

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 653**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

C07C 269/04 (2006.01)

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2017 PCT/IB2017/053448**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018 WO18060781**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2017 E 17855088 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021 EP 3519382**

54 Título: **Un proceso mejorado para la preparación de Lacosamida**

30 Prioridad:

28.09.2016 IN 201621033097

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

29.03.2022

73 Titular/es:

**UNICHEM LABORATORIES LTD (100.0%)
Unichem Bhavan, Prabhat Estate, Off. S. V. Road,
Jogeshwari (W)
Mumbai, Maharashtra 400102, IN**

72 Inventor/es:

**SATHE, DHANANJAY D;
DAS, ARIJIT;
RAIKAR, SANJAY;
BHAGWATKAR, RAHUL y
AHIRE, RAMDAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 902 653 T3

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

DESCRIPCIÓN

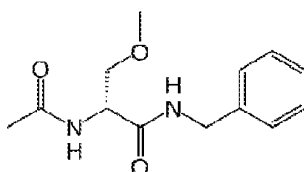
Un proceso mejorado para la preparación de Lacosamida

CAMPO DE INVENCION:

5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la síntesis de (R)-Lacosamida en el que la base libre de O-metil-N-bencil-D-Serinamida no se aísla antes de la acilación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

Lacosamida químicamente conocida como (R)-N-bencil-2-acetamido-3-metoxipropionamida o (2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil) propanamida como se muestra en la Fórmula I. Es un amino derivado de ácido que tiene propiedades analgésicas y anticonvulsivas.



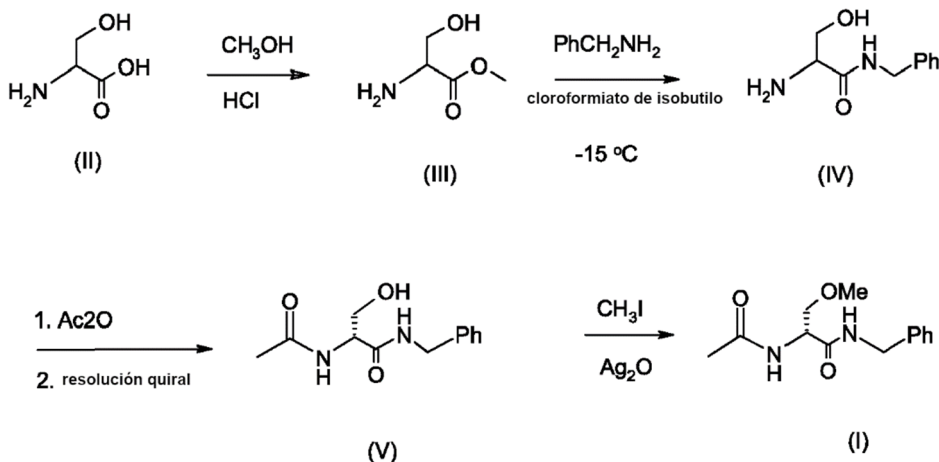
10

Fórmula I

Lacosamida fue desarrollada por Union Chimique Belge (UCB) Pharma y se comercializa bajo el nombre de la marca Vimpat. Fue aprobado por la USFDA en octubre de 2008 como terapia complementaria en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 17 años o más.

15 Se han desarrollado y divulgado varios métodos y esquemas en la técnica anterior para la preparación de lacosamida. Lacosamida se ha divulgado por primera vez en la Pat. de EE.UU. No. 5,773,475 (Ahora reeditado como USRE38551) por Research Corporation Technologies. El documento WO 2012/001710 también describe un método para preparar Lacosamida. Según esta patente, la lacosamida se prepara en tres métodos diferentes que se describen a continuación:

20 **Esquema-1:** La D-serina (II) se esterificó bajo condiciones ácidas con metanol, para proporcionar el correspondiente éster (III) que se hizo reaccionar con bencilamina para formar la correspondiente amida (IV). La acilación del grupo amino libre con anhídrido acético y la resolución quiral proporcionan el compuesto (V). La O-metilación de (V) usando yoduro de metilo en presencia de óxido de plata produce Lacosamida (I) en aproximadamente 4 días cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, como se ilustra en el ejemplo 1, columna 12, líneas 9-13.



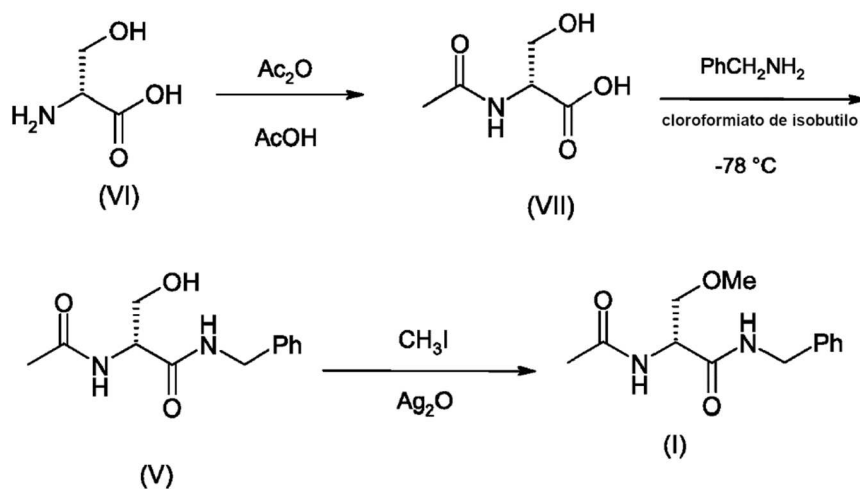
Esquema 1

25

Este método adolece de varias desventajas, como la pérdida de material durante la resolución y el uso de reactivos peligrosos como el yoduro de metilo y otros costosos como el óxido de plata. Todos estos factores combinados lo hacen inadecuado para la fabricación a gran escala de Lacosamida.

30 **Esquema-2:** En este esquema se llevó a cabo la acetilación de D-serina (VI) usando anhídrido acético en ácido acético para dar N-acetil-D-serina (VII), que en tratamiento con cloroformiato de isobutilo en presencia de N-metilmorfolina en tetrahidrofurano a -78 °C, seguido de reacción con bencilamina para producir (2R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropanamida (V). El compuesto V se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida y seguido de

