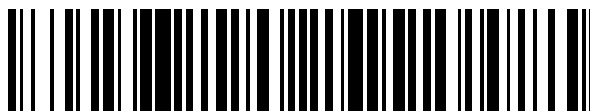


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 000**

51 Int. Cl.:

**C07C 229/10** (2006.01)

**C07C 231/10** (2006.01)

**C07C 231/18** (2006.01)

**C07C 237/06** (2006.01)

**C07C 237/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2013 PCT/GB2013/052874**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14068333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2013 E 13801688 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2914574**

54 Título: **Nuevo procedimiento**

30 Prioridad:

**01.11.2012 GB 201219627**

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

**24.04.2020**

73 Titular/es:

**CAMBREX KARLSKOGA AB (50.0%)**

**691 85 Karlskoga, SE y**

**CAMBREX PROFARMACO MILANO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RADAELLI, STEFANO;**

**ZURLO, GIUSEPPE;**

**EKLUND, LARS;**

**EEK, MARGUS;**

**MAASALU, ANTS y**

**SCHMIDT, MALLE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 756 000 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).

## DESCRIPCION

Nuevo procedimiento

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de preparación de Lacosamida en forma polimórfica pura que implica el aislamiento de una nueva sal.

5 La Lacosamida es un fármaco anti-convulsivo, útil para el tratamiento concomitante de crisis de inicio parcial y dolor neuropático diabético.

Los procedimientos de preparación de Lacosamida han sido divulgados en la Solicitud de Patente Internacional WO 2012/041986, así como en documentos anteriores que incluyen la Solicitud de Patente Internacional WO 2010/052011, los documentos de Patentes de EE.UU. 5.378.729, EE.UU. 5.773.475, EE.UU. 6.048.899 y EE.UU. 2008/0027137, los documentos de Patente Europea EP 1 642 889 y EP 2 067 765 y el documento de Patente China CN 101591300.

15 Los procedimientos de preparación de Lacosamida han sido divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 2012/069855 y WO 2011/158194 a través de acilación enzimática selectiva. Sin embargo, el rendimiento y la selectividad de los procedimientos descritos en estas solicitudes son relativamente bajos, reduciendo, de esta forma, la viabilidad económica de uso de estos procedimientos en la fabricación de productos farmacéuticos.

Los procedimientos anteriores usualmente empleaban D-serina como un material de partida, la cual es costosa y, por ello, tiene un inconveniente. Más recientemente, la Solicitud de de Patente Internacional WO 2010/052011 divulga una resolución de Lacosamida (es decir, la amida), cuya etapa de resolución se realiza mediante el uso de ciertas técnicas cromatográficas quirales. A continuación, el enantiómero de la amida no deseado, es racemizado en una etapa separada, y se repite la resolución para separar la Lacosamida a partir a partir del enantiómero de la amida no deseada.

La resolución de la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida mediante la formación de la sal diastereomérica con ácido mandélico, ácido málico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, N-acetil-L-alanina y N-aceril-D-leucina se mencionan en la WO 2010/052011.

25 La resolución de la 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida mediante la formación de la sal diastereomérica con ácido mandélico, ácido 2-cloro-madélico, ácido 3-cloro-madélico, ácido 4-cloro-madélico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, ácido tartárico, y ácido alcanforsulfónico se divulgan en la WO 2011/092559.

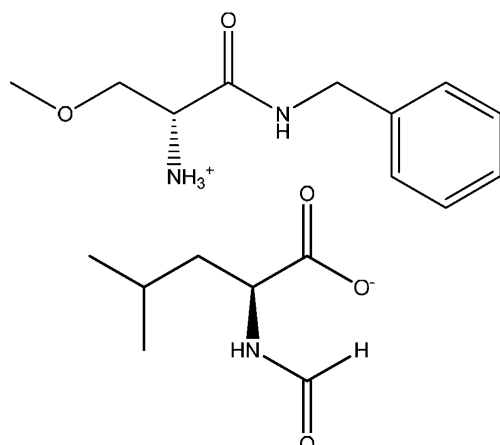
Además, muchos documentos describen secuencias de reacciones para obtener N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida racémica y N-bencil-2-bencilamino-3-metoxipropanamida, tal como la WO 2010/052011 y la WO 2012/069855. Sin embargo, algunas de las etapas implicadas en estas secuencias de reacciones requieren reactivos relativamente tóxicos, tal como azida sódica, dando como resultado bajos rendimientos o generando una gran cantidad de material de desecho.

35 Existe una necesidad de reacciones alternativas y/o mejoradas para la formación de enantiómeros de amina individuales (por ejemplo, Lacosamida), que sean más selectivos y/o ventajosos en términos de ser obtenibles con rendimientos superiores, que utilicen pocas (o menos molestas) etapas de síntesis, y que impliquen materiales de partida más baratos y/o menos tóxicos. Esto es importante para la química de procedimientos, en particular cuando se hace a gran escala.

La WO 2011/061610 se presentó el 19 de Noviembre de 2010 y divulga procedimientos de preparación de formas polimórficas cristalinas A y B de Lacosamida, dependiendo de la dilución del producto en un disolvente o mezcla de disolventes, incluyendo procedimientos de interconversión entre dichas formas polimórficas.

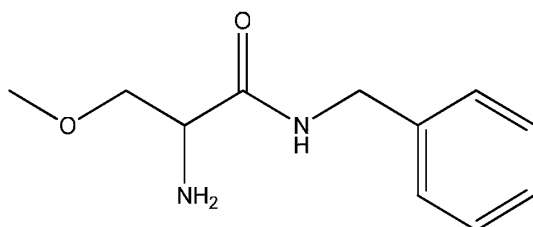
40 El listado o exposición de un documento obviamente publicado previamente en la presente memoria descriptiva no debe considerarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o del conocimiento general común.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para el aislamiento de una sal de fórmula I:



I

procedimiento que comprende la precipitación de la sal de la fórmula I a partir de una mezcla de N-formil-L-leucina, un compuesto de fórmula II,



II

5 y un disolvente para el compuesto de fórmula II;

procedimiento al que se hace referencia más adelante en la presente invención como “el procedimiento de la invención”.

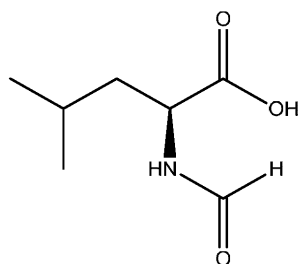
10 Cuando se usa en la presente invención, el término “aislamiento” significa la preparación en forma sólida, esté o no separado de parte o de la totalidad del líquido(s) (por ejemplo, el disolvente) presente en la mezcla de reacción. No obstante, en realizaciones particulares de la invención, la sal de la fórmula I está aislada como un sólido seco (es decir, separada, por ejemplo, mediante filtración, a partir de la mezcla de reacción en la cual se ha formado).

La sal de la fórmula I es nueva. Por ello, de acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona la sal de la fórmula I, o un solvato de la misma.

15 El compuesto de fórmula II puede ser racémico (es decir, una mezcla 1:1 de las dos posibles configuraciones en el átomo de carbono quiral que comporta el grupo -NH<sub>2</sub>). Como alternativa, el compuesto de fórmula II puede enriquecerse tanto con el (S)- como con (R)-enantiómero, a condición de que no esté enriquecido con el (R)-enantiómero para proporcionar un exceso enantiomérico (e.e.) superior al 85%. No obstante en realizaciones particulares de la invención, el compuesto de fórmula II es racémico.

20 La reacción del compuesto de fórmula II con un derivado de aminoácido quiral promueve el aislamiento de una sal diastereomérica que incluye esencialmente solamente uno de los dos enantiómeros (el (R)-enantiómero) del compuesto de fórmula II. De acuerdo con ello, la etapa de aislamiento es diastereoselectiva.

La N-formil-L-leucina que se usa contiene una cantidad mayor de la forma L acilada del aminoácido, es decir:

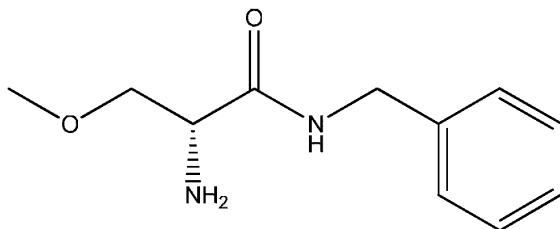


N-formil-L-leucina

25 comparada con la forma D de dicho N-formil-aminoácido. En particular, la N-formil-L-leucina contiene N-formil-L-leucina en un exceso enantiomérico mayor del 60%, más particularmente mayor del 70%, tal como mayor del 80%, o

especialmente mayor del 90% con relación a la N-formil-D-leucina. Correspondientemente, en realizaciones particulares, la N-formil-L-leucina contiene menos del 40%, más particularmente menos del 30%, tal como menos del 20%, o especialmente menos del 10% de N-formil-D-leucina. Lo más particularmente, el exceso enantiomérico de la N-formil-L-leucina está próximo al 100% (es decir, mayor del 95%, por ejemplo mayor del 99%), con una cantidad despreciable de la forma D acilada.

El (R)-enantiómero de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida, es decir un compuesto de fórmula IIA,



IIA

forma la base del catión en la sal de fórmula I. La precipitación de la sal diastereomérica de fórmula I es diastereoselectiva y, por ello, generalmente no depende de las proporciones de los dos enantiómeros del compuesto de fórmula II, el cual es usualmente un racemato que comprende proporciones iguales del (R)-enantiómero (es decir, el compuesto de fórmula IIA) y el (S)-enantiómero. En realizaciones particulares de la invención, el compuesto de fórmula II no contiene un exceso enantiomérico significativo del (S)-enantiómero, por ejemplo el compuesto de fórmula II contiene un exceso enantiomérico del (S)-enantiómero de menos del 70% (tal como menos del 50%, 30%, 20% ó 10%). En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula II es o bien una mezcla racémica o bien contiene un exceso enantiomérico del (R)-enantiómero.

En realizaciones particulares de la invención, la sal de fórmula I tiene (o está aislada en) un porcentaje de exceso diastereomérico mayor del 60% (tal como mayor 70%, 80% ó 90%). En realizaciones particulares, la sal de fórmula I tiene (o está aislada en) un porcentaje diastereomérico próximo al 100% (es decir, mayor del 95%, tal como mayor del 96%, mayor del 97%, mayor del 98% o mayor del 99%).

