

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 815**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 231/20 (2006.01)

C07C 237/06 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10814670 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2528892**

54 Título: **Proceso para la síntesis de lacosamida**

30 Prioridad:

29.01.2010 IT MI20100127

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

17.09.2014

73 Titular/es:

**EUTICALS S.P.A. (100.0%)
Viale Bianca Maria, 25
20122 Milan, IT**

72 Inventor/es:

**BOLOGNA, ALBERTO;
CASTOLDI, PATRIZIA;
VERGANI, DOMENICO y
BERTOLINI, GIORGIO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

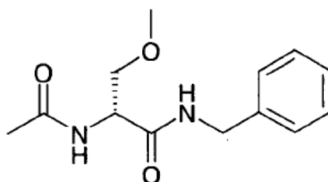
ES 2 495 815 T3

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).

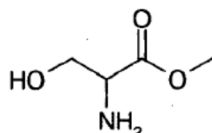
DESCRIPCIÓN

Proceso para la síntesis de lacosamida

- 5 La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de (2R)-2-(acetilamino)-N-bencil-3-metoxipropanamida, un principio activo usado para curar neuropatías, conocido por el nombre de lacosamida y representado por la fórmula de estructura I indicada a continuación

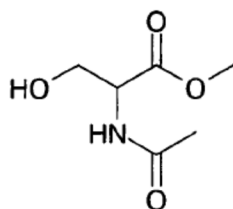
**I**

- 10 El proceso según la presente invención se lleva a cabo empezando del éster metílico de D,L-serina, es decir, la molécula con la fórmula de estructura II indicada a continuación,

**II**

- 15 que preferiblemente se usa en la forma de clorhidrato.

Alternativamente, se puede llevar a cabo empezando de la acetamida del éster metílico de D,L-serina es decir, la molécula correspondiente a la fórmula de estructura III, también indicada a continuación:

**III**

- 20 **Estado de la técnica**
- 25 Lacosamida es un principio activo en la terapia contra el dolor y para curar varias enfermedades del sistema nervioso entre las cuales epilepsia. Aunque el mecanismo de acción no está completamente claro, parece que opera sobre los canales de sodio de las neuronas reduciendo su actividad. Además, se piensa que la lacosamida está implicada en la restitución de las neuronas dañadas.

- 30 El producto se describe y reivindica en la patente en EE UU RE38.551. En este documento también se indican tres métodos de síntesis diferentes que usan D-serina como material de partida y yoduro de metilo y óxido de plata para la metilación del OH.

- 35 J. Med. Chem. 1996, 39(9), 1907-1916 divulga la preparación de derivados de N-bencil-2-acetamidopropionamida metilando un grupo hidroxilo con yoduro de metilo y óxido de plata para dar el éter metílico correspondiente.

- Un método alternativo para la síntesis de lacosamida es el descrito en la solicitud de patente WO 2006/037574 donde, empezando de D-serina protegida con N-Boc, la reacción de metilación del hidroxilo se lleva a cabo usando butillitio y un agente alquilante.

- 40 Un método de síntesis alternativo adicional es el indicado en la solicitud de patente EP 2067765 donde, antes de la metilación del hidroxilo, el grupo amino se protege con un grupo impedido tal como el tritilo.

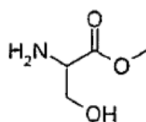
Todos los métodos de preparación descritos hasta ahora usan D-serina como material de partida y usan reactivos caros tal como óxido de plata o butillitio o grupos protectores impedidos con el fin de minimizar la racemización del producto.

- 5 La razón está en el hecho de que aún no se han desarrollado métodos para la resolución de mezclas racémicas de lacosamida hasta la fecha y la purificación del enantiómero R se describe como extremadamente difícil.