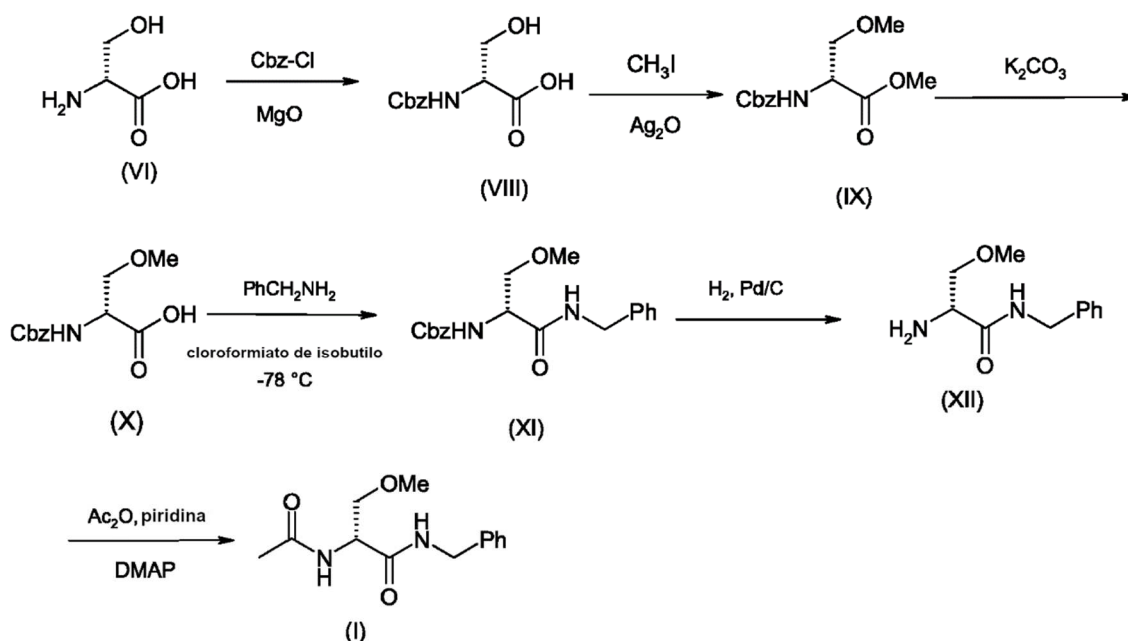
alquilación con yoduro de metilo en presencia de óxido de plata en acetonitrilo para proporcionar Lacosamida (I). Esta metilación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 días como se ilustra en el ejemplo 2 (b). columna 13, líneas 1-5.



Esquema 2

- 5 El uso de la cromatografía en columna requiere mucho tiempo que normalmente no se usa en plantas y una temperatura baja de -78°C es difícil a escala de planta.

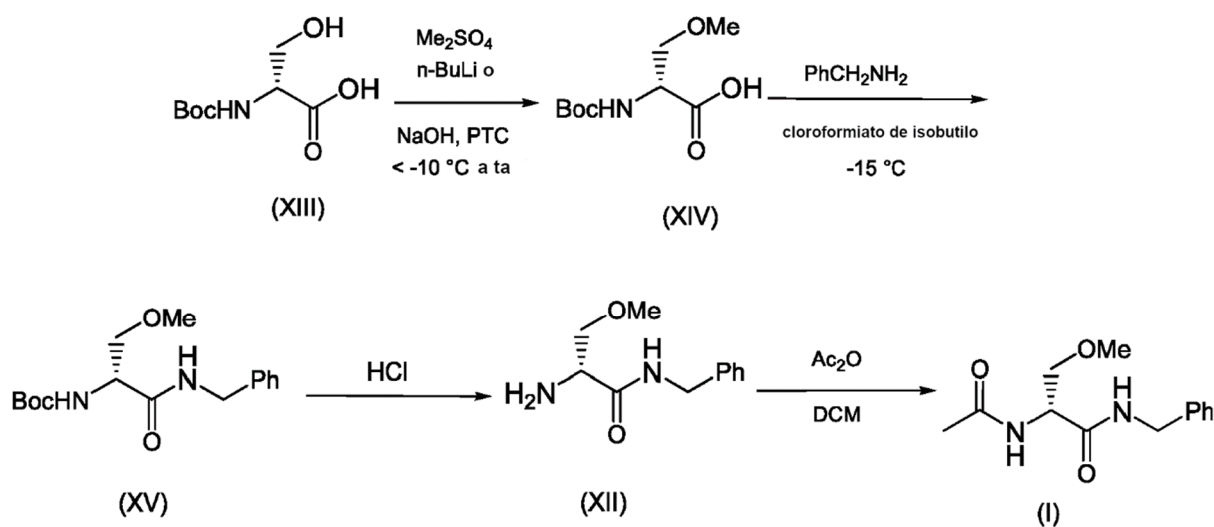
Esquema-3: Este esquema comprende la protección del grupo amino de D-serina con cloruro de benciloxycarbonilo para producir N-Benciloxycarbonil-D-serina (VIII), que al alquilarse usando yoduro de metilo en presencia de óxido de plata en acetonitrilo produce (2R)-metil-2-(benciloxycarbonilamino)-3-metoxipropanoato (IX) que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida y se hidrolizó para dar ácido (2R)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-metoxipropanoico (X). La conversión de VIII en IX se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas como se ilustra en el ejemplo 5 (b), líneas 34-38. El compuesto (X) se trató con cloroformiato de isobutirato -78°C en THF en presencia de N-metilmorfolina seguido de reacción con bencilamina para producir el compuesto (2R)-bencil 1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-ilcarbomato (XI). La desprotección del grupo N-protector proporciona una amina libre que se acetila posteriormente con anhídrido acético en presencia de piridina y DMAP para dar Lacosamida (I) bruta que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar Lacosamida (I) pura.



Esquema 3

El esquema anterior adolece de varios inconvenientes, tales como síntesis prolongada, uso de cromatografía en columna para la purificación del producto intermedio y final, reacciones a baja temperatura (-78 °C), intermedio inestable (compuesto XII) y.

5 También se conocen varios procesos en la literatura para la síntesis de Lacosamida. El documento US7884134 describe un proceso para la preparación de Lacosamida de Fórmula-I que incluye O-metilación de N-Boc-D-serina (XIII) usando dimetilsulfato en presencia de butil litio o con dimetilsulfato usando catalizador de transferencia de fase e hidróxido de sodio para obtener compuesto XIV. La conversión del compuesto XIII en XIV se llevó a cabo a menos de -10 °C. La mezcla de reacción se envejeció a 0-5 °C durante 9 horas como se ilustra en el ejemplo 1 en la columna 10-11. El compuesto XIV se hizo reaccionar con bencilamina usando el método de anhídrido mixto descrito anteriormente para obtener el compuesto (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (XV). La desprotección del compuesto XV con ácido clorhídrico produce el compuesto (2R)-2-amino-N-bencil-3-metoxi-propanamida (XII), que por acetilación produce el compuesto Lacosamida de Fórmula-I. La secuencia de reacción es como se indica en el Esquema-4.