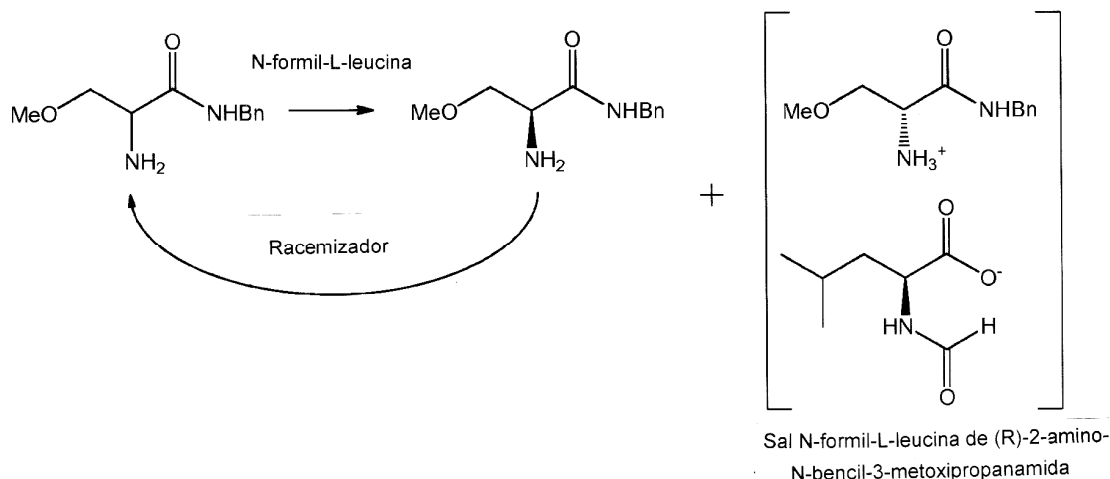
En una realización del procedimiento de la invención, el procedimiento comprende la adición de un compuesto de fórmula II a una mezcla de N-formil-L-leucina y un disolvente para el compuesto de fórmula II.

En una realización particular más del procedimiento de la invención, el procedimiento comprende la adición de N-formil-L-leucina a una mezcla de un compuesto de fórmula II y un disolvente para el compuesto de fórmula II.

Mediante el aislamiento selectivo de la sal diastereomérica de la amina de fórmula IIA, el procedimiento de la invención deja al otro enantiómero (el (S)-enantiómero) del compuesto de fórmula II en la mezcla de cristalización.

Por lo tanto, las realizaciones particulares de la invención incluyen la etapa de racemización del (S)-enantiómero del compuesto de fórmula II (es decir, la conversión a una mezcla igual de (R)- y (S)-enantiómeros). Esto permite el aislamiento de cantidades adicionales de la sal de fórmula I.

De acuerdo con ello, en realizaciones particulares de la invención, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en la presencia de un promotor de la racemización (también referida en la presente invención como "racemizador"). La racemización del (S)-enantiómero (no aislado) puede continuar *ad infinitum* y, en consecuencia, proporcionar (en principio) la conversión de la totalidad, o substancialmente la totalidad, del compuesto de fórmula II en la sal de fórmula I. Esto se representa en el esquema a continuación.



De acuerdo con ello, en realizaciones particulares de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en la presencia de un promotor de racemización.

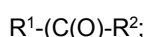
En consecuencia, el procedimiento de la invención puede ser una resolución dinámica, lo cual es ventajoso sobre cualquier resolución conocida para la preparación de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida (un compuesto de fórmula IIA), la cual puede requerir la separación (y/o aislamiento) del enantiómero no deseado resultante con un rendimiento máximo del 50%. Por ejemplo, el procedimiento descrito en la WO 2011/092559 describe una resolución (mediante precipitación selectiva) de sales diastereoméricas de los dos enantiómeros de 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida. Evidentemente, únicamente es obtenible el 50% en esta etapa de resolución, y de hecho, únicamente se obtiene un 37% de rendimiento en el Ejemplo 4 de la WO 2011/092559. En este caso, la sal no deseada del (S)-enantiómero debería separarse y racimizarse en una etapa separada para posterior resolución que tenga lugar. Por lo tanto, en una realización preferente, el procedimiento de la invención es un procedimiento de resolución cinético dinámico que puede tener lugar en "un único recipiente". Mediante esta expresión, los autores de la presente invención quieren indicar que, en la etapa de resolución no necesita separarse (y eventualmente reciclarse) todo enantiómero no deseado (del material de partida), sino que, por el contrario, en el procedimiento de la invención, la separación del enantiómero no deseado del material de partida se evita mediante su conversión al racemato en el recipiente de reacción (lo que permite, de esta forma, la formación y aislamiento de sal selectiva adicional).

El promotor de racemización puede ser cualquier aldehído, cetona o catalizador de metal adecuado (pero preferiblemente es un aldehído). Este puede promover o producir la racemización mediante la realización de una reacción de condensación reversible, es decir a partir de un enantiómero individual (o compuesto enriquecido enantioméricamente) del compuesto de fórmula II (el (S)-enantiómero no deseado) y, a continuación, la formación de una mezcla racémica del compuesto de fórmula II (o un compuesto de e.e. menor), de manera tal que existe más del enantiómero deseado ((R)-enantiómero) que puede llevar a cabo la formación de sal estereoselectiva para formar el producto (R)-enantiómero individual de fórmula I. El promotor de racemización (por ejemplo, cuando es un catalizador de metal) puede también promover o causar la racemización mediante catalización de una reacción de oxidación-reducción sobre la amina no reaccionante (es decir, el (S)-enantiómero de la amina de fórmula II que no precipita durante el procedimiento de la invención; por ejemplo, que implica el derivado imina correspondiente). El sistema catalizador de metal puede ser cualquiera adecuado que promueva la reacción apropiada (por ejemplo, mediante la catalización de la oxidación-reducción) para efectuar la racemización. Por ejemplo, preferiblemente, el catalizador de metal es un metal precioso (por ejemplo, paladio) sobre carbono.

En realizaciones particulares de la invención, el promotor de racemización tiene la fórmula



o



en las que :

$R^1$  y  $R^2$  independientemente representan

alquilo de  $C_{1-2}$  opcionalmente sustituido o, particularmente

arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo monocíclico o grupo heteroarilo de 5- ó 6-átomos monocíclico, por ejemplo, fenilo, piridilo y similares); estando seleccionados los sustituyentes opcionales sobre alquilo, arilo y heteroarilo entre

T<sup>1</sup> o

alquilo de C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre T<sup>2</sup>; y

T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> están independientemente seleccionados entre

halo, -NO<sub>2</sub>, -CN,

5 -C(O)<sub>2</sub>R<sup>x1</sup>,

-OR<sup>x2</sup>, -SR<sup>x3</sup>, -S(O)R<sup>x4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x5</sup>,

-N(R<sup>x6</sup>)R<sup>x7</sup>, -N(R<sup>x8</sup>)C(O)R<sup>x9</sup>, -N(R<sup>x10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>x11</sup>,

-O-P(O)(OR<sup>x12</sup>)(OR<sup>x13</sup>) y

R<sup>x14</sup>;

10 R<sup>x1</sup>, R<sup>x2</sup>, R<sup>x3</sup>, R<sup>x6</sup>, R<sup>x7</sup>, R<sup>x8</sup>, R<sup>x9</sup>, R<sup>x10</sup>, R<sup>x12</sup> y R<sup>x13</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos halo; y

R<sup>x4</sup>, R<sup>x5</sup>, R<sup>x11</sup> y R<sup>x14</sup> representan independientemente alquilo de C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos halo.

15 Los promotores de racemización que pueden mencionarse incluyen:

aldehído salicílico opcionalmente sustituido, tal como aldehído salicílico no sustituido, aldehído diclorosalicílico (por ejemplo, aldehído 3,5-diclorosalicílico) o aldehído 5-nitrosalicílico;

nitro- o dinitro-benzaldehído (por ejemplo, 2-nitro, 4-nitro o 2,4-dinitro-benzaldehído); y

piridoxal-5'-fosfato (también referido en la presente invención como "PLP").

20 Los promotores de racemización particulares que pueden mencionarse incluyen aquellos que retienen o no afectan substancialmente al procedimiento de cristalización. Estos incluyen aldehído 3,5-diclorosalicílico y, particularmente, aldehído 5-nitrosalicílico. Por ello, las realizaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales el promotor de racemización es aldehído diclorosalicílico o, particularmente, aldehído 5-nitrosalicílico.

25 Salvo que se especifique lo contrario, los grupos alquilo y alqueno, tal como se definen en la presente invención, pueden ser de cadena recta o, cuando es de un número suficiente (es decir, un mínimo de tres) de átomos de carbono ser de cadena ramificada. Además, los grupos cicloalquilo, tal como se definen en la presente invención, pueden ser monocíclicos o, cuando existe un número suficiente de átomos de carbono, ser bicíclicos.

30 El término "arilo", cuando se usa en la presente invención, incluye grupos C<sub>6-10</sub>. Dichos grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y, cuando son policíclicos, ser o bien totalmente o bien parcialmente aromáticos. Los grupos arilo de C<sub>6-10</sub> que pueden mencionarse incluyen fenilo, naftilo y similares. Para evitar cualquier duda, el punto de unión de los sustituyentes sobre grupos arilo puede ser mediante cualquier átomo de carbono del sistema de anillo.

35 El término "heteroarilo", cuando se usa en la presente invención, incluye grupos heteroarilo de 5 a 14 átomos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Dicho grupo heteroarilo puede comprender, uno, dos o tres anillos, de los cuales al menos uno es aromático. Los sustituyentes sobre los grupos heteroarilo pueden, cuando sea apropiado, estar localizados sobre cualquier átomo en el sistema de anillo, incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo en el sistema de anillo incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Los ejemplos de grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen piridilo, pirrolilo, quinolinilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, indolilo, pirazinilo, indazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo.

40 El término "halo", cuando se usa en la presente invención, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

45 El disolvente para el compuesto de fórmula II puede ser un disolvente orgánico (tal como THF, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xilenos, etilbenceno, alquilbencenos), compuestos aromáticos funcionalizados (halobencenos, nitrobenenos, metoxibencenos), 2-propanol, hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, metilciclohexano o heptano(s)) o un éster (por ejemplo, acetato de alqueno o, particularmente, un acetato de alquilo tal como acetato de isopropilo)) o una mezcla de disolventes orgánicos. En ciertas realizaciones de la invención, el disolvente para el compuesto de fórmula II es un acetato de alquilo o una mezcla de acetatos de alquilo opcionalmente en combinación con un alcohol (en particular isopropanol). Por ejemplo, el disolvente para el compuesto de fórmula II puede ser un acetato de alquilo de C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub> o, particularmente, un acetato de alquilo de C<sub>3-8</sub> ramificado (por ejemplo C<sub>3-4</sub>

ramificado). En realizaciones particulares de la invención, el disolvente para el compuesto de fórmula II es acetato de isopropilo, tolueno, o una mezcla de los mismos. En otra realización particular de la invención, el disolvente para el compuesto de fórmula II es una mezcla de acetato de isopropilo e isopropanol. El disolvente para el compuesto de fórmula II puede ser también una mezcla de cualquiera de los disolventes anteriores, tal como una mezcla de hidrocarburos alifáticos, una mezcla de tolueno y uno o más ésteres, o una mezcla de uno o más hidrocarburos alifáticos con uno o más ésteres.

