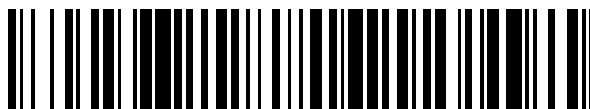


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 176**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015** **E 15003058 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 3144295**

54 Título: **Procedo para la preparación de lacosamida**

30 Prioridad:

18.09.2015 IN 5001CH2015

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

09.04.2019

73 Titular/es:

**DIVI'S LABORATORIES LIMITED (100.0%)
1-72/23(P)/DIVIS/303; Divi Towers, Cyber Hills,
Gachibowli, Hyderabad 500 032
Telangana , IN**

72 Inventor/es:

**SATCHANDRA KIRAN DIVI;
MYSORE ASWATHA NARAYANA RAO y
SHAIK NOWSHUDDIN**

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 708 176 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

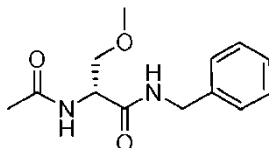
Procedo para la preparación de lacosamida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida, conocida como Lacosamida.

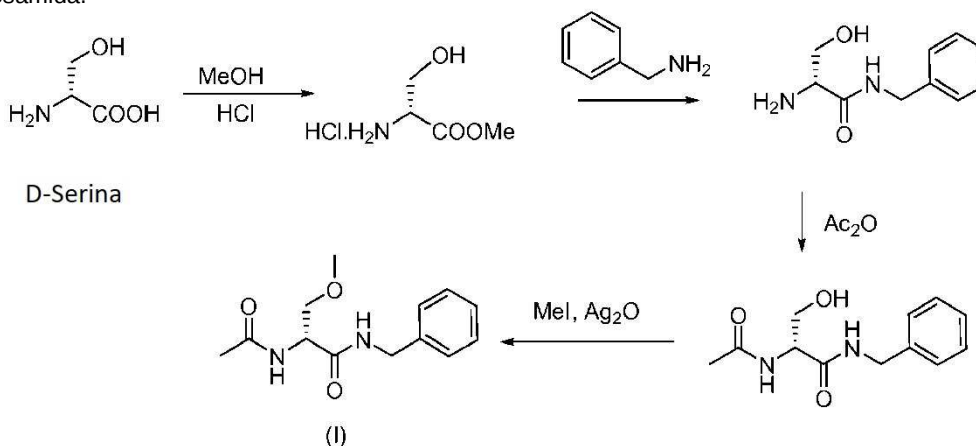
Antecedentes de la invención

- 10 La lacosamida es una molécula quiral útil en el tratamiento de las convulsiones y el dolor. Fue aprobada por la FDA de los Estados Unidos en 2008 y es comercializada por UCB con el nombre comercial VIMPAT®. Químicamente es la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (fórmula I) que tiene la siguiente estructura:



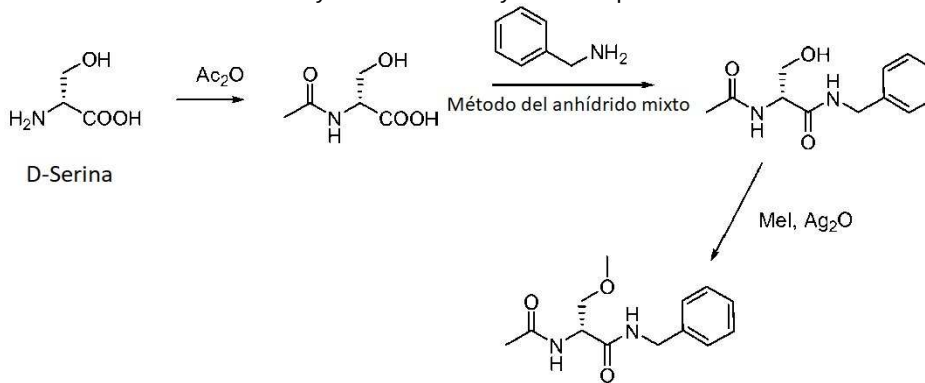
(I)

- 15 La patente US 5.773.475 describe tres esquemas para la preparación de Lacosamida. El Esquema-1 implica la conversión de D-serina en su clorhidrato del éster metílico seguido de amidación con bencilamina. La acetilación de la bencilamida seguida de la eterificación de Williamson da lugar a la Lacosamida.