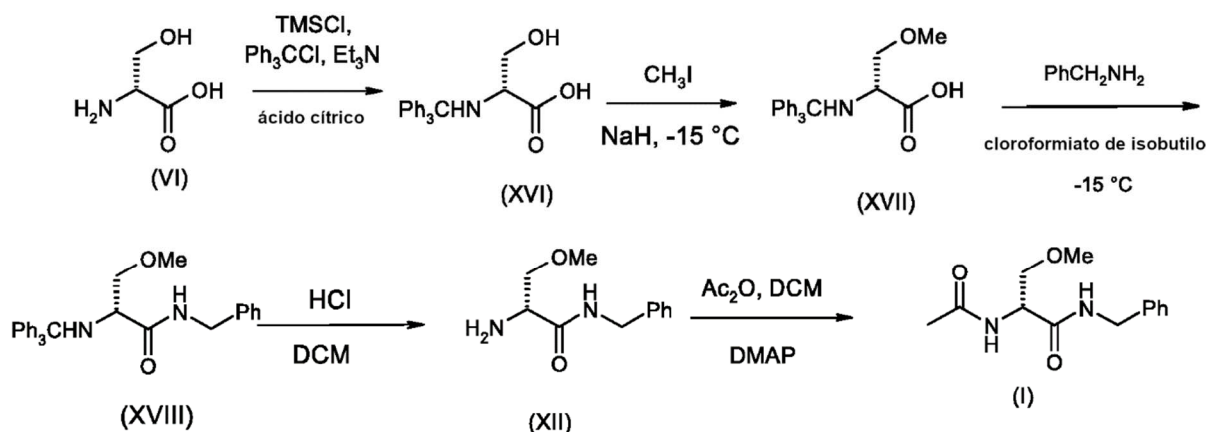


Esquema 4

15 El esquema 4 tiene desventajas tales como condiciones de reacción a baja temperatura, uso de n-butil litio altamente corrosivo, peligroso y costoso e intermedios inestables tales como el compuesto de fórmula XII.

20 EL documento US8093426 describe un proceso para la preparación de Lacosamida de Fórmula I que implica la protección del grupo hidroxilo de D-serina usando cloruro de trimetilsililo seguido de la protección del grupo amino con cloruro de tritilo y posteriormente desprotegiendo el grupo hidroxilo para aislar N-tritil-D-serina (XVI). El compuesto XVI se hace reaccionar con yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio e imidazol a una temperatura de -15 a 5 °C durante aproximadamente 3 horas, para obtener O-metil-N-tritil-D-serina (XVII) seguido de la reacción de XVII con isobutilo. cloroformiato en presencia de N-metilmorfolina a -15 °C y reacción con bencilamina para producir (2R)-N-bencil-3-metoxi-2-(tritilamino) propanamida (XVIII). El compuesto XVIII sobre desprotección produce (2R)-2-amino-N-bencil-3-metoxi-propanamida XII, que por acetilación con anhídrido acético en presencia de dimetilaminopiridina produce Lacosamida de Fórmula-I. La secuencia de reacción se da en el Esquema-5.

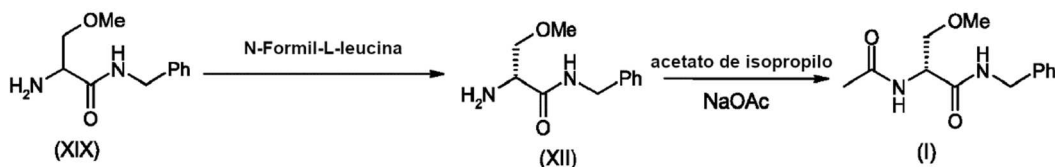
25



Esquema 5

Esta secuencia sintética adolece de inconvenientes como proceso prolongado, temperatura más baja para llevar a cabo la reacción de amidación, uso de yoduro de metilo peligroso. Todos estos factores plantean serios problemas prácticos para la producción a gran escala. Aunque el rendimiento global no se describe en el documento US8093426, es muy bajo y es aproximadamente del 16%.

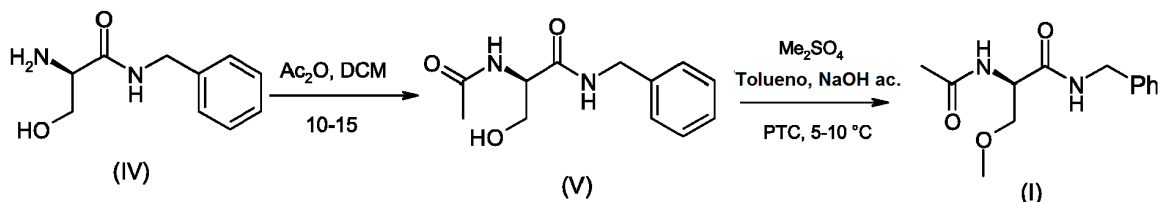
El documento WO2014068333 describieron un método para la preparación de Lacosamida en donde el compuesto racémico XIX se sometió a resolución cinética usando N-formil-L-leucina seguido de N-acetilación con acetato de isopropilo en presencia de acetato de sodio para obtener Lacosamida (Esquema-6).



Esquema 6

Este enfoque también adolece de desventajas como la pérdida del 50% de material durante la resolución, el uso de un agente de resolución costoso y un rendimiento más bajo en la etapa de acetilación. Además, el producto final obtenido se purificó utilizando un ensamblaje Dean-stark que es un método tedioso y no apto para gran escala.

En el método descrito por el documento US8907132, (R)-2-amino-N-bencil-3-hidroxiopropanamida (IV) se hizo reaccionar con anhídrido acético en DCM para producir el compuesto (V) que tras el tratamiento con dimetilsulfato en tolueno y NaOH ac. en condiciones de transferencia de fase da Lacosamida (I). La secuencia de reacción se representa en el Esquema 7. No se describe ninguna metodología o medio por el documento US8907132 para entender cuándo terminaría la reacción de conversión de V a I, aunque la reacción requiere el uso de catalizador de transferencia de fase (PTC).

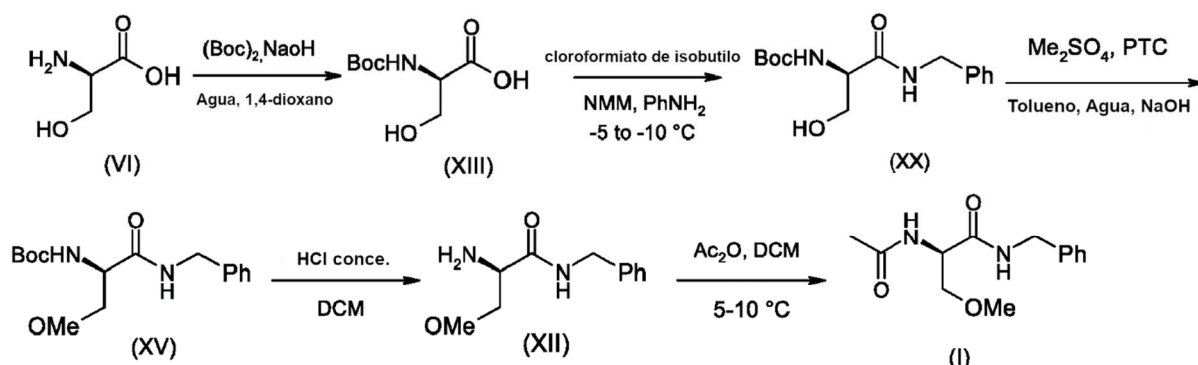


Esquema 7

Aunque el rendimiento global no se describe en el documento US8907132, es muy bajo y es aproximadamente del 33%. La secuencia muestra una reacción para preparar N-Boc-D-serina a $20-25^\circ\text{C}$ después de agitar durante 10 horas.