Otros disolventes pueden estar presentes en la mezcla a partir de la cual se aísla la sal de fórmula I. No obstante, en realizaciones particulares de la invención, la mezcla a partir de la cual se aísla la sal de fórmula I no contiene esencialmente otros disolventes (por ejemplo, menos de 5% en peso, tal como menos de 4, 3, 2, 1, 0,5 ó 0,1% en peso, de la mezcla consiste en disolventes distintos del disolvente(s) para el compuesto de fórmula II).

La solubilidad del compuesto de fórmula II en disolventes tal como tolueno y acetato de isopropanol puede mejorarse realizando el procedimiento en la presencia de un co-disolvente. Los co-disolventes que pueden usarse, particularmente de manera conjunta con tolueno, incluyen DMF, DMAA (N,N-dimetilacetamida), N-metilpirrolidona (NMP), 2-propanol o, particularmente, un éter, tal como THF, 2-metil THF o metil-terc-butil éter (MTBE). Cuando se usa tolueno como el disolvente, la relación de co-disolvente a disolvente es, típicamente, de desde 10:1 hasta 1:99, preferiblemente desde 2:1 a 5:95.

El procedimiento de la invención puede realizarse a temperatura ambiente, pero puede realizarse a temperatura elevada (por ejemplo, desde temperatura ambiente (por ejemplo, 20°C) hasta 100°C o hasta 70°C). Esto dependerá del sistema disolvente empleado en el procedimiento de la invención y el punto de ebullición del mismo. En ciertas realizaciones de la invención (por ejemplo, cuando se emplea tolueno y/o acetato de isopropilo como el disolvente), el procedimiento de la invención se realiza a temperatura elevada (por ejemplo, a 30°C o superior, por ejemplo a una temperatura de desde 30°C hasta 100°C, particularmente desde 35°C hasta 95°C). En una realización particular de la invención, el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de desde 50°C hasta 80°C.

La N-formil-L-leucina puede agregarse en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo desde aproximadamente 0,3 hasta 2 equivalentes en base a la cantidad del (R)-enantiómero del compuesto de fórmula II que está presente. En ciertas realizaciones (por ejemplo, aquellas en las cuales no se usa un promotor de racemización), puede agregarse 1 equivalente de N-formil-L-leucina en base a la cantidad del compuesto de fórmula IIA (es decir, 0,5 equivalentes de N-formil-L-leucina en base a la cantidad del racemato del compuesto de fórmula II).

En otras realizaciones, particularmente realizaciones en las cuales está presente un promotor de racemización durante la formación de sal, puede agregarse aproximadamente 1 equivalente de N-formil-L-leucina en base a la cantidad de compuesto de fórmula II.

El promotor de racemización (por ejemplo, aldehído tal como se define en la presente invención) puede agregarse en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo desde 0,1 hasta 50% en moles, o, particularmente, desde 1 hasta 50% en moles, en base a la cantidad del compuesto de fórmula II.

Las realizaciones particulares de la invención que pueden mencionarse, incluyen aquellas en las que el promotor de racemización se usa a una concentración de desde 2 hasta 20% en moles (o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10% en moles) con relación al compuesto de fórmula II.

La racemización de (S)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida para formar 2-amino-N-bencil-3-metotoxipropionamida racémica puede lograrse usando un promotor de racemización, tal como se ha indicado anteriormente, presente en las cantidades indicadas anteriormente.

Los reactivos empleados en el procedimiento de la invención pueden introducirse en cualquier orden práctico, posible.

La sal de fórmula I puede usarse para generar la amina de fórmula IIA. Así, de acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIA, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de reacción de una sal de fórmula I con una base.

La amina de fórmula IIA puede prepararse, por supuesto, a partir de una sal de fórmula I que ha sido aislada mediante el procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención. A este respecto, un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIA, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- (a) aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito del primer aspecto de la invención, y
- (b) reacción de dicha sal aislada de fórmula I con una base.

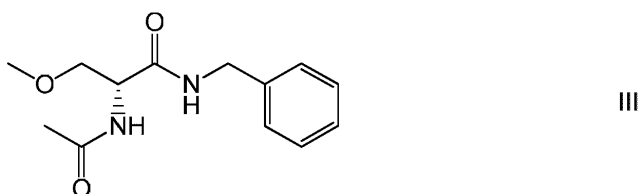
En los procedimientos del tercer y cuarto aspectos de la invención, la base puede ser, por ejemplo, una base inorgánica (por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, una sal de metal alcalino de

un alcohol (tal como *t*-BuONa o *t*-BuOK) o una amina (tal como trietilamina (TEA), piridina, dimetilaminopiridina (DMAP), piperidina, metilpiperidina, *N,N'*-dimetiletilenodiamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o, *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA)). Las bases particulares que pueden mencionarse incluyen NaOH, KOH, LiOH y Ca(OH)<sub>2</sub>.

- 5 Además, los procedimientos del tercer y cuarto aspectos de la invención pueden llevarse a cabo en la presencia de un disolvente adecuado, tal como agua o, particularmente, un sistema disolvente orgánico. El sistema disolvente orgánico puede ser, por ejemplo: DCM; un alcohol inmiscible en agua (tal como alcohol *n*-butílico, alcohol isobutílico, alcohol amílico, alcohol *terc*-amílico o 2-etilhexanol); THF; acetona; éter etílico; una mezcla de metanol y éter etílico; acetato de isopropilo; tolueno; metanol; metil-*terc*-butil éter; etanol; 2-propanol; una mezcla de acetato de isopropilo y 2-propanol; heptano(s); o, particularmente, DCM o alcohol *terc*-amílico.

El compuesto de fórmula IIA puede usarse en reacciones adicionales. Por ejemplo, el resto amino primario en dicho compuesto puede hacerse reaccionar con un donante acilo tal como acetato de isopropenilo.

Así, de acuerdo con un quinto aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de Lacosamida (fórmula III):



- 15 procedimiento que comprende o bien:

- (a) un procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, seguido por la reacción de la sal de fórmula I con un donante acetilo en la presencia de una base; o bien
- 20 (b) un procedimiento de acuerdo con el tercer o cuarto aspectos de la invención para la preparación del compuesto de fórmula IIA, seguido por la reacción de dicho compuesto con un donante acetilo.

En realizaciones particulares del quinto aspecto de la invención, el cual implica la reacción de la sal de fórmula I con un donante acetilo, este procedimiento se realiza en la presencia de una base. La base puede ser cualquier base tal como se ha definido anteriormente en relación con el tercer y cuarto aspectos de la invención.

- 25 No obstante, en realizaciones más particulares del quinto aspecto de la invención, el cual implica la reacción de la sal de la fórmula I con un donante acetilo, la reacción de la sal con el donante acetilo se realiza en la ausencia de cualquier base.

- El donante acetilo puede ser cualquier compuesto capaz de donar el grupo funcional acetilo (H<sub>3</sub>C-C(O)-). En realizaciones particulares del quinto aspecto de la invención, el donante acetilo es H<sub>3</sub>C-C(O)-LG, en la que LG es un grupo de cesión adecuado. Los ejemplos de LG incluyen, por ejemplo, -O-R<sup>a</sup> o halo (por ejemplo, cloro), en la que R<sup>a</sup> representa, por ejemplo:

alqueno de C<sub>2-12</sub>, alquilo de C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>;

-C(O)-alquilo de C<sub>1-12</sub> (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>);

arilo; o

imidazolilo.

- 35 Los donantes acetilo particulares que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula H<sub>3</sub>C-C(O)-O-R<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> representa, por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>) lineal o ramificado o, particularmente, 1-alqueno de C<sub>2-8</sub> (por ejemplo, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>) lineal o ramificado. De acuerdo con ello, realizaciones particulares del quinto aspecto de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las que el donante acetilo es anhídrido acético, acetato de isopropenilo o acetato de vinilo.

- 40 La reacción de acetilación puede llevarse a cabo en la presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente orgánico (tal como DCM; un alcohol inmiscible con agua (tal como alcohol *n*-butílico, alcohol isobutílico, alcohol amílico, alcohol *terc*-amílico o 2-etilhexanol); THF; tolueno, 2-propanol o un éster (por ejemplo un acetato de alquilo o alqueno tal como acetato de isopropilo)) o una mezcla de disolventes orgánicos. Como alternativa, el disolvente adecuado puede ser una mezcla de agua y uno o más de dichos disolventes orgánicos. En ciertas realizaciones (por ejemplo cuando el donante acetilo es un acetato de 1-alqueno de C<sub>2-12</sub>, tal como acetato de isopropenilo o acetato de vinilo), el propio donante acetilo puede actuar como un disolvente o co-disolvente para la reacción de acetilación. En realizaciones particulares del quinto aspecto de la invención, el donante acetilo es acetato de isopro-



penilo y el disolvente para la acetilación es o bien acetato de isopropenilo o bien, particularmente, una mezcla de acetato de isopropilo y acetato de isopropenilo.

5 La acetilación usando un acetato de 1-alqueno de  $C_{2-12}$  (por ejemplo un acetato de 1-alqueno de  $C_2$ , o particularmente,  $C_3$ , tal como acetato de isopropenilo) tanto como donante acetilo como (co)-disolvente, puede tener la ventaja de que el compuesto de fórmula III puede aislarse a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas simples, tal como filtración. Por ello, esto puede incrementar el rendimiento general del compuesto de fórmula III al eliminarse la necesidad de implicar más procedimientos de manipulación (por ejemplo, los que implican el lavado de productos laterales extraños con agua o una solución acuosa, tal como salmuera).

10 En una realización particular, el donante acetilo puede ser anhídrido acético, y el disolvente para la reacción de acetilación, puede ser agua opcionalmente en la presencia de uno o más disolventes orgánicos (tal como diclorometano y/o un alcohol inmiscible con agua). Cuando se usa anhídrido acético como un donante acetilo, una mezcla disolvente particular que puede mencionarse es una mezcla de agua o bien con diclorometano, o bien con alcohol terciario.

15 La N-formil-L-leucina presente en la sal de la fórmula I puede opcionalmente recuperarse de las reacciones que implican la formación de los compuestos de las fórmulas IIA o III de los mismos. La N-formil-L-leucina puede así recuperarse por ejemplo, mediante la combinación de los medios resultantes de dichas reacciones (típicamente medios acuosos) conteniendo N-formil-L-leucina, la acidificación de dichos medios (por ejemplo, mediante la adición de un ácido inorgánico, tal como HCl) con el fin de obtener un pH adecuado de la solución y permitir la precipitación de la N-formil-L-leucina en forma de una sal, y aislamiento de la N-formil-L-leucina sólida así obtenida (por ejemplo, mediante filtración).

20

De acuerdo con ello, en una realización de los tercer y cuarto aspectos de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIA, procedimiento que comprende además la etapa de recuperación de la N-formil-L-leucina a partir de los medios de reacción.

25 De manera similar, en una realización del quinto aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de Lacosamida (fórmula III), procedimiento que comprende además la etapa de recuperación de la N-formil-L-leucina a partir de los medios de reacción.

