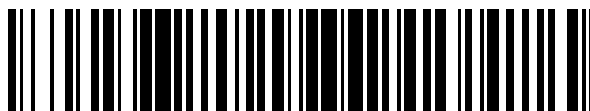


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 993**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 235/06 (2006.01)

C07C 247/12 (2006.01)

C07C 51/27 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2015** E 15160898 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017** EP 2990399

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de la lacosamida**

30 Prioridad:

28.08.2014 IN CH42282014

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

10.07.2017

73 Titular/es:

**RAO, DAVULURI RAMAMOHAN (100.0%)
Sanali Info Park "A" Block Ground Floor 8-2-
120/113 Rd No.2
Banjaara Hills Hyderabad 500 034, IN**

72 Inventor/es:

**RAVI, PONNAIAH;
RAJPUT, VISHAL;
DHANUNJAYA, MAILAPALLI y
ANILKUMAR, BONDADA**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 622 993 T3

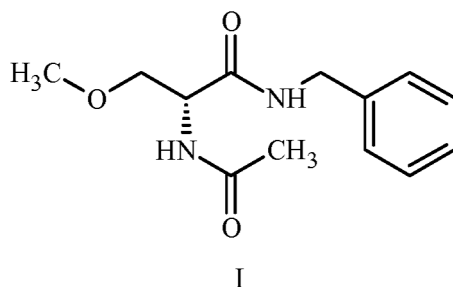
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

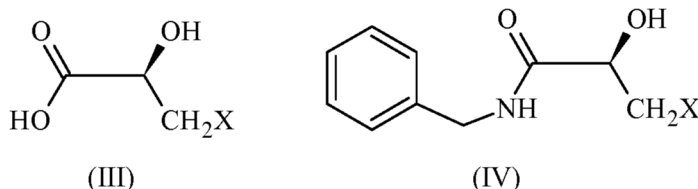
Procedimiento mejorado para la preparación de la lacosamida

5 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de la lacosamida que tiene la fórmula (I).



10 Se da a conocer en el presente documento un intermedio de fórmula (IV) para la síntesis de la lacosamida (I), y un procedimiento de preparación de la fórmula (III) y fórmula (IV).



15 en las que X es halógeno.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 La lacosamida [(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida] de fórmula (I) se da a conocer en el documento US RE 38.551. Muestra efectos en el tratamiento del dolor, la epilepsia, el síndrome de fibromialgia, la artrosis y la migraña.

El procedimiento para la preparación de la lacosamida de fórmula (I) se da a conocer en los documentos US RE 38.551, WO 2006037574 y WO 2010052011.

25 Los procedimientos dados a conocer en estas referencias tienen las siguientes desventajas:

- a) La utilización de reactivos muy caros y peligrosos, tales como el óxido de plata o el butil-litio, que da como resultado una racemización parcial que reduce el rendimiento.
- 30 b) La purificación con técnicas de cromatografía en columna que es muy difícil a escala comercial.
- c) La utilización de un material de partida caro.
- d) La resolución óptica en una etapa avanzada para proporcionar pureza óptica elevada de lacosamida.

35 En vista de los procedimientos de preparación disponibles para la lacosamida, existe una necesidad de un procedimiento sencillo y rentable para la preparación de la lacosamida con pureza óptica elevada evitando la utilización de un material de partida costoso y la resolución óptica en una etapa avanzada.

40 SACHIN WADAVRAO y otros, en "A Non-infringing Route for Enantioselective Synthesis of Antiepileptic Agent Lacosamide", SYNTHESIS, STUTTGART, Alemania, (20131002), vol. 45, no. 24, dan a conocer una ruta para una síntesis enantioselectiva de la lacosamida. La síntesis comienza a partir de ácido acrílico disponible en el mercado y se completa en ocho etapas utilizando dihidroxilación asimétrica de Sharpless como una etapa clave con un rendimiento del 29%.

45 KAZIMIERZ WISNIEWSKI, "(R)-2-HYDROXY-3-TRIPHENYLMETHYLTHIOPROPANOIC ACID, AN INTERMEDIATE IN THE SYNTHESIS OF HYDROXY ANALOGS OF OXYTOCIN", ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INTERNATIONAL: THE NEW JOURNAL FOR ORGANIC SYNTHESIS, EE.UU., (19990401), vol. 31, no. 2, páginas 211-214, da a conocer la oxidación de (R)-3-cloro-1,2-propanediol con ácido nítrico para proporcionar ácido (R)-3-cloro-2-hidroxiopropiónico.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

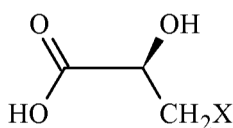
5 El objetivo primario de la presente invención es dar a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de la lacosamida.

Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer un procedimiento simple y rentable para la preparación de la lacosamida con pureza óptica elevada.

