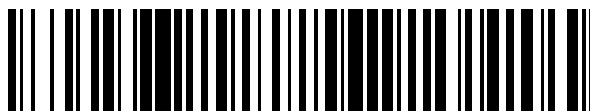


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 208**

51 Int. Cl.:

C07C 231/20 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

C07C 237/06 (2006.01)

C07C 237/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 09799015 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2352721**

54 Título: **Nuevo procedimiento para preparar derivados de aminoácidos.**

30 Prioridad:

07.11.2008 EP 08105749

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

19.06.2013

73 Titular/es:

**UCB PHARMA GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**BOUVY, DIDIER;
MERSCHAERT, ALAIN;
PINILLA, VÉRONIQUE;
HAMANN, JOERG;
KANZLER, RALF y
THOMAS, ANTOINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 408 208 T3

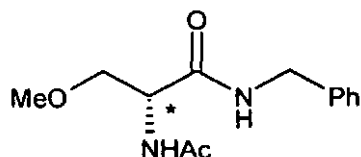
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nuevo procedimiento para preparar derivados de aminoácidos.

La presente solicitud de patente se refiere a un nuevo procedimiento para preparar derivados de aminoácidos.

En particular, la presente solicitud se refiere a un procedimiento mejorado para fabricar lacosamida (LCM), (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida, que es útil como un fármaco anticonvulsivo.



Lacosamida (LCM)

La LCM ha demostrado tener eficacia antiepiléptica en diferentes modelos de epilepsia en roedores y potencial antinociceptivo en modelos animales experimentales que reflejan los distintos tipos y síntomas de dolor neuropático así como inflamatorio crónico.

La patente de EE.UU. 5.378.729 describe la preparación de aminoácidos funcionalizados haciendo reaccionar aminas con derivados de acetilación de un ácido carboxílico en condiciones de formación de amida. Sin embargo, la patente de EE.UU. 5.378.729 no dice nada sobre la preparación directa de un solo enantiómero de aminoácidos funcionalizados, tales como la lacosamida.

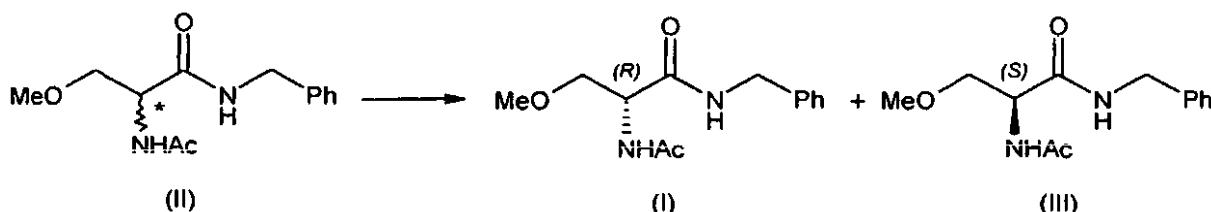
La patente de EE.UU. 5.773.475 se refiere a métodos para preparar lacosamida "sustancialmente ópticamente pura", como se define en esta, partiendo de D-Serina. Dicho método de preparación implica el uso de yoduro de metilo y óxido de plata (I) como agente de O-metilación, que presenta las desventajas de ser caro y conducir a la racemización parcial del producto que experimenta la O-metilación. Este es un inconveniente importante en términos de productividad industrial del procedimiento.

La patente de EE.UU. 6.048.899 describe variantes del procedimiento descrito en la patente de EE.UU. 5.773.475.

La solicitud de patente internacional publicada como WO 2006/037574 se refiere a una ruta de síntesis mejorada para la lacosamida, en la que se usa un agente de O-metilación alternativo al yoduro de metilo y óxido de plata (I), en particular, sulfato de dimetilo.

Sin embargo, el uso de un exceso de sulfato de dimetilo como se describe en el documento WO 2006/037574 puede conducir a problemas de seguridad o medioambientales cuando se produce lacosamida a gran escala. Además, el uso de etapas de N-protección/N-desprotección del resto amina, puede conducir a problemas de coste y productividad para la producción industrial del procedimiento general. Por lo tanto, es necesario encontrar un procedimiento mejorado y alternativo para la fabricación de lacosamida que sea competitivo, más rentable, que conduzca a una mayor productividad y no presente inconvenientes importantes en términos de seguridad y/o medio ambiente.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) ópticamente enriquecida, que comprende la resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) como se muestra en el siguiente esquema 1.



Esquema 1

La expresión "ópticamente enriquecido" como se usa en la presente memoria cuando se refiere a un compuesto particular, significa que más de 50%, preferiblemente más de 75%, más preferiblemente más de 85%, lo más preferiblemente más de 94% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (*) en una configuración dada (R) o (S).

Por lo tanto, la expresión "(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida ópticamente enriquecida" significa que más de 50%, preferiblemente más de 75%, más preferiblemente más de 85%, lo más preferiblemente más de 94%

del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (*) en la configuración (R).

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura, que comprende la resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) como se muestra en el esquema 1.

5 La expresión "sustancialmente ópticamente puro" como se usa en la presente memoria cuando se refiere a un compuesto particular, significa que al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98%, incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (*) en una configuración dada (R) o (S).

10 Por lo tanto, la expresión "(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida sustancialmente ópticamente pura" significa que al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98%, incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (*) en la configuración (R).

15 El término "resolución" como se usa en la presente memoria se refiere a la separación de una mezcla de enantiómeros en sus enantiómeros individuales correspondientes. Los enantiómeros pueden estar presentes en la mezcla en diferentes relaciones de un enantiómero frente al otro. Las relaciones típicas de enantiómeros según la presente invención están en el intervalo de aproximadamente 3/97 a 97/3, preferiblemente de aproximadamente 5/95 a 95/5, más preferiblemente de aproximadamente 30/70 a 70/30, lo más preferiblemente de aproximadamente 40/60 a 60/40, incluso más preferiblemente de aproximadamente 45/55 a 55/45.

20 En particular, la mezcla es una mezcla racémica. Una mezcla racémica como se define en la presente memoria es una mezcla que comprende 50% de un enantiómero y 50% del otro enantiómero.

La resolución se puede lograr por diferentes métodos que incluyen la conversión en diastereoisómeros, absorción diferencial, reconocimiento quiral, procedimientos bioquímicos, separación mecánica, resolución cinética y desracemización como se detalla en Jerry March "Advanced Organic Chemistry", fourth edition, capítulo 4, páginas 120-125.

25 Preferiblemente, la resolución según la presente invención se logra por el método de separación diferencial, más preferiblemente por separación cromatográfica quiral usando columnas empaquetadas con una fase estacionaria quiral (CSP) y una fase móvil. La separación cromatográfica quiral se puede llevar a cabo en forma discontinua o por cromatografía en múltiples columnas (MCC).

30 La expresión "cromatografía en múltiples columnas" (MCC) como se usa en la presente memoria se refiere a una tecnología de separación cromatográfica continua basada en la inyección continua controlada de mezclas en una serie de columnas conectadas empaquetadas con una fase estacionaria. Los componentes separados de la mezcla después se extraen de forma continua del sistema. Esta metodología incluiría, pero sin limitar, el modo de cromatografía en lecho móvil simulado (modo SMB), o el modo en el que los puertos de entrada y salida se desplazan de forma asincrónica (tal como el modo Varicol) o el modo en el que los caudales y/o concentraciones de entrada y salida van cambiando con el tiempo durante el periodo de conmutación.

35 La aplicación de la técnica de SMB para la resolución de enantiómeros de mezclas racémicas se ha descrito, por ejemplo, en el artículo "Lit mobile simulé. Application à la séparation d'isomères optiques [Lecho móvil simulado. Aplicación a la separación de isómeros ópticos]" de R. M. Nicoud, Information Chimie No. 368 (May 1995), pp. 113-115.

40 El sistema Varicol se describe en la solicitud de patente internacional WO 00/25885 y el modo en el que los caudales van cambiando con el tiempo durante el periodo de conmutación se describe en la patente de EE.UU. nº 5.102.553.

Por lo tanto, en una realización particular según la presente invención, la resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) se lleva a cabo por separación cromatográfica quiral. En una realización particular adicional, la resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) se lleva a cabo por MCC.

45 Las columnas usadas según la presente invención, en general están empaquetadas con una CSP que comprende una cadena principal de sílice sobre la que se aplica un recubrimiento de un selector polimérico quiral, según las técnicas bien conocidas en la técnica.

El selector polimérico quiral puede estar adicionalmente inmovilizado sobre la cadena principal de sílice, lo que proporciona a la columna, entre otras ventajas, una mejor resistencia a los disolventes.

50 En una realización particular según la presente invención, la separación cromatográfica quiral de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) se lleva a cabo usando una columna que comprende un selector polimérico quiral que está inmovilizado sobre la cadena principal de sílice.

El selector polimérico quiral según la presente invención, en general comprende un polisacárido, por ejemplo, amilosa o celulosa.

Los ejemplos de selectores poliméricos quirales que se pueden usar según la presente invención son tris(4-metilbenzoato) de celulosa, tribenzoato de celulosa, tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa, tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa, tris(4-metilfenilcarbamato) de celulosa, tris(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulosa, tris[(S)- α -metilbencilcarbamato] de amilosa y tris(3-cloro-4-metilfenilcarbamato) de celulosa.

- 5 En una realización particular según la presente invención, la separación cromatográfica quiral de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en sus enantiómeros, se lleva a cabo usando el tris(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulosa inmovilizado sobre una cadena principal de sílice como fase estacionaria quiral.

Los ejemplos de fase móvil que se pueden usar según la presente invención son alcanos, tales como heptano, hexano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, éteres tales como éter de t-butilo y metilo (MTBE), o mezclas de los mismos.

10 Si se usan mezclas de disolventes, la relación dependerá del tipo de disolventes que constituyen la mezcla, del tipo de columna que se usa y de la solubilidad del compuesto que se va a separar en estas mezclas.

Los ejemplos de mezclas de disolventes según la presente invención son mezclas de diclorometano y un alcohol, o mezclas que comprenden acetonitrilo y un alcohol, o mezclas que comprenden acetato de etilo y un alcohol.

- 15 Preferiblemente, las mezclas de diclorometano y un alcohol comprenden entre 90% y 99% de diclorometano.

Preferiblemente, las mezclas de acetonitrilo y un alcohol comprenden entre 90% y 99% de acetonitrilo.

Preferiblemente, las mezclas de acetato de etilo y un alcohol comprenden entre 90% y 99% de acetato de etilo.

Los disolventes preferidos según la presente invención son etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, acetonitrilo, diclorometano y acetato de etilo.

- 20 En una realización particular según la presente invención, se usa una mezcla de acetato de etilo y metanol como fase móvil. En una realización adicional según la presente invención, se usa una mezcla de acetato de etilo y metanol en una relación de 90/10 v:v, como fase móvil.

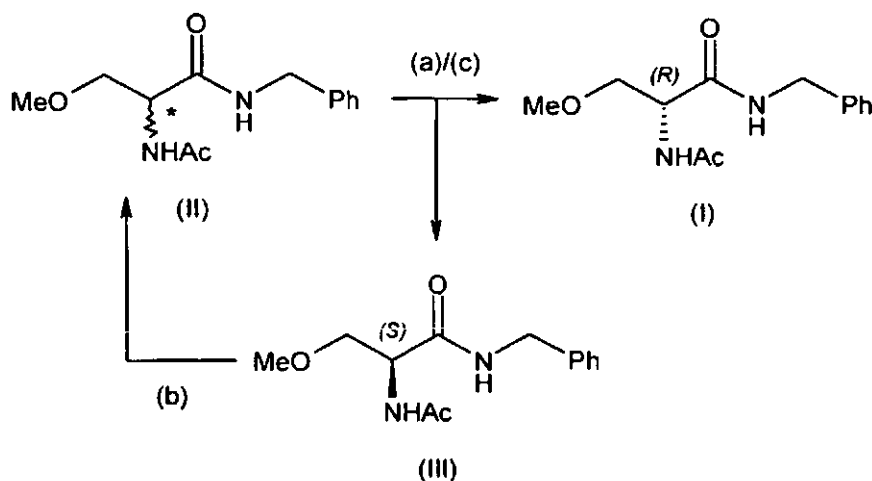
En otra realización particular según la presente invención, se usa acetonitrilo como fase móvil.