30 La Lacosamida preparada de acuerdo con la presente invención puede formularse para suministro a un paciente mezclada con uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos aceptables farmacéuticamente. Así, de acuerdo con un sexto aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende Lacosamida, comprendiendo dicho procedimiento de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, seguido del mezclado de la Lacosamida con uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos aceptables farmacéuticamente y, opcionalmente, uno o más agentes activos farmacológicamente.

35 Adicionalmente, la Lacosamida preparada de acuerdo con la presente invención puede obtenerse en una forma polimórfica particular, por ejemplo una forma útil en la formulación de Lacosamida para el suministro a un paciente de acuerdo con el sexto aspecto de la invención.

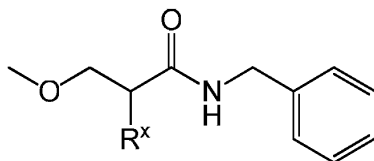
40 Las formas polimórficas de Lacosamida pueden distinguirse por su referencia a su inicio de fusión, sus diagramas de difracción de polvo por rayos X, y/o datos por rayos X de monocristales. Un polimorfo particular de Lacosamida de interés tiene un inicio de fusión que está dentro del intervalo de 143 a 148°C, por ejemplo aproximadamente 146°C cuando es substancialmente puro. Este polimorfo, cuando es substancialmente puro, tiene igualmente un diagrama de difracción de polvo por rayos X que contiene picos específicos de alta intensidad a 8,4° ( $\pm 0,1^\circ$ ), 13,1° ( $\pm 0,1^\circ$ ), 20,9° ( $\pm 0,1^\circ$ ), 21,5° ( $\pm 0,1^\circ$ ), 25,0° ( $\pm 0,1^\circ$ ) y 25,4° ( $\pm 0,1^\circ$ ) 2 $\theta$  (2-teta).

45 La formación de un polimorfo de Lacosamida que tiene las características del diagrama de difracción de polvo por rayos X y/o inicio de fusión anteriores, puede lograrse mediante cristalización a partir de una solución de Lacosamida en acetato de isopropilo. Este polimorfo de Lacosamida puede igualmente obtenerse de manera ventajosa mediante cristalización a partir de la mezcla de reacción que se obtiene por sí misma durante la formación de Lacosamida (por ejemplo, la mezcla que se obtiene durante la formación de Lacosamida de acuerdo con el quinto aspecto de la invención).

50 Por ello, de acuerdo con un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un polimorfo de Lacosamida que tiene los picos del diagrama de difracción de polvo por rayos X característicos y/o la temperatura de inicio de fusión tal como se han especificado anteriormente, procedimiento que comprende la cristalización de Lacosamida en un disolvente adecuado, tal como un éster (por ejemplo, un éster de alquilo de  $C_{1-6}$  (por ejemplo, acetato de etilo o, particularmente, acetato de isopropilo)). En una realización de este aspecto de la invención, la Lacosamida se obtiene primeramente a partir de la sal de fórmula I (por ejemplo, mediante un procedimiento tal como se define de acuerdo con el quinto aspecto de la invención), opcionalmente en la que la sal de fórmula I se obtiene por sí misma a partir de un compuesto de fórmula II mediante un procedimiento tal como se define de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

55

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante la reducción de un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que  $R^x$  representa  $-N_3$ , u otro grupo apropiado que pueda producir la reducción para formar un resto  $-NH_2$  (por ejemplo,  $-N(H)-C(H)(R^{20})R^{21}$ ; en el cual  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido) y el otro representa hidrógeno, alquilo de  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido); por ejemplo,  $R^x$  puede representar  $-N(H)-CH_2$ -arilo o  $-N(H)-C(H)$ -arilo<sub>2</sub>, tal como  $-N(H)-CH_2$ -fenilo por ejemplo, bajo condiciones apropiadas, por ejemplo reducción mediante hidrogenación (o hidrogenolisis), en la presencia de hidrógeno gas (o una fuente de hidrógeno), en la presencia de un sistema catalizador apropiado (por ejemplo, catalizador de metal precioso, tal como Pd/C).

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante reducción de un compuesto de fórmula IV, en el cual  $R^x$  representa  $-N_3$ , u otro grupo apropiado que pueda producir la reducción para formar un resto  $-NH_2$  (por ejemplo,  $-N(H)-C(H)(R^{20})R^{21}$ ; en el cual  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido) y el otro representa hidrógeno, alquilo de  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido o arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, bajo condiciones apropiadas de reducción, tal como se ha descrito anteriormente.

En los procedimientos anteriores, los sustituyentes opcionales están seleccionados entre:  $T^3$  o alquilo de  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre  $T^4$ ; en los cuales:

$T^3$  y  $T^4$  están independientemente seleccionados entre halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)_2R^{y1}$ ,  $-OR^{y2}$ ,  $-SR^{y3}$ ,  $-S(O)R^{y4}$ ,  $-S(O)_2R^{y5}$ ,  $-N(R^{y6})R^{y7}$ ,  $-N(R^{y8})C(O)R^{y9}$ ,  $-N(R^{y10})S(O)_2R^{y11}$ ,  $-O-P(O)(OR^{y12})(OR^{y13})$  o  $R^{y14}$ ;

$R^{y1}$ ,  $R^{y2}$ ,  $R^{y3}$ ,  $R^{y6}$ ,  $R^{y7}$ ,  $R^{y8}$ ,  $R^{y9}$ ,  $R^{y10}$ ,  $R^{y12}$  y  $R^{y13}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por uno o más átomos halo;

$R^{y4}$ ,  $R^{y5}$ ,  $R^{y11}$  y  $R^{y14}$  representan independientemente alquilo de  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por uno o más átomos halo.

Tal como se describe en la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reducción de un compuesto de fórmula IV, tal como se ha definido anteriormente. Dichos procedimientos, particularmente los que implican la formación de un compuesto de fórmula IV en el cual  $R^x$  representa  $-NH$ -bencilo, pueden ser ventajosos dado que no requieren técnicas de separación engorrosas (incluyendo destilación) con el fin de separar el producto de cualquier subproducto no deseado o materiales de partida sin reaccionar, antes de cualquier reacción posterior.

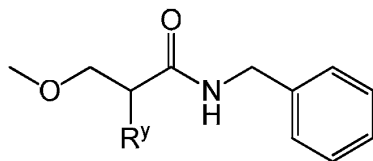
Los compuestos de fórmula II, que se han preparado mediante la reducción de un compuesto de fórmula IV de acuerdo con un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, pueden usarse en la preparación de Lacosamida. La preparación de Lacosamida a partir del compuesto de fórmula II puede implicar opcionalmente también una etapa intermedia de aislamiento de una sal de fórmula I tal como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con ello, se proporciona un procedimiento de preparación de Lacosamida, procedimiento que comprende la reducción de un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula II, de acuerdo con un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, seguido de la preparación de Lacosamida a partir del compuesto de fórmula II, opcionalmente en el que la preparación de Lacosamida implica también:

(a) el aislamiento de una sal de fórmula I, tal como se ha descrito anteriormente, y/o

(b) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I, tal como se ha descrito anteriormente.

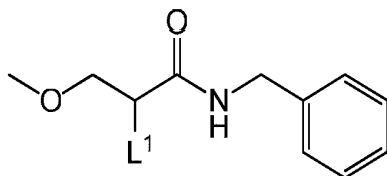
Los compuestos de fórmula II pueden igualmente prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula V,



V

en la que  $R^y$  representa un grupo de cesión adecuado, tal como halo (en particular, cloro), con amoniaco, bajo condiciones apropiadas, por ejemplo tal como se describe en la WO 2010/052011.

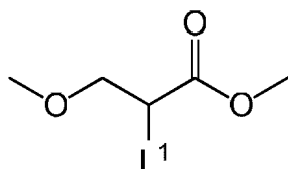
Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que L<sup>1</sup> representa un grupo de cesión adecuado, por ejemplo un grupo sulfonato o preferiblemente un grupo halo (por ejemplo bromo o, particularmente, cloro), en la presencia de un donante amina apropiado (o un grupo que permita la introducción del resto R<sup>x</sup>), por ejemplo una azida (por ejemplo una azida de metal inorgánico, por ejemplo azida de sodio) o la amina apropiada (por ejemplo H<sub>2</sub>N-C(H)(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, tal como bencilamina), bajo condiciones apropiadas, por ejemplo, en la presencia de un sistema disolvente adecuado (por ejemplo agua o un disolvente orgánico (tal como 2-propanol), o una mezcla de los mismos).

Los compuestos de fórmula IV en los cuales R<sup>x</sup> representa NH-bencilo, pueden igualmente prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula VII,



VII

en la que L<sup>1</sup> representa un grupo de cesión adecuado, por ejemplo un grupo sulfonato o preferiblemente un grupo halo (por ejemplo bromo o, particularmente, cloro), en la presencia de bencilamina, bajo condiciones apropiadas, por ejemplo, en la presencia de un sistema disolvente adecuado (por ejemplo agua o un disolvente orgánico (tal como 2-propanol), o una mezcla de los mismos).

Las reacciones que implican los compuestos con fórmula VII no se mencionan en las reivindicaciones. Tal como describen en la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IV, tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula VII, tal como se ha definido anteriormente, en la presencia de bencilamina.

Los compuestos de fórmula IV, los cuales se han preparado mediante la reacción de compuestos de fórmula VII de acuerdo con un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, pueden usarse en la preparación de Lacosamida. La preparación de Lacosamida partiendo del compuesto de fórmula IV puede implicar opcionalmente también la etapa intermedia de aislamiento de una sal de fórmula I tal como se ha definido en el primer aspecto de la invención.

De acuerdo con ello, se proporciona un procedimiento de preparación de Lacosamida, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula IV de acuerdo con un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, seguido de la preparación de Lacosamida a partir del compuesto de fórmula IV. En una realización de este procedimiento de preparación de Lacosamida, el procedimiento implica además:

(a) la reducción del compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente;

(b) el aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con el primer aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente; y/o

(c) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización particular de este procedimiento, el procedimiento de preparación de Lacosamida comprende:

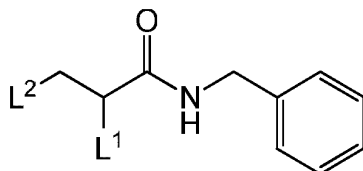
(a) la reacción de un compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula IV de acuerdo con un procedimiento descrito anteriormente;

(b) la reducción del compuesto de fórmula IV así formado para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente;

(c) el aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con el primer aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente; y

(d) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente.