Descripción de la invención

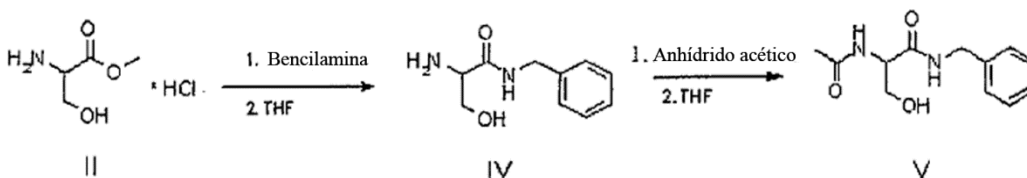
- 10 La presente invención se refiere a una síntesis novedosa de lacosamida que usa D,L-serina como material de partida, donde la reacción de metilación del hidroxilo se lleva a cabo usando una base económica tal como NaOH y un agente alquilante económico, no tóxico y no carcinogénico, tal como el p-toluenosulfonato de metilo; el enantiómero R se aísla de la mezcla racémica de lacosamida después de hidrólisis selectiva de la acetamida, salificación de la mezcla racémica con un ácido quiral (HX*) en un disolvente orgánico, resolución de la mezcla diastereoisomérica, preferiblemente por precipitación del enantiómero R, y posterior acetilación del intermedio ópticamente puro.

- La presente invención se refiere a una síntesis novedosa de lacosamida que usa el éster metílico de D,L-serina, de fórmula II, como material de partida, preferiblemente en la forma de clorhidrato, fácilmente obtenible a partir de D,L-serina por métodos extensamente descritos.



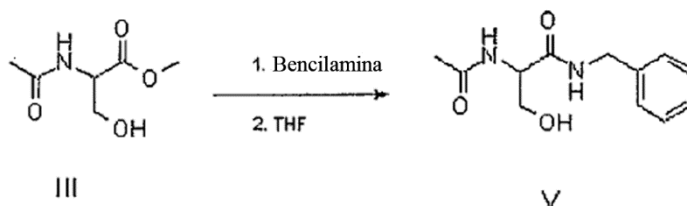
II

- 25 El producto de fórmula II se convierte al producto de fórmula V por reacción primero usando bencilamina y posteriormente usando anhídrido acético (o un haluro de acetilo, preferiblemente cloruro de acetilo, o usando un anhídrido mixto), según el siguiente esquema.

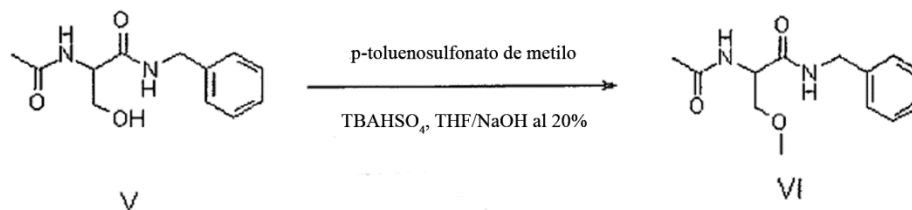


- 30 La primera reacción preferiblemente se lleva a cabo directamente en bencilamina (de 2 a 10 equivalentes), o en un disolvente polar aprótico, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, preferiblemente a 30-40°C; la segunda reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto IV con anhídrido acético (o con un haluro de acetilo, preferiblemente cloruro de acetilo) en un disolvente polar aprótico, tal como, por ejemplo THF, a una temperatura preferiblemente comprendida entre 10 y 40°C, preferiblemente entre 15 y 30°C, incluso más preferiblemente entre 20 y 25°C.

- 40 Alternativamente el compuesto V se puede preparar a partir de la acetamida del éster metílico de D,L-serina de fórmula III, disponible en el mercado, mediante reacción con bencilamina; también en este caso la reacción preferiblemente se lleva a cabo directamente en bencilamina (de 2 a 10 equivalentes), o en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un disolvente polar aprótico, tal como por ejemplo, THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a aproximadamente 65°C.



- 45 El compuesto V se convierte al compuesto VI mediante metilación del hidroxilo presente en la molécula.