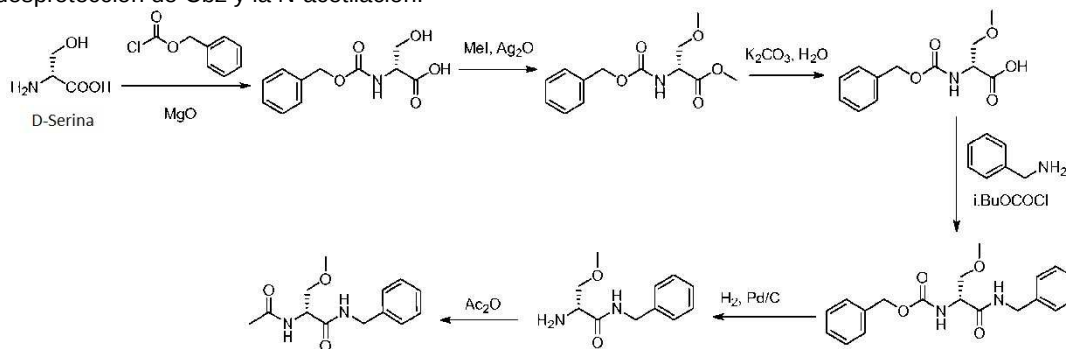
Esquema 1

- 20 En este esquema, el intermedio bencilamida es obtenido con poca pureza quiral debido a la racemización. Además, la etapa de metilación implica el uso de yoduro de metilo, el cual es un reactivo peligroso de bajo punto de ebullición, y óxido de plata, que es caro. El esquema 2 implica la acetilación de D-serina seguida de un acoplamiento con bencilamina utilizando el método del anhídrido mixto y finalmente la O-metilación utilizando yoduro de metilo y óxido de plata.



Esquema 2

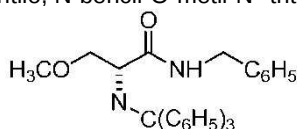
El tercer método (Esquema 3) implica la protección del grupo amino de la D-serina con benciloxycarbonilo (Cbz), seguido de metilación. A esto le sigue la hidrólisis, la amidación del bencilo, la desprotección de Cbz y la N-acetilación.



Esquema 3

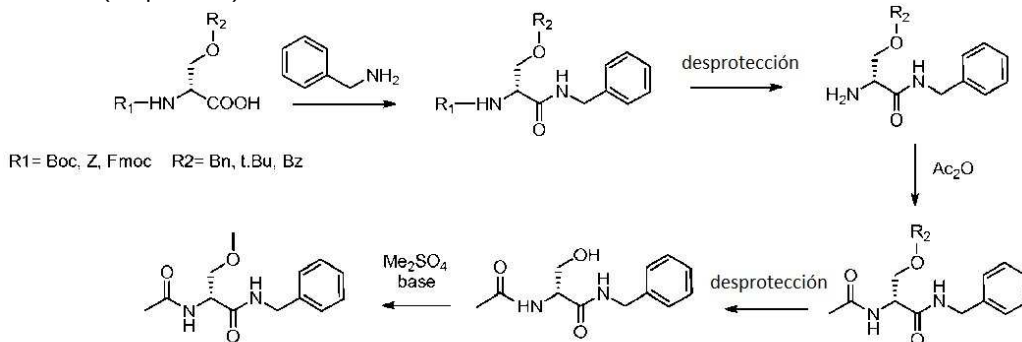
- 5 El Esquema 3 es complicado ya que consiste en un gran número de etapas. Implica la protección y desprotección del grupo amino. Además, la etapa de metilación da como resultado dos metilaciones, la metilación del grupo alcohólico y la esterificación del grupo carboxílico, que requieren la hidrólisis del éster antes del acoplamiento con bencilamina.

- 10 Posteriormente, en la patente de UCB US-7.884.134, se describió un proceso que implica la N-Boc-D-serina y la metilación usando un catalizador de transferencia de fase. Otra modificación descrita es el uso de butillito/dimetilsulfato como agente de metilación. Los laboratorios Ranbaxy describieron un proceso (US 8.093.426) en el que se usó un resto tritilo como grupo protector voluminoso para minimizar el ataque nucleófilo en el carbono quiral para suprimir la racemización. Una patente divisional, US-8.378.142, reivindicó el intermedio tritilo, N-bencil-O-metil-N²-tritil-D-serinamida.