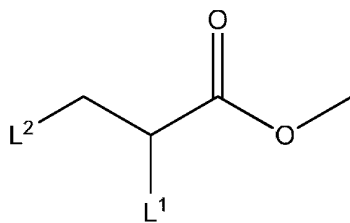
Los compuestos de fórmula VI en los cuales L<sup>1</sup> representa un grupo halo (por ejemplo bromo o, particularmente, cloro) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO 2010/052011. Como alternativa y de manera ventajosa, dichos compuestos pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en la que L<sup>2</sup> representa un grupo de cesión adecuado tal como uno definido anteriormente en la presente invención por L<sup>1</sup> (por ejemplo ambos L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> pueden representar bromo), en la presencia de un reactivo/condiciones adecuadas que promuevan la sustitución nucleofílica del grupo L<sup>2</sup> con un grupo metoxi (por ejemplo regioselectivo). Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en la presencia de metanol en una base apropiada (por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico).

Los compuestos de fórmula VII en los cuales L<sup>1</sup> representa un grupo halo (por ejemplo bromo o, particularmente, cloro) pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula IX,



IX

en la que L<sup>2</sup> representa un grupo de cesión adecuado tal como uno definido anteriormente en la presente invención por L<sup>1</sup> (por ejemplo ambos L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> pueden representar bromo), en la presencia de un reactivo/condiciones adecuadas que promuevan la sustitución nucleofílica del grupo L<sup>2</sup> con un grupo metoxi (por ejemplo regioselectivo), por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos en la DE 1028557. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en la presencia de metanol en una base apropiada (por ejemplo un metóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico).

Tal como se describen la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula VII, tal como se ha definido anteriormente, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula IX, tal como se ha definido anteriormente, en la presencia de un reactivo/condiciones adecuadas que promuevan la sustitución nucleofílica del grupo L<sup>2</sup> con un grupo metoxi.

Los compuestos de fórmula VII, preparados mediante la reacción de compuestos de fórmula IX de acuerdo con un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, pueden usarse en la preparación de Lacosamida. La preparación de Lacosamida a partir del compuesto VII puede opcionalmente implicar también una etapa intermedia de aislamiento de una sal de fórmula I tal como se ha definido en el primer aspecto de la invención.

De acuerdo con ello, se proporciona un procedimiento de preparación de Lacosamida, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula IX para producir un compuesto de fórmula VII de acuerdo con un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, seguido de la preparación de Lacosamida a partir del compuesto de fórmula VII. En una realización del procedimiento de preparación de Lacosamida, el procedimiento implica además:

(a) la reacción del compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula IV, tal como se ha descrito anteriormente;

(b) la reducción de un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente;

(c) el aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con el primer aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente; y/o

(d) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización particular de este procedimiento, el procedimiento de preparación de Lacosima comprende:

- (a) la reacción de un compuesto de fórmula IX para producir un compuesto de fórmula VII de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente;
- (b) la reacción del compuesto de fórmula VII así formado para producir un compuesto de fórmula IV, tal como se ha descrito anteriormente;
- 5 (c) la reducción del compuesto de fórmula IV así formado para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente;
- (d) el aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con el primer aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente; y
- 10 (e) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización particular de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un polimorfo de Lacosamida que tiene un diagrama de difracción de polvo por rayos X que contiene picos específicos de alta intensidad a  $8,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$ ,  $13,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$ ,  $20,9^\circ (\pm 0,1^\circ)$ ,  $21,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$ ,  $25,0^\circ (\pm 0,1^\circ)$  y  $25,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$   $2\theta$ , procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- 15 (a) reacción de un compuesto de fórmula IX, tal como se ha definido anteriormente, en el que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> independientemente representan un átomo de halógeno, de acuerdo con cualquiera de los procedimientos anteriormente definidos para producir un compuesto de fórmula IV, tal como se ha definido anteriormente, en el que R<sup>x</sup> representa un grupo NH-bencilo;
- (b) reducción del compuesto de fórmula IV obtenido en la etapa (a) para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente,
- 20 (c) aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con el primer aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, usando el compuesto de fórmula II tal como se ha formado en la etapa (b);
- (d) reacción del producto obtenido en la etapa (c) con un donante acetilo, opcionalmente en la presencia de una base, para formar Locasamida de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente; y
- 25 (e) cristalización del producto obtenido en la etapa (d) en un disolvente adecuado, de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula IX en los que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan el mismo grupo halo (por ejemplo, ambos L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan bromo) pueden prepararse mediante la reacción de acrilato de metilo con una fuente de halógeno (por ejemplo Br<sub>2</sub> o N-bromosuccinimida) en la presencia de un reactivo adecuado que promueva la halogenación de la porción alqueno del grupo acrilato.

30

Los compuestos empleados en o producidos mediante los procedimientos descritos en la presente invención (es decir, aquellos que implican el procedimiento de la invención) pueden mostrar tautomerismo. Por ello, el procedimiento de la invención abarca el uso o producción de dichos compuestos en cualquiera de sus formas tautoméricas, o en mezcla de dichas formas.

35

Además, los compuestos empleados en o producidos mediante los procedimientos descritos en la presente invención, pueden contener dobles enlaces y pueden existir como isómeros geométricos *E* (*opuestos*) y *Z* (*juntos*) aproximadamente cada doble enlace individual. Todos dichos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del ámbito de la invención.

40 Algunos compuestos intermedios divulgados en la presente invención pueden ser nuevos (y útiles en los procedimientos descritos en la presente invención). Otros compuestos intermedios, y derivados de los mismos (por ejemplo derivados protegidos), pueden estar comercialmente disponibles, ser conocidos en la literatura o pueden obtenerse mediante procedimientos de síntesis convencionales, de acuerdo con técnicas conocidas, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiadas.

45 Los expertos en la técnica comprenderán igualmente que, en los procedimientos descritos anteriormente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden ser, o necesitan ser, protegidos mediante grupos de protección.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquiera de las etapas de reacción descritas anteriormente en la presente invención.

Los grupos de protección pueden eliminarse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas para los expertos en la técnica y tal como se describen en la presente invención más adelante.

50

El uso de grupos de protección se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McO-mie, Plenum Press (1973), y en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

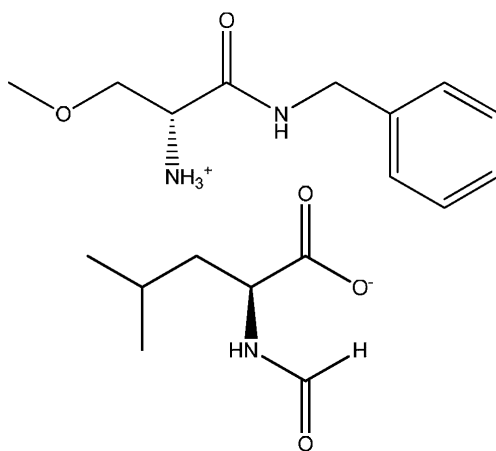
5 En ciertas realizaciones de la invención, el procedimiento de la invención puede llevarse a cabo de manera ventajosa sin separación (por ejemplo aislamiento) de ningún producto secundario o producto no deseado.

Los procedimientos descritos en la presente invención pueden realizarse como un procedimiento discontinuo o como un procedimiento continuo y pueden llevarse a cabo en cualquier escala.

### Realizaciones

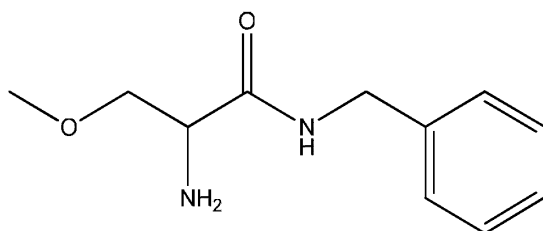
10 Las realizaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen las descritas anteriormente, en los ejemplos de más adelante, y en las reivindicaciones adjuntas. Para evitar dudas, dichas realizaciones incluyen lo siguiente.

(1) Una sal de fórmula I



o un solvato de la misma.

15 (2) Un procedimiento para el aislamiento de sal de fórmula I, tal como se define en la Realización 1, procedimiento que comprende la precipitación de la sal de fórmula I a partir de una mezcla de N-formil-L-leucina, un compuesto de fórmula II,



y un disolvente para el compuesto de fórmula II.

20 (3) La sal de fórmula I de acuerdo con la Realización 1, o el procedimiento de acuerdo con la Realización 2, en el que la sal de fórmula I tiene (o está aislada en) un porcentaje de exceso diastereomérico mayor del 60% (tal como mayor del 70%, 80% ó 90%).

(4) La sal o procedimiento de acuerdo con la Realización 3, en el que la sal de fórmula I tiene (o está aislada en) un porcentaje de exceso diastereomérico mayor del 95% (por ejemplo mayor del 96%, mayor del 97%, mayor de 98% o, particularmente, mayor del 99%).

25 (5) El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 2 a 4, en el que el compuesto de fórmula II es racémico.

(6) El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 2 a 5, en el que la N-formil-L-leucina tiene un porcentaje de exceso diastereomérico del L-enantiómero mayor del 60% (por ejemplo mayor del 70%, 80%, 90%, 95% o 99%).

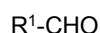
(7) El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 2 a 5, en el que el procedimiento comprende la adición de un compuesto de fórmula II a una mezcla de N-formil-L-leucina y un disolvente para el compuesto de fórmula II.

5 (8) El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 2 a 5, en el que el procedimiento comprende la adición de N-formil-L-leucina a un mezcla de un compuesto de fórmula II y un disolvente para el compuesto de fórmula II.

(9) El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 2 a 8, en el que el procedimiento se lleva cabo en la presencia de un promotor de racemización.

10 (10) El procedimiento de acuerdo con la Realización 9, en el que el promotor de racemización es un aldehído, cetona o catalizador de metal.

(11) El procedimiento de acuerdo con la Realización 9, en el que el promotor de racemización tiene la fórmula



o

15  $R^1\text{-(C(O)-R}^2\text{)}$ ;

en la que :

$R^1$  y  $R^2$  representan independientemente

alquilo de  $C_{1-2}$  opcionalmente sustituido o, particularmente

20 arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo monocíclico o grupo heteroarilo de 5- ó 6-átomos monocíclico, por ejemplo, fenilo, piridilo y similares);

estando seleccionados los sustituyentes opcionales sobre alquilo, arilo y heteroarilo entre

$T^1$  o

25 alquilo de  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre  $T^2$ ; y

$T^1$  y  $T^2$  están independientemente seleccionados entre

halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,

$-\text{C(O)}_2\text{R}^{x1}$ ,

$-\text{OR}^{x2}$ ,  $-\text{SR}^{x3}$ ,  $-\text{S(O)R}^{x4}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{x5}$ ,

30  $-\text{N(R}^{x6}\text{)R}^{x7}$ ,  $-\text{N(R}^{x8}\text{)C(O)R}^{x9}$ ,  $-\text{N(R}^{x10}\text{)S(O)}_2\text{R}^{x11}$ ,

$-\text{O-P(O)(OR}^{x12}\text{)(OR}^{x13}\text{)}$  y

$\text{R}^{x14}$ ;

35  $\text{R}^{x1}$ ,  $\text{R}^{x2}$ ,  $\text{R}^{x3}$ ,  $\text{R}^{x6}$ ,  $\text{R}^{x7}$ ,  $\text{R}^{x8}$ ,  $\text{R}^{x9}$ ,  $\text{R}^{x10}$ ,  $\text{R}^{x12}$  y  $\text{R}^{x13}$  representan independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos halo; y

$\text{R}^{x4}$ ,  $\text{R}^{x5}$ ,  $\text{R}^{x11}$  y  $\text{R}^{x14}$  representan independientemente alquilo de  $C_{3-6}$  o cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos halo.