10 Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer un procedimiento industrialmente viable para la preparación de la lacosamida evitando materiales costosos y una resolución óptica en una etapa avanzada.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

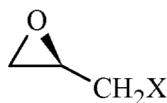
15 La preparación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que X es halógeno comprende:

20 una apertura de anillo regioselectiva de un compuesto de fórmula (II)

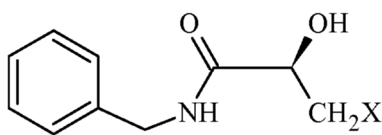


(II)

en la que X es halógeno,

25 en presencia de agua, seguida de oxidación con un agente oxidante para obtener el compuesto de fórmula (III).

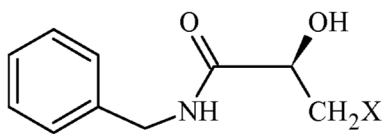
El intermedio de fórmula (IV) que es útil en la preparación de la lacosamida de fórmula (I) es:



(IV)

30 en la que X es halógeno.

Un procedimiento para la preparación de un nuevo intermedio de fórmula (IV) ópticamente puro u ópticamente enriquecido

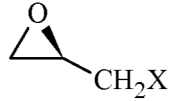


(IV)

35 en la que X es halógeno

comprende:

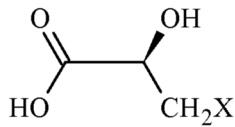
Etapa 1: apertura de anillo regioselectiva del compuesto de fórmula (II)



(II)

5

en presencia de agua, seguida de oxidación con un agente oxidante, para obtener el compuesto de fórmula (III);

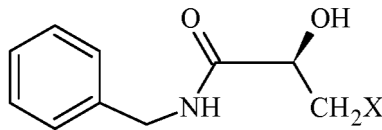


(III)

en la que X es halógeno;

10

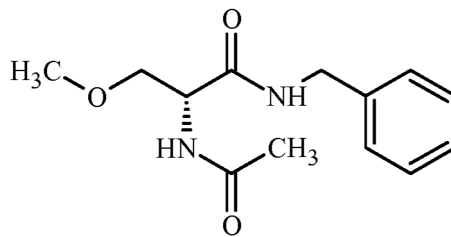
Etapa 2: reacción del compuesto de fórmula (III) con bencilamina en presencia de una base y un agente de acoplamiento para obtener la fórmula (IV)



(IV)

15

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de la lacosamida de fórmula (I),

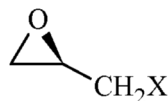


(I)

que comprende:

20

Etapa 1: apertura de anillo regioselectiva del compuesto de fórmula (II)

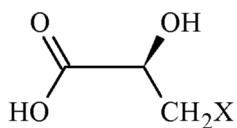


(II)

en la que X es halógeno,

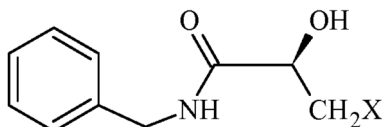
25

en presencia de agua, seguida de oxidación con un agente oxidante para obtener el compuesto de fórmula (III);



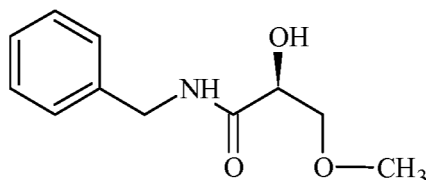
(III)

Etapa 2: reacción del compuesto de fórmula (III) con bencilamina en presencia de una base y un agente de acoplamiento, para obtener la fórmula (IV)



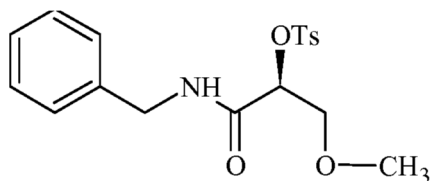
(IV)

- 5 Etapa 3: reacción del compuesto de fórmula (IV) con una base en un disolvente alcohólico, para obtener un compuesto de fórmula (V);



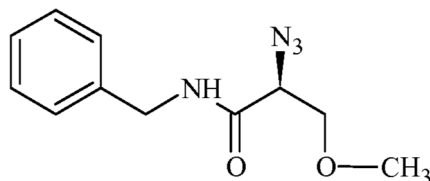
(V)

- 10 Etapa 4: protección del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (V) con cloruro de tosilo en presencia de dimetilaminopiridina, diclorometano y trietilamina, a una temperatura en el intervalo de 20°C a 40°C, para obtener el compuesto de fórmula (VI);



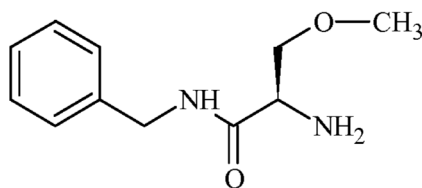
(VI)

- 15 Etapa 5: reacción del compuesto de fórmula (VI) con azida sódica en presencia de dimetilformamida y agua, a una temperatura en el intervalo de 60°C a 80°C durante el período de 5 horas a 7 horas, para obtener el compuesto de fórmula (VII);



(VII)

- 20 Etapa 6: reducción del compuesto de fórmula (VII) con H₂ en presencia de disolvente orgánico y catalizador, a una temperatura en el intervalo de 20°C a 40°C durante el período de 2 horas a 4 horas, para obtener el compuesto de fórmula (VIII);



(VIII)

Etapa 7: acilación del compuesto de fórmula (VIII) con anhídrido acético en presencia de dimetilaminopiridina y dicloruro de metileno anhidro, a una temperatura en el intervalo de 25°C a 35°C durante el período de 10 horas a 14 horas, para obtener la lacosamida de fórmula (I).