En el documento 893/MUM/2011, la D-serina se convirtió en N-Boc-D-Serina en agua, mezcla de 1,4-dioxano bajo condiciones básicas usando Boc-anhídrido. El compuesto XIII se trató con cloroformiato de isobutilo y bencilamina para producir el compuesto (XX) que posteriormente se sometió a O-metilación usando dimetilsulfato en condiciones

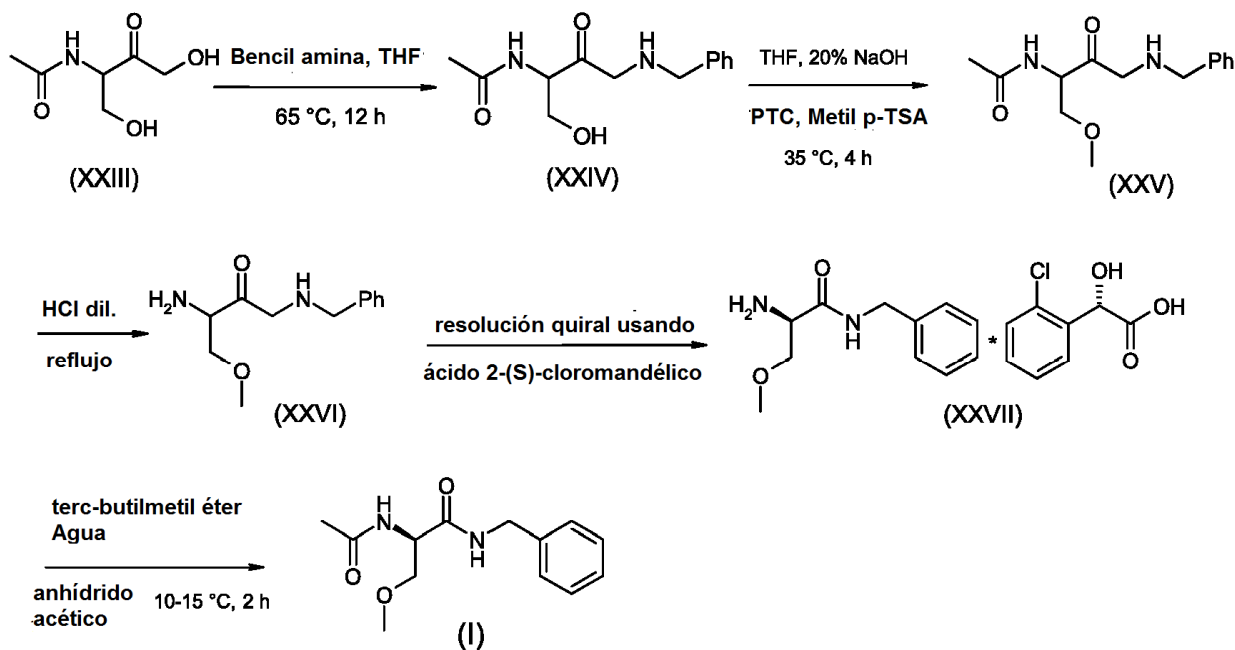
de transferencia de fase para dar el compuesto (XV), siendo la duración de la reacción 14 horas como se ilustra en el ejemplo de la etapa 3. Esto se desprotegió aún más usando HCl conce. y la base libre se convirtieron en su derivado de acilo, es decir, Lacosamida. La secuencia de reacción se muestra en el esquema-8.



Esquema 8

- 5 La secuencia anterior adolece de un tiempo de reacción prolongado, como 14 horas, para preparar N-Boc-D-serina (compuesto XIII), temperaturas bajo cero en la reacción de amidación y aislamiento de la base libre (compuesto XII).

El documento US8796488 describe un proceso para preparar lacosamida en el que se hizo reaccionar N-acil-D-serina racémica (XXIII) con bencilamina en THF para producir el compuesto de fórmula (XXIV) que tras la metilación usando ácido metil p-toluenosulfónico en THF y NaOH ac. da el compuesto (XXV). Esta conversión requiere el uso de PTC. La protección de N-acilo del Compuesto de fórmula (XXV) se desprotegió demandando HCl dil. en DCM para producir (XXVI) que en resolución quiral da sal quiral como se muestra en el compuesto (XXVII). El compuesto (XXVII) se acila usando anhídrido acético en metil éter de terc-butilo para dar Lacosamida (I). El esquema de reacción se muestra en el Esquema-9.

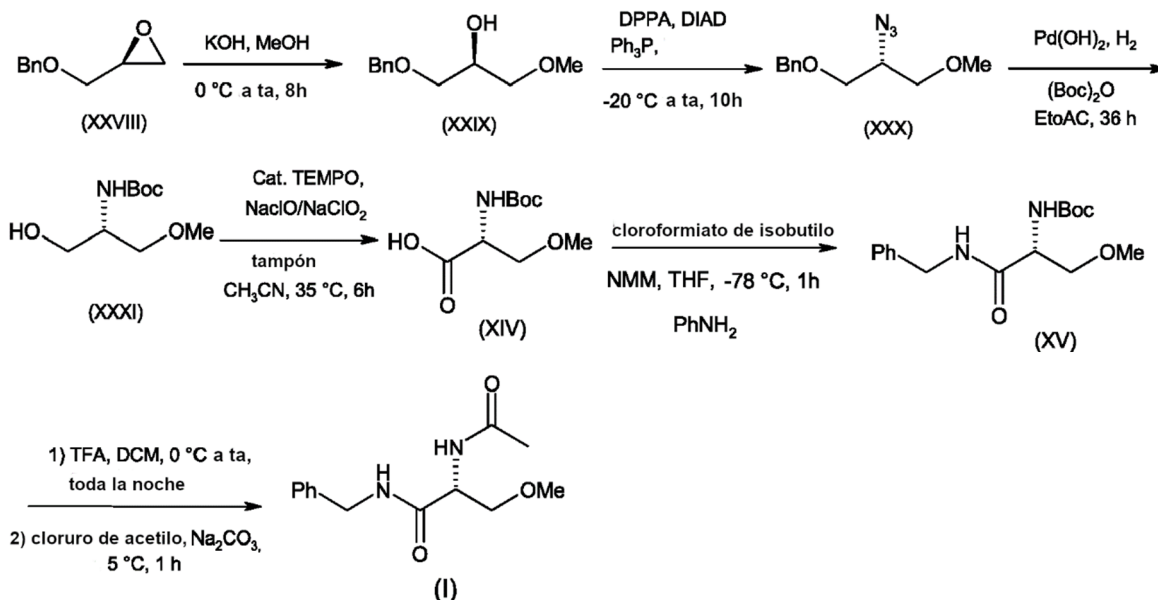


Esquema 9

- 15 Los inconvenientes de esta secuencia son la pérdida de material durante la resolución quiral, tiempos de reacción prolongados y agentes quirales costosos como el ácido 2-(S)-cloromandélico, lo que hace que la secuencia de reacción anterior sea inadecuada para la ampliación.