40 (12) El procedimiento de acuerdo con la Realización 9, en el que el promotor de racemización está seleccionado entre aldehído salicílico, aldehído diclorosalicílico (por ejemplo, aldehído 3,5-diclorosalicílico), aldehído 5-nitrosalicílico; nitro- o dinitro-benzaldehído (por ejemplo, 2-nitro, 4-nitro o 2,4-dinitro-benzaldehído) y piridoxal-5'-fosfato.

(13) El procedimiento de acuerdo con la Realización 9, en el que el promotor de racemización es aldehído 3,5-diclorosalicílico o aldehído 5-nitrosalicílico.

45 (14) El procedimiento de acuerdo con la Realización 9, en el que el promotor de racemización es aldehído 5-nitrosalicílico.

(15) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 9 a 14, en el que el promotor de racemización está presente de 0,1 a 50% en moles (por ejemplo, desde 1 hasta 50% en moles) con relación al compuesto de fórmula II.

5 (16) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 9 a 15, en el que el promotor de racemización está presente de 2 a 20% en moles (por ejemplo, desde 5 hasta 10% en moles) con relación al compuesto de fórmula II.

10 (17) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 16, en el que el disolvente para el compuesto de fórmula II es uno o más disolventes orgánicos seleccionados entre THF, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xilenos, etilbenceno, alquilbencenos), compuestos aromáticos funcionalizados (halobencenos, nitrobencenos, metoxibencenos), 2-propanol, hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, metilciclohexano o heptano(s)) o un éster (por ejemplo, acetato de alqueno o, particularmente, un acetato de alquilo tal como acetato de isopropilo).

15 (18) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 17, en el que el disolvente para el compuesto de fórmula II es un acetato de alquilo (por ejemplo, un acetato de alquilo de C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub> o, particularmente, un acetato de alquilo de C<sub>3-8</sub> ramificado (por ejemplo C<sub>3-4</sub> ramificado) o una mezcla de acetatos de alquilo; o en el que el disolvente para el compuesto de fórmula II es una mezcla de uno de dichos acetatos de alquilo (preferiblemente acetato de isopropilo) e isopropanol.

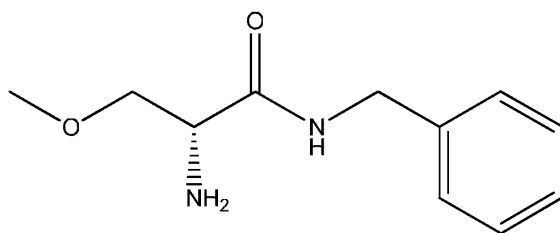
(19) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 18, en el que el disolvente para el compuesto de fórmula II es tolueno.

20 (20) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 19, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de desde temperatura ambiente (por ejemplo 20°C) hasta 100°C (por ejemplo desde 20°C hasta 70°C).

25 (21) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 20, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de desde 30°C hasta 100°C (por ejemplo desde 35°C hasta 95°C, o desde 50°C hasta 80°C).

(22) El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 21, en el que la N-formil-L-leucina está presente a aproximadamente de 0,3 equivalentes a 2 equivalentes (por ejemplo aproximadamente 0,5 equivalentes o 1 equivalente) con relación a la cantidad de (R)-enantiómero del compuesto de fórmula II que esté presente.

30 (23) Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIA,



IIA

comprendiendo dicho procedimiento la etapa de reacción de una sal de fórmula I, tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1, 3 y 4, con una base.

35 (24) Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIA, tal como se define en la Realización 23, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con un procedimiento tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 2 a 22; y

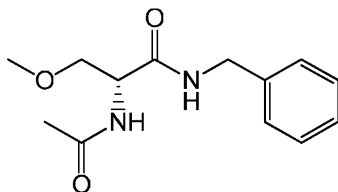
(b) reacción de dicha sal aislada de fórmula I con una base.

40 (25) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 23 o la Realización 24, en el que el procedimiento se lleva a cabo en la presencia de un disolvente, tal como agua o, particularmente, un sistema disolvente orgánico.

45 (26) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 25, en el que el sistema disolvente orgánico disolvente es: DCM; un alcohol inmiscible con agua (tal como alcohol n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol amílico, alcohol terc-amílico o 2-etilhexanol); THF; acetona; éter etílico; una mezcla de metanol y éter etílico; acetato de isopropilo; tolueno; metanol; 2-propanol; metil-terc-butil éter; etanol; una mezcla de acetato de isopropilo y 2-propanol; heptano(s); o, particularmente, DCM o alcohol terc-amílico.



(27) Un procedimiento de preparación de Lacosamida (fórmula III):



III

procedimiento que comprende o bien:

5 (a) un procedimiento tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 2 a 22, seguido por la reacción de la sal de fórmula I con un donante acetilo en la presencia de una base; o

(b) un procedimiento tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 23 a 26, seguido por la reacción del compuesto de fórmula IIA con un donante acetilo.

10 (28) Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 23 a 27, en el que la base es una base inorgánica (por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, una sal de metal alcalino de un alcohol (tal como *t*-BuONa o *t*-BuOK)) o una amina (tal como trietilamina (TEA), piridina, dimetilaminopiridina (DMAP), piperidina, metilpiperidina, *N,N'*-dimetiletilenodiamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o, *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (TMEDA)).

(29) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 27, en el que la base está seleccionada entre el grupo que consiste en NaOH, KOH, LiOH y Ca(OH)<sub>2</sub>.

15 (30) Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 27 a 29, en el que el donante acetilo tiene la fórmula H<sub>3</sub>C-C(O)-LG, en la que LG es un grupo de cesión.

(31) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 30, en el que LG es -O-R<sup>a</sup> o halo (por ejemplo, cloro), en el que R<sup>a</sup> representa:

alqueno de C<sub>2-12</sub>, alquilo de C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-12</sub>;

20 -C(O)-alquilo de C<sub>1-12</sub> (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>);

arilo; o

imidazilo.

25 (32) Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 27 a 31, en el que el donante acetilo tiene la fórmula H<sub>3</sub>C-C(O)-O-R<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> representa -C(O)CH<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>) lineal o ramificado o, particularmente, 1-alqueno de C<sub>2-8</sub> (por ejemplo, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>) lineal o ramificado.

(33) Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 27 a 32, en el que el donante acetilo es anhídrido acético, acetato de isopropenilo o acetato de vinilo.

30 (34) Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 27 a 33, en el que el donante acetilo es anhídrido acético.

(35) Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 27 a 34, en el que la reacción de acetilación se lleva a cabo en la presencia de un disolvente que es un acetato de alquilo de C<sub>1-12</sub>, un acetato de 1-alqueno de C<sub>2-12</sub>, o una mezcla de los mismos (por ejemplo acetato de isopropenilo o, particularmente, una mezcla de acetato de isopropilo y acetato de isopropenilo).

35 (36) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 36, en el que el disolvente para la reacción es agua opcionalmente en la presencia de uno o más disolventes orgánicos (tal como diclorometano y/o un alcohol inmiscible con agua).

(37) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 36, en el que el disolvente para la reacción es una mezcla de agua con o bien diclorometano o bien alcohol terc-amílico.

40 (38) Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende Lacosamida, comprendiendo dicho procedimiento un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 27 a 37, seguido del mezclado de la Lacosamida con uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos aceptables farmacéuticamente y, opcionalmente, uno o más de otros agentes activos farmacológicamente.

(39) El procedimiento de acuerdo con la Realización 38, en el que la Lacosamida está mezclada con uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos aceptables farmacéuticamente.

(40) Un procedimiento de preparación de Lacosamida, procedimiento que comprende la reducción de un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente, opcionalmente en el que la preparación de Lacosamida implica también:

(a) el aislamiento de una sal de fórmula I, tal como se describe en la Realización 2, y/o

(b) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I, tal como se describe en la Realización 27.

(41) Un procedimiento de preparación de Lacosamida, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula IV tal como se ha descrito anteriormente, seguido de la preparación de Lacosamida a partir del compuesto de fórmula IV, opcionalmente en el que el procedimiento implica además:

(a) la reducción del compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente;

(b) el aislamiento de una sal de fórmula I, tal como se ha descrito en la Realización 2; y/o

(c) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I, tal como se ha descrito en la Realización 27.

(42) Un procedimiento de preparación de Lacosamida, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula IX para producir un compuesto de fórmula VII tal como se ha descrito anteriormente, seguido de la preparación de Lacosamida a partir del compuesto de fórmula VII, opcionalmente en el que el procedimiento implica además:

(a) la reacción del compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula IV tal como se ha descrito anteriormente;

(b) la reducción de un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula II, tal como se ha descrito anteriormente;

(c) el aislamiento de una sal de fórmula I, tal como se ha descrito en la Realización 2; y/o

(d) la formación de Lacosamida a partir de una sal de fórmula I, tal como se ha descrito en la Realización 27.

(43) Un procedimiento tal como se describe en una cualquiera de las Realizaciones 27 a 37 y 40 a 42, en el que la Lacosamida así producida es posteriormente cristalizada a partir de un disolvente adecuado.

(44) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 43, en el que el disolvente es un éster de alquilo de C<sub>1-6</sub>.

(45) Un procedimiento de acuerdo con la Realización 44, en el que el disolvente es acetato de isopropilo.

(46) Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende Lacosamida, comprendiendo dicho procedimiento un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 43 a 45, seguido del mezclado de la Lacosamida cristalizada con uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos aceptables farmacéuticamente y, opcionalmente, uno o más de otros agentes activos farmacológicamente.

En general, los procedimientos descritos en la presente invención, pueden tener la ventaja de que los compuestos de fórmula I puede producirse de una manera que utilizan menos reactivos y/o disolventes, y/o requieren menos etapas de reacción (por ejemplo etapas de reacción distintas/separadas) en comparación con los procedimientos divulgados en la técnica anterior. Los procedimientos descritos en la presente invención pueden tener igualmente la ventaja de que pueden producirse menos sub-productos no deseados (resultantes de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, sub-productos que pueden ser tóxicos o de alguna forma peligrosos de trabajar con ellos, por ejemplo, explosivos.

Además, los procedimientos de la presente invención pueden ser capaces de llevarse a cabo en el mismo sistema disolvente. Esto es ventajoso ya que limita la necesidad de procedimientos de manipulación costosos, largos y generadores de residuos para recuperar los productos intermedios procedentes de los medios de reacción. Por ejemplo, un cierto número de procedimientos descritos en la presente invención pueden llevarse a cabo en un sistema disolvente que predominantemente comprende acetato de isopropilo (o predominantemente comprende una mezcla de acetato de isopropilo e isopropanol), tal como puede observarse en ciertos Ejemplos más adelante.