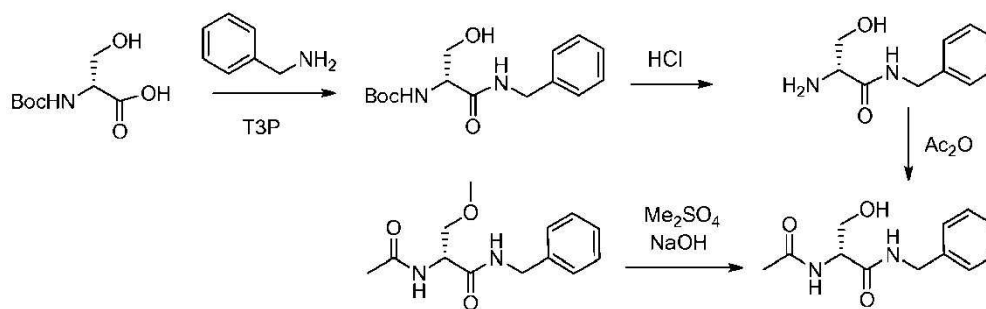
N-bencil-O-metil-N²-tritil-D-serinamida

- 15 La patente US-8.853.439 describe un proceso el cual implica la protección de grupos amino y alcohólicos de D-serina (Esquema-4).



Esquema 4

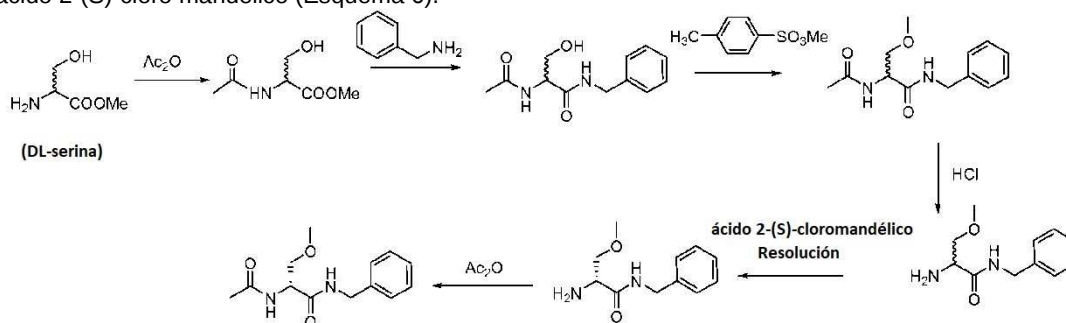
- 20 La patente US-8.598.386 describe un proceso el cual implica la condensación de Boc-D-serina con bencilamina utilizando 2,4,6-tripropil-2,4,6-trioxo-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (T3P®) como un agente de acoplamiento (Esquema 5).



Esquema 5

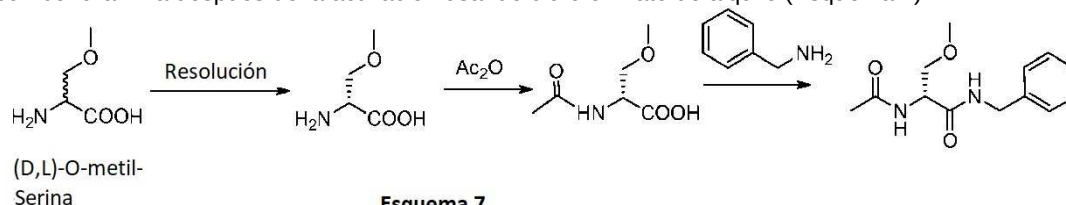
Mientras que todos los métodos anteriores comenzaban a partir de la D-serina como material de partida, la patente US-8.796.488 describe un proceso de (DL)-serina que implica la resolución final utilizando ácido 2-(S)-cloro mandélico (Esquema 6).

5



Esquema 6

Una nueva solicitud de UCB, US 2014/0018577 describe un proceso a través de la resolución de O-metil-DL-serina usando un ácido quiral o mediante una enzima, seguido de acetilación y condensación con bencilamina después de la activación usando cloroformiato de alquilo (Esquema 7).