5 Se da a conocer un procedimiento para la purificación de la lacosamida en acetato de etilo a una temperatura en el intervalo de 5°C a 15°C durante el período de 15 minutos a 45 minutos para dar la lacosamida pura de fórmula (I).

10 En otro aspecto, la presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de lacosamida de fórmula (I) utilizando reactivos baratos, fácilmente disponibles y fáciles de manipular.

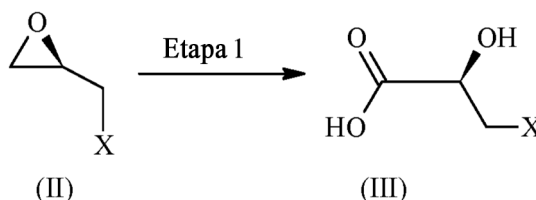
En otro aspecto, la presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de la lacosamida de fórmula (I) que se puede aumentar a escala fácilmente y que no requiere etapas de purificación especiales.

15 En otro aspecto adicional, la presente invención da a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de la lacosamida de fórmula (I) que es fácil, práctico, económico y ecológicamente favorable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Procedimiento para la preparación de la fórmula (III).

El esquema 1 ilustra el procedimiento para la preparación de la fórmula (III).



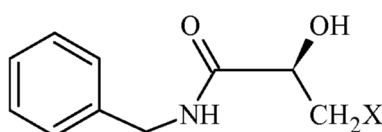
25 en la que X es halógeno.

Esquema 1

30 Esta etapa comprende la apertura de anillo regioselectiva de la fórmula (II) con agua, seguida de oxidación con un agente oxidante adecuado para obtener el compuesto de fórmula (III).

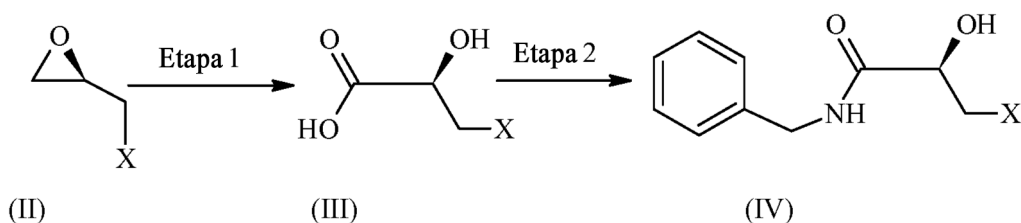
35 El agente de oxidación utilizado en la reacción se selecciona entre ácido nítrico, ácido sulfúrico, peróxido de hidrógeno o nitrato potásico y, preferentemente, se utiliza ácido nítrico. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 80°C y 120°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 85°C a 110°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 5 horas y 7 horas, preferentemente, durante un periodo de 6 horas.

El intermedio de fórmula (IV), que es útil para la preparación de lacosamida de fórmula (I) es:



(IV)

40 El esquema 2 ilustra el procedimiento para la preparación de la fórmula (IV);



en la que X es halógeno.

5 **Esquema 2**

El procedimiento del esquema 2 comprende (i) la apertura de anillo regioselectiva de la fórmula (II) con agua, seguida de oxidación con un agente oxidante adecuado para obtener el compuesto de fórmula (III);

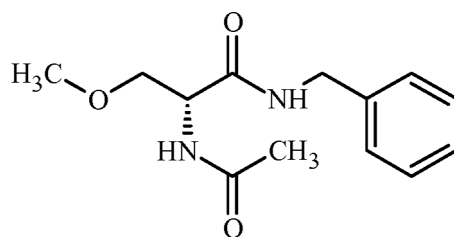
10 El agente de oxidación utilizado en la reacción se selecciona entre ácido nítrico, ácido sulfúrico, peróxido de hidrógeno o nitrato potásico y, preferentemente, se utiliza ácido nítrico. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 80°C y 120°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 85°C a 110°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 5 horas y 7 horas, preferentemente, durante un periodo de 6 horas.

15 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) obtenido anteriormente con bencilamina en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento para obtener el compuesto de fórmula (IV).