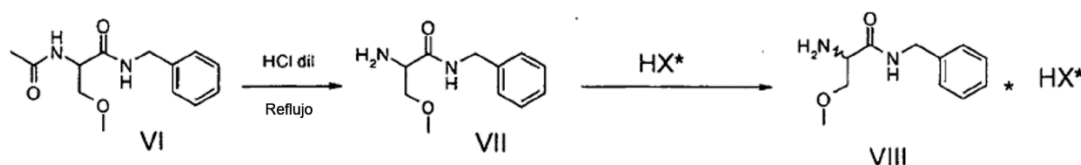


La reacción de metilación se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto V en un disolvente orgánico adecuado y colocándolo en contacto con un agente alquilante en presencia de una base orgánica o inorgánica, a una temperatura preferiblemente comprendida entre 20 y 40°C, preferiblemente entre 30 y 35°C. El disolvente preferiblemente es un disolvente polar aprótico, tal como por ejemplo THF. El agente alquilante preferiblemente se selecciona entre yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, mesilato de metilo y para-toluenosulfonato de metilo; es preferiblemente para-toluenosulfonato de metilo.

La base orgánica preferiblemente se selecciona de entre aminas terciarias $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$, donde R_1 , R_2 y R_3 iguales o diferentes entre sí, son cadenas de alquilo de C_1 - C_4 lineales o ramificadas; la amina terciaria preferida es trietilamina. La base inorgánica preferiblemente es un hidróxido de un metal alcalinotérreo o alcalino, tal como KOH o NaOH.

La base inorgánica se puede usar en solución acuosa. En caso del uso de una base inorgánica, es preferible usar también un catalizador de transferencia de fase para acelerar la reacción; dicho catalizador de transferencia de fase es preferiblemente una sal de tetrabutilamonio que tiene hidróxido, hidrogenosulfato, cloro, bromo o yodo como el contraión.

El compuesto VI, lacosamida racémica, se convierte en el compuesto VII por hidrólisis en solución acuosa con un ácido mineral inorgánico, preferiblemente HCl, a un pH preferiblemente comprendido entre 0 y 2; tal reacción de hidrólisis preferiblemente se lleva a cabo a la temperatura de reflujo. El compuesto VII se extrae entonces, después de la neutralización del ácido, en un disolvente orgánico, preferiblemente en un disolvente apolar aprótico, tal como por ejemplo, CH_2Cl_2 , CHCl_3 o $\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}_2$.



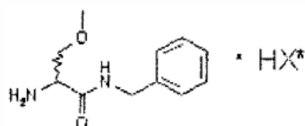
El compuesto VII se precipita después como sal VIII con un ácido quiral (HX^*), preferiblemente D, tal como por ejemplo, ácido dibenzoiltartárico, tartárico, canforsulfónico, mandélico, 2-cloromandélico, 3-cloromandélico, 4-cloromandélico; para los fines de la presente invención, el ácido es preferiblemente 2-cloromandélico, incluso más preferiblemente ácido 2-(S)-cloromandélico. El ácido quiral se usa en una cantidad preferiblemente comprendida entre 0,5 y 1,5 equivalentes. La precipitación preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar aprótico, tal como por ejemplo, acetato de etilo o acetato de isopropilo, incluso más preferiblemente acetato de isopropilo. La sal VIII precipita cuantitativamente de este disolvente como una mezcla diastereoisomérica.

La sal VIII así obtenida se solubiliza adicionalmente en una mezcla adecuada de disolventes capaces de permitir la precipitación selectiva de solo un enantiómero, preferiblemente el enantiómero IX deseado solo. Tal mezcla de disolventes está constituida por un disolvente orgánico aprótico y un disolvente prótico. El disolvente orgánico aprótico preferiblemente se selecciona de entre THF, metilo-THF, acetato de etilo, acetato de isopropilo; los disolventes orgánicos polares apróticos, tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo son, sin embargo, preferidos. El disolvente prótico, en cambio, se selecciona preferiblemente de entre alcoholes de C_1 - C_4 (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, i-butanol, s-butanol) y agua; preferiblemente, se usa una mezcla de acetato de etilo y etanol. Según un aspecto preferido más de la invención, se usan de 10 a 40 volúmenes de disolvente orgánico aprótico por volumen de disolvente prótico.