- 25 Según la presente invención, se consigue una productividad de la separación cromatográfica quiral mayor de 1 kg de mezcla racémica separada por kg de fase estacionaria quiral por día.

En una realización particular según la presente invención, se consigue una productividad de la resolución cromatográfica quiral mayor de 2 kg de mezcla racémica separada por kg de fase estacionaria quiral por día.

- 30 Como se muestra en el esquema 2, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura, que comprende:

- (a) resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III);
- (b) racemización de la (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III); y
- (c) resolución adicional de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) resultante.



Esquema 2

Las etapas (a) y (c) en general se llevan a cabo por separación cromatográfica quiral, preferiblemente por MCC.

5 La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) obtenida en las etapas (a) y (c) puede estar ópticamente enriquecida o ser sustancialmente ópticamente pura. En general, la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) obtenida en las etapas (a) y (c) es sustancialmente ópticamente pura. Esto es particularmente ventajoso, ya que evita el uso de etapas de purificación iterativas, tales como la cristalización, que tendrían un impacto en la productividad del procedimiento total.

10 La (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) obtenida en la etapa (a) puede estar ópticamente enriquecida o ser sustancialmente ópticamente pura.

El término "racemización" como se usa en la presente memoria, se refiere a la transformación de un enantiómero ópticamente enriquecido o un enantiómero sustancialmente ópticamente puro en una mezcla que consiste en dicho enantiómero y el otro enantiómero, hasta una mezcla racémica.

15 La etapa (b) típicamente se puede conseguir haciendo reaccionar la (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) ópticamente enriquecida o sustancialmente ópticamente pura con una base, con o sin acidificación del medio.

Los ejemplos de bases que se pueden usar según la presente invención son metóxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, aminas terciarias, tales como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y resinas de intercambio aniónico fuertes o débilmente básicas, tales como AMBERLYST™ A21, AMBERLITE™ IRA400 o IRA410, y similares.

20 Las bases preferidas según la presente invención son metóxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio y carbonato de sodio.

Cuando se hace la acidificación del medio, preferiblemente se lleva a cabo usando una cantidad estequiométrica de ácido con respecto a la base para evitar la formación de cualquier producto de degradación.

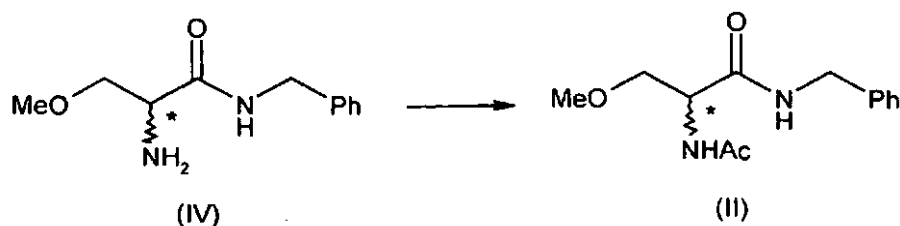
25 Dicho procedimiento total es particularmente ventajoso ya que evita cualquier pérdida de productividad que pueda ocurrir a veces cuando se usa una etapa de resolución. Realmente, a menudo el enantiómero no deseado es un subproducto del procedimiento que es necesario eliminar del medio de reacción. Mediante el reciclado del enantiómero no deseado y llevando a cabo una resolución adicional, por ejemplo, por separación por cromatografía quiral, el rendimiento total del procedimiento y la productividad aumentan.

Las etapas (b) y (c) se pueden repetir para aumentar más el rendimiento total del procedimiento.

30 En una realización particular según la invención, se usa metóxido de sodio como base. La racemización en general se lleva a cabo en un disolvente a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 40°C y 60°C. Más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a 60°C con el fin de evitar la formación de productos de degradación.

35 Los ejemplos de disolventes que se pueden usar para la etapa (b) son alcohol, tal como metanol, etanol, éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano o acetonitrilo. En una realización particular según la presente invención, el disolvente es metanol.

La 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) se puede preparar por acetilación de la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) según métodos conocidos por el experto en la técnica, como se muestra en el siguiente esquema 3.



Esquema 3

Preferiblemente, la acetilación se puede llevar a cabo usando un agente de acetilación tal como anhídrido acético o cloruro de acetilo.

- 5 Un agente de acetilación particularmente preferido según la presente invención es el anhídrido acético.

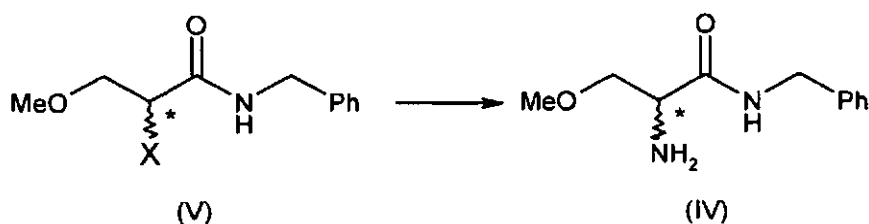
La acetilación en general se lleva a cabo en un disolvente a una temperatura comprendida entre 20°C y 70°C. Los ejemplos de disolventes que se pueden usar para la acetilación son diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo.

Los disolventes preferidos son acetato de isopropilo y acetato de isobutilo.

- 10 La acetilación se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 50°C y 70°C. Más preferiblemente, la acetilación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60°C.

La 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) se puede preparar según el método descrito en el esquema 1 de la patente de EE.UU. 6.048.899, incorporada en la presente memoria como referencia, partiendo de serina racémica, o según cualquier otro método conocido para el experto en la técnica.

- 15 Alternativamente, la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) se puede preparar por amonólisis del compuesto (V), en el que X es un grupo lábil, según el siguiente esquema 4.



Esquema 4

- 20 La expresión "grupo lábil" como se usa en la presente memoria, tiene el mismo significado descrito en la técnica (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure - Third Edition by Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1985, página 179), es decir, representa un grupo que es parte y está unido a una molécula sustrato y el cual en una reacción en la que la molécula sustrato experimenta una reacción de desplazamiento (por ejemplo con un nucleófilo), entonces (el grupo saliente) es desplazado.

Los ejemplos de un grupo saliente según la presente invención son halógeno o grupos sulfonato.

- 25 La expresión "grupo sulfonato" como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula $-O-SO_2-R^a$ en la que R^a es un alquilo o arilo. Los grupos sulfonato preferidos son grupo metanosulfonato, para-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato.

Preferiblemente, el grupo lábil X en el compuesto de fórmula (V) es un halógeno, más preferiblemente bromo o cloro. Lo más preferiblemente, X es bromo.

- 30 La reacción de amonólisis se puede llevar a cabo según métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la amonólisis se puede llevar a cabo según el método descrito en la solicitud de patente internacional publicada como WO 03/014080.

La amonólisis según la presente invención preferiblemente se lleva a cabo con disolución acuosa de amoníaco en presencia de metanol.

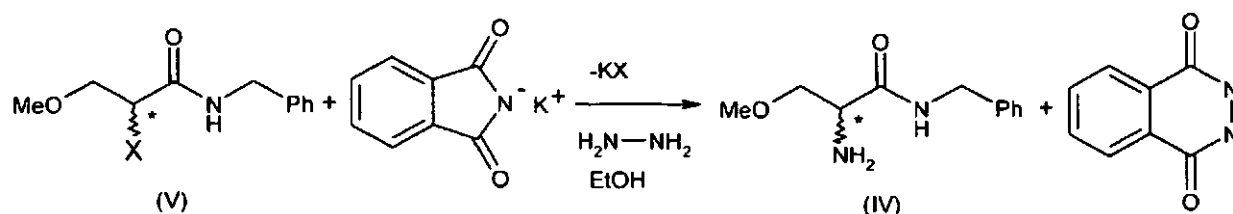
- 35 En una realización particular según la presente invención, se usa un exceso de amoníaco con respecto al compuesto (V) con el fin de evitar la formación de impurezas de amina secundaria. Por ejemplo, se usan de 20 a 25 equivalentes molares de amoníaco con respecto al compuesto (V).

Después de la reacción de amonólisis, la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) típicamente se extrae del

medio de reacción con un disolvente. Los ejemplos de disolventes que se pueden usar para dicha extracción son acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo, acetato de etilo, 2-metil-tetrahidrofurano, diclorometano y tolueno.

- 5 Preferiblemente se usa acetato de isobutilo como disolvente para extraer la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV). La extracción con acetato de isobutilo preferiblemente se lleva a cabo a un pH mayor que 10 y menor que 12, más preferiblemente a un pH entre 11 y 12 con el fin de aumentar el rendimiento del aislamiento de la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV).

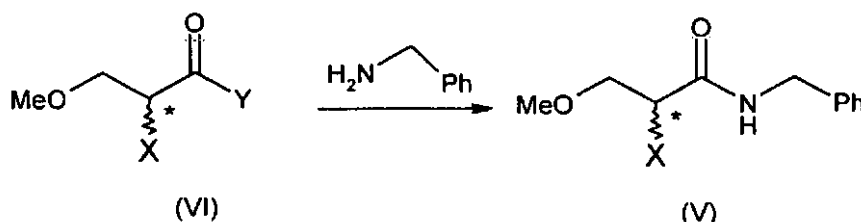
- 10 En otra realización según la presente invención, la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) se puede obtener llevando a cabo la síntesis de Gabriel en el compuesto (V), en la que el grupo lábil es un halógeno. Las condiciones de reacción típicas según esta realización, comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con ftalimida de potasio y después hacer reaccionar el producto intermedio así formado con hidrazina en etanol como se muestra en el siguiente esquema 5.



Esquema 5

- 15 El compuesto de fórmula (V) se puede sintetizar según diferentes métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) se puede obtener aplicando el método descrito en *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2004, 3079.

- 20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (V) según la presente invención se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VI), en el que X es un grupo lábil como se ha definido en lo que antecede e Y es hidroxilo o alcoxi C₁₋₁₀, con bencilamina, según el siguiente esquema 6.



Esquema 6

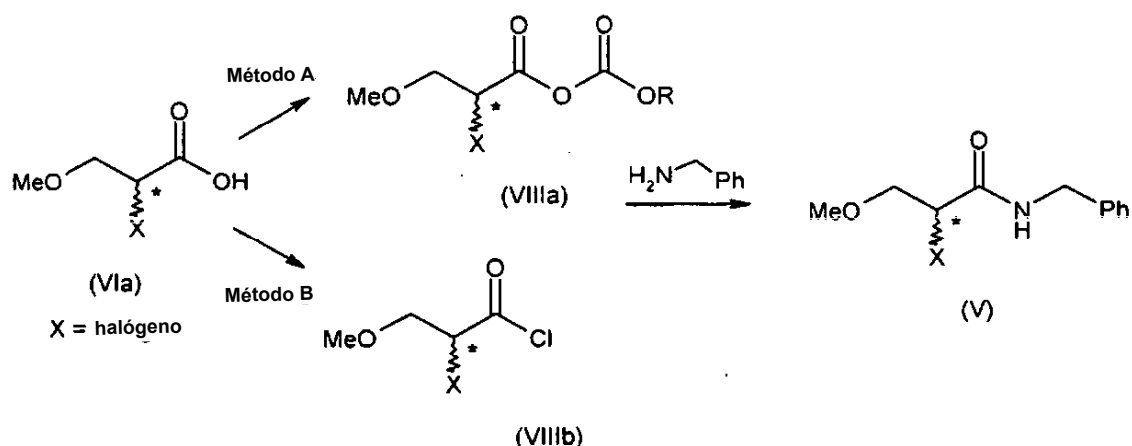
El término "hidroxilo", como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula -OH.