El documento US8748660 describe un proceso en el que (S)-bencilglicidil éter (XXVIII) se abre regioselectivamente en condiciones básicas en metanol para dar el compuesto (XXIX) que a su vez se convierte en un derivado de azida (XXX) usando azadicarboxilato de diisopropilo, trifenilfosfina y difenilfosforilazida en tolueno. El derivado de azida (XXX) en la reducción usando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ e hidrógeno gaseoso en presencia de Boc anhídrido produce el compuesto

(XXXI). El compuesto de fórmula (XXXI) por oxidación con hipoclorito de sodio en presencia de TEMPO catalítico en acetonitrilo da el compuesto (XIV) que al reaccionar con cloroformiato de isobutilo, NMM y bencilamina en THF a -78°C da el compuesto (XV). El compuesto de fórmula (XV) se desprotegió usando TFA en DCM y posteriormente se aciló usando anhídrido acético en presencia de carbonato de sodio en tolueno para dar Lacosamida (I). La secuencia de reacción se representa en el esquema-10.



Esquema 10

El esquema de reacción anterior adolece de tiempos de reacción prolongados, reactivos costosos, reacción criogénica y un número de etapas involucradas, lo que lo hace no tan adecuado para la producción a gran escala.

En vista de los métodos de preparación disponibles para lacosamida y considerando las trampas de la técnica anterior en la que se aplican metodologías complejas, existe la necesidad de un proceso simple y rentable para la preparación de lacosamida que elimine la racemización de compuestos intermedios y proporcione una eficiencia mejorada por volumen de reacción en términos de rendimiento, pureza y pureza quiral.

OBJETO DE LA INVENCION:

El objeto principal de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la síntesis de (R)-Lacosamida en la que la base libre de O-metil-N-bencil-D-Serinamida no se aísla antes de la acilación.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la síntesis de Lacosamida (Fórmula-I) con un mejor rendimiento general, mejor pureza quiral y partiendo de una materia prima muy básica y barata, es decir, D-serina que está disponible comercialmente.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un proceso rentable, respetuoso con el medio ambiente y económicamente viable para preparar Lacosamida.

Otro objeto más de la presente invención es evitar la cromatografía en columna y la resolución quiral para la preparación de diferentes etapas de Lacosamida.

Otro objeto más de la presente invención es evitar el uso de reactivos inflamables, pirofóricos peligrosos y condiciones criogénicas para la producción a gran escala de Lacosamida.

Otro objeto más de la presente invención es evitar el uso de reactivos tales como cloroformiato de isobutilo, que dan como resultado la formación de una emulsión durante el tratamiento.

SUMARIO DE LA INVENCION:

Se proporciona un proceso mejorado para la síntesis de (R)-Lacosamideína cuya base libre de O-metil-N-bencil-D-Serinamida no se aísla antes de la acilación.

También se proporciona un proceso mejorado para la síntesis de Lacosamida (Fórmula-I) con un mejor rendimiento general y partiendo de una materia prima muy básica y barata, es decir, D-serina que está disponible comercialmente.

Se proporciona un proceso simple, rentable, respetuoso con el medio ambiente y económicamente viable para preparar Lacosamida adecuada para la producción a gran escala.

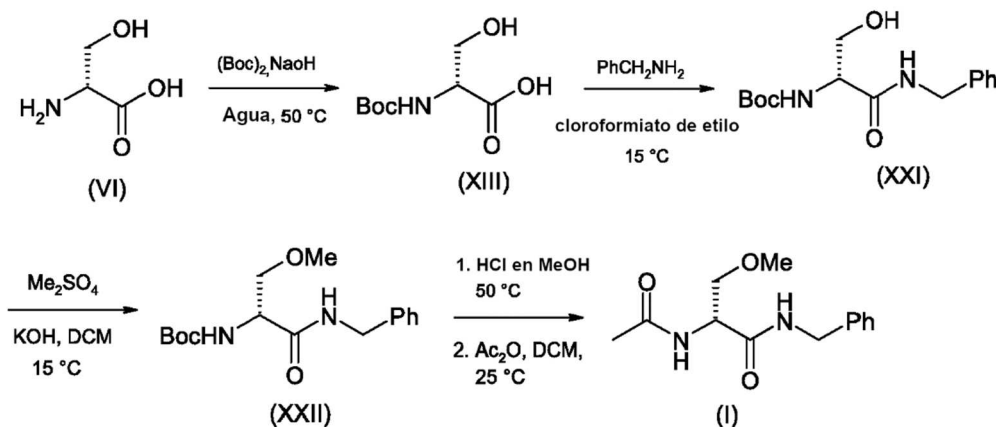
El proceso proporcionado según la presente invención evita la cromatografía en columna y la resolución quiral para la preparación de diferentes etapas de Lacosamida.

- 5 El proceso proporcionado en la presente invención evita el uso de reactivos tales como cloroformiato de isobutilo, que dan como resultado la formación de una emulsión durante el tratamiento.

La presente invención proporciona el proceso como se describe en el Esquema-11 y comprende:

1. Un proceso para la preparación del compuesto de lacosamida de fórmula (I) que comprende:

- 10 i) Protección con N-Boc de D-serina a 50 ° C durante 1-2 horas utilizando Boc-anhídrido en presencia de hidróxido de sodio como base y agua como disolvente para obtener N-Boc-D-serina,
- ii) Acoplamiento de la fracción de ácido carboxílico de N-Boc-D-serina producida en el paso i), con bencilamina en presencia de cloroformiato de etilo y N-metilmorfolina de 10 a 15 ° C para obtener [(2R)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo,
- 15 iii) O-metilación de [(2R)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo producido en el paso ii), con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido de potasio como base y diclorometano como disolvente en ausencia de PTC para generar [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo,
- iv) Hidrólisis de N-Boc de [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo producido en el paso iii) con HCl alcohólico a 50 ° C para producir la sal de clorhidrato de [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato y posteriormente N-acetilación de la sal hidrocloreto de [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropanamida en presencia de Acetato de sodio sin base libre aislante (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropanamida, para producir Lacosamida que tiene el nombre químico (2R)-2-(acetilamino)-N-bencil-3-metoxi propanamida.
- 20



- 25 La purificación de la Lacosamida bruta se llevó a cabo usando una mezcla de acetato de etilo y heptano. La proporción de disolvente de acetato de etilo en el intervalo de n-heptano es de 2:1 a 1:2 proporciona resultados aceptables. Se optimizaron las cantidades relativas de los dos disolventes y se encontró que 3 volúmenes de cada uno daban los mejores resultados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO:

- 30 Se proporciona un proceso novedoso y no obvio para preparar (R)-Lacosamida a partir de diferentes sustratos y diferentes condiciones de reacción. Se proporciona un proceso mejorado para la síntesis de (R)-Lacosamida en el que la base libre de O-metil-N-bencil-D-Serinamida no se aísla antes de la acilación.

La presente invención proporciona el proceso rentable, respetuoso con el medio ambiente y económicamente viable para preparar (R)-Lacosamida que no utiliza cromatografía en columna ni resolución quiral para la preparación de diferentes etapas.

- 35 El proceso es un proceso mejorado porque la Lacosamida (Fórmula-I) con un mejor rendimiento general se prepara a partir de una materia prima muy básica y barata, es decir, D-serina que está disponible comercialmente. Por tanto, el proceso también es económico.

El proceso de la presente invención se describe en el Esquema-11.