20 La base utilizada en la reacción puede seleccionarse de una base orgánica o inorgánica en la que la base orgánica se selecciona entre el grupo que comprende isopropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpiperacina, N-metilpiridina o trietilamina. La base inorgánica se selecciona entre el grupo que comprende sodio, potasio, litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de litio, bicarbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido cálcico o hidróxido potásico y, preferentemente, se utiliza N-metilmorfolina.

25 El agente de acoplamiento utilizado en la reacción se selecciona entre hidroxibenzotriazol y dicitlohexilcarbodiimida. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 25°C y 40°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 25°C a 35°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 4 horas y 6 horas, preferentemente durante un periodo de 5 horas.

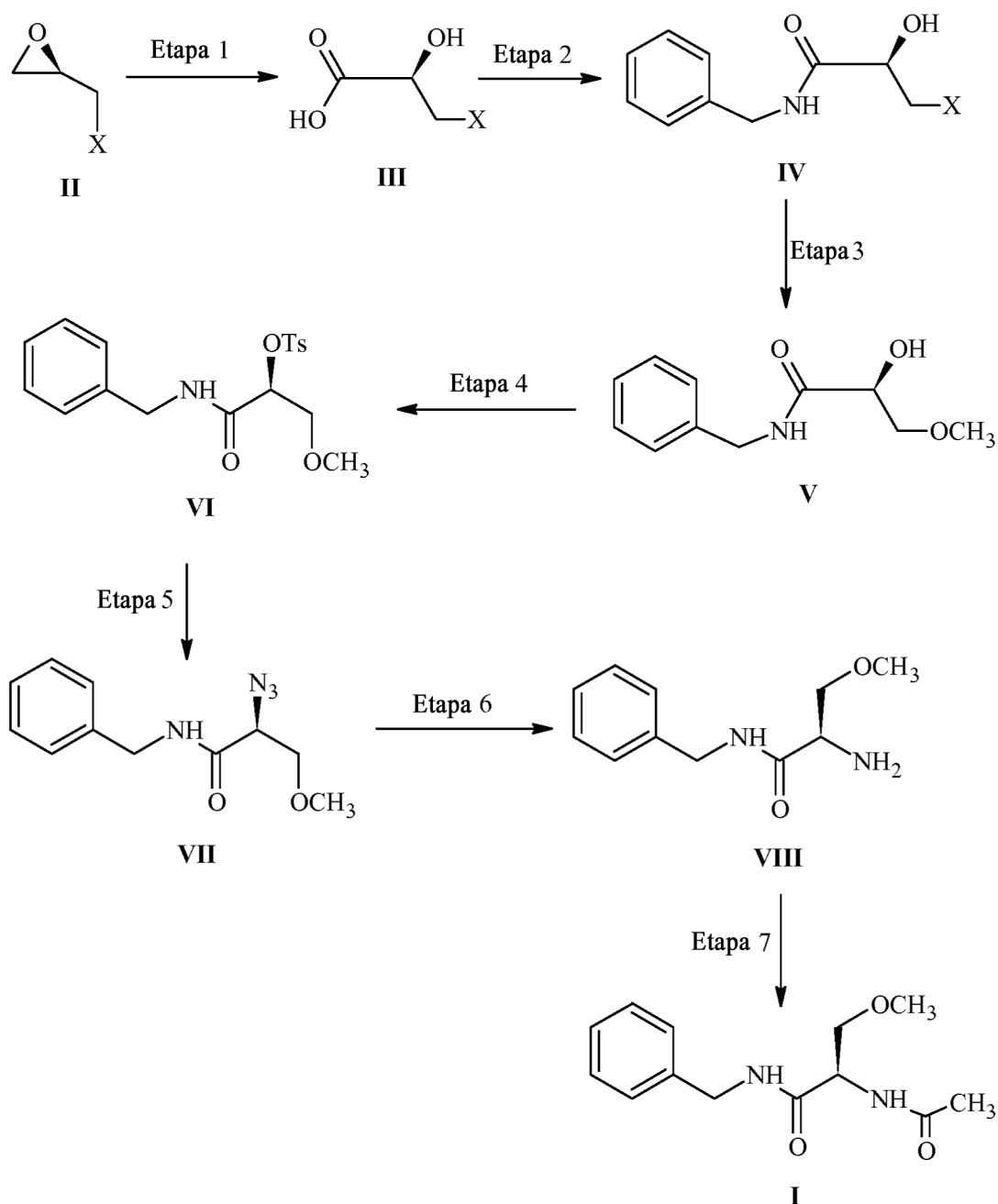
30 Según la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de lacosamida de fórmula (I).



(I)

El **esquema 3** ilustra el procedimiento para la preparación de lacosamida de fórmula (I);

35



en el que X es halógeno; preferentemente cloro.

Esquema 3

5 La etapa 1 del esquema 3 comprende una apertura de anillo regioselectiva de la fórmula (II) con agua, seguida de oxidación con un agente oxidante adecuado para obtener el compuesto de fórmula (III).