- 25 El término "alcoxi", como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula -OR^b en el que R^b es alquilo C₁₋₁₀ como se ha definido antes.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, es un grupo que representa radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales (no ramificados), ramificados o cíclicos, o combinaciones de los mismos.

Las condiciones de reacción dependen de la naturaleza de los grupos X e Y.

- 30 El compuesto de fórmula (VI), en la que X es un halógeno e Y es un grupo hidroxilo, denominado en lo sucesivo compuesto de fórmula (VIa), se puede convertir in situ en un anhídrido mixto (VIIIa) (método A), en el que R es alquilo C₁₋₁₀, o en un cloruro de ácido (VIIIb) (método B), cuyo producto intermedio después se hace reaccionar con bencilamina, como se muestra en el siguiente esquema 7.



Esquema 7

Según el método A, el compuesto de fórmula (VIa), en la que X es cloro o bromo, se hace reaccionar con un halogenoformiato de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, a una temperatura comprendida entre -10°C y 10°C , seguido de la adición de una base, para dar el correspondiente anhídrido mixto (VIIIa) que no se aísla del medio de reacción. El anhídrido mixto (VIIIa) se hace reaccionar con bencilamina en un disolvente a una temperatura comprendida entre -10°C y 10°C . Preferiblemente, dicha temperatura está comprendida entre -5°C y 0°C . Los ejemplos del disolvente que se puede usar según esta realización son diclorometano, acetato de etilo, acetato de isobutilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de propilo, acetato de isopropilo. En una realización particular de la presente invención, se usa acetato de isobutilo o tolueno como disolvente.

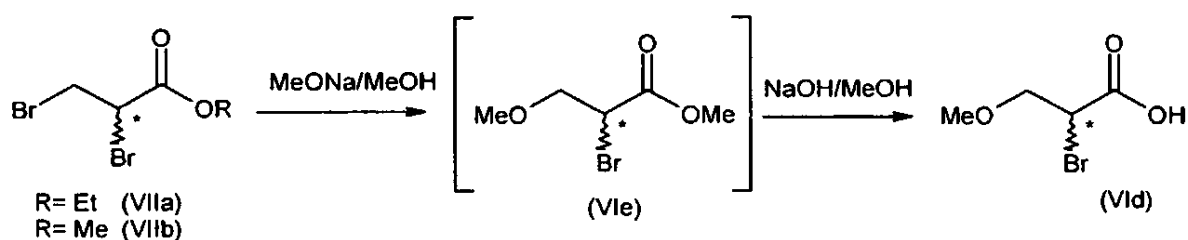
Los ejemplos de bases adecuadas según la presente realización son trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, base de Hüning. En una realización preferida de la invención, la base es N-metilmorfolina.

El compuesto de fórmula (VIa) que se puede usar como material de partida en el método A es el ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc) o ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI d).

El ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc) está disponible en el comercio en diferentes proveedores.

El ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI d) se puede obtener fácilmente por reacción del ácido 2,3-bromopropiónico, o ésteres de alquilo correspondientes, con metóxido de sodio en metanol, con rendimientos de más de 85%. Se describe un método para producir ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI d) por ejemplo en L.L. Wood & V. du Vigneaud, *J. Biol. Chemistry*, 1940, 134, 413.

En una realización particular según la presente invención, el ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI d) se puede obtener partiendo del 2,3-dibromopropionato de etilo (VIIa) o 2,3-dibromopropionato de metilo (VIIb) disponibles en el comercio. El 2,3-dibromopropionato de etilo (VIIa) o 2,3-dibromopropionato de metilo (VIIb) se hace reaccionar con metóxido de sodio en un disolvente orgánico, preferiblemente metanol, a una temperatura menor que 10°C , preferiblemente menor que 0°C , dando el 2-bromo-3-metoxipropionato de metilo (VIe) que después se hace reaccionar in situ con hidróxido de sodio, a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C , preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20°C y 25°C , para dar el ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI d), después de acidificar la mezcla con ácido clorhídrico acuoso, con un rendimiento comprendido entre 80% y 90%, según el siguiente esquema 8.



Esquema 8

Preferiblemente, se usa una cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio con respecto al 2-bromo-3-metoxipropionato de metilo (VIe) con el fin de evitar la formación de productos de degradación.

Por lo tanto, tanto el ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc) como el ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI d) se

pueden obtener fácilmente partiendo de materiales de partida baratos que se pueden usar en el procedimiento según la invención.

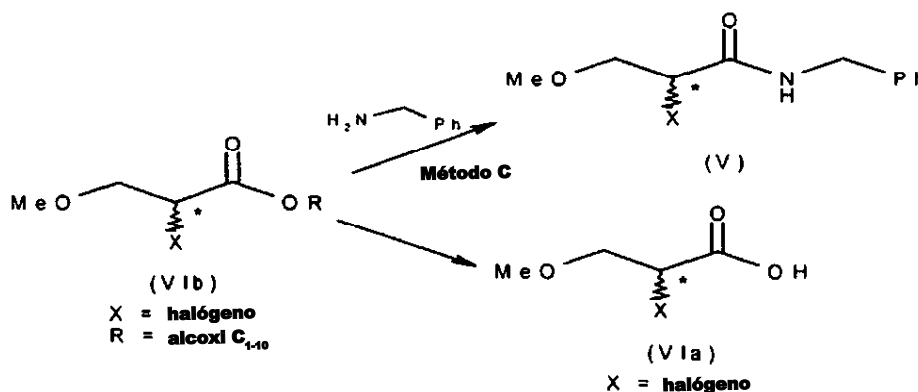
El ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VIc) es particularmente ventajoso puesto que da el correspondiente compuesto de fórmula (V) con rendimiento mayor y pureza mayor que el correspondiente ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc).

Según el método B, los compuestos de fórmula (VIa), en la que X es cloro o bromo, se pueden convertir en su correspondiente cloruro de ácido según métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica, o por reacción con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, dicloruro fenilfosfónico y N-clorosuccinimida, preferiblemente con cloruro de tionilo.

Dicho método B se puede llevar a cabo en un disolvente seleccionado de diclorometano, tolueno, acetato de isobutilo o acetato de isopropilo a una temperatura comprendida entre 20°C y 60°C.

El ejemplo del compuesto (VIa) que se puede usar para el método B es el correspondiente ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc).

El compuesto de fórmula (VI), en la que X es un halógeno e Y es un grupo alcoxi C₁₋₁₀, denominado en lo sucesivo compuesto de fórmula (VIb), se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (V) por reacción con bencilamina (método C), o saponificar en el correspondiente ácido (VIa) que después se puede someter a cualquier transformación (métodos A y B) mencionada en el esquema 7 anterior, como se muestra a continuación en el esquema 9.

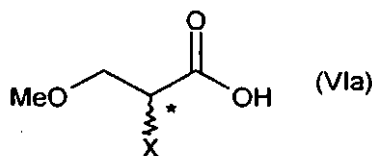


Esquema 9

Se prefiere en particular el método A frente a los métodos B y C puesto que da el compuesto (V) con rendimientos más altos y con una mejor calidad.

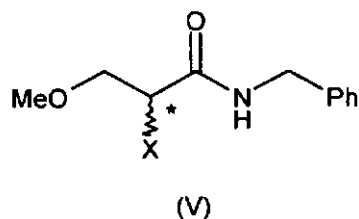
Por lo tanto, en una realización, la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) según la presente invención se puede fabricar por un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIa)

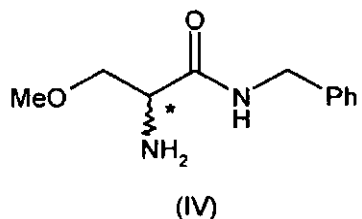


en la que X es un grupo lábil, con un halogenoformiato de alquilo en presencia de una base y bencilamina;

(ii) llevar a cabo la amonólisis del compuesto (V) que resulta de la etapa (i), en el que X es como se ha definido en el compuesto (VIa);



(iii) acetilar el compuesto de fórmula (IV) así obtenido



5 con anhídrido acético en un disolvente;

(iv) aislar el compuesto de fórmula (II).

La etapa (i) se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar el compuesto (VIa) con cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, seguido de la adición de N-metil-morfolina, que da como resultado la formación in situ del compuesto (VIIIa).

10 Por lo tanto, en una realización particular según la presente invención, el compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X es halógeno y R es un alquilo C₁₋₁₀, se forma in situ, como se muestra en el esquema 7 anterior.

El compuesto de fórmula (VIIIa) formado in situ, después se hace reaccionar con bencilamina para dar el compuesto de fórmula (V).

15 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -10°C y 10°C. Preferiblemente dicha temperatura está comprendida entre -5°C y 0°C.

La etapa (ii) se lleva a cabo preferiblemente tratando el compuesto (V) con un exceso molar de disolución acuosa de amoníaco en presencia de metanol. Más preferiblemente, se usan de 20 a 25 equivalentes molares de amoníaco con respecto al compuesto (V).

20 La etapa (iii) se lleva a cabo preferiblemente usando anhídrido acético como agente de acetilación, y a una temperatura comprendida entre 50°C y 70°C. Más preferiblemente, la acetilación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60°C.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (V) se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) en las condiciones mencionadas en lo que antecede para la conversión de (VIIa) o (VIIb) en (VI), seguido de reacción con bencilamina, sin aislar el compuesto intermedio (VI).

25 Esto proporciona una ventaja en términos de rendimiento y productividad, puesto que el procedimiento total tiene una etapa menos. Los ejemplos de los compuestos de fórmula (V) según la presente invención son 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) y 2-cloro-N-bencil-3-metoxipropionamida (Vb).

30 Los ejemplos de los compuestos de fórmula (VI) según la presente invención son ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VIa), éster de metilo del ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VIb), éster de etilo del ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico, ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc), éster de metilo del ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico, éster de etilo del ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico y cloruro de 2-bromo-3-metoxi-propionilo.

Preferiblemente, los compuestos (V), (IV) y (II) se aíslan respectivamente del medio de reacción antes de someterlos a cualquier transformación química adicional. Dicho aislamiento se puede llevar a cabo por cualquier método conocido para el experto en la técnica.

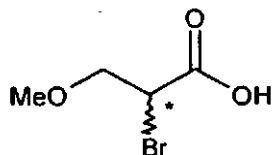
35 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (V) se aísla por cristalización en una mezcla de disolventes seleccionados de heptano, tolueno, acetato de isobutilo, acetato de propilo, éter de t-butilo y metilo. En una realización particular, dicha mezcla comprende heptano.

El compuesto de fórmula (VI) se puede aislar del medio de reacción o no.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se aísla por cristalización en una mezcla de disolventes seleccionados de acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo, 2-metiltrahidrofurano y acetonitrilo. En una realización particular según la presente invención, dicha mezcla comprende acetato de isobutilo o acetato de etilo.

