIa, III'a)** eller **(IIIb, III'b)** har et innhold av 3-(3- eller 2-fluorbenzyl)-4-(3- eller 2-fluorbenzyloksy)benzaldehyd-urenhet **(VIa)** eller **(VIb)** som er lavere enn 0,03%, hvorved safinamid **(Ia)**, ralfinamid **(Ib)**, den respektive R-enantiomer **(I'a)** eller **(I'b)** eller den respektive rasemiske blanding **(Ia, I'a)** eller **(Ib, I'b)** blir oppnådd i en fri base-form og eventuelt hvor den nevnte frie baseformen omdannes til et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor innholdet av den respektive urenhet **(IIa)**, **(IIb)**, **(II'a)**, **(II'b)** eller den respektive rasemiske blanding **(II, II'a)** eller **(IIb, II'b)** eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre, er lavere enn 0,01 vekt%.

- 3.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2, hvor mengden av det organiske oppløsningsmiddelet valgt fra (C₁-C₅) lavere alkanoler eller en blanding derav, strekker seg fra 0,7 l til 2,5 l per hver mol av Schiff-base.
- 4.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor mengde av det organiske oppløsnings-
5 middelet valgt fra (C₁-C₅) lavere alkanoler eller en blanding derav strekker seg fra 0,8 l til 2,0 l per hver mol av Schiff-base.
- 5.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor 4-(3- eller 2-fluorbenzyloksy)benzaldehyd utgangsmaterialet (**IVa**) eller (**IVb**) benyttet for fremstillingen av Schiff-base-intermediatet (**IIIa**), (**IIIb**), (**III'a**), (**III'b**)
10 eller den respektive rasemiske blanding (**IIIa**, **III'a**) eller (**IIIb**, **III'b**) har et innhold av 3-(3- eller 2-fluorbenzyl)-4-(3- eller 2-fluorbenzyloksy)benzaldehyd-urenhet (**VIa**) eller (**VIb**) som er lavere enn 0,01 vekt%.
- 6.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor reduksjonsmiddelet er natriumborhydrid og det organiske oppløsningsmiddelet er
15 valgt fra metanol, etanol og 2-propanol, eventuelt ved nærvær av en liten mengde vann.
- 7.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor pH av reaksjonsblandingen justeres til mellom 7 og 9 før enhver tilsetning av natrium- eller kaliumborhydrid.
- 8.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor den
20 molekulære mengde av reduksjonsmiddelet med hensyn til Schiff-base-intermediatet strekker seg fra 0,5 til 1,4.
- 9.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor reduksjonsreaksjonstemperaturen strekker seg fra -10°C til 30°C.
- 10.** Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor temperaturen av reduksjonsreaksjonen
25 strekker seg fra 5°C til 15°C.
- 11.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor den farmasøytisk akseptable syre er metansulfonsyre.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor Schiff-base-intermediatet av formel **(IIIa)**, **(IIIb)**, **(III'a)**, **(III'b)** eller den respektive rasemiske blanding **(IIIa, III'a)** **(IIIb, III'b)** fremstilles via iminoalkylering av 4-(3-fluorbenzyloksy)benzaldehyd **(IVa)** eller 4-(2-fluorbenzyloksy)benzaldehyd **(IVb)**



med L-alaninamid, D-alaninamid eller den rasemiske blanding derav ved nærvær av et organisk oppløsningsmiddel som er valgt fra metanol, etanol og isopropanol i en mengde med hensyn på aldehydet **(IVa)** eller **(IVb)** som tillater dannelse av en suspensjon av Schiff-basen i en mettet oppløsning av Schiff-basen i samme oppløsningsmiddel.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor L-alaninamid, D-alaninamid eller deres rasemiske blanding anvendes som et syreaddisjonssalt derav ved nærvær av en base i en mengde som er tilstrekkelig til å frigjøre L-alaninamid, D-alaninamid eller deres rasemiske blanding fra dets salt.

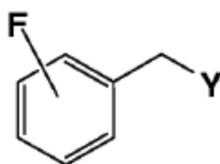
14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor reduksjonsreaksjonen av Schiff-base-intermediatet med reduksjonsmiddelet utføres med samme reaksjonsblanding som stammer fra fullbyrdelsen av iminoalkyleringsreaksjonen under betingelser som fremskaffer utfelling av nevnte Schiff-base-intermediat for å danne en suspensjon av nevnte intermediat i samme reaksjonsoppløsningsmiddel.

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor Schiff-base-intermediatet som stammer fra fullbyrdelsen av iminoalkyleringsreaksjonen isoleres før det utsettes for reduksjonsreaksjonen med reduksjonsmiddelet.

16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor natrium- eller kaliumborhydrid reduksjonsmiddelet tilsettes porsjonsvis delt opp i små porsjoner under reaksjonsforløpet, til blandingen av Schiff-basen og reaksjons-

oppløsningsmiddelet, enten i fast form eller i form av en metanolisk oppløsning stabilisert ved tilsetning av natrium- eller kaliumhydroksyd.

17. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor 4-(3-fluorbenzyloksy)benzaldehydet (**IVa**) eller 4-(2-fluorbenzyloksy)benzaldehydet (**IVb**) utgangsmaterialet for fremstilling av Schiff base-intermediatet (**IIIa**) (**IIIb**), (**III'a**), (**III'b**) eller den respektive rasemiske blanding (**IIIa**, **III'a**) eller (**IIIb**, **III'b**) fremstilles ved alkylering av 4-hydroksybenzaldehyd med henholdsvis et 3-fluorbenzyl eller 2-fluorbenzyl alkyleringsmiddel (**Va**) eller (**Vb**)



(**Va**): 3-F

(**Vb**): 2-F

- 10 hvor Y er en utgående gruppe innbefattende Cl, Br, I, OSO_2CH_3 og $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-pCH}_3$, ved nærvær av en base, og blir eventuelt underkastet krystallisering før anvendelsen i det etterfølgende reaksjonstrinnet, for å gi et 4-(3- eller 2-fluorbenzyloksy)benzaldehyd utgangsmateriale (**IVa**) eller (**IVb**) hvor innholdet av 3-(3- eller 2-fluorbenzyl)-4-(3- eller 2-fluorbenzyloksy)benzaldehyd-urenhet (**VIa**) eller (**VIb**) er mindre enn 0,03%.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor innholdet av urenhet (**VIa**) eller (**VIb**) er lavere enn 0,01 vekt%.

19. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 og 18, hvor Y er Cl.

20. 20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvor krystalliseringen utføres ved tilsetning av et inert organisk ikke-oppløsningsmiddel til en oppløsning av 4-(3-fluorbenzyloksy)benzaldehydet (**IVa**) eller 4-(2-fluorbenzyloksy)benzaldehydet (**IVb**) i et inert organisk oppløsningsmiddel.

21. 21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, hvor det inerte organiske ikke-oppløsningsmiddel er valgt fra lavere alifatiske hydrokarboner, og det inerte organiske oppløsningsmiddelet er valgt fra aromatiske hydrokarboner.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor det lavere alifatiske hydrokarbon er n-heksan og det aromatiske hydrokarbon er toluen.
23. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor krystalliseringen utføres ved å oppløse 4-(3-fluorbenzyloksy)benzaldehydet (**IVa**) eller 4-(2-fluorbenzyloksy)benz-
5 aldehydet (**IVb**) i et varmt oppløsningsmiddel som er cykloheksan eller en di(C₃-C₄)alkyleter, og så avkjøle oppløsningen til romtemperatur.
24. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvor det varme oppløsningsmiddelet er diisopropyleter ved tilbaketilbakepstemperatur.
25. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 24, hvor
10 alkyleringsreaksjonen utføres under faseoverføringsbetingelser.
26. Fremgangsmåte ifølge krav 25, hvor alkyleringen under faseoverføringsbetingelser utføres i et fast/flytende system hvor reagensene og faseoverføringskatalysatoren er oppløst i en flytende organisk fase og fastfasen konstitueres av en uorganisk base eller et salt av 4-hydroksy-benzaldehyd med nevnte uorganiske
15 base.
27. Fremgangsmåte ifølge krav 25, hvor alkyleringen under faseoverføringsbetingelser utføres i et væske/væskesystem hvor alkyleringsreagensen 3-fluorbenzyl eller 2-fluorbenzyl-derivat av formel (**Va**) eller (**Vb**) oppløses i en flytende organisk fase og 4-hydroksybenzaldehydet oppløses i en vandig fase som et salt
20 med en uorganisk base.
28. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 25 til 27, hvor faseoverføringskatalysatoren er valgt fra kvarternære ammonium- eller fosfonium-salter og polyetylenglykoler av lav molekylvekt.
29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor mengden av faseoverføringskatalysator
25 som anvendes, er 0,02 til 1 mol per mol av 4-hydroksybenzaldehyd.
30. Fremgangsmåte ifølge krav 29, hvor mengden av faseoverføringskatalysator er 0,1 til 1 mol per mol av 4-hydroksybenzaldehyd.

- 31.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 30, hvor det organiske oppløsningsmiddelet av den flytende organiske fase er valgt fra dialkyletere og aromatiske hydrokarboner.
- 32.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 31, hvor det
5 molare forholdet mellom alkyleringsmiddelet av formel **(Va)** eller **(Vb)** og 4-hydroksybenzaldehyd ligger mellom 0,6 og 1,5.
- 33.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 32, hvor temperaturen er mellom 60°C og 160°C.
- 34.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 33, hvor den
10 uorganiske basen er valgt fra Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH og KOH, temperaturen er mellom 80°C og 120°C og forholdet mellom alkyleringsmiddelet av formel **(Va)** eller **(Vb)** og 4-hydroksybenzaldehyd ligger mellom 0,9 og 1,1.