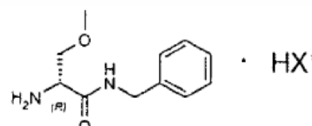


5 El compuesto IX se acetila en presencia de un agente acilante en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente aprótico apolar, incluso más preferiblemente un éter, en presencia de una cantidad de agua comprendida entre el 0 y el 50% en peso con respecto al compuesto IX, preferiblemente entre el 5 y el 20%, para obtener lacosamida. Los éteres de C₂-C₈, tal como por ejemplo, metil tert-butil éter, son particularmente preferidos para los fines de la presente invención; el anhídrido acético es el agente acilante preferido (alternativamente se puede usar un haluro de acetilo, preferiblemente cloruro de acetilo); la reacción de acilación preferiblemente se lleva a cabo entre 0 y 40°C, preferiblemente entre 20 y 25°C.

10 Objetos adicionales de la presente invención, están representados por las sales de fórmula VIII y IX



VIII

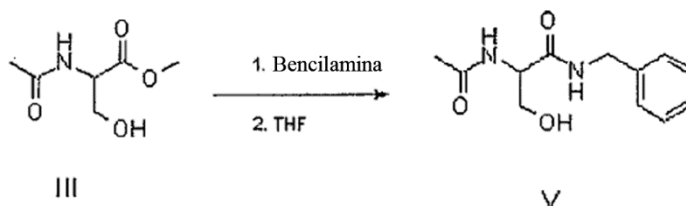


IX

15 donde HX* se selecciona de entre ácido 2-cloromandélico, ácido 3-cloromandélico, ácido 4-cloromandélico y, en el aspecto preferido de la invención, es ácido 2-(S)-cloromandélico.

El esquema completo del proceso según la presente invención se indica en la figura 1 con referencia al caso en que el ácido quiral HX* es ácido 2-(S)-cloro-mandélico.

20 EJEMPLO 1 (Síntesis de V empezando de III)



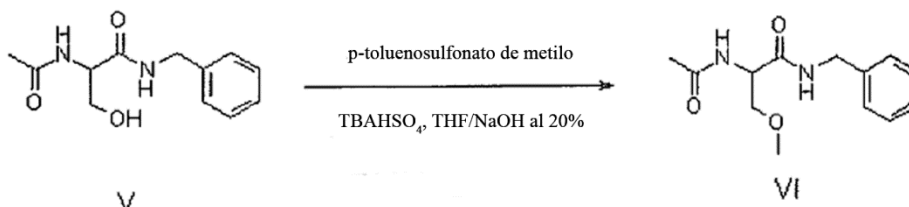
III

V

25 Se cargan 100 g del compuesto III y 332 g de bencilamina en un reactor de 1 litro provisto con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y colocado en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta a 65°C y se mantiene con agitación a esta temperatura durante 12 horas. Se destila al vacío para eliminar el exceso de bencilamina. Se enfría a aproximadamente 55-60°C y se añaden 50 ml de THF. A continuación se enfría a 20°C y el sólido resultante se filtra después se seca al vacío a 40°C. Se obtienen 123,2 g de compuesto V.

30 Rendimiento molar del 84%.

EJEMPLO 2 (Síntesis de VI a partir de V)



V

VI

35 Se cargan 148 g de compuesto V, 7,4 g de sulfato de tetrabutilamonio, 740 ml de THF, 350 g de para-toluenosulfonato de metilo y 440 g de hidróxido de sodio al 20% en un reactor de 3 litros provisto con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y colocado en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla así obtenida se calienta a 35°C y mantiene con agitación a esta temperatura durante 4 horas. Después se enfría a 20-25°C y se añaden 165 g de hidróxido de amonio al 28%. Se enfría a 5°C y el pH se lleva a 7 usando ácido clorhídrico.

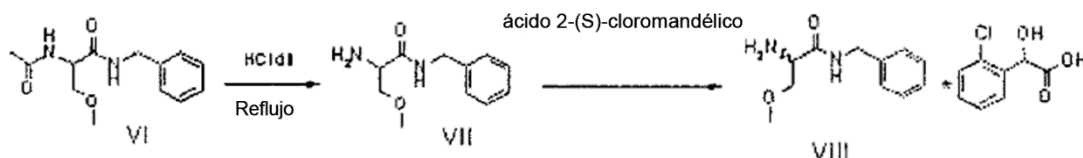
40

Se destila al vacío para eliminar el THF y se diluye usando 1 litro de agua.