5 En una realización particular, la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) según la presente invención se puede fabricar por un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

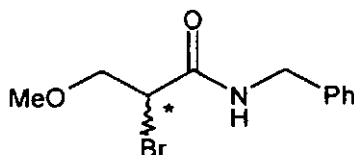
(i) hacer reaccionar el ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI_d),



(VI_d)

con un cloroformiato de alquilo en presencia de una base, seguido de bencilamina;

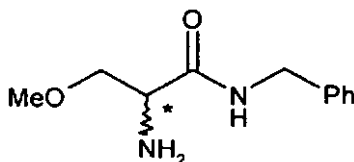
(ii) hacer reaccionar la 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) con disolución acuosa de amoníaco;



(Va)

10

(iii) acetilar la 2-cloro-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) con anhídrido acético en un disolvente;



(IV)

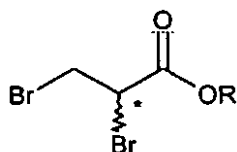
(iv) aislar el compuesto de fórmula (II) así obtenido.

15 En esta realización particular el ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI_d) se prepara a partir de 2,3-dibromopropionato de etilo (VII_a) o 2,3-dibromopropionato de metilo (VII_b) disponibles en el comercio, como se muestra en el esquema 8 de la presente solicitud.

20 Las condiciones de reacción para las etapas (i), (ii), (iii) y (iv) son como se describen en lo que antecede para el método A del esquema 7. En una realización particular según la presente invención, el 2,3-dibromopropionato de etilo (VII_a) se puede transformar en la 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) sin aislar el ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VI_d), que se forma in situ.

Por lo tanto, en una realización particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) que comprende las siguientes etapas:

(iii) hacer reaccionar el 2,3-dibromopropionato de etilo (VII_a) o 2,3-dibromopropionato de metilo (VII_b)

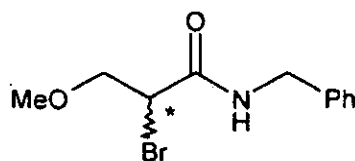


R= Et (VII_a)

R= Me (VII_b)

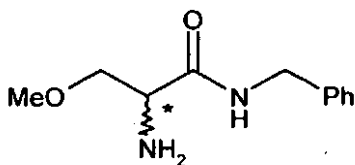
25 con metóxido de sodio en metano en presencia de un cloroformiato de alquilo seguido de bencilamina;

(ii) hacer reaccionar la 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) resultante con disolución acuosa de amoníaco;



(Va)

(iii) acetilar la 2-cloro-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) resultante con anhídrido acético en un disolvente;

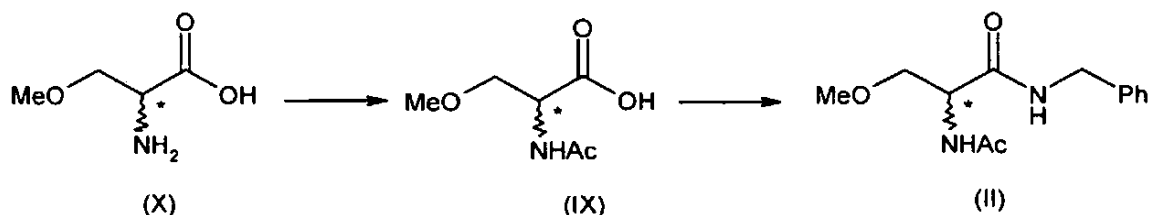


(IV)

5 (iv) aislar el compuesto de fórmula (II) así obtenido.

En otra realización según la presente invención, la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) se fabrica haciendo reaccionar el ácido 2-acetamido-3-metoxipropiónico (IX) con un cloroformiato de alquilo, preferiblemente cloroformiato de etilo o isobutilo, formando así un anhídrido mixto que después se hace reaccionar con bencilamina.

10 El ácido 2-acetamido-3-metoxipropiónico (IX) se puede obtener por acetilación de O-metil-D,L-serina (X) disponible en el comercio, según el siguiente esquema 10.



Esquema 10

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para fabricar lacosamida que comprende las siguientes etapas:

15 (i) acetilar la O-metil-D,L-serina (X);

(ii) hacer reaccionar el ácido 2-acetamido-3-metoxipropiónico (IX) así obtenido con un cloroformiato de alquilo seguido de bencilamina;

(iii) aislar el compuesto de fórmula (II);

20 (iv) llevar a cabo la resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III);

(v) racemizar la (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) así obtenida.

25 La etapa (i) en general se lleva a cabo usando anhídrido acético como agente de acetilación en ácido acético, tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetato de isobutilo, diclorometano o agua, o mezclas de los mismos. En una realización particular según la presente invención, dicha etapa se consigue en una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

La etapa (ii) en general se lleva a cabo en presencia de cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo y N-metil-morfolina o trietilamina en tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo o diclorometano.

30 Alternativamente, la etapa (ii) se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en ácido bórico, ácido fenilborónico, ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico, ácido 2-(N,N-diisopropilaminometil)fenilborónico y ácido 2-(N,N-dimetilaminometil)fenilborónico, calentando a reflujo de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter de ciclopentilo y metilo, éter di-n-butílico, fluorobenceno, usando un

aparato Dean-Stark, tamices moleculares o sulfato de sodio para separar el agua de forma continua.

El catalizador según la presente invención puede ser soluble en el medio de reacción o puede estar soportado sobre sólido.

5 En una realización particular según la presente invención, se usa como disolvente una mezcla de tolueno y N-metilpirrolidona. La relación de volumen de tolueno con respecto a la N-metilpirrolidona es, por ejemplo, 80/20 o 99/1.

10 En otra realización, la bencilación del compuesto de fórmula (IX) para dar el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo con bencilamina en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo (BOC₂O) en presencia de piridina, trietilamina o base de Hunig, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetato de etilo y diclorometano.

En una realización adicional, la bencilación del compuesto de fórmula (IX) para dar el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo con bencilamina en presencia de anhídrido del ácido n-propanofosfónico (T3P®) en presencia de trietilamina o base de Hunig, en un disolvente seleccionado de acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano y 2-metil-tetrahidrofurano.

15 En otra realización más, la bencilación del compuesto de fórmula (IX) para dar el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo con bencilamina en presencia de diciclohexil- (DCC) o diisopropilcarbodiimida (DIC) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, acetato de etilo y diclorometano.

En otra realización más, la bencilación del compuesto de fórmula (IX) para dar el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo en bencilamina pura en presencia de hexametildisilazano (HMDS).

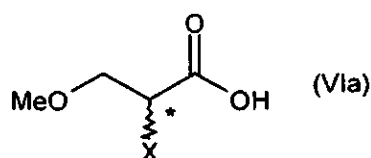
20 En otra realización más, la bencilación del compuesto de fórmula (IX) para dar el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo calentando una mezcla sólida 1:1 del compuesto (IX) con bencilamina por encima de 130°C.

Los catalizadores usados para la etapa de bencilación según la presente realización de la invención pueden ser solubles en la reacción o estar soportados sobre un sólido.

25 Este método es particularmente ventajoso ya que comprende menos etapas químicas desde el material de partida hasta el compuesto (II).

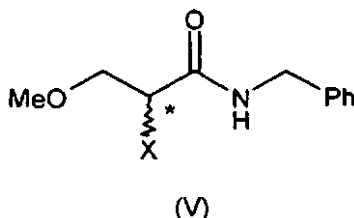
En un aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar lacosamida, que comprende las siguientes etapas:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIa)

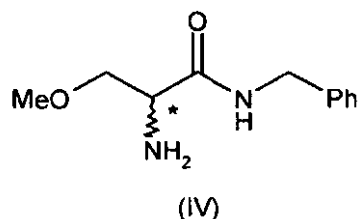


30 en la que X es un grupo lábil, con un halogenoformiato de alquilo en presencia de una base y bencilamina;

(ii) llevar a cabo la amonólisis del compuesto (V) que resulta de la etapa (i), en el que X es como se ha definido en el compuesto (VIa);



(iii) acetilar el compuesto de fórmula (IV) así obtenido



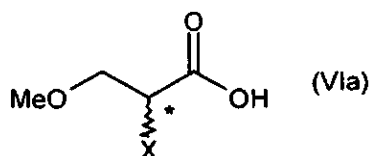
con anhídrido acético en un disolvente;

(iv) aislar el compuesto de fórmula (II); y

5 (v) llevar a cabo la resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III).

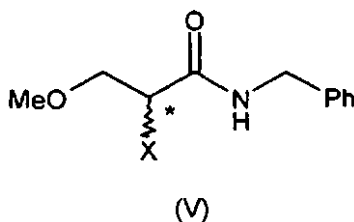
En un aspecto incluso más particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) que comprende las siguientes etapas:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa),

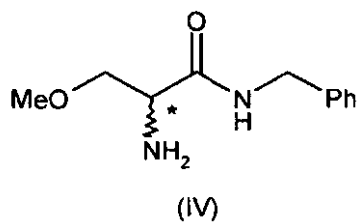


10 en la que X es un grupo lábil, con un halogenoformiato de alquilo en presencia de una base y bencilamina;

(ii) llevar a cabo la amonolisis del compuesto (V) que resulta de la etapa (i), en el que X es como se ha definido en el compuesto (IVa);



(iii) acetilar el compuesto de fórmula (IV) así obtenido



15 con anhídrido acético en un disolvente;

(iv) aislar el compuesto de fórmula (II);

(v) llevar a cabo la resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III);

20 (vi) racemizar la (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) así obtenida; y

(vii) llevar a cabo la resolución adicional de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) resultante.

La etapa (iv) se lleva a cabo preferiblemente por cristalización en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

25 De esta forma el compuesto (II) se obtiene preferiblemente con una pureza de al menos aproximadamente 98% medida por HPLC, más preferiblemente con una pureza de al menos aproximadamente 99%, lo más preferiblemente

con una pureza de al menos aproximadamente 99,5%.

La etapa (v) en las dos realizaciones detalladas en lo que antecede se lleva a cabo preferiblemente por separación cromatográfica quiral. En una realización según la presente invención, la separación cromatográfica quiral se lleva a cabo por MCC.

- 5 Dicha separación preferiblemente se lleva a cabo usando una CSP que comprende un selector polisacárido quiral que recubre o está inmovilizado sobre una cadena principal de sílice, según técnicas bien conocidas en la materia, y una fase móvil, como se detalla en lo que antecede en la memoria descriptiva.

10 En una realización particular según la presente invención, el selector polimérico quiral se selecciona de tris(4-metilbenzoato) de celulosa, tribenzoato de celulosa, tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa, tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa, tris(4-metilfenilcarbamato) de celulosa, tris(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulosa, tris[(S)- α -metilbencilcarbamato] de amilosa y tris(3-cloro-4-metilfenilcarbamato) de celulosa, y el disolvente se selecciona de alcanos tales como heptano, hexano, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetonitrilo, acetato de isopropilo, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, éteres, tales como éter de t-butilo y metilo (MTBE) o mezclas de los mismos.

- 15 En una realización preferida según la presente invención, la separación en la etapa (v) se lleva a cabo usando tris(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulosa inmovilizada sobre una cadena principal de sílice como selector polimérico quiral y se usa una mezcla de acetato de etilo y metanol en una relación 90/10 v:v como fase móvil.

La etapa (vi) se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar el compuesto (III) con metóxido de sodio, seguido de acidificación estequiométrica.

- 20 La temperatura de la racemización preferiblemente es menor que 60°C.

En el procedimiento de fabricación de lacosamida, la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura obtenida después de la etapa de resolución, se puede además cristalizar con propósitos de purificación. Esta cristalización preferiblemente se lleva a cabo en acetato de etilo.