5 Los procedimientos de la presente invención pueden tener también la ventaja de que el compuesto de fórmula I se produce con mayor rendimiento, mayor pureza, mayor selectividad (por ejemplo, mayor regioselectividad), en menor tiempo, en una forma más conveniente (es decir, fácil de manipular), a partir de precursores más convenientes (es decir, fáciles de manipular), a un coste menor y/o con menor uso y/o desperdicio de materiales (incluyendo reactivos y disolventes) comparado con los procedimientos divulgados en la técnica anterior. Además, pueden existir diversos beneficios medioambientales del procedimiento de la invención.

Un beneficio particular del uso de N-formil-L-leucina es que el derivado aminoácido se ha obtenido a partir de la forma natural de leucina (L-leucina) y, en consecuencia, es más barato y más fácilmente disponible comparado con la D-leucina y sus derivados.

10 Un beneficio particular de la preparación de la sal de fórmula I a partir del compuesto de fórmulas IX, VII o IV, es que no es necesario aislar los compuestos intermedios que se obtienen durante este procedimiento multi-etapa. Realmente, muchas de estas reacciones pueden llevarse a cabo secuencialmente usando esencialmente el mismo sistema disolvente (particularmente un sistema disolvente comprendido predominantemente por acetato de isopropilo o, para la etapa de formación de la sal de fórmula I, por una mezcla de acetato de isopropilo con isopropanol).

15 De manera similar, el procedimiento de dos etapas de preparación de Lacosamida cristalizada a partir de la sal de fórmula I, puede implicar el mismo sistema disolvente en ambas etapas (particularmente un sistema disolvente que esté comprendido predominantemente de acetato de isopropilo).

20 De acuerdo con ello, procedimientos tales como estos (es decir, los denominados procedimientos "efecto telescopio") pueden permitir el uso de prácticas de fabricación que son substancialmente más eficaces, con resultados de altos rendimientos, y/o que dan productos que tienen altas purzas enantioméricas (en los casos en que son relevantes), comparados con los procedimientos de la técnica anterior.

### **Ejemplos**

Los ejemplos siguientes son únicamente ejemplos ilustrativos de los procedimientos descritos en la presente invención.

25 Todo el equipo, reactivos y disolventes usados fueron equipamiento de laboratorio convencional, por ejemplo, material de vidrio, aparatos de calentamiento y aparatos de HPLC.

#### **Ejemplo 1**

##### *Aislamiento de (R)-2-amino-3-metoxipropanamida sin el uso de un racemizador*

30 Se disolvió 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida racémica bruta (ensayo 82,5%; 5,9 g) en acetato de isopropilo (150 ml). Se agregó ácido (S)-2-formamido-4-metilpentanóico (1,90 g; 0,5 equiv.). La suspensión se calentó bajo agitación a 82°C. Se formó una suspensión de color blanco espesa. Se agregó más acetato de isopropilo (50 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 10 minutos y, a continuación, se dejó enfriar a 27°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de isopropilo (10 ml). Se obtuvo un sólido fino de color blanco; peso en seco 4,0 g; HPLC quiral: 93% de (R)-enantiómero, 7% de (S)-enantiómero; rendimiento calculado de (R)-enantiómero 86%. El producto bruto se recrystalizó a partir de acetato de isopropilo (50 ml) / n-butanol (50 ml), obteniéndose 3,0 g de sólido (99,8% de (R)-enantiómero, 0,2% de (S)-enantiómero). La base libre de (R)-3-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida se obtuvo mediante extracción de la solución de la sal alcalina en agua con cloruro de metileno y evaporación del disolvente. Se obtuvieron 1,59 g de un líquido casi incoloro, con 99,3% de pureza de acuerdo con el % de área de HPLC. Pureza quiral: 98,7% de (R)-enantiómero, 1,3% de (S)-enantiómero.

#### **Ejemplo 2**

##### *Aislamiento de (R)-2-amino-3-metoxipropanamida usando un racemizador*

45 Se disolvió 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida racémica (1 g; 4,56 mmol) en acetato de isopropilo (20 ml). Se agregaron 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (40 mg; 5% en moles) y ácido (S)-2-formamido-4-metilpentanóico (0,76 g; 1 equiv. a la amina racémica). La mezcla se agitó a 60°C (baño de aceite) durante 17 horas y, a continuación, se dejó enfriar a 25°C. La suspensión espesa se filtró y se lavó sobre el filtro con 3 ml de acetato de isopropilo. Se obtuvieron 1,3 g de sólido de color blanco. HPLC quiral: 92% de (R)-enantiómero y 8% de (S)-enantiómero; rendimiento calculado de (R)-enantiómero 71% a partir de la amina racémica.

#### **Ejemplo 3**

##### *Acetilación de (R)-2-amino-3-metoxipropanamida*

50 A una solución de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida (0,5 g; 2,38 mmol) en acetato de isopropilo (5 ml) se agregó acetato de isopropanilo (1,3 ml; 11,9 mmol). La solución se calentó en baño de aceite a 70-75°C durante 4 horas y, a continuación, se dejó enfriar a 23°C durante una noche. El sólido resultante se filtró y lavó con acetato de

isopropilo (1 ml). Se obtuvo 2-acetamino-N-bencil-3-metoxipropanamida (0,41 g; identidad confirmada mediante GC-MS) con una pureza de 97,2% (% de área de HPLC), rendimiento (con respecto de la amina de partida): 68,9%.

#### **Ejemplo 4**

##### *Preparación de formulaciones conteniendo Lacosamida*

- 5 La Lacosamida (un compuesto de fórmula III), por ejemplo, obtenida mediante los procedimientos divulgados en la presente invención, puede formularse dentro de una formulación aceptable farmacéuticamente usando procedimientos convencionales.

Por ejemplo, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende Lacosamida, o una sal de la misma, procedimiento que se caracteriza porque incluye, como una etapa del procedimiento, un procedimiento tal como se ha definido anteriormente en la presente invención. La persona experta sabrá que dichas formulaciones farmacéuticas comprenden/consisten en (por ejemplo, una mezcla de ingrediente activo (es decir, Lacosamida o una sal de la misma) y excipiente, adyuvante, diluyente y/o vehículo aceptable farmacéuticamente).

10 Además, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende Lacosamida (o una sal de la misma), procedimiento que comprende poner en asociación Lacosamida, o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma (la cual puede formarse mediante un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente en la presente invención), con (a) excipiente(s), adyuvante(s), diluyente(s) y/o vehículo(s) aceptables farmacéuticamente.

15 Cuando se hace referencia a una formulación farmacéutica en la presente invención, esta incluye una formulación en una forma de dosificación apropiada para ingesta (por ejemplo, en forma de comprimido). Por ello, cualquier procedimiento mencionado en la presente invención que se refiera a un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprenda Lacosamida, o una sal de la misma, puede comprender además una conversión apropiada a una forma de dosificación apropiada (y/o envase apropiado de la forma de dosificación).

#### **Ejemplo 5**

##### *Desracemización de 2-amino-3-metoxipropanamida en tolueno*

Se concentró 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida en tolueno (207 g; 12% de amina racémica mediante ensayo por HPLC) hasta 151,6 g (16,4% en solución). Se agregaron 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (1,1 g; 5% en moles) y ácido (S)-2-formamido-4-metilpentanóico (20 g). La mezcla se agitó a 65-66°C. La relación de enantiómero después de 45 horas fue de 92:7 (R:S). El producto se filtró y se lavó con mezcla de tolueno/isopropanol. El producto húmedo bruto se volvió a suspender en 150 ml de tolueno/iPrOH (95/5) a 65-70°C durante 1 hora, proporcionando 36,8 g de (R)-sal con 99,1% de pureza mediante HPLC y un contenido bajo indetectable de (S)-enantiómero. Rendimiento de (R)-sal 84%.

#### **Ejemplo 6**

##### *Desracemización de 2-amino-3-metoxipropanamida en una mezcla de tolueno y 2-propanol*

35 Se mezcló 2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida en tolueno (10 g; 43,7 mmol) en tolueno/iPrOH (88,4 g; 97/3 p/p) con ácido (S)-2-formamido-4-metilpentanóico (7,02 g) y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (0,37 g; 5% en moles). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 64-65°C. La relación de enantiómero fue de 92:7 (R:S) después de 51 horas. La suspensión se enfrió y filtró. El producto bruto húmedo (18,72 g) se volvió a suspender en 60 ml de mezcla de tolueno/i-PrOH (97/3 p/p) a 60-65°C durante 1 hora, proporcionando 13,85 g de (R)-sal con 98,4% de pureza mediante HPLC. Pureza quiral 99,6% de (R)-enantiómero y 0,4% de (S)-enantiómero. Rendimiento de (R)-sal 86%.

#### **Ejemplo 7**

##### *Acilación de la sal de la fórmula I con acetato de isopropilino en acetato de isopropilo*

Se suspendió la sal N-formil-L-leucina de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida (3 g) en iPrOAc (60 ml) y se agregó acetato de isopropenilo (3,5 ml; 32,1 mmol). La conversión fue superior al 99% a 85°C en 2 horas mediante análisis por HPLC. La mezcla se enfrió y se agregó solución acuosa de NaOH. Las capas se separaron. La fase orgánica se concentró. El precipitado se filtró y se lavó con iPrOAc. Después de secado se lograron 0,8 g de sólido de color blanco con 95,2% de pureza HPLC. El filtrado de la cosecha 2 (0,37 g) se aisló con 91,6% de pureza HPLC. Rendimiento total 55,3%.

#### **Ejemplo 8**

50 *Acetilación de la sal N-formil-L-leucina de (R)-2-amino-3-metoxipropanamida con anhídrido acético en agua*

Se suspendió la sal N-formil-L-leucina de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida (3,0 g) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a 22°C durante 40 minutos. Se agregó anhídrido acético (1,3 ml) en porciones en 6 horas a 22-25°C. El producto se filtró, se lavó con acetato de isopropilo y se secó al aire. Se obtuvieron cristales de color blanco (1,58 g) que contenían 12,4% de N-formil-L-leucina y 86,1% de Lacosamida según el % de área de HPLC.

### 5 **Ejemplo 9**

*Acetilación de la sal N-formil-L-leucina de (R)-2-amino-3-metoxipropanamida con anhídrido acético en una mezcla de agua y diclorometano*

Se suspendió la sal N-formil-L-leucina de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida (6,0 g) en agua (15 ml) y diclorometano (25 ml). Se agregó anhídrido acético (3,4 g; 2 equiv.) bajo agitación en 30 minutos a 21 a 25°C. La agitación se continuó durante 1 hora a 21-24°C. La mezcla se neutralizó con solución de NaOH concentrado. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml). La solución orgánica combinada se lavó con solución concentrada de bicarbonato sódico (5 ml). La solución orgánica se concentró en vacío. Se agregó acetato de etilo (30 ml) al residuo y la mezcla se calentó a reflujo. La solución se agitó y enfrió a 10°C. El producto se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó. Se obtuvo Lacosamida (2,52 g) en forma de un sólido de color blanco con 99,3% de pureza mediante HPLC. Rendimiento 64%.