(D,L)-O-metil-Serina

Esquema 7

10

El compuesto de partida, O-metil-DL-serina es un producto químico especial y no se puede preparar fácilmente a partir de la DL-serina. Además de usar agentes o enzimas de resolución costosos para la resolución, la etapa final de la condensación con bencilamina usando cloroformiato de isobutilo requiere una temperatura muy baja (-20 a -10 °C). Los métodos basados en la (DL)-serina implican varias etapas y son caros incluso si se recupera el isómero no deseado.

15

La patente WO 2011/099033 A1 describe un proceso para preparar Lacosamida activando primero el ácido (R)-2-acetamido-3-hidroxipropiónico con un cloroformiato de alquilo seguido de reacción con bencilamina.

La patente WO 2011/144983 A2 divulga diversos procesos para preparar lacosamida que implican la protección con N de la D-serina (a diferencia del proceso de la presente invención).

20

De modo similar, la patente WO 2011/095995 A1 divulga un proceso para preparar Lacosamida el cual implica el uso de D-serina protegida con N-Boc.

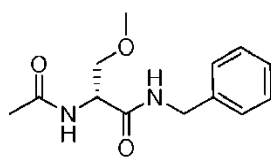
La patente EP 2 399 901 A1 se refiere a un proceso para preparar Lacosamida racémica.

25

Debido a los inconvenientes de los procesos mencionados anteriormente, existe la necesidad de desarrollar un proceso mejorado.

Sumario de la invención

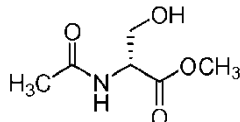
La presente invención proporciona un nuevo proceso para la preparación de lacosamida de fórmula I



(I)

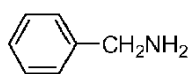
que comprende las etapas de

(a) reacción del éster metílico de N-acetil-D-serina de fórmula II



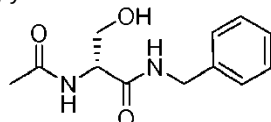
(II)

5 con bencilamina de fórmula (III)



(III)

en presencia de una base no nucleofílica para producir (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida de fórmula IV; y



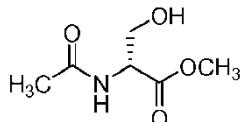
(IV)

10 (b) metilación de (IV) para obtener Lacosamida de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un nuevo proceso para la preparación de lacosamida de fórmula I que comprende las etapas de

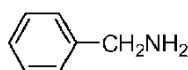
(a) reacción del éster metílico de N-acetil-D-serina de fórmula II



(II)

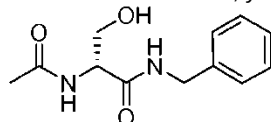
15

con bencilamina de fórmula (III)



(III)

a una temperatura inferior a 40 °C en presencia de una base no nucleofílica para producir (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida de fórmula IV; y



(IV)

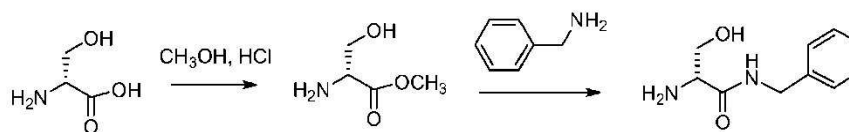
20

(b) metilación de (IV) para obtener lacosamida de fórmula I.

El material de partida requerido, el éster metílico de N-acetil-D-serina de fórmula II, puede ser preparado por los métodos descritos en la bibliografía (J Medicinal Chemistry, 2010, 53, 1288-1305, *Supporting information*, S-101).

25

Choi et al, (Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 1907-1916) había descrito una racemización significativa durante la preparación de D-serina bencilamida (Esquema 8).



Esquema 8

La reacción de D-serina con metanol que contenía HCl, bajo reflujo durante 18 horas, seguido de calentamiento con cuatro equivalentes de bencilamina durante otras 18 horas, dio como resultado la bencilamida con un rendimiento del 27 %, y que se determinó que era una mezcla 2:1 de enantiómeros.

Para superar el problema de la racemización, Choi. *et al.* modificaron su proceso acetilando primero la D-serina con anhídrido acético seguido de condensando con bencilamina usando cloroformiato de isobutilo y N-metilmorfolina (NMM), a -78 °C para obtener (IV) con un rendimiento del 38 %, después de una cromatografía de columna instantánea sobre gel de SiO₂. Aquí, aunque no se observó racemización, el proceso no es adecuado a escala industrial, ya que requiere una temperatura muy baja (-78 °C) y el aislamiento del producto por cromatografía en columna, además del bajo rendimiento (36 %).