10 El agente de oxidación utilizado en la reacción se selecciona entre ácido nítrico, ácido sulfúrico, peróxido de hidrógeno o nitrato potásico y, preferentemente, se utiliza ácido nítrico. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 80°C y 120°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 85°C a 110°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 5 horas y 7 horas, preferentemente, durante un periodo de 6 horas.

15 La etapa 2 del esquema 3 comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) obtenido anteriormente con bencilamina en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento para obtener el compuesto de fórmula (IV).

La base utilizada en la reacción puede seleccionarse entre una base orgánica o inorgánica, en la que la base orgánica se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpiperacina, N-metilpiridina o trietilamina. La base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio, litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de litio, bicarbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido de calcio o hidróxido potásico y, preferentemente, se utiliza N-metilmorfolina. Los agentes de acoplamiento utilizados en la reacción se seleccionan entre hidroxibenzotriazol y dicitlohexilcarbodiimida. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 25°C y 40°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 25°C a 35°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 4 horas y 6 horas, preferentemente, durante un periodo de 5 horas.

La etapa 3 del esquema 3 comprende la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la base en un disolvente alcohólico para obtener un compuesto de fórmula (V).

La base utilizada en esta reacción se selecciona entre yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo, metóxido sódico o etóxido sódico y, preferentemente, se utiliza metóxido sódico. El disolvente alcohólico se selecciona entre metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y, preferentemente, es metanol. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre -5°C y 5°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 0°C a 3°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 2 horas y 4 horas, preferentemente, durante un período de 3 horas.

La etapa 4 del esquema 3 comprende la protección del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (V) con cloruro de tosilo en presencia de dimetilaminopiridina, diclorometano y trietilamina para obtener el compuesto de fórmula (VI). La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 20°C y 40°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 25°C a 35°C.

En la etapa 5 del esquema 3, el compuesto de fórmula (VI) obtenido anteriormente se hace reaccionar con azida sódica en presencia de dimetilformamida y agua para obtener el compuesto de fórmula (VII). La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 60°C y 80°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 65°C a 75°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 5 horas y 7 horas, preferentemente, durante un periodo de 6 horas.

En la etapa 6 de este esquema, el compuesto de fórmula (VII) obtenido anteriormente se reduce con H₂ en presencia de catalizador y disolvente orgánico para obtener el compuesto de fórmula (VIII). El catalizador utilizado en la reacción se puede seleccionar entre Pd/C, Pt/C, Ni Raney, Rh/C, óxido de platino, Pd(OH)₂/C o hidruro de litio y aluminio y, preferentemente, se utiliza paladio sobre carbono. El disolvente orgánico utilizado en esta reacción puede seleccionarse entre alcoholes o cetonas y, preferentemente, es metanol. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 20°C y 40°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 25°C a 35°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 2 horas y 4 horas, preferentemente, durante un período de 3 horas.

En la etapa 7 del esquema 3, el compuesto de fórmula (VIII) obtenido anteriormente se acila con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y dicloruro de metileno anhídrido para obtener la lacosamida de fórmula (I).

La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 20°C y 40°C y, preferentemente, es una temperatura en el intervalo de 25°C a 35°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 10 horas y 14 horas, preferentemente durante un período de 12 horas.

Se da a conocer un procedimiento para la purificación del compuesto lacosamida de fórmula (I) por recristalización en acetato de etilo. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 5°C y 15°C y, preferentemente, es una temperatura de 10°C. La duración de la reacción puede estar comprendida entre 15 minutos y 45 minutos, preferentemente durante un periodo de 30 minutos.

Se dan a conocer los siguientes ejemplos para permitir que un experto en la materia ponga en práctica la presente invención y simplemente ilustran el procedimiento de la presente invención. Sin embargo, no se pretende en modo alguno limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de fórmula (III)

Se carga el compuesto de fórmula (II) (100 gramos) en un matraz de fondo redondo con 100 ml de agua desmineralizada (agua DM) a temperatura ambiente (t.a.) y, posteriormente, se eleva la temperatura de reacción a 90°C, se deja que la mezcla de reacción se agite a la misma temperatura con agitación vigorosa durante 6 horas. A continuación, se añade ácido nítrico acuoso al 65% (250 ml) a la mezcla de reacción a 85°C a una velocidad

controlada durante 30 minutos en pequeñas partes alícuotas y la mezcla de reacción se calienta a 110°C. Se mantiene la misma temperatura durante 4 horas adicionales, momento en el que la cromatografía en capa fina (TLC), utilizando 80% de acetato de etilo (EtOAc)/hexano como fase móvil, confirmó el consumo total del material de partida y la formación del punto de movimiento más lento. La mezcla de reacción se enfría a 10°C y se añaden 58

gramos de bicarbonato sódico (NaHCO₃) a la mezcla de reacción mientras se mantiene la misma temperatura. El producto se extrae con acetato de etilo (EtOAc) (8 x 100 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. A continuación, se evapora el disolvente a temperatura ambiente (t.a.) y la temperatura se eleva a 60°C hacia el final de la evaporación para eliminar el ácido nítrico residual.