- 25 En una realización particular según la presente invención, la cristalización se inicia por siembra del medio de cristalización con (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura. En esta realización particular, la siembra se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 60°C y 80°C, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C.

El procedimiento según la presente invención es particularmente ventajoso frente a procedimientos de fabricación de lacosamida conocidos, porque:

- 30 - los materiales de partida están fácilmente disponibles;
- no requiere el uso de agente de protección de funciones amina presentes en los productos intermedios sintéticos, que genera etapas del procedimiento adicionales de protección-desprotección y por lo tanto aumenta los costes de producción;
- no usa reactivos que son perjudiciales para el medio ambiente;
- 35 - el enantiómero (III) no deseado finalmente se puede reciclar en lacosamida, aumentando la productividad total del procedimiento.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura, que comprende las siguientes etapas:

- (i) resolución de la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV);
- 40 (ii) acetilación de la (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IVa) así obtenida con anhídrido acético; y
- (iii) cristalización de la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida así obtenida.

En la presente realización, la resolución se lleva a cabo preferiblemente por formación de la sal diastereoisómera, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido (R)-(-)-mandélico, ácido (S)-(+)-mandélico, ácido (D)-(+)-málico, ácido (L)-(-)-málico, ácido (+)-O,O'-dibenzoil-tartárico, (L)-N-acetil-alanina y (D)-N-acetil-leucina, es decir el método de "conversión en diastereoisómeros" descrito por Jerry March en "Advanced Organic Chemistry", fourth edition, capítulo 4, páginas 120-125.

45 La resolución se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetona, metanol, etanol, 1-propanol, éter de t-butilo y metilo, heptano, ciclohexano, metiletilcetona, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos.

La resolución se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20°C y 60°C seguido de enfriamiento a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.

5 La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida se cristaliza además para dar la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida sustancialmente ópticamente pura. Dicha cristalización se repite hasta que se obtiene la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida con la pureza óptica deseada.

10 Alternativamente, la etapa de resolución se puede llevar a cabo por separación cromatográfica quiral usando diferentes métodos de absorción, más preferiblemente usando separación cromatográfica quiral llevada a cabo en un modo discontinuo o en MCC (cromatografía en múltiples columnas) incluyendo SMB (lecho móvil simulado), o el modo en el que los puertos de entrada y salida se desplazan de forma asincrónica o el modo en el que los caudales y/o concentraciones de entrada y salida van cambiando con el tiempo durante el periodo de conmutación, como se detalla en lo que antecede en la memoria descriptiva para la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II).

La 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) usada en la presente realización se puede preparar según cualquier de los métodos descritos en lo que antecede en la memoria descriptiva.

15 Todas las etapas del procedimiento mencionadas en lo que antecede, y en particular los procedimientos de fabricación del compuesto (II), incluyendo la síntesis y extracción de los materiales, se puede llevar a cabo de forma individual o colectiva en un modo discontinuo o según un procedimiento continuo, usando microrreactores.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan solo con propósitos ilustrativos y no se pretende, ni debe considerarse, que son limitantes de la invención de ninguna forma.

20 Los espectros de RMN se registran en un espectrómetro Bruker de 400 MHz en forma de disoluciones en cloroformo deuterado (CDCl₃). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) a campo bajo del tetrametilsilano y son con referencia al disolvente deuterado (CDCl₃).

25 Los datos de RMN de ¹H se describieron en el orden de desplazamiento químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; ap., aparente y/o resonancia múltiple), constante de acoplamiento (J) en hertz (Hz) y número de protones.

30 Los espectros de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se registraron en un Alliance Waters 2695 equipado con columna Atlantis T3 de 3 μm (4,6 X 100 mm), que detecta a 200 nm - composición del disolvente de partida = agua: 90% en vol / agua + H₃PO₄ al 1%: 10% en vol; composición del disolvente final = agua + H₃PO₄ al 1%: 10% en vol / acetonitrilo: 90% en vol, en 6 min, seguido de un periodo de reequilibrado de 1 min a la composición de disolvente inicial.

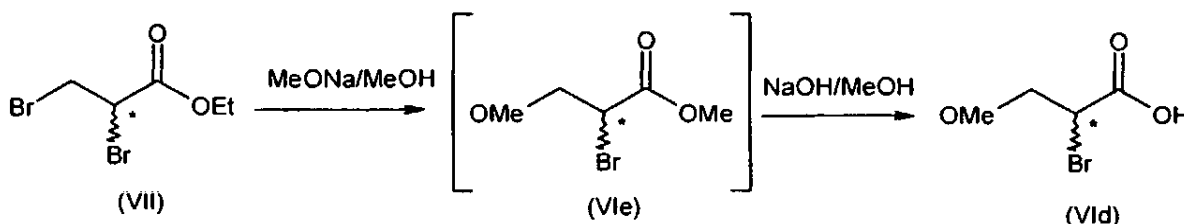
La HPLC quiral se registró en un aparato Merck-Hitachi L-7100 equipado con Daicel Chiralpak OJ-H® 5 μm. El eluyente es una mezcla de heptano/etanol 96/4 con un caudal de 2 ml/min.

35 Los espectros de cromatografía de gases (GC) se registraron en un aparato Agilent 6890 series equipado con una columna Altech GC DB-5MS (15 m x 0,25 mm). El horno se calienta a 50°C con un flujo de helio de 1,5 ml/min y un detector de FID calentado a 300°C.

Espectroscopía de masas (MS): los espectros API se realizaron usando un espectrómetro de masas con trampa de iones LCQ FINNIGAN (San Jose, CA, EE.UU.). La fuente de APCI trabajaba a 450°C y el calentador del capilar a 160°C. La fuente de ESI trabajaba a 3,5 kV y el calentado del capilar a 210°C.

Ejemplo 1 - Preparación de lacosamida partiendo de 2,3-dibromopropionato de etilo (VII)

40 Ejemplo 1a - Preparación de ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VIId) a partir de 2,3-dibromopropionato de etilo (VII)



45 En un equipo seco en atmósfera de nitrógeno, se disuelve 2,3-dibromopropionato de etilo (VII) disponible en el comercio (1 equiv) en 4 volúmenes de metanol seco y la disolución se enfría a -10°C con agitación. Se añade lentamente una disolución de metóxido de sodio al 25% en p/p en metanol (1,1 equiv) de forma que la temperatura se mantenga por debajo de -5°C. Después de la adición, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y la

reacción se vuelve a agitar a 20°C durante 1 h.

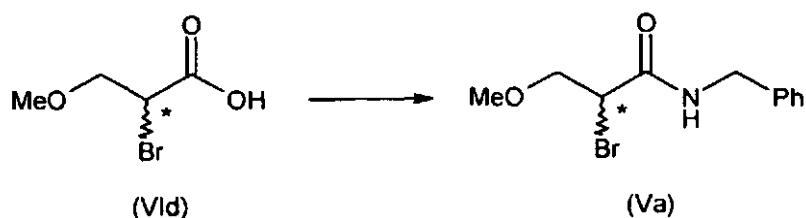
Se añade lentamente disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20% (1 equiv) a una temperatura mantenida por debajo de 23°C. La mezcla de reacción después se agita a 20°C durante 1 h.

- 5 Se añade lentamente disolución acuosa de HCl al 37% hasta pH 5-6 y la mezcla de reacción se concentra hasta el volumen de agitación mínimo, es decir, 1 volumen respecto al compuesto (VII), a vacío a una temperatura como máximo de 40°C.

- 10 Se añade disolución acuosa de HCl al 37% hasta que el pH es 2 y el residuo salino se recoge en una cantidad mínima de agua (-0,6 volúmenes) para obtener una disolución, y el compuesto (VIId) se extrae con acetato de isobutilo (3 x 2 volúmenes). La capa orgánica se evapora hasta aproximadamente 4 volúmenes dando una disolución del ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VIId).

Ejemplo 1b - Preparación de 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) a partir de ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VIId)

Método A

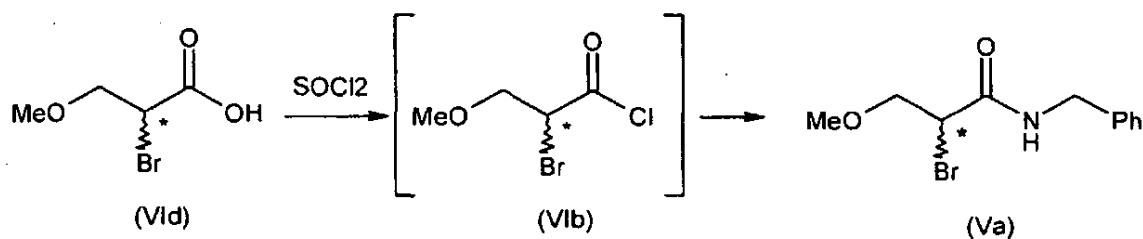


- 15 La disolución de ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (VIId) (1 equiv, cantidad calculada por ensayo en p/p) en acetato de isobutilo de la etapa previa, se enfría a -5°C con agitación. Se añade cloroforniato de etilo (1,1 equiv) para obtener así una temperatura de la masa entre -5 y 0°C. El embudo de adición se lava con 0,1 volúmenes de acetato de isobutilo. Se añade lentamente N-metilmorfolina (1,1 equiv) para obtener así una temperatura de la masa entre -5 y 0°C. El embudo de adición se lava con 0,1 volúmenes de acetato de isobutilo. La disolución se agita después durante 30 min a -5/0°C. Se añade bencilamina (1,1 equiv) para obtener así una temperatura de la masa entre -5 y 0°C. El embudo de adición se lava con 0,25 volúmenes de acetato de isobutilo. La mezcla de reacción se deja calentar hasta 25-30°C y después se agita durante aproximadamente 1 h (área del compuesto (VIId) por HPLC menor de 0,2%).

- 25 Se añade 1 volumen de agua con respecto a la disolución inicial del compuesto (VIId) y la mezcla se agita durante 15 min. Se separa la capa acuosa y la capa orgánica se lava con agua (0,5 volúmenes). La disolución se concentra hasta aproximadamente 2,5-3 volúmenes de acetato de isobutilo a 40°C a vacío y se siembra con el compuesto (Va) a 30-35°C y la suspensión se enfría a temperatura ambiente hasta que se ha iniciado bien la cristalización. A la misma temperatura, se añaden lentamente aproximadamente 5 volúmenes de heptano. Después la suspensión se enfría progresivamente a -10°C. Los cristales se filtran, se lavan con iButOAc/heptano 1:2 (1 volumen) y heptano (2 volúmenes) enfriados y se secan a 40°C a vacío. Se aísla la 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) con un rendimiento de 70% (respecto al dibromopropionato de etilo usado en la etapa 1).

(Va): p.f. 74-75°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,43 (s, OCH₃), 3,87 (dd, J = 5,0, 10,7 Hz, CHH'O), 3,95 (dd, J = 4,6, 10,7 Hz, CHH'O), 4,43-4,50 (m, CH y CH₂Ph), 6,93 (s ancho, NH), 7,24-7,37 (m, 5 PhH); RMN ¹³C (CDCl₃) 44,0, 47,9, 59,2, 73,6, 127,4, 127,5, 128,7, 137,4, 167,0 ppm.