Se extrae 4 veces usando 500 ml de diclorometano después las fases orgánicas se combinan y destilan a un volumen pequeño. El diclorometano se sustituye con 600 ml de acetato de isopropilo. La suspensión resultante se filtra y el sólido resultante se lava con acetato de isopropilo y se seca al vacío a 40°C.

5 Se obtienen 115 g de compuesto VI. Rendimiento molar del 73%.

EJEMPLO 3 (Síntesis de VIII a partir de VI)



10 Se cargan 63,5 g de compuesto VI, 850 ml de agua y 65 g de HCl al 37% en un reactor de 2 litros provisto con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro e inertizado con nitrógeno. La mezcla se calienta a reflujo y se mantiene con agitación durante 6 horas, después se enfría a 20-25°C. El pH se corrige a 11,5±0,5 con hidróxido de sodio al 30%. La mezcla resultante se extrae 2 veces con 300 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentran a un volumen pequeño, se añaden 300 ml de acetato de etilo y 35 g de ácido 2-(S)-cloromandélico. La mitad del disolvente se destila y se deja con agitación a temperatura ambiente hasta completar la precipitación. El sólido se filtra y seca al vacío a 40°C. Se obtienen 84,3 g de mezcla diastereoisomérica VIII.

Rendimiento molar del 84,1%.

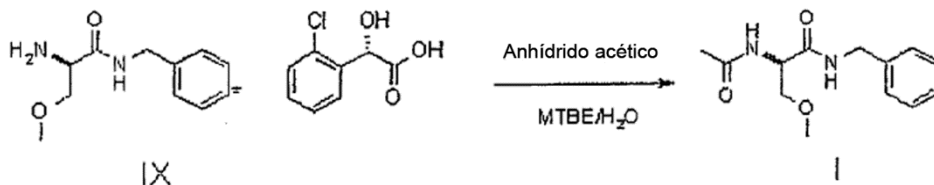
EJEMPLO 4 (Resolución de la mezcla diastereoisomérica VIII para obtener IX)



25 Se cargan 120 g de la mezcla diastereoisomérica racémica VIII, 3,5 litros de acetato de etilo y 300 ml de etanol en un reactor de 5 litros provisto con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y colocado en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta hasta completar la disolución después se enfría lentamente hasta 20°C y se mantiene con agitación durante 5 horas a esta temperatura. El sólido resultante se filtra y seca.

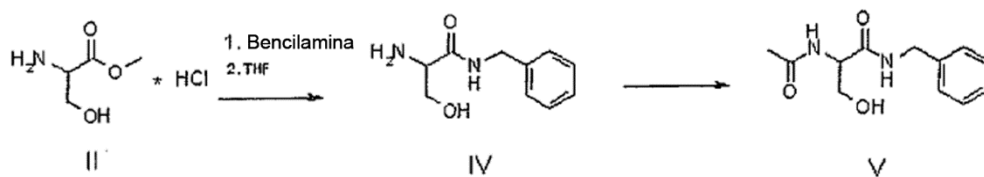
30 Se obtienen 61 g del compuesto IX con un rendimiento molar del 37% en el racemato.

EJEMPLO 5 (Síntesis de I a partir de IX)



35 Se cargan 35 g del compuesto VIII, 700 ml de metil tert-butil éter y 5 ml de agua en un reactor de 1 litro provisto con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro e inertizado con nitrógeno. Se enfría a 10-15°C y se dejan caer 10 g de anhídrido acético en la mezcla de reacción. Se mantiene con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, después el sólido resultante que se seca al vacío a 40°C se filtra. Se obtienen 19,5 g de lacosamida. Rendimiento molar del 88%.