El producto crudo se solidifica al reposar a temperatura ambiente y se recristaliza en cloroformo para dar 60 gramos de cristales incoloros de fórmula (III).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): d = 12,89 (s ancho, 1H), 5,71 (s ancho, 1H), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H);

MS (ESI): m/z = 123,00 [M-H]⁺.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de fórmula IV

Se añade bencilamina (60 ml) seguida de N-metilmorfolina (63,48 ml) y dicitohexilcarbodiimida (DCC) (104,28 gramos) a la mezcla de reacción fría de hidroxibenzotriazol (HOBt) (68,28 gramos) en diclorometano (600 ml), en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añade lentamente el compuesto de fórmula (III) (60 gramos) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y la temperatura de la masa de reacción se eleva a t.a. y la masa de reacción se agita durante 5 horas a t.a., momento en el que la TLC (50% de EtOAc en n-hexano) mostró un consumo completo del material de partida y formación de un punto de movimiento más lento. El material insoluble se separa por filtración y las aguas madres resultantes se lavan con ácido clorhídrico 3 N (HCl) (120 ml). Después, el disolvente se evapora a t.a. y la temperatura se eleva hasta 40°C hacia el final de la evaporación. El producto crudo de fórmula (IV) (95 gramos) se considera para una etapa posterior sin purificación adicional.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): d = 8,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H), 6,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H) 4,33-4,26 (m, 3H), 3,85-3,75 (m, 2H);

MS (ESI): m/z = 212,05 [M-H]⁺.

Ejemplo 3. Preparación del compuesto de fórmula (V)

Se cargan 220 ml de metóxido sódico al 30% en metanol en la mezcla de reacción de la fórmula (IV) (90 gramos) en metanol (55 ml) a 0-3°C en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente momento en el que la TLC (EtOAc al 50% en n-hexano) mostró un consumo completo del material de partida y la formación de un punto de movimiento más lento. Se añaden 190 ml de HCl 5 N a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a t.a. El producto se extrae con EtOAc (2 x 200 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Posteriormente, el disolvente se evapora a t.a. y la temperatura se eleva hasta 60°C hacia el final de la evaporación para eliminar el disolvente residual. El compuesto de producto crudo de fórmula (V) (80 gramos) se considera para la etapa posterior sin purificación adicional.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): d = 8,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H), 5,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,26 (s, 3H);

MS (ESI): m/z = 210,13 [M-H]⁺.

Ejemplo 4: Preparación del compuesto de fórmula VI

Se añade trietilamina (64,09 ml) seguida de cloruro de tosilo (87,3 gramos) y dimetilaminopiridina (0,05 equivalentes, 2,3 gramos) a la mezcla de reacción fría de fórmula (V) (80 gramos) en 400 ml de diclorometano, en atmósfera de gas N₂. Se eleva lentamente la temperatura de reacción a 20°C y la reacción se agita durante 12 horas, momento en el que la TLC (50% de EtOAc en n-hexano) mostró un consumo completo del material de partida y la formación de un punto de movimiento más rápido. Se añaden 160 ml de agua a la mezcla de reacción mientras se agita durante 30 minutos adicionales. Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato magnésico. Posteriormente, el disolvente se evapora a t.a. y la temperatura se eleva hasta 40°C hacia el final de la evaporación para eliminar el disolvente residual. El producto crudo de fórmula (VI) se recristaliza con 240 ml de isopropanol a temperatura ambiente seguido de enfriamiento a 5°C y el sólido blanco obtenido se seca al aire durante 3 horas. Rendimiento aislado: 105 gramos.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): d = 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,75-7,24 (m, 5H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,72 (s ancho, 1H), 4,99 (dd, J = 3,0 Hz, 3,0 Hz, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 12 Hz, 3 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 9,0 Hz, 3 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,44 (s, 3H);

MS (ESI): m/z = 364,14 [M + H]⁺.

Ejemplo 5: Preparación del compuesto de fórmula VII

5 Se añade azida sódica (15 gramos) a una solución agitada de fórmula (VI) (55 gramos) en dimetilformamida y agua (192 ml: 82 ml) a 70°C en una atmósfera de N₂. La mezcla se deja agitar a 70°C durante 6 horas, y posteriormente se detiene la reacción con agua fría (275 ml) a t.a., el producto se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua fría (200 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran para dar el compuesto de producto crudo de fórmula (VII) (33 gramos) en forma de un líquido amarillo pálido. El producto crudo se lleva a la etapa posterior como tal sin ninguna purificación adicional.