Un proceso para la preparación del compuesto de lacosamida de fórmula (I) que comprende:

- i) Protección N-Boc de D-serina a 50 °C durante 1-2 horas usando Boc-anhídrido en presencia de hidróxido de sodio como base y agua como disolvente para obtener N-Boc-D-serina,
- 5 ii) Acoplamiento del resto de ácido carboxílico de N-Boc-D-serina producida en la etapa i), con bencilamina en presencia de cloroformiato de etilo y N-metilmorfolina de 10 a 15 °C para obtener [(2R)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo,
- 10 iii) O-metilación de [(2R)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo producido en la etapa ii), con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido de potasio como base y diclorometano como disolvente en ausencia de PTC para generar [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo,
- 15 iv) Hidrólisis de N-Boc de [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo producido en la etapa iii) con HCl alcohólico a 50 °C para producir la sal de clorhidrato de [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il]carbamato y posteriormente N-acetilación de la sal de clorhidrato de (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropanamida en presencia de acetato de sodio sin base libre aislante (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropanamida, para producir Lacosamida que tiene el nombre químico (2R)-2-(acetilamino)-N-bencil-3-metoxi propanamida.

El proceso comienza con la protección de amina de D-serina usando Boc anhídrido en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado. Los ejemplos típicos no limitantes de base incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietilamina, diisopropilamina y piridina. Los disolventes incluyen dioxano, agua, tetrahidrofurano, dimetilformamida y mezclas de los mismos. Más particularmente, se utilizó una disolución acuosa de hidróxido de sodio para obtener mejores resultados en términos de rendimiento y pureza. La reacción se llevó a cabo añadiendo D-serina a una disolución de hidróxido de sodio en agua, seguido de la adición de Boc anhídrido a temperatura ambiente (25-30 °C). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h o a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción que se controló mediante TLC, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo para eliminar la D-serina sin reaccionar y otras impurezas menores. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 y el producto se extrajo con acetato de etilo.

La literatura describe que la protección con Boc de D-serina se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, en aproximadamente 16-20 horas. El documento US8907132, esquema 7, página 5-6 muestra la preparación de N-Boc-D-serina a 20-25 °C después de agitar durante 10 horas. Sorprendentemente, se observó que la N-Boc-D-serina se puede preparar en solo 1-2 h si la temperatura de reacción se mantiene a 50 °C.

La capa de acetato de etilo anterior que contenía N-Boc-D-serina se sometió a formación de anhídrido mixto usando cloroformiato de alquilo en presencia de una base adecuada. El cloroformiato de alquilo usado puede incluir, pero sin limitarse a, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo y cloroformiato de isobutilo. El uso de base para esta reacción podría incluir, pero sin limitarse a, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, trietilamina, piridina y diisopropiletilamina. La elección de un disolvente distinto del acetato de etilo podría incluir diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo y dimetilformamida.

Más particularmente, la disolución de Boc-D-serina en acetato de etilo, obtenida de la etapa anterior, se trató con cloroformiato de etilo en presencia de N-metilmorfolina para obtener la mezcla de anhídrido que al tratar con bencilamina a 10-15 °C dio [(2R)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de *terc*-butilo (XXI). El uso de algunos cloroformiatos de alquilo, principalmente cloroformiato de isobutilo, conduce a la formación de una emulsión durante el tratamiento. Esto es indeseable. Sorprendentemente, no hubo formación de emulsión cuando se utilizó cloroformiato de etilo.

En la técnica anterior, la reacción de amidación se realiza a temperaturas bajo cero que varían de -15 °C a -78 °C como se representa en los esquemas 1, 2, 3, 4 y 5 dibujados anteriormente. En el esquema 8 está por debajo de cero grados centígrado. Sorprendentemente, en la presente invención, la reacción se llevó a cabo en un intervalo de 0-5 °C. Por tanto, la etapa inventiva reside en la temperatura de reacción que está muy por encima de cero a diferencia de la técnica anterior.

El intermedio XXI se trató con dimetilsulfato en presencia de una base adecuada y un disolvente por debajo de 15 °C. Los ejemplos típicos no limitantes de base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio y diisopropiletilamina, y el de disolvente incluye acetonitrilo, tetrahidrofurano y dicloruro de metileno. Preferiblemente, se utilizó hidróxido de potasio como base en diclorometano como disolvente. La reacción se llevó a cabo añadiendo hidróxido de potasio a una disolución del intermedio XXI en diclorometano de 5 a 15 °C, seguido de dimetilsulfato. La masa de reacción se agitó durante 30-40 min por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se destiló al vacío para obtener el intermedio XXII.

En la técnica anterior, en la etapa de O-metilación a menudo se han empleado reactivos peligrosos como el yoduro de metilo que es muy volátil (punto de ebullición: 42 °C) y otros costosos como el óxido de plata, p. ej., Esquema 1-3; Esquema 5. Otros, como el esquema-4, utilizaron reactivos altamente corrosivos como n-butil litio a temperaturas bajo cero. Sorprendentemente, la presente invención no usa reactivos volátiles peligrosos como el yoduro de metilo o no emplea temperaturas bajo cero. El esquema de reacción 7 requiere el uso de PTC. No se menciona cuánto tiempo se necesitaría ni cómo saber si la reacción está completa. El esquema de reacción 8 también emplea catalizador de transferencia de fase (PTC) en la reacción de O-metilación. Lo mismo se ilustra en el ejemplo —Etapa 3 de 893/MUM/2011. Después de emplear PTC, la reacción se completa en 3-7 horas según las reivindicaciones. Se enseña que la misma reacción en la etapa 3 toma 14 horas a 5-10 °C. Mientras que la presente invención no usa PTC y, sin embargo, la reacción se completa en 3-5 horas. Los esquemas 1-3 requieren al menos de 24 horas a aproximadamente 4 días para completar la reacción a temperatura ambiente. En la presente invención, la reacción se llevó a cabo satisfactoriamente a 10-15 °C en 3-5 horas. El esquema de reacción 9 también requiere el uso de PTC. Por tanto, la etapa de O-metilación en la presente invención es nueva y no obvia.

La desprotección con Boc del intermedio XXII se llevó a cabo haciéndolo reaccionar con HCl metanólico a una temperatura que varía de 20 a 50 °C, preferiblemente de 40 a 50 °C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener la sal hidrocloreto de base libre. Se añadió disolvente adecuado al producto seguido de acetato de sodio y adición gota a gota de anhídrido acético para evitar la exotermia. El uso de disolvente para esta reacción podría incluir, pero sin limitarse a, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida y tetrahidrofurano. Más preferiblemente, se usó diclorometano y la masa de reacción se agitó durante 2-3 h. La masa de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (3 V) al residuo y la mezcla se calentó a 50-55 °C y se añadió n-heptano (5 V) con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C para la precipitación completa del producto. El producto precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener Lacosamida (I) bruta.

En la técnica anterior, después de la desprotección del grupo N-Boc, se preparó la sal $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$. La técnica anterior enseña el tratamiento base de la sal para preparar amina libre y aislarla. La técnica anterior enseña la acilación de la amina libre así generada para dar Lacosamida. Sorprendentemente, en la presente invención, la Lacosamida se preparó mediante acilación directa de la sal NH_2HCl por anhídrido acético en presencia de acetato de sodio. Aquí también reside la novedad y la actividad inventiva de la presente invención.