Dado que la nucleofilicidad del grupo amino libre puede provocar la racemización, el enmascaramiento del grupo amino puede ayudar a reducir la racemización. Por lo tanto, previmos que el éster metílico de N-acetil-D-serina (II) podría ser un mejor sustrato. Así, cuando (II) es tratado con dos equivalentes de bencilamina (III) a temperatura ambiente, (IV) es obtenido con un rendimiento del 83 % y una pureza quiral del 96 %. Cabe señalar que la temperatura juega un papel importante. A temperaturas más altas, tanto el rendimiento como la pureza quiral decrecen. Por ejemplo, a 60 °C durante 12 horas, (IV) es obtenido con un rendimiento del 75 % con sólo un 78 % de pureza quiral.

La patente US-8.796.488 describe un proceso para la Lacosamida (Esquema 6) usando una reacción similar, donde el éster metílico de N-acetil-D,L-serina es calentado a 65 °C con 5 equivalentes de bencilamina para obtener N-acetil-D,L-serina bencilamida con un rendimiento del 84 %. A tal temperatura, debería tener lugar una importante racemización. La pureza quiral del producto no tuvo consecuencia porque los autores utilizaron material de partida racémico. Los autores lograron la pureza quiral requerida mediante la resolución utilizando ácido 2-(S)-cloro mandélico, un agente de resolución costoso. Además, el proceso es complicado por el hecho de que el grupo acetilo es eliminado para liberar el grupo amino para facilitar la resolución con un ácido quiral. El grupo acetilo requerido es introducido nuevamente en la etapa final.

La presente invención ha superado estas etapas. Durante los experimentos de optimización de la presente invención, fueron variados los equivalentes en moles de bencilamina. Con 1,5 equivalentes de bencilamina, que es la cantidad mínima requerida para llevar a cabo la reacción sin ningún otro disolvente, los rendimientos fueron bajos (22 %) y la reacción fue incompleta. Dos equivalentes son óptimos y con 3 ó 5 equivalentes no se observaron mejoras en los rendimientos ni en la pureza.

La cinética de una reacción análoga del éster de formiato de metilo con amoníaco para dar una amida ha sido investigado mediante estudios computacionales (Ilieva.S. et al, J. Organic Chemistry, 2003, 68, 1496-1502). El estudio mostró que un mecanismo que implica una segunda molécula de amoníaco que cataliza la reacción está energéticamente favorecido respecto a un mecanismo no catalizado basado en el hecho de que la energía de activación para una reacción catalizada por una segunda molécula de amoníaco es más baja que el de la reacción catalizada. También observamos en el presente estudio que se requieren dos equivalentes de bencilamina para completar la reacción. Razonamos que mientras si bien se requiere una molécula como reactante, se requiere una segunda molécula para catalizar la reacción. Dado que la bencilamina es una base débil, razonamos además que una base no nucleofílica más fuerte debería poder catalizar la reacción de una mejor manera.

Fue gratificante observar que la adición de una cantidad catalítica de trietilamina como una base no nucleofílica, de hecho, mejoró la reacción en un grado significativo. La adición de 0,2 equivalentes de trietilamina a la reacción dio como resultado la obtención del producto con un rendimiento del 93 %, en comparación con sólo el 82 % sin trietilamina. La pureza quiral también mejoró de 96,2 % a > 98,5 %. Aquí también, la temperatura juega un papel importante. La temperatura ambiente, aproximadamente 25 °C, es óptima. A los 60 °C, el rendimiento disminuye hasta el 69 % y la pureza quiral es de sólo 81 %. A los 40 °C, el rendimiento es del 82 % con una pureza quiral del 92 %.

También pueden ser usadas otras bases no nucleofílicas tales como la diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina (NMM), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Todas las bases no nucleofílicas estudiadas dieron un producto con una pureza quiral >98 %. Sin embargo, los rendimientos fueron menores.