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): d = 7,38-7,26 (m, 5H), 6,79 (s ancho, 1H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H) 4,25 (dd, J = 6,0 Hz, 3,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 12,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H);
MS (ESI): m/z = 235,14 [M + H]⁺.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto de Fórmula VIII

15 Se disuelve en metanol (150 ml) el producto crudo obtenido de fórmula (VII) (33 gramos) y a la mezcla de reacción en autoclave se le añade paladio sobre carbono al 5% (4,2 gramos) a t.a. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una presión de gas H₂ de 3 kg. La TLC (50% de EtOAc en n-hexano) mostró un consumo completo del material de partida y formación de un punto de movimiento más lento. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lava sucesivamente con metanol caliente (30 ml). El disolvente se evapora posteriormente a t.a. y la temperatura se eleva hasta 50°C hacia el final de la evaporación para eliminar el disolvente residual. El producto crudo de fórmula (VIII) (28 gramos) se considera para la etapa posterior sin purificación adicional.

25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): d = 8,39 (s, 1H), 7,33-7,20 (m, 5H), 4,30 (dd, J = 6,0 Hz, 3,0 Hz, 2H) 3,45-3,39 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,97 (s, 2H).
MS (ESI): m/z = 209,17 [M + H]⁺.

Ejemplo 7: Preparación del compuesto de fórmula I

30 Se añade lentamente anhídrido acético (12,7 ml) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (0,5 gramos) a una solución agitada de fórmula (VIII) (27,7 gramos) en dicloruro de metileno anhidro (138 ml). La solución resultante se agita a t.a. durante 12 horas. Se añade agua (166 ml) a la mezcla de reacción y se agita durante 15 minutos. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución saturada de carbonato sódico (83 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora para proporcionar 31 gramos de producto crudo de fórmula (I).

Ejemplo 8: Purificación de la lacosamida

40 Se toman los 31 gramos crudos obtenidos anteriormente en EtOAc (217 ml) y la mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se deja enfriar a 10°C mientras se mantiene la agitación durante 30 minutos adicionales. La masa cristalina obtenida se filtra y la torta sólida se lava con EtOAc enfriado (31 ml). El sólido obtenido se seca al vacío para proporcionar 25 gramos de lacosamida con elevada pureza quiral.

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): d = 8,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H) 4,52-4,45 (m, 1H), 4,28 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,87 (s, 3H);
MS (ESI): m/z = 251,15 [M + H]⁺.

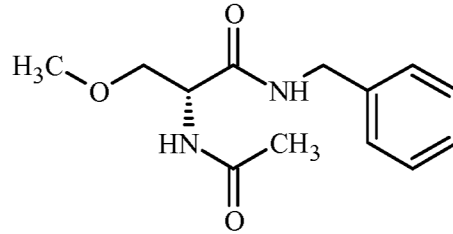
VENTAJAS DE LA INVENCION

- 50 1. El procedimiento utiliza un material de partida disponible en el mercado y menos costoso, es decir, cloruro de (R)-glicidilo.
2. La presente invención evita la etapa engorrosa de O-metilación utilizada en la técnica anterior (en procedimientos anteriores, esta etapa implica óxido de plata caro, un periodo de reacción más largo (3-4 días) y una racemización parcial).

55

REIVINDICACIONES

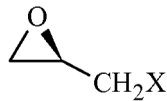
1. Procedimiento para la preparación de lacosamida de fórmula (I).



(I)

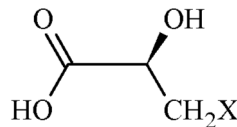
5 que comprende:

i) la apertura de anillo regioselectiva de un compuesto de fórmula (II)



(II)

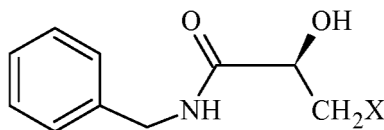
10 en presencia de agua, seguida de oxidación con un agente oxidante para obtener el compuesto de fórmula (III)



(III)

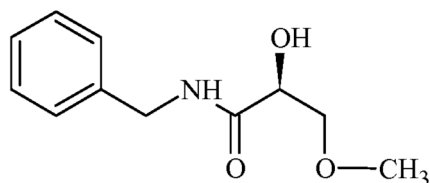
en la que X es halógeno;

15 ii) reacción del compuesto de fórmula (III), con bencilamina en presencia de una base y un agente de acoplamiento para obtener un compuesto de fórmula (IV);



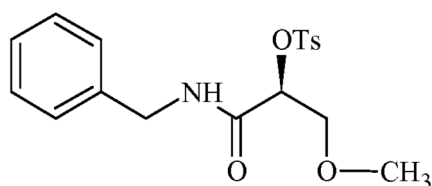
(IV)

20 iii). reacción del compuesto de fórmula (IV) con una base en un disolvente alcohólico para obtener un compuesto de fórmula (V);