La purificación de la lacosamida bruta se llevó a cabo usando una mezcla de acetato de etilo y heptano. La proporción de disolvente de acetato de etilo en el intervalo de n-heptano es de 2:1 a 1:2 proporciona resultados aceptables. Se optimizaron las cantidades relativas de los dos disolventes y se encontró que 3 volúmenes de cada uno daban los mejores resultados. El proceso de purificación se llevó a cabo añadiendo acetato de etilo a la Lacosamida bruta y calentando la mezcla a 50-55 °C. Se añadió n-heptano; la mezcla se agitó durante 30-40 min y se enfrió a 10 °C para asegurar la precipitación completa del producto. El producto precipitado se filtró a presión reducida y se secó al vacío para obtener Lacosamida en forma pura. La novedad y la no evidencia de la etapa de purificación reside en el uso de Lacosamida utilizada para la purificación que fue producida por el proceso descrito en la presente invención.

La novedad y la no evidencia del proceso reside en múltiples aspectos de la invención.

La presente invención usa sustratos poco comunes para las etapas de acilación. La presente invención no aísla la base amina. En la presente invención es la sal NH_2HCl que se somete a acilación. Las condiciones de reacción son sorprendentemente diferentes de las utilizadas en la técnica anterior para la acilación. Además de esta diferencia fundamental, reside otra diferencia fundamental en la reacción de protección N-Boc llevada a cabo en la técnica anterior y en la presente invención. La duración de la reacción en la presente invención es sorprendentemente más corta.

En el caso de la reacción de amidación, la presente invención no usa temperaturas bajo cero mientras que la reacción de la técnica anterior se lleva a cabo a temperaturas bajo cero. Además, los reactivos utilizados en la presente invención son diferentes, más suaves y respetuosos con el medio ambiente y, por tanto, sorprendentemente diferentes de los utilizados en la técnica anterior.

Algunos esquemas de reacción han usado N-acil serina que no usa la presente invención.

Las reacciones de la técnica anterior han utilizado yoduro de metilo volátil y perjudicial o carcinógeno para la O-metilación. Las reacciones de la técnica anterior utilizan un costoso reactivo de óxido de plata. El óxido de plata también provoca la coloración de la piel si entra en contacto con la piel. Estos reactivos peligrosos, cancerígenos y costosos no se utilizan en la presente invención. Sorprendentemente, aunque la etapa de reacción es O-metilación, las condiciones de reacción en la presente invención son sorprendentemente diferentes de las utilizadas en la técnica anterior. La presente invención no utiliza temperaturas bajo cero.

La novedad y la no obviedad se imparten al proceso por el hecho de que las condiciones de proceso empleadas son sorprendentemente diferentes y por el hecho de no aislar la base libre de sal NH_2HCl . Incluso cuando la base libre de la sal NH_2HCl no se aísla, las reacciones se desarrollan bien y, en última instancia, proporciona Lacosamida de la pureza deseada, también a un menor coste. Es un principio común que cuando se utilizan condiciones de proceso sorprendentemente diferentes, el proceso se vuelve nuevo y no obvio.

Estos aspectos de la presente invención aumentan sustancialmente la utilidad inherente de la invención.

Por tanto, la presente invención no sólo es novedosa, no es obvia sobre la técnica anterior, sino que tiene una enorme utilidad y aplicación industrial.

5 El término "Lacosamida" como se usa en este documento se refiere a la forma enantiomérica R de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida.

10 Como se usa en este documento, el término "temperatura ambiente" se refiere a 25-30 °C. El término "Boc" se refiere a un grupo terc-butiloxycarbonilo, el término "NaOH" se refiere a hidróxido de sodio, el término "PhCH₂NH₂" se refiere a bencilamina, el término "Me₂SO₄" se refiere a dimetilsulfato, el término "KOH" se refiere a hidróxido de potasio, el término "HCl" se refiere a ácido clorhídrico, el término "MeOH" se refiere a metanol, el término "Ac₂O" se refiere a anhídrido acético, el término "DCM" se refiere a diclorometano.

Si bien la presente invención se ha descrito en términos de sus aspectos específicos, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

15 El rendimiento global del proceso proporcionado por la presente invención es mejor que el rendimiento global de los procesos de la técnica anterior. Se observó que el rendimiento global era de aproximadamente el 56%.

La pureza quiral de la Lacosamida producida por el proceso de la presente invención es aproximadamente 100% ee.

La siguiente sección describe e ilustra la invención a modo de ejemplos. Sin embargo, estos no limitan el alcance de la presente invención. Varias variantes de estos ejemplos resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Las principales ventajas de esta invención son:

20 i) El rendimiento global es muy alto (>55%).

ii) Todo el proceso se lleva a cabo en solo dos etapas evitando así la pérdida de material que se produce durante el aislamiento de los intermedios.

25 iii) Se ha informado en la bibliografía sobre la protección con Boc de la D-serina a temperatura ambiente, lo que tarda entre 16-20 horas. En el ejemplo 30 del documento US8907132, esquema 7, página 5-6, se preparó N-Boc-D-serina a 20-25 °C después de agitar durante 10 horas. Sorprendentemente, se encontró que la reacción se podría llevar a cabo en solo 1-2 h si la temperatura de reacción se mantiene a 50 °C. Esta modificación tiene una ventaja especial para la producción a gran escala, ya que ahorrará una cantidad considerable de tiempo en el reactor.

30 iv) La conversión de N-Boc-D-serina (XII) en el intermedio XXI se ha llevado a cabo mediante referencias bibliográficas de -20 a 0 °C usando cloroformiato de isobutilo como cloroformiato de alquilo. Se notó que el uso de cloroformiato de isobutilo da como resultado la formación de una emulsión durante el tratamiento. Se observó sorprendentemente que no hay formación de emulsión durante el tratamiento cuando se utilizó cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de isobutilo. Por tanto, la presente invención resolvió sorprendentemente los problemas que obstaculizaban la escalabilidad de esta reacción. Además, la reacción podría llevarse a cabo a 10-15 °C en lugar de 0 °C o temperaturas bajo cero.

35 v) La O-metilación usando dimetilsulfato se lleva a cabo habitualmente a temperaturas de alrededor de 0 °C. La presente invención revela las condiciones bajo las que se puede llevar a cabo esta reacción a 10-15 °C. Esto hace que el proceso sea aún más robusto para la producción industrial de Lacosamida a gran escala.

40 vi) La presente invención revela N-acetilación directa sobre el intermedio de sal de hidrocloreuro en presencia de una sal inorgánica tal como acetato de sodio. Las referencias de la técnica anterior enseñan o describen el uso de una base que se usa para generar el intermedio de base libre (XII), que posteriormente se somete a N-acetilación para dar Lacosamida. La presente invención evita el uso de una base para neutralizar la sal de hidrocloreuro y, por tanto, evita los problemas resultantes de la naturaleza inestable del intermedio de base libre XII generado antes de la acilación. Esto mejora aún más la eficiencia del proceso ya que el producto se obtiene en una forma más pura que se puede purificar fácilmente para obtener Lacosamida pura.