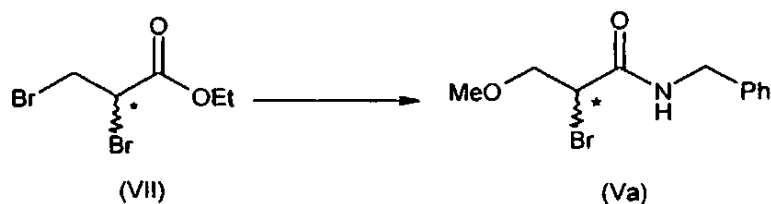
- 35 Método B



- 40 En un recipiente de reacción equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una sonda termométrica, se añaden a 20°C 1 equiv de compuesto (VIId), 8 volúmenes de tolueno y 0,1 equiv de dimetilformamida. A 20°C, se añaden gota a gota 1,1 equiv de SO₂Cl en el espacio de 15 min. Se agita durante 20 min a 20°C después de la adición. Después la mezcla de reacción se enfría a -10°C y se añaden gota a gota 2 equiv de trietilamina en el espacio de 15 min. Se calienta a 20°C y se agita durante 20 min a 20°C. La mezcla de reacción se enfría a -10°C y

se añade gota a gota 1 equiv de bencilamina y se deja que la mezcla de reacción se caliente a 20°C. Se añade 1 volumen de agua con respecto a la disolución inicial de compuesto VI d y la mezcla se agita durante 15 min. Se separa la capa acuosa y la capa orgánica se lava con agua (0,5 volúmenes). La disolución se concentra hasta aproximadamente 2,5-3 volúmenes de acetato de isobutilo a 40°C a vacío, y se siembra con el compuesto (Va) a 30-35°C y la suspensión se enfría a temperatura ambiente hasta que se ha iniciado bien la cristalización. A la misma temperatura, se añaden lentamente aproximadamente 5 volúmenes de heptano. Después la suspensión se enfría progresivamente a -10°C. Los cristales se filtran, se lavan con iButOAc/heptano 1:2 (1 volumen) y heptano (2 volúmenes) enfriados y se secan a 40°C a vacío.

Ejemplo 1c - Preparación de 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) a partir de 2,3-dibromopropionato de etilo (VII)



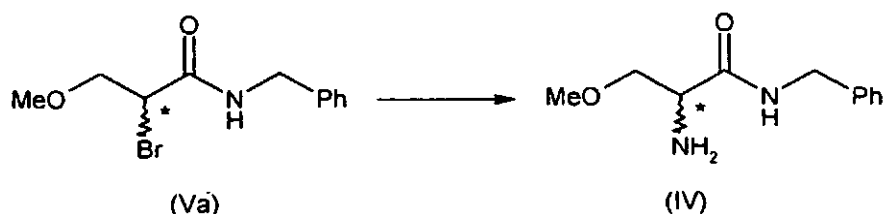
Se disolvieron 5,2 g de 2,3-dibromopropionato de etilo (VII) con 20 ml de metanol. A una temperatura entre -10°C y -5°C en el espacio de 5 min, se añadieron 4,08 ml de disolución de metanolato de sodio al 30% en metanol. La disolución se agitó durante 10 min de 0°C a 5°C. Después se añadieron 10,9 ml de bencilamina a la mezcla que se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó el metanol y el residuo se recogió en 100 ml de ácido clorhídrico 1 M. El precipitado formado se extrajo con 50 ml de diclorometano. Después, el diclorometano se evaporó del medio hasta sequedad.

Residuo: 4,2 g de producto bruto incoloro

El residuo se recrystalizó en una mezcla de 6 ml de éter de terc-butilo y metilo y 3 ml de n-heptano, y se aislaron 2,79.

Rendimiento = 51,26%; LCMS: 97,9% [M+H] = 272.

Ejemplo 1d - Preparación de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) por amonólisis de 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va)

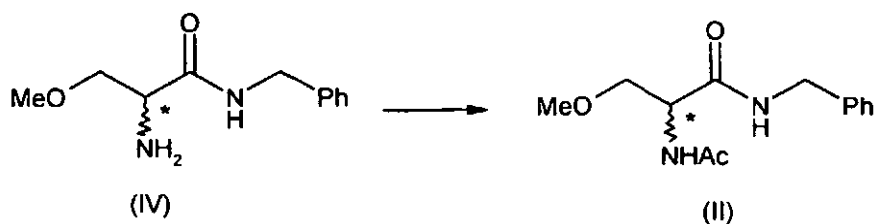


La 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) (1 equiv) se disuelve en 6 volúmenes de disolución acuosa de amoníaco al 28% y 2 volúmenes de metanol. La disolución se calienta a 100°C con agitación durante aproximadamente 2 h a una presión de 7 bar. La mezcla de reacción se concentra a vacío a 50-60°C, hasta la precipitación de las sales. A temperatura ambiente, se añade la mínima cantidad de agua con el fin de solubilizar las sales. El pH de la disolución se ajusta a 12 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% y la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) se extrae con acetato de isobutilo (de 3 a 4 x 2 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se secan azeotrópicamente. Las sales que precipitan después de secar se eliminan por filtración y el compuesto (IV) se usa directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

La reacción se puede seguir por HPLC. LC-MS (+Cl) (intensidad relativa) 210 (12), 209 (M⁺+1, 100).

Se evapora una muestra hasta sequedad (aceite): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,74 (s ancho, NH₂), 3,34 (s, OCH₃), 3,53-3,61 (m, CHCH₂), 4,36-4,48 (m, CH₂NH), 7,22-7,33 (m, 5 PhH), 7,75-7,86 (m, NH).

Ejemplo 1e - Preparación de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) por acetilación de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV)



Las capas orgánicas combinadas de la etapa precedente se ajustan hasta 7 volúmenes con respecto a la cantidad inicial de 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) usada en la etapa precedente, y la temperatura de la disolución se ajusta a 60°C. Se añade gota a gota 1 equiv (con respecto a la cantidad inicial de 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va) usada en la etapa precedente) de anhídrido acético mientras la temperatura se mantiene por debajo de 70°C.

Se añaden 0,5 volúmenes de agua y la mezcla se agita durante 15 min. La capa acuosa se decanta y se descarta y se repite la misma operación.

Después, la disolución se siembra con 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) y se enfría lentamente a 0°C. Los cristales se filtran, se lavan con 2 volúmenes de acetato de isobutilo a 0°C y se secan a vacío a 40°C.

La 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) se aísla de esta forma con 80% de rendimiento.

(II): P.f. 122-123°C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,02 (s, C(O)CH₃), 3,37 (s, OCH₃), 3,42 (dd, J = 7,8, 9,0 Hz, CHH'OCH₃), 3,80 (dd, J = 4,0, 9,0 Hz, CHH'OCH₃), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, NHCH₂), 4,49-4,56 (m, CH), 6,41 (d ancho, J = 6,0 Hz, NH), 6,73 (s ancho, NH), 7,22-7,37 (m, 5 PhH)

Ejemplo 1f - Resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III)

Método A

Se prepara una disolución de alimentación de 2,1 kg de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en acetonitrilo y se agita en atmósfera de nitrógeno hasta que se logra la disolución completa. La disolución se inyecta de forma continua en un sistema de SMB que está equipado con 6 columnas idénticas de 12,46 cm de longitud y 4,8 cm de diámetro interno, en una configuración 1-2-2-1. Cada columna contiene 125 g de fase estacionaria quiral que comprende tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa como recubrimiento sobre la cadena principal de sílice, y los enantiómeros se separan usando acetonitrilo como fase móvil.

La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura se extrae de la corriente y se obtiene con un exceso enantiomérico mayor de 99%.

Método B

Se prepara una disolución de alimentación de 12 kg de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en acetato de etilo-MeOH (90/10) y se agita en atmósfera de nitrógeno hasta que se alcanza la disolución completa. La disolución se inyecta de forma continua en un sistema de SMB que está equipado con 6 columnas idénticas de 12,4 cm de longitud y 4,8 cm de diámetro interno, en una configuración 1-2-2-1. Cada columna contiene 125 g de fase estacionaria quiral que comprende tris(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulosa inmovilizada sobre la cadena principal de sílice, y los enantiómeros se separan usando acetato de etilo-MeOH (90/10) como fase móvil.

La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura se extrae de la corriente y se obtiene con un exceso enantiomérico mayor de 99%.

Ejemplo 1a - Racemización de (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) en 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II)

A una disolución de (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) aislada en la etapa precedente, en 5 volúmenes de metanol, se añaden 0,05 equiv de metóxido de sodio con barrido de nitrógeno. La mezcla se calienta hasta 60°C durante 8 h seguido de enfriamiento a 10°C.

La mezcla se inactiva con 0,05 equiv de una disolución acuosa de HCl mientras se mantiene la temperatura de la masa a aproximadamente 20°C. Se destila el metanol a presión atmosférica hasta que queda aproximadamente 1 volumen de disolvente. Después se lleva a cabo una destilación azeotrópica con 9 volúmenes de acetato de isopropilo. La destilación se lleva a cabo por adición continua de acetato de isopropilo con el fin de mantener un total de 10 volúmenes (se destilan aproximadamente 5 volúmenes para alcanzar un nivel residual de MeOH <0,1% por GC).

La mezcla se enfría a 60°C y se lava con agua. El agua residual en la capa orgánica se separa por destilación

azeotrópica con acetato de isopropilo según el mismo método mencionado en lo que antecede.

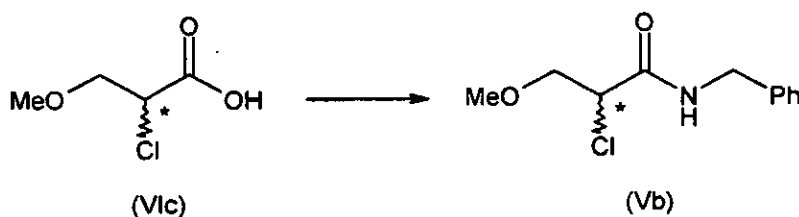
La disolución se enfría a 0°C para la cristalización. La suspensión se filtra y la torta de filtración se lava con acetato de isopropilo. El sólido se seca a presión reducida a 40°C.

Se obtiene la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) con un rendimiento de 74%.

- 5 Se aplican de nuevo las condiciones del ejemplo 1e a la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) aquí obtenida.

Ejemplo 2 - Preparación de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) a partir de ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc)

- 10 Ejemplo 2.1. Preparación de N-bencil-2-cloro-3-metoxipropionamida (Vb) a partir de ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc)



- 15 Se disuelven 5,54 g (0,04 mol) de ácido 2-cloro-3-metoxipropiónico (VIc) en 50 ml de diclorometano. La disolución se enfría a -5°C. Se añaden 6,24 ml (0,048 mol) de cloroformiato de isobutilo en el espacio de 5 min. La disolución se enfría a -10°C. En el espacio de 5 min se añaden gota a gota 5,28 ml (0,048 mol) de N-Metil-morfolina a la disolución, la temperatura sube a -2°C (temperatura del baño: -15°C). Para completar la formación del anhídrido, la suspensión fluida fina se agita durante 30 min a -5°C. Después la suspensión se enfría a -10°C, seguido de la adición de una disolución preparada a partir de 5,24 ml (0,048 mol) de bencilamina y 10 ml de diclorometano en el espacio de 20 min en un intervalo de temperatura de -10°C a -5°C. La suspensión fluida fina se agita durante 1 h más sin el baño de enfriamiento, T final: 11°C.

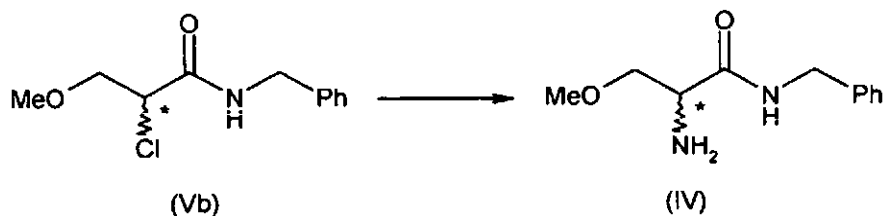
- 20 La suspensión se extrae 4 veces con:

- 10 ml de agua
- 10 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 5%
- 10 ml de ácido clorhídrico 1 M
- 10 ml de agua

- 25 La capa de producto que queda se evapora hasta sequedad.