Por lo tanto, el proceso de la presente invención para (IV) es simple, económico e industrialmente útil. En la siguiente etapa, la metilación del compuesto (IV) produce la Lacosamida (I). Aunque se pueden usar varios agentes de metilación tales como el yoduro de metilo, diazometano, arilsulfonato de metilo, sulfonato de metilalquilo o fosfonato de trimetilo, se prefiere el sulfato de dimetilo porque es económico, fácil de obtener y altamente reactivo. La metilación del compuesto (IV) se lleva a cabo en un disolvente

adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida y en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio disuelto en una cantidad mínima de agua. La reacción se realiza mejor a temperatura ambiente y se completará en 1 a 2 horas. Después del tratamiento habitual y la recristalización en acetona y diisopropil éter, se obtiene Lacosamida con buen rendimiento y pureza.

5 Ejemplos:

La pureza química fue determinada usando HPLC bajo las siguientes condiciones:

Columna: BDS Hypersil C18, 250 x 4,6 mm, 5 µm
Fase móvil: Agua:Acetonitrilo (80:20); caudal: 1,0 ml/min
Temperatura de la columna: 30 °C

10 Detección: 210 nm

La pureza enantiomérica se determinó mediante HPLC en las siguientes condiciones:

Columna: Chiralcel AD-H, 150 x 4,6 mm, 5 µm
Fase móvil: n-hexano: etanol: TFA (60:40:0,1), caudal: 0,5 ml/min
Temperatura de la columna: 27 °C

15 Detección: 210 nm

Los siguientes ejemplos de síntesis 1 y 2 describen un proceso para preparar el compuesto de partida éster metílico del ácido N-acetil-D-serina, proceso que no es parte de la invención reivindicada.

Ejemplo de síntesis 1: Preparación de clorhidrato del éster metílico de D-serina:

20 Se suspendió D-serina (100 g, 0,9515 moles) en 600 ml de metanol a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (224,0 g, 2,8545 moles) de -5 °C a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 horas. La evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida, seguida de la cristalización del residuo resultante en metanol y metil terc-butil éter, dio como resultado un sólido incoloro de clorhidrato del éster metílico de D-serina (134,7 g, Rendimiento: 91 %, HPLC: 99,6 %)

25 P.F.: 165-167 °C (Lit.: 163-165 °C, Tetrahedron Letters, 2012,53,1668-1670,) $[\alpha]_D^{20} = -3,7$ (C=4 en EtOH) ; IR(KBr): 3361, 2921, 2660, 2732, 2550, 2488, 2134, 2079, 1922, 1747, 1592, 1505, 1471, 1444, 1431, 1382, 1343, 1297, 1258, 1187, 1158, 1128, 1094, 1038, 969, 900, 793, 844, 580, 469 cm^{-1} ; RMN de ^1H : (300 MHz, DMSO), δ 3,745(s, 3H), 3,82(s, 2H), 4,11(s, 1H), 5,63(s, 1H), 8,58 (s, 2H); RMN de ^{13}C : (300 MHz, DMSO), δ 52,66, 54,37, 59,38, 161,39.

30 Ejemplo de síntesis-2: Preparación del éster metílico de N-acetil-D-serina:

Se suspendió clorhidrato de éster metílico de D-serina (100 g, 0,6430 moles) en 500 ml de diclorometano. A esto se le añadió trietilamina (136,6 g, 1,35 mol) a 0-5 °C, seguido de cloruro de acetilo (53,06 g, 0,6751 mol) gota a gota a -10 °C. La mezcla de reacción fue agitada a -10 °C durante 3 horas, se filtró para eliminar las sales y el filtrado se evaporó. El residuo resultante fue suspendido en 400 ml de acetato de etilo y se agitó durante una hora. Las sales fueron filtradas y la capa de acetato de etilo fue concentrada a presión reducida para obtener el éster metílico de la N-acetil D-serina en forma de un aceite (93,22 g, Rendimiento: 90 %, HPLC: 98,7 %).