EJEMPLO 6 (Síntesis de V a partir de II)



Se cargan 100 g de compuesto II y 330 g de bencilamina en un reactor de 1 litro provisto con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro e inertizado con nitrógeno. La mezcla se calienta a 35°C y se mantiene con agitación a esta temperatura durante 22 horas. Se destila al vacío hasta la eliminación de la bencilamina y se añaden 1,2 litros de THF. Se calienta hasta que se obtiene una solución límpida y se enfría lentamente hasta temperatura ambiente. El sólido se filtra y se añaden lentamente 65 g de anhídrido acético a la solución resultante. Se concentra hasta la mitad del volumen y se enfría lentamente a 0-5°C. El sólido resultante se filtra y seca al vacío a 40°C. Se obtienen 106 g de compuesto V. Rendimiento molar del 70%.

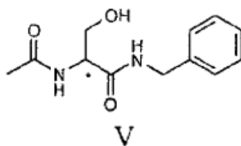
5

10

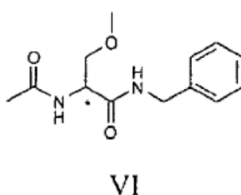
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de lacosamida que comprende los siguientes pasos:

5 (a) hidroximetilación del compuesto de fórmula V

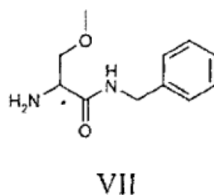


para obtener el compuesto de fórmula VI



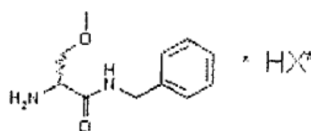
10

(b) hidrólisis del compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de fórmula VII



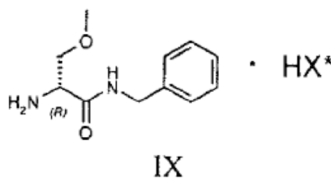
15

(c) salificación del compuesto de fórmula VII con un ácido quiral (HX*) en un disolvente orgánico, para obtener la mezcla diastereoisomérica VIII;



20

(d) resolución de la mezcla diastereoisomérica VIII para obtener la sal IX;

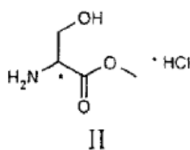


(e) conversión de la sal IX en lacosamida.

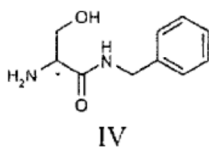
25 2. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la hidroximetilación (a) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V con un agente alquilante en presencia de una base.

30 3. Proceso según la reivindicación 2, **caracterizado en que** dicho agente alquilante se selecciona de entre yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, mesilato de metilo, para-toluenosulfonato de metilo, preferiblemente para-toluenosulfonato de metilo.