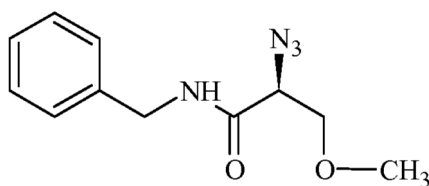
(V)

iv). protección del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (V) con cloruro de tosilo, en presencia de dimetilamino piridina, diclorometano y trietilamina para obtener el compuesto de fórmula (VI);



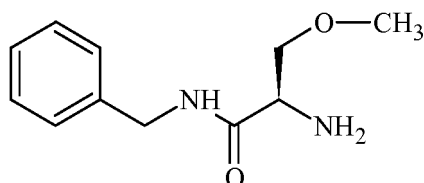
(VI)

5 v). hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con azida sódica en presencia de dimetilformamida y agua para obtener el compuesto de fórmula (VII);



(VII)

10 vi). reducir el compuesto de fórmula (VII) con H₂ en presencia de disolvente orgánico y catalizador para obtener el compuesto de fórmula (VIII);



(VIII)

15 vii). acilación del compuesto de fórmula (VIII) con anhídrido acético en presencia de dimetilaminopiridina y dicloruro de metileno anhidro para obtener la lacosamida de fórmula (I);

opcionalmente, recristalizar la lacosamida en acetato de etilo para dar lacosamida pura de fórmula (I).

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante en la etapa (i) es ácido nítrico.

20 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (i) tiene lugar a una temperatura entre 80°C y 120°C.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento en la etapa (ii) es hidroxibenzotriazol y dicitlohexilcarbodiimida.

25 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base en la etapa (ii) es N-metilmorfolina.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base en la etapa (iii) es metóxido sódico.

30 7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico en la etapa (iii) es metanol.

8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (iii) tiene lugar a una temperatura entre 0°C y 40°C.

35 9. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (iv) y la etapa (vi) tiene lugar a una temperatura entre 20°C y 40°C.

10. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (v) tiene lugar a una temperatura entre 60°C y 80°C.

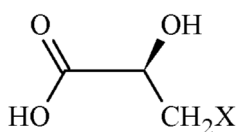
11. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el catalizador en la etapa (vi) es paladio sobre carbono.

12. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente en la etapa (vi) es metanol.

5 13. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (vii) tiene lugar a una temperatura entre 25°C y 35°C.

10 14. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la recristalización de la lacosamida (I) se realiza a una temperatura entre 5°C y 15°C.

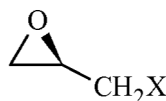
15. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III)



(III)

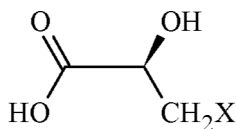
15 en la que X es halógeno,

comprende una apertura de anillo regioselectiva de un compuesto de fórmula (II)



(II)

20 con agua, seguida de oxidación con un agente oxidante para obtener el compuesto de fórmula (III).

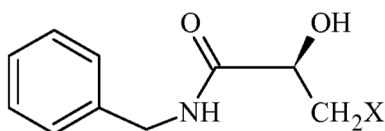


(III)

25 16. Procedimiento, según la reivindicación 15, en el que el agente oxidante es ácido nítrico.

17. Procedimiento, según la reivindicación 15, en el que la reacción tiene lugar a una temperatura entre 80°C y 120°C.

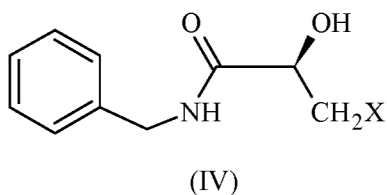
30 18. Compuesto de fórmula (IV)



(IV)

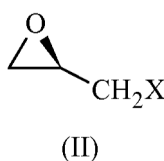
en la que X es halógeno.

19. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)

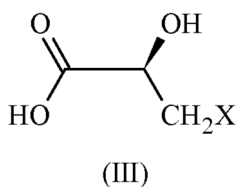


5 en la que X es halógeno
que comprende:

i) apertura de anillo regioselectiva del compuesto de fórmula (II)

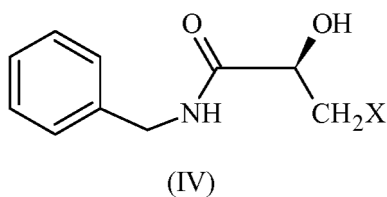


10 en presencia de agua, seguido de oxidación con un agente oxidante para obtener el compuesto de fórmula (III)



15 en la que X es halógeno;

ii). reacción del compuesto de fórmula (III) con bencilamina, en presencia de base y un agente de acoplamiento, para obtener la fórmula (IV).



20 20. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que el agente oxidante en la etapa (i) es ácido nítrico.

21. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que la reacción en la etapa (i) tiene lugar a una temperatura entre 80°C y 120°C.

25 22. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que el agente de acoplamiento en la etapa (ii) es hidroxibenzotriazol y dicitclohexilcarbodiimida.

23. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base en la etapa (ii) es N-metilmorfolina.