Residuo: 9,36 g de producto aceitoso (80%).

Ejemplo 2.2. Preparación de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) a partir de N-Bencil-2-cloro-3-metoxipropionamida (Vb)



- 30 Se disuelven 12,07 g de N-Bencil-2-cloro-3-metoxipropionamida (Vb) en 66 ml de metanol. La disolución se transfiere a un autoclave y se trata con 212 ml de disolución acuosa de amoniaco al 28%. El autoclave se cierra y se calienta 2 h a 120°C. Presión final: 5,3 bar.

- 35 La disolución se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en 200 ml de agua y se extrae dos veces con diclorometano, para separar las impurezas menos polares. La capa acuosa del producto se trata con disolución de hidróxido de sodio al 35% y se extrae dos veces con diclorometano. La capa de diclorometano se separa y se evapora hasta sequedad.

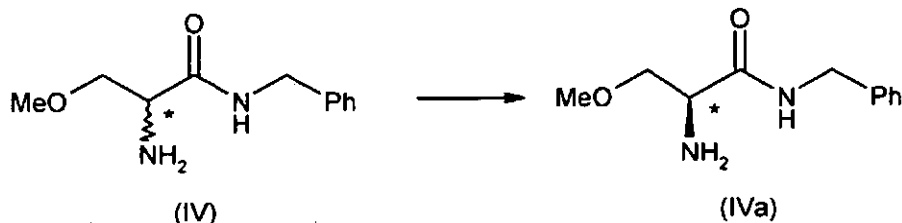
Residuo: 6,52 g de aceite parduzco

Rendimiento: 59%

LCMS: 91,6 % [M+H] 209

Ejemplo 3. Preparación de lacosamida a partir de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV)

Ejemplo 3.1. Resolución diastereoisomérica de la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) con sales



5 3.1.1. Resolución con ácido (+)-(+)-O,O'-dibenzoil-tartárico

Se disuelven 500 mg de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) a temperatura ambiente en 2,5 ml de 1-propanol. En paralelo, se disuelven 430 mg de ácido (+)-(+)-O,O'-dibenzoil-tartárico a temperatura ambiente en 2,5 ml de 1-propanol. La disolución de la sal se añade a temperatura ambiente a la disolución de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV)/1-propanol. Se siembran 10 ml de la mezcla a temperatura ambiente con cristales de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IVa) y se agitan durante aproximadamente 5 min. De esta forma precipitan cristales blancos en escamas. Estos cristales se extraen.

Se obtienen 320 mg de producto sólido de la disolución (rendimiento: 23,5%, pureza química: 84%, pureza quiral: 68% de enantiómero R y 32% de enantiómero S).

Se añaden 160 mg de dicho producto sólido a 4 ml de 1-propanol y se disuelven en agua enfriada rápidamente a una temperatura de aproximadamente 85°C. La mezcla se enfría y se siembra como se ha descrito antes. Después de aproximadamente 5 min a temperatura ambiente se extraen cristales blancos en escamas (rendimiento: 55 mg, 34%, pureza química: 96%, pureza quiral: 26% de enantiómero S y 74% de enantiómero R (IVa)). Los 55 mg se añaden a 1 ml de 1-propanol y se disuelven en agua enfriada rápidamente a una temperatura de aproximadamente 85°C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. No es necesaria siembra. Después de 5 min a 10 min, se pueden extraer los cristales blancos precipitados (rendimiento: 30 mg, 75%, pureza química: 98,3%, pureza quiral: 15% de enantiómero S y 85% de enantiómero R (IVa)).

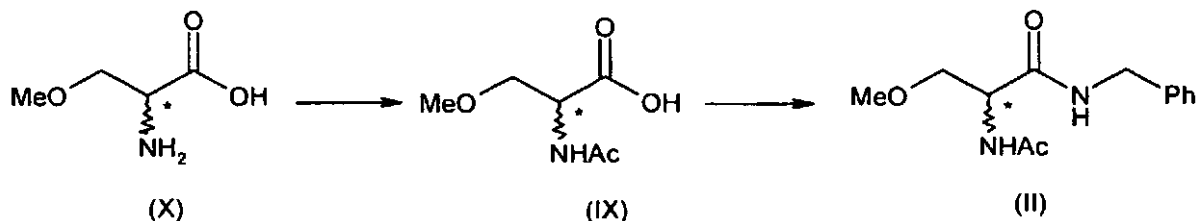
15 3.1.2. Resolución con N-acetil-D-leucina

A 6 g de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV) se añaden 4,99 g de N-acetil-D-leucina en 30 ml de acetato de isopropilo. La suspensión se calienta a 85°C durante 1 h y después se filtra a 80°C (rendimiento: 5,06 g, 46,5%; pureza quiral: 80,5% de enantiómero R (IVa), 19,5% de enantiómero S). Se calientan 2 g de esta sal a 85°C en 10 ml de acetato de isopropilo durante 1 h y después se filtra a 80°C (rendimiento: 1,14 g, 57,25%, pureza quiral: 97,5% de enantiómero R (IVa), 2,5% de enantiómero S).

Ejemplo 3.2. Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) a partir de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IVa)

Se disuelven 1,12 g de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IVa) (0,0054 mol) en 25 ml de diclorometano. Después de añadir 0,756 ml de anhídrido acético (0,8167 g, 0,08 mol), la mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se extrae consecutivamente con 5 ml de agua, 5 ml de ácido clorhídrico 1 M, 5 ml de disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y 5 ml de agua. La fase orgánica del producto se evapora (HPLC: isómero R: 93,46% (I), isómero S: 6,54% (III)).

35 Ejemplo 4. Preparación de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) a partir de N-acetil-O-metil-D,L-serina



Ejemplo 4.1. Preparación de N-acetil-O-metil-D,L-serina (IX)

En un recipiente equipado con un agitador magnético, se añaden a 20°C, 1,0 equiv de O-metil-D,L-serina. Se añaden 6 volúmenes de tetrahidrofurano y 0,65 volúmenes de agua. Se añaden gota a gota en 5 min, 1,2 equiv de

anhídrido acético. Se agita mecánicamente la suspensión blanca hasta conversión completa (seguimiento por HPLC, tiempo de reacción típico: 16 h). Al final de la reacción la mezcla se vuelve homogénea. Se separa el tetrahidrofurano así como el agua por separación azeotrópica. Se añade tolueno con el fin de separar completamente el agua y el ácido acético (control KF y GC). El sólido bruto obtenido se cristaliza en 6 volúmenes de acetona. Se seca el sólido húmedo a 40°C a vacío durante la noche. La N-acetil-O-metil-D,L-serina se obtiene en forma de un sólido blanco con 80% de rendimiento, con una pureza química mayor de 99% medida por HPLC.

El espectro de RMN obtenido está de acuerdo con las características descritas para el compuesto (IX) en la bibliografía (S.V. Andurkar et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 9, 3841-3854).

10 Ejemplo 4.2. Preparación de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) a partir de N-acetil-O-metil-D,L-serina (IX)

Ejemplo 4.2.1. Uso de cloroformiato de isobutilo y N-metilmorfolina

15 En un recipiente de reacción equipado con un agitador mecánico, se cargó 1,0 equiv de N-acetil-O-metil-D,L-serina (IX) y 10 volúmenes de THF anhidro. Después de enfriar a -20°C, se añadieron sucesivamente gota a gota 1,15 equiv de cloroformiato de isobutilo y después 1,15 equiv de N-metilmorfolina, manteniendo la temperatura por debajo de -15°C. La mezcla de reacción se agitó otros 15 min a -20°C y después se añadieron gota a gota 1,15 equiv de bencilamina manteniendo la temperatura de la masa por debajo de -15°C. Después de 15 min más de agitación, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y las sales se separaron por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad a vacío y el sólido residual se recrystalizó en acetato de etilo. Los cristales obtenidos se secaron durante la noche a vacío a una temperatura de 50°C.

20 El compuesto (II) se obtiene con 62% de rendimiento y una pureza de 99,6%.

Ejemplo 4.2.2. Uso de ácido bórico anhidro

25 En un recipiente de reacción equipado con un aparato Dean-Stark, un agitador mecánico y una sonda termométrica, se añaden 1,0 equiv de N-acetil-O-metil-D,L-serina (IX) y 8 volúmenes de tolueno. Se añaden 0,1 equiv de ácido bórico anhidro y 1 equiv de bencilamina. La suspensión se calienta a reflujo durante 16 h con separación continua de agua con el aparato Dean-Stark. Al final de la reacción, la mezcla de reacción es homogénea. Se añade 1 volumen de agua y la mezcla de reacción se enfría gradualmente a 0°C. Se filtra a vacío en un filtro de vidrio sinterizado. Se lava con la cantidad mínima de agua y tolueno. El sólido húmedo se seca a 40°C a vacío durante la noche.

30 Se obtiene la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) con un rendimiento de 65% con una pureza química mayor de 99% medida por HPLC. Los espectros de RMN están de acuerdo con el obtenido con una muestra de referencia de lacosamida.

4.2.3. Mediante el uso de trifenilboroxina como catalizador

35 En un recipiente de reacción equipado con un aparato Dean-Stark, un agitador mecánico y una sonda termométrica, se cargaron 1,0 equiv de N-acetil-O-metil-D,L-serina (IX) y 8 volúmenes de tolueno. Se añadieron 0,6 equiv de ácido fenilborónico (o 0,2 equiv de la trifenilboroxina correspondiente) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después se añadió 1 equiv de bencilamina de forma continua a lo largo de 2 h y la mezcla de reacción se mantuvo otras 22 h a reflujo. Después de completarse la conversión, la mezcla se enfrió a 75°C, y se añadieron 3 volúmenes de acetato de etilo. La mezcla homogénea se enfrió a 60°C y se sembró con 1% en p:p del compuesto (II). Se dejó que la cristalización se desarrollara a esta temperatura y la mezcla se filtró a 0°C, se lavó con una mezcla de tolueno/acetato de etilo (70:30) reciente y se secó a vacío durante 24 h.

40 El compuesto (II) se obtiene con 70% de rendimiento y una pureza química mayor de 94,5%.

4.2.4. Uso de diisopropilcarbodiimida

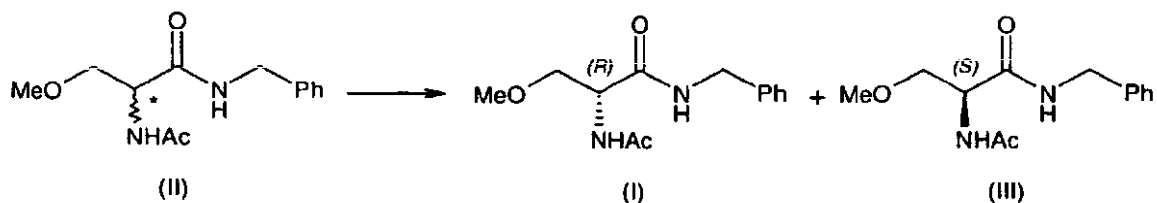
45 En una suspensión de 1,0 equiv de N-acetil-O-metil-D,L-serina en 10 volúmenes de diclorometano se añadió gota a gota a 15°C una disolución de 1,2 equiv de diisopropilcarbodiimida (DIC) en 1 volumen de diclorometano. La mezcla se agitó 2 h a 20°C y después se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 h más. La 1,3-diisopropilurea se separó por filtración y se añadieron gota a gota 1,05 equiv de bencilamina al filtrado resultante manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de completarse la conversión, la disolución se evaporó hasta sequedad conduciendo a un material bruto que después se cristalizó en acetato de etilo.