4. Proceso según la reivindicación 2, **caracterizado en que** dicha base es una base orgánica, preferiblemente de fórmula $NR_1R_2R_3$, donde R_1 , R_2 o R_3 , iguales o diferentes entre sí, son cadenas de alquilo de C_1 - C_4 lineales o ramificadas, más preferiblemente trietilamina, y/o una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido de un metal alcalinotérreo o alcalino, más preferiblemente KOH o NaOH.
5. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la hidroximetilación (a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C, preferiblemente entre 30°C y 35°C.
6. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la hidroximetilación (a) se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico, preferiblemente THF.
7. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la hidrólisis (b) se lleva a cabo en presencia de un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico.
8. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** dicho disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar aprótico.
9. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** dicho ácido quiral (HX^*) se selecciona de entre ácido dibenzoiltartárico, ácido tartárico, ácido canforsulfónico, ácido mandélico, ácido 2-cloromandélico, ácido 3-cloromandélico, ácido 4-cloromandélico, preferiblemente ácido 2-(S)-cloromandélico.
10. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** dicho ácido quiral se usa en una cantidad comprendida entre 0,5 y 1,5 equivalentes.
11. Proceso según la reivindicación 8, **caracterizado en que** dicho disolvente orgánico polar aprótico se selecciona de entre acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, acetona, metil-tetrahidrofurano, preferiblemente acetato de isopropilo.
12. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la resolución (d) de la mezcla diastereoisomérica VIII se lleva a cabo por precipitación de una mezcla de al menos un disolvente orgánico aprótico y al menos un disolvente prótico.
13. Proceso según la reivindicación 12, **caracterizado en que** dicho al menos un disolvente orgánico aprótico se selecciona de entre THF, metil-THF, acetato de etilo, acetato de isopropilo, más preferiblemente acetato de etilo o acetato de isopropilo y/o dicho al menos un disolvente prótico se selecciona de entre agua y alcoholes de C_1 - C_4 , preferiblemente metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, i-butanol y s-butanol.
14. Proceso según la reivindicación 12, **caracterizado en que** dicha mezcla consiste en acetato de etilo y etanol.
15. Proceso según la reivindicación 12, **caracterizado en que** se usan de 10 a 40 volúmenes de disolvente orgánico aprótico por volumen de disolvente prótico.
16. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** el paso (e) se lleva a cabo en presencia de un agente acilante en al menos un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente aprótico apolar, opcionalmente mezclado con agua.
17. Proceso según la reivindicación 16, **caracterizado en que** dicho agente acilante es anhídrido acético o un haluro de acetilo.
18. Proceso según la reivindicación 16, **caracterizado en que** el paso (e) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 40°C, preferiblemente entre 20 y 25°C.
19. Proceso según la reivindicación 16, **caracterizado en que** dicho al menos un disolvente orgánico es un éter, preferiblemente un éter de C_2 - C_8 , incluso más preferiblemente metil tert-butil éter.
20. Proceso según la reivindicación 16, **caracterizado en que** está presente agua en una cantidad comprendida entre el 0 y el 50% en peso con respecto al compuesto IX, preferiblemente entre el 5 y el 20%.
21. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizado en que** el compuesto V se obtiene por:
- (aa) amidación del compuesto de fórmula II con bencilamina

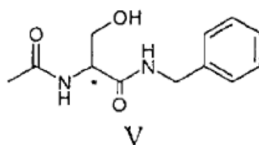


para obtener el compuesto IV



5

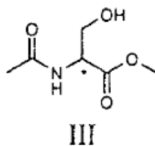
(bb) acilación del compuesto de fórmula IV así obtenido para obtener el compuesto V:



10

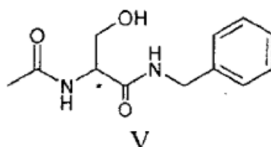
o

(cc) amidación del compuesto de fórmula III



15

para obtener el compuesto de fórmula V



20

22. Proceso según la reivindicación 21, **caracterizado en que** la bencilamina está en una cantidad desde 2 a 10 equivalentes.

25

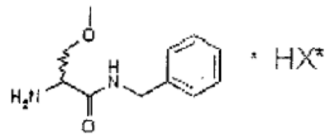
23. Proceso según la reivindicación 21, **caracterizado en que** en ese el paso (aa) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente entre 30°C y 40°C; el paso (bb) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C, preferiblemente entre 15 y 30°C, más preferiblemente entre 20 y 25°C; y/o el paso (cc) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a 65°C.

30

24. Proceso según la reivindicación 21, **caracterizado en que** en ese el paso (aa) se lleva a cabo en bencilamina o en un disolvente polar aprótico, preferiblemente THF; el paso (bb) se lleva a cabo en presencia de anhídrido acético, un anhídrido mixto y/o un haluro de acetilo, preferiblemente cloruro de acetilo, en un disolvente polar aprótico, preferiblemente THF; y/o el paso (cc) se lleva a cabo en bencilamina o en un disolvente polar aprótico, preferiblemente THF.

35

25. Sal de fórmula VIII

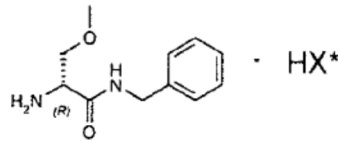


VIII

donde HX* se selecciona de entre ácido 2-cloromandélico, ácido 3-cloromandélico y ácido 4-cloromandélico, preferiblemente es ácido 2-(S)-cloromandélico.

5

26. Sal de fórmula IX



IX

donde HX* se selecciona de entre ácido 2-cloromandélico, ácido 3-cloromandélico y ácido 4-cloromandélico, preferiblemente es ácido 2-(S)-cloromandélico.

10

Figura 1