35 $[\alpha]_D^{20} = +12,7$ (C=1,9 en MeOH); IR(KBr):3389, 2957, 1739, 1651, 1547, 1439, 1377, 1292, 1219, 1148, 1078, 982, 772, 672 cm^{-1} ; RMN de ^1H : (300 MHz, DMSO), δ 1,86(s, 3H), 3,55-3,70(m, 5H), 4,29-4,35(m, 1H), 5,04-5,07(t, 1H), 8,20-8,23 (d, 1H); RMN de ^{13}C (300 MHz, DMSO) δ 22,19, 51,6, 54,6, 61,2, 169,4, 171,1.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

45 Se disolvió éster metílico de N-acetil-D-serina (25 g, 0,155 mol) en bencilamina (33,2 g, 0,3101 mol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Al precipitado incoloro espeso formado se añadieron 300 ml de metil terc-butil éter y se agitó durante 6 h. El producto se filtró y secado al vacío para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (30,0 g, Rendimiento: 82 %, HPLC: 98,9, HPLC quiral: 96,2 %).

50 P.F.: 135-137 °C, $[\alpha]_D^{20} = +16,4$ (C=1 en MeOH), IR(KBr) : 3323, 3269, 3192, 3087, 2960, 2931, 2845, 2889, 2502, 2091, 1952, 1638, 1559, 1498, 1455, 1431, 1379, 1297, 1249, 1217, 1154, 1070, 1054, 1042, 1025, 969, 928, 907, 888, 755, 731, 698, 660, 635, 604, 534, 467, cm^{-1} ; RMN de ^1H : (300 MHz, DMSO), δ 1,87(s, 3H), 3,57-3,62(d, 2H), 4,27-4,32(d, 3H), 7,19-7,32(m, 5H), 7,94-7,96(d, 1H), 8,36-8,40 (t, 1H); RMN de ^{13}C : (300 MHz, DMSO), δ 22,6, 41,98, 55,37, 61,72,126,56, 126,94, 128,12, 128,49, 128,58, 139,35, 169,44, 170,27.

Ejemplo comparativo-2: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

Se disolvió éster metílico de N-acetil-D-serina (1,0 g, 0,0062 moles) en bencilamina (6,64 g, 0,062 moles) a 0-5 °C. La mezcla de reacción fue calentada y agitada 65 °C durante 12 horas. El exceso de bencilamina fue eliminada por destilación al vacío a 90 °C para obtener un sólido blanco espeso. A esto se le añadieron 10 ml de metil *terc*-butil éter y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto fue filtrado y secado al vacío para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (1,09 g, Rendimiento 75 %, HPLC: 92 %, HPLC quiral: 78 %).

Ejemplo 1: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

Se disolvió éster metílico de N-acetil-D-serina (25g, 0,155 mol) en bencilamina (33,2 g, 0,3101 mol) a 0-5 °C. A esto se añadió trietilamina (3,13 g, 0,031 mol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Al espeso precipitado incoloro formado se añadieron 300 ml de metil *terc*-butil éter y se agitó durante 6 h. El producto se filtró y se secó a vacío para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (34,03g, Rendimiento: 93 %, HPLC: 98,9, HPLC quiral: 98,8 %)

Ejemplo-2: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

El experimento se llevó a cabo como ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que la trietilamina fue reemplazada con diisopropilamina (4,0 g, 0,031 mol) para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (22,6 g, Rendimiento 62 %, HPLC: 98,4, HPLC quiral: 98,2 %).

Ejemplo-3: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

El experimento se llevó a cabo como ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que la trietilamina fue reemplazada con N-metilmorfolina (3,13 g, 0,031 mol) para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida. (27,8 g, Rendimiento: 76 %, HPLC: 98,6, HPLC quiral: 98,4 %).

Ejemplo-4: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

El experimento se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que la trietilamina fue reemplazada con DABCO (3,47 g, 0,031 mol) para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida. (21,5 g, rendimiento: 59 %, HPLC: 98,1 %, HPLC quiral: 98,1 %).

Ejemplo-5: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

El experimento se llevó a cabo como ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que la trietilamina fue reemplazada con DBU (4,7 g, 0,031 mol) para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida. (25,9 g, Rendimiento: 71 %, HPLC: 98,3, HPLC quiral: 98,2 %)

Ejemplo comparativo-3: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

Se disolvió éster metílico de N-acetil-D-serina (1,0 g, 0,0062 moles) en bencilamina (1,32 g, 0,0124 moles) a 0-5 °C. A esto se le añadió trietilamina (0,125 g, 0,00124 moles) a 0-5 °C. La mezcla de reacción fue calentada y agitada a 60 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de metil *terc*-butil éter y se agitó durante 3 horas. El producto se filtrado y secado al vacío para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida. (1,0 g, Rendimiento: 68,4 %, HPLC: 94,8 %, HPLC quiral: 81,2 %).