El compuesto (II) se obtiene con 78,2% de rendimiento y una pureza química mayor de 98,8%.

REIVINDICACIONES

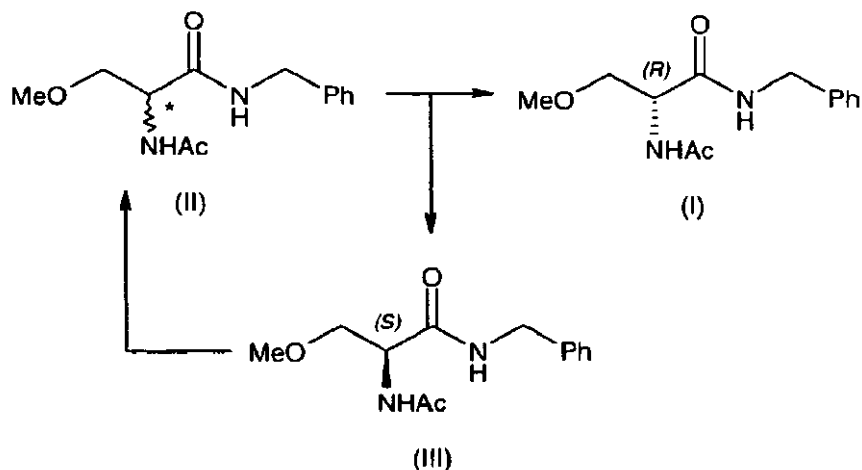
1.- Un procedimiento para fabricar (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) al menos 95% ópticamente pura, que comprende las siguientes etapas:

5 (a) resolución de la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III);



(b) racemización de la (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) así obtenida en la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II); y

10 (c) resolución adicional de dicha 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II), en el compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (III).



2.- El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la resolución se lleva a cabo por separación cromatográfica quiral usando una fase estacionaria quiral (CSP) y una fase móvil.

15 3.- El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la separación cromatográfica quiral se lleva a cabo por cromatografía con múltiples columnas (MCC).

4.- El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la fase estacionaria quiral (CSP) es un selector polisacárido quiral aplicado como recubrimiento o inmovilizado sobre una cadena principal de sílice.

20 5.- El procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el selector polisacárido quiral se selecciona de tris(4-metilbenzoato) de celulosa, tribenzoato de celulosa, tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa, tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa, tris(4-metilfenilcarbamato) de celulosa, tris(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulosa, tris[(S)- α -metilbencilcarbamato] de amilosa y tris(3-cloro-4-metilfenilcarbamato) de celulosa.

6.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por que la fase móvil se selecciona de heptano, hexano, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetonitrilo, acetato de isopropilo, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, éter de t-butilo y metilo y mezclas de los mismos.

25 7.- El procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que la fase móvil es una mezcla de acetato de etilo y metanol o acetonitrilo.

30 8.- El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por que la racemización se lleva a cabo haciendo reaccionar la (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) con una base seleccionada de metóxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y resinas de intercambio aniónico fuerte o débilmente básicas.

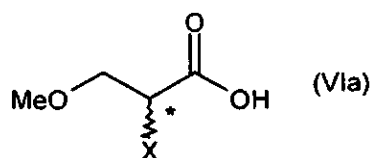
9.- El procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que la base se selecciona de metóxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio y carbonato de sodio.

10.- El procedimiento según la reivindicación 8, que se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C.

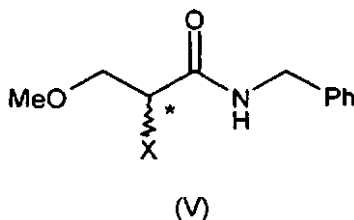
5 11.- El procedimiento según la reivindicación 8, que se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de metanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y acetonitrilo.

12.- El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) se fabrica según las siguientes etapas:

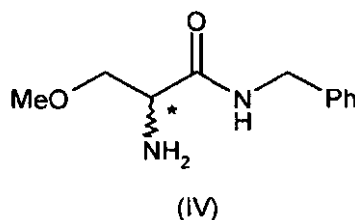
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIa),



en la que X es un grupo lábil, con un halogenoformiato de alquilo en presencia de una base y bencilamina, para dar el compuesto de fórmula (V), en la que X es como se ha definido en el compuesto (VIa),



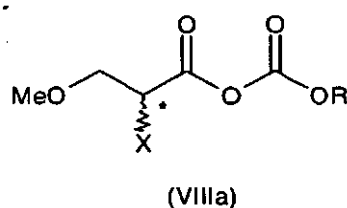
15 (ii) llevar a cabo la amonolisis del compuesto de dicho compuesto de fórmula (V) para dar el compuesto de fórmula (IV)



(iii) acetilar dicho compuesto de fórmula (IV) con anhídrido acético en un disolvente, para dar el compuesto de fórmula (II);

(iv) aislar el compuesto de fórmula (II).

20 13.- El procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que el compuesto de fórmula (VIIIa), en la que X es un grupo lábil y R es un alquilo C₁₋₁₀, se forma in situ en la etapa (i) antes de la reacción con bencilamina.



14.- El procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, caracterizado por que X es halógeno, preferiblemente bromo.

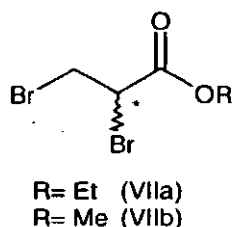
25 15.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado por que el compuesto (VIa) se genera in situ haciendo reaccionar el 2,3-dibromopropionato de etilo (VIIa) o 2,3-dibromopropionato de metilo (VIIb) con metóxido de sodio en metanol a una temperatura inferior a 10°C.

16.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado por que la etapa (ii) se lleva a cabo con un exceso de disolución acuosa de amoniaco en presencia de metanol.

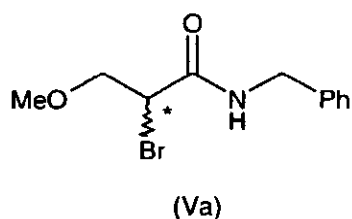
17.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, caracterizado por que la etapa (iii) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50°C y 70°C.

18.- Un procedimiento de fabricación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) sustancialmente ópticamente pura, que comprende las siguientes etapas:

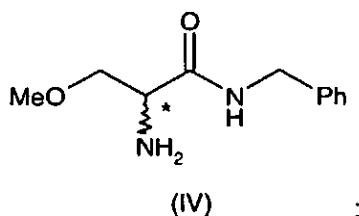
- 5 (i) hacer reaccionar el 2,3-dibromopropionato de etilo (VIIa) o 2,3-dibromopropionato de metilo (VIIb)



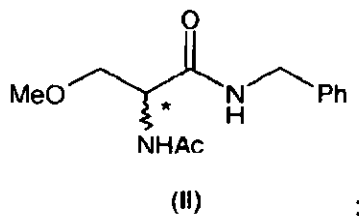
con metóxido de sodio en metanol en presencia de un cloroformiato de alquilo, seguido de bencilamina para dar la 2-bromo-N-bencil-3-metoxipropionamida (Va)



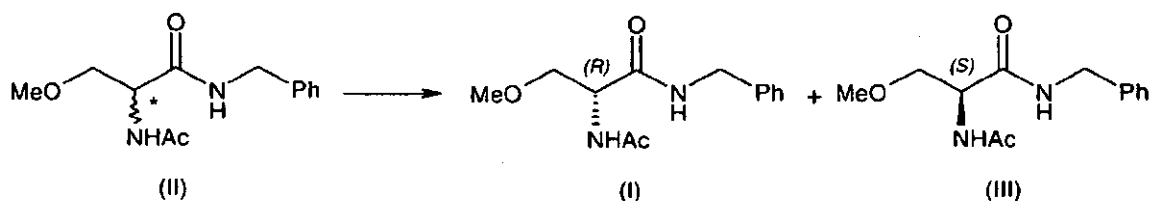
- 10 (ii) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (Va) con disolución acuosa de amoníaco para dar la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (IV)



(iii) acetilar dicho compuesto de fórmula (IV) con anhídrido acético en un disolvente para dar la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II)

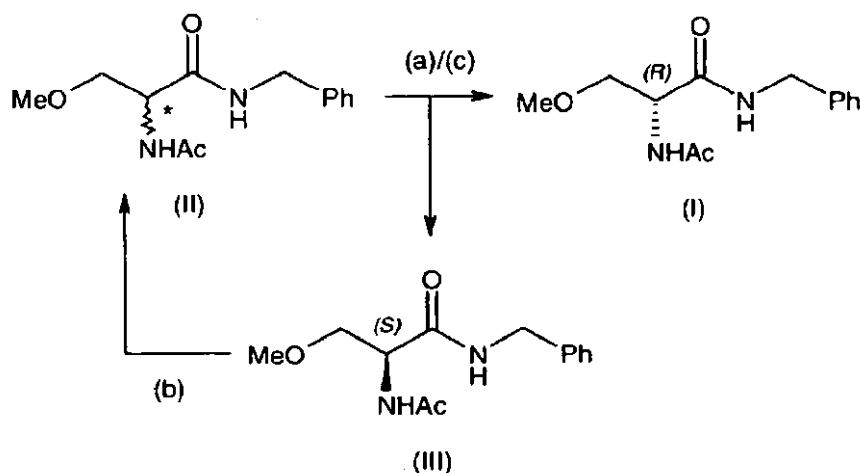


- 15 (iv) aislar dicho compuesto de fórmula (II);
- (v) llevar a cabo la resolución de dicha 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (I) y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III)

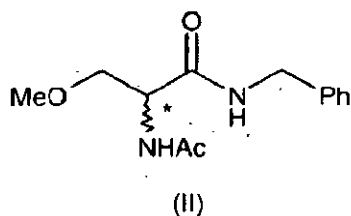


(vi) racemizar la (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (III) así obtenida en 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II); y

5 (vii) llevar a cabo la resolución adicional de dicha 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II) en el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (III).

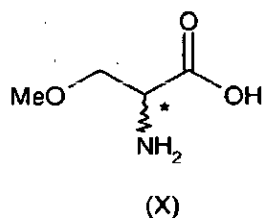


19.- El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II)

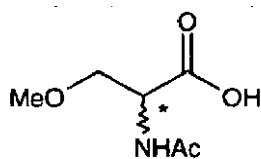


10 se fabrica según las siguientes etapas:

(i) acetilación de la O-Metil-D,L-Serina (X)



para dar el 2-acetamido-3-metoxipropionato (IX)



(IX)

(ii) hacer reaccionar dicho 2-acetamido-3-metoxipropionato (IX) con bencilamina, para dar la 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (II);

(iii) aislar dicho compuesto de fórmula (II).

- 5 20.- El procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado por que la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de anhídrido acético en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetato de isobutilo, diclorometano, agua y mezclas de los mismos.
- 21.- El procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado por que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en ácido bórico, ácido fenilborónico, ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico, ácido 2-(N,N-di-isopropilaminometil)fenilborónico y ácido 2-(N,N-dimetilaminometil)fenilborónico.
- 10 22.- El procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado por que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de dicitclohexil-(DCC) o diisopropilcarbodiimida (DIC) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, acetato de etilo y diclorometano.
- 15 23.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 21 y 22, caracterizado por que la etapa (ii) se lleva a cabo a temperatura de reflujo de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter de ciclopentilo y metilo, éter di-n-butílico y fluorobenceno.