45 El proceso proporcionado por la presente invención no usa reactivos peligrosos, pirofóricos, inflamables y condiciones criogénicas. El proceso tampoco utiliza temperaturas bajo cero y, por lo tanto, respalda la producción a gran escala de Lacosamida.

EJEMPLOS:**Ejemplo-1: Preparación N-Boc-D-Serina:**

5 A una disolución de D-serina (150 g, 1,427 mol) y NaOH (68,5 g, 1,712 mol) en agua (225 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (393,5 g, 1,712 mol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1-2 h (la masa de reacción transparente inicial se vuelve turbia en 1-2 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (900 ml). La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2 X 300 ml) para eliminar las trazas de D-serina sin reaccionar y otras impurezas menores. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 mediante la adición lenta de HCl 3 N frío (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 400 mL). Las capas orgánicas combinadas de Boc-D-serina se lavaron con solución de salmuera (300 ml) y se usaron para la siguiente etapa.

10 Ejemplo-2: Preparación de [(2*R*)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de *tert*-butilo:

15 La disolución anterior de N-Boc-D-serina (1,427 mol) se enfrió a 10-15 °C y se añadió cloroformiato de etilo (136 ml, 1,427 mol) seguido de N-metilmorfolina (157 ml, 1,427 mol) y adición lenta de bencilamina (156 ml, 1,427 mol) durante un período de 2 h. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 1 hora más y se inactivó mediante la adición de agua (400 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una disolución de HCl 1 N, una disolución de bicarbonato de sodio al 5% y una disolución de salmuera al 20% (300 ml cada una). La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el producto se cristalizó usando acetato de etilo (300 ml) y *n*-heptano (1200 ml). El producto se filtró y se secó en horno de aire a 50 °C para obtener 320 g (76,25%, 2 etapas) de *tert*-butil [(2*R*)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato.

Análisis:

20 **Masa:** 295 (M+1)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.31 (t, 1 H), 7.20-7.31 (m, 5 H), 6.66 (d, 1 H), 4.85 (t, 1 H), 4.29 (dd, 2 H), 4.00 (dd, 1 H), 3.56-3.61 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ 170.44, 155.19, 139.36, 128.10, 126.90, 126.58, 78.14, 61.79, 56.97, 41.95, 28.14. **Pureza determinada mediante HPLC: 99,73%. Rendimiento = 75,7%**

25 Ejemplo-3: Preparación de [(2*R*)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de *tert*-butilo:

30 Una disolución de [(2*R*)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de *tert*-butilo (300 g, 1,019 mol) en cloruro de metileno (1500 ml) se enfrió a 10-15 °C y se añadió hidróxido de potasio (102,7 g, 1,834 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Se añadió dimetilsulfato (218,38 g, 1,733 mol) por debajo de 15 °C en 10-15 min. La mezcla resultante se agitó durante 3-5 h a temperatura ambiente y se añadió agua (1200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se evaporó a presión reducida para obtener [(2*R*)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de *tert*-butilo en forma de aceite que tiene una pureza por HPLC superior al 90%. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo-4: Preparación de Lacosamida:

35 Una disolución de [(2*R*)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato *tert*-butilo (1,019 mol) obtenido en el Ejemplo 3 en metanol (300 ml) se calentó a 50 °C con HCl metanólico (300 ml, 10%) se añadió con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, se evaporó a presión reducida. Se añadió metanol (300 ml) al residuo y se evaporó a presión reducida para proporcionar la sal HCl de O-metil-N-bencil-D-serinamida en forma de aceite que tiene una pureza por HPLC superior al 90%.

40 La sal de HCl anterior de O-metil-N-bencil-D-serinamida (1,019 mol) se disolvió en dicloruro de metileno a temperatura ambiente y se añadió acetato de sodio (125,4 g, 1,529 mol) con agitación. Se añadió lentamente anhídrido acético (127,05 g, 1,223 mol) y se agitó durante 2-3 h. La masa de reacción se lavó con agua (1200 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a precipitación disolviéndolo en acetato de etilo (2700 ml) y añadiendo *n*-heptano (3300 ml). El sólido precipitado se filtró a presión reducida para obtener Lacosamida bruta que tiene una pureza por HPLC superior al 98%.

45 Ejemplo-5: Purificación de Lacosamida:

La Lacosamida bruta obtenida en el Ejemplo-4 se disolvió en acetato de etilo (1200 ml) y la mezcla se calentó a 55 °C. Se añadió *n*-heptano (1200 ml) y la mezcla se agitó durante 30-40 min más a 55 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró a presión reducida y se lavó con una mezcla fría 1:1 de acetato de etilo y *n*-heptano (300 ml). El sólido se secó al vacío a 50 °C para obtener Lacosamida.

Análisis:

Masa: 251 (M+1)

5 **¹H RMN (CDCl₃):** δ 8.48 (t, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.18-7.34 (m, 5 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.29 (d, 2 H), 3.47-3.55 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H). **¹³C RMN (CDCl₃):** δ169.72, 169.37, 139.26, 128.15, 126.92, 126.62, 72.09, 58.15, 52.62, 41.98, 22.52.

Pureza mediante HPLC: 99,94%. **Producir = 77,3%. Pureza quiral = 100% ee**

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto de Lacosamida de fórmula (I) que comprende:
 - i) Protección N-Boc de D-serina a 50 °C durante 1-2 horas utilizando Boc-anhídrido en presencia de hidróxido de sodio como base y agua como disolvente para obtener N-Boc-D-serina,
 - 5 ii) Acoplamiento de la fracción de ácido carboxílico de N-Boc-D-serina producida en la etapa i), con bencilamina en presencia de cloroformiato de etilo y N-metilmorfolina de 10 a 15 °C para obtener terc-butil [(2R)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]carbamato,
 - 10 iii) O-metilación de [(2R)-1-(bencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo producido en la etapa ii), con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido de potasio como base y diclorometano como disolvente en ausencia de PTC para generar [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo,
 - 15 iv) Hidrólisis de N-Boc de [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo producido en la etapa iii) con HCl alcohólico a 50 °C para producir la sal de clorhidrato de [(2R)-1-(bencilamino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il] carbamato y posteriormente N-acetilación de la sal hidrocioruro de (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropanamida en presencia de Acetato de sodio sin base libre aislante (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropanamida, para producir Lacosamida que tiene el nombre químico (2R)-2-(acetilamino)-N-bencil-3-metoxi propanamida.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 iii) en el que la O-metilación se llevó a cabo a 10-15 °C.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, iv) en el que el disolvente alcohólico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, más preferiblemente metanol.
- 20 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, iv) en el que la acetilación de la sal hidrocioruro se realiza utilizando acetato de sodio y anhídrido acético a temperatura ambiente.
5. El proceso de purificación de Lacosamida se preparó mediante el proceso anterior utilizando acetato de etilo: mezcla de disolvente n-heptano a 50-55 °C.
- 25 6. El proceso para purificar Lacosamida según la reivindicación 5, en el que la relación de acetato de etilo: n-heptano es de 2:1 a 1:2.