Ejemplo-6: Preparación de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida:

El experimento se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo comparativo 3, pero se realizó a 40 °C en lugar de a 60 °C para obtener (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida. (1,2 g, Rendimiento: 82 %, HPLC: 97,7 %, HPLC quiral: 92,09 %)

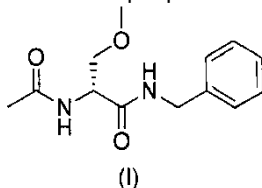
Ejemplo-7: Preparación de Lacosamida:

Se suspendió (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (25 g, 0,1059 moles) en 125 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esto se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio (6,3g en 15 ml, 0,158 moles), seguido de sulfato de dimetilo (26,7g, 0,211 moles) gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada durante una hora y concentrada a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en 200 ml de diclorometano y la solución se lavó con agua (100 ml x 3). La capa orgánica fue tratada con 1 g de carbón vegetal y agitada durante una hora. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido obtenido fue disuelto en acetona y se precipitó añadiendo diisopropil éter para obtener Lacosamida (18,5 g, rendimiento: 70 %; HPLC quiral: 99,8 % y HPLC química: 99,7 %).

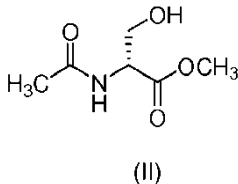
P.F.: 144-146 °C, $[\alpha]_D^{20} = +15,8$ (C=1 MeOH); IR (KBr): 3287, 3003, 2848, 1638, 1454, 1395, 1220, 1138, 945, 694, 605, 495. cm^{-1} ; RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3), δ 2,02(s, 3H), 3,37(s, 3H), 3,43-3,46(dd, 1H), 3,77-3,82(dd, 1H), 4,45-4,48(d, 2H), 4,53-4,59(m, 1H), 6,48-6,50(d, 1H), 6,83(s, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H); RMN de ^{13}C : (300 MHz, CDCl_3), δ 23,10, 43,50, 52,50, 59,04, 71,88, 127,43, 128,65, 137,91, 170,03, 170,40.

REIVINDICACIONES

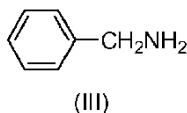
1. Un proceso para la preparación de lacosamida que presenta la fórmula (I):



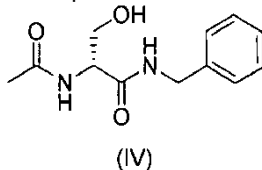
5 que comprende las etapas de
(a) reacción del éster metílico de N-acetil-D-serina de fórmula (II)



con bencilamina de fórmula (III)



10 a una temperatura inferior a 40 °C en presencia de una base no nucleofílica para producir un derivado de bencil amida de la fórmula (IV) de una pureza enantiomérica superior al 95 %; y



(b) someter la bencil amida de fórmula (IV) obtenida en la etapa (a) a una reacción de metilación usando dimetilsulfato en presencia de una base.

15 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base no nucleofílica es seleccionada del grupo: trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina (NMM), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

20 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base no nucleofílica es la trietilamina.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, etapa-a, en el que la reacción entre (II) y bencilamina (III) se lleva a cabo a 25 °C.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | |
|-----------------------|------------------------------|
| • US 5773475 A [0003] | • US 8796488 B [0010] [0024] |
| • US 7884134 B [0007] | • US 20140018577 A [0011] |
| • US 8093426 B [0007] | • WO 2011099033 A1 [0013] |
| • US 8378142 B [0007] | • WO 2011144983 A2 [0014] |
| • US 8853439 B [0008] | • WO 2011095995 A1 [0015] |
| • US 8598386 B [0009] | • EP 2399901 A1 [0016] |

Bibliografía no especificada en la descripción de la patente

- | | |
|---|---|
| • <i>J. Medicinal Chemistry</i> , 2010, vol. 53, 1288-1305 [0020] | • ILIEVA, S. et al. <i>J. Organic Chemistry</i> , 2003, vol. 68, 1496-1502 [0026] |
| • CHOI et al. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 1996, vol. 39, 1907-1916 [0021] | • <i>Tetrahedron Letters</i> , 2012, vol. 53, 1668-1670 [0034] |