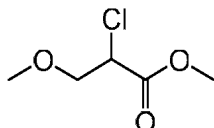
### **Ejemplo 10**

*Acetilación de la sal N-formil-L-leucina de (R)-2-amino-3-metoxipropanamida con anhídrido acético en una mezcla de agua y alcohol terc-amílico*

Se suspendió la sal N-formil-L-leucina de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropanamida (2,0 g) en agua (5 ml) y alcohol terc-amílico (10 ml). Se agregó anhídrido acético (1,1 g) en 20 minutos a 22 a 25°C. La agitación se continuó durante 1 hora a 23-24°C. La mezcla se neutralizó con solución de NaOH concentrado y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico (4 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con alcohol t-amílico (5 ml). La solución orgánica se concentró en vacío. El residuo sólido (2,27 g) se calentó con acetato de isopropilo (15 ml) a reflujo, se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetato de isopropilo y se secó. Se obtuvo Lacosamida (0,95 g) en forma de un sólido de color blanco con 98,9% de pureza de Lacosamida de acuerdo con el % de área de HPLC. Rendimiento 73%.

### **Ejemplo de Referencia 11**

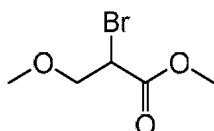
*Preparación de 2-cloro-3-metoxipropionato de (R,S)-metilo*



Se diluyó NaOMe (30% en MeOH, 120,3 g; 0,669 mol) con MeOH (120 g; 154 ml) hasta alcanzar una concentración de 15% p/p de NaOMe en MeOH. La solución resultante se enfrió a 0 ±5°C y, a continuación, se agregó 2,3-dicloropropionato de metilo (100,1 g; 0,637 mol) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ±5°C durante 2 horas, después de lo cual se neutralizó el exceso de NaOMe mediante solución de HCl alcohólica (4,6 ml, 20% en i-PrOH) hasta que se alcanzó un pH de 5-6. El precipitado se separó por filtración y la torta se lavó con MeOH frío (100 ml). El exceso de MeOH se separó por destilación a presión atmosférica. El producto se purificó mediante destilación en vacío, obteniéndose 2-cloro-3-metoxipropionato de metilo (81,8 g, 0,533 mol, >99 % de área GC, rendimiento 83,6%).

### **Ejemplo de Referencia 12**

*Preparación de 2-bromo-3-metoxipropionato de (R,S)-metilo*

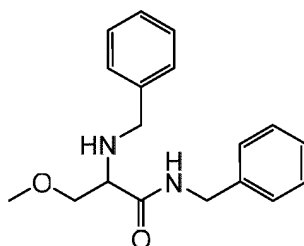


Se disolvió acrilato de metilo (151,8 g; 1,76 mol) en MTBE (400 ml). Se agregó bromo (308,4 g; 1,92 mol; 100 ml) gota a gota a la solución resultante a 18-25°C. La mezcla se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. El exceso de bromo se interrumpió con solución de sulfito sódico aproximadamente al 30% (100 ml). La fase orgánica de color parduzco se volvió incolora después de agitación vigorosa. Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró en vacío. A continuación, se agregó el 2,3-dibromopropionato de metilo (524,7 g; 91% de pureza de acuerdo con el % de área GC) gota a gota a 18-20°C a una solución de metóxido sódico preparada a partir de metóxido sódico (317,5 g; 1,76 mol) y metanol (634,0 g; 810 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante

15 minutos a temperatura ambiente. El análisis mediante GC reveló: 1,5% de Br-acrilato; 96% de 2-bromo-3-metoxipropionato de metilo 96% de acuerdo con el % del área. El metanol se separó por destilación en vacío. Se agregó tolueno (200 ml) y la mezcla se concentró nuevamente. El precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se destiló en vacío. Se recogió una fracción de producto a 3,2 kPa y 92-93°C, proporcionando 2-bromo-3-metoxipropionato de metilo (251,8 g, 1,28 mol, 96% de área GC, rendimiento 70% en base al acrilato de metilo).

### **Ejemplo de Referencia 13**

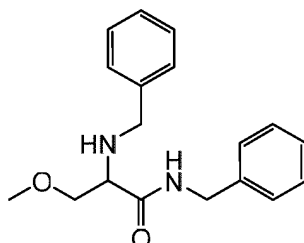
*Preparación de (R,S)-N-bencil-2-bencilamino-3-metoxipropionamida*



10 Se agregó 2-cloro-3-metoxipropionato de metilo (3,70 kg, 24,2 mol) a bencilamina (13,50 kg, 126 mol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a  $120 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 6 horas, mientras que el MeOH resultante se recogió en forma de un destilado. Después de enfriamiento de la mezcla de reacción por debajo de  $100^\circ\text{C}$ , se agregó agua (4,35 kg) y NaOH (89% mediante valoración, 1,22 kg, 27,27 mol, 1,13 equiv.) y el sistema resultante de dos fases se mezcló vigorosamente y se dejó sedimentar antes de que las fases se separaran. Se agregó NaCl acuoso (20% aprox., 2,65 kg) a la fase orgánica, la mezcla se dejó sedimentar y las capas se separaron para eliminar el exceso de NaOH. El procedimiento se repitió hasta que se obtuvo un pH de 10-11. La fase orgánica se secó mediante destilación a 10-15 kPa y  $56-87^\circ\text{C}$ , lo cual produjo una pequeña cantidad de precipitado sólido. El residuo se separó por filtración, la torta se lavó con bencilamina (100 ml) y el filtrado se sometió a destilación adicional para eliminar la bencilamina (6,99 kg). El residuo procedente de la destilación se recogió (7,00 kg, 22,03 mol, ensayo 93,7% según RMN, rendimiento 89,9%).

### **Ejemplo de Referencia 14**

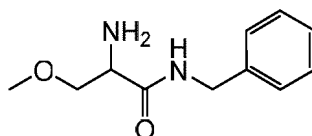
*Preparación de (R,S)-N-bencil-2-bencilamino-3-metoxipropionamida*



25 Se diluyó NaOMe (25% en MeOH, 46 g; 0,213 mol) con MeOH (100 g; 128 ml). La solución resultante se enfrió a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  y, a continuación, se agregó 2,3-dicloropropionato de metilo (32 g; 0,204 mol) a  $5^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 2 horas, después de lo cual se neutralizó el NaOMe en exceso mediante solución de HCl alcohólica hasta que se alcanzó el pH 6-7. Se agregó bencilamina (88 g; 0,82 mol) al licor madre, y la mezcla se calentó a  $125 \pm 5^\circ\text{C}$  mientras se eliminaba el metanol mediante destilación. Después 12 horas, la mezcla se enfrió y se agregaron acetato de isopropilo (180 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se eliminó, y la fase orgánica se lavó con ácido acético acuoso (16%, 60 ml) y, a continuación, con agua (3 x 50 ml). El disolvente se separó parcialmente mediante destilación para eliminar el agua, obteniéndose aproximadamente 58 g de un aceite conteniendo 48,6 g de (R,S)-N-bencil-2-bencilamino-3-metoxipropionamida (0,163 mol, rendimiento 80%), el cual se usó en la etapa siguiente sin ningún aislamiento o purificación adicional.

### **Ejemplo de Referencia 15**

*Preparación de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropionamida [(R,S)-II]*

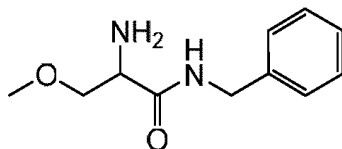


35

Se introdujeron secuencialmente en un reactor de presión N-bencil-2-bencilamino-3-metoxipropanamida (400 g, 94%, 1,26 mol), tolueno (400 g) y un catalizador (5% de Pd/C, 50% de humedad, 21,5 g, 0,4% mol). La atmósfera en el reactor se cambió a N<sub>2</sub> y, a continuación, a H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100°C y 200 a 250 kPa durante 4 horas y, a continuación, se enfrió a 22°C, después de lo cual el catalizador se separó por filtración y la torta se lavó con tolueno (60 ml). Las soluciones en tolueno se combinaron proporcionando una solución en tolueno de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (798,7 g, pureza HPLC 94,7%, rendimiento 94,5%).

### **Ejemplo de Referencia 16a**

*Preparación de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida*



Se introdujo un en un reactor de presión un aceite (58 g; preparado de acuerdo con el [Ejemplo de Referencia 14](#)) conteniendo 48,6 g de (R,S)-N-bencil-2-bencilamino-3-metoxipropanamida (0,163 mol) y se diluyó con acetato de isopropilo (600 ml). A esta solución se agregó un catalizador (5% Pd/C, 50% de humedad, 2,9 g, 5% p/p) y la atmósfera del reactor se cambió a N<sub>2</sub> y, a continuación, a H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 85°C y 200 kPa durante 12 horas y, a continuación, se enfrió a 22°C, después de lo cual el catalizador se separó por filtración y la torta se lavó con acetato de isopropilo (50 ml), proporcionando (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida en forma de una solución en acetato de isopropilo (36 g, pureza HPLC 90%, correspondiente a 32,4 g de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (0,156 mol), rendimiento 95%, en 650 ml de acetato de isopropilo).

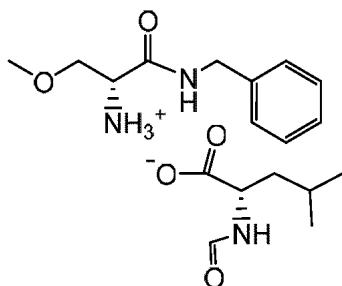
### **Ejemplo de Referencia 16b**

*Preparación de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida*

Se reprodujo el procedimiento del [Ejemplo de Referencia 16a](#) usando 300 ml de acetato de isopropilo en la fase inicial. El producto final fue una solución en acetato de isopropilo de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida, la cual se obtuvo con un rendimiento similar y con una pureza similar (tal como se determinó mediante HPLC).

### **Ejemplo 17**

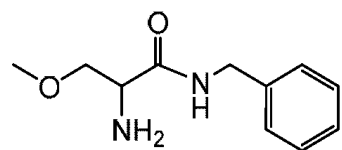
*Preparación de sal N-formil-L-leucina de (R)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida*



Una solución en acetato de isopropilo de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (36 g, 90% pura en 650 ml de disolvente, preparada de acuerdo con el [Ejemplo de Referencia 16a](#)), se agregó a N-formil-L-leucina (24,8 g, 0,156 mol), aldehído 5-nitrosalicílico (1,25 g, 7,4 mmol) e isopropanol (35 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con acetato de isopropilo/isopropanol (90/10, 2 x 20 ml), proporcionando sal N-formil-L-leucina de (R)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (48 g, 0,131 mol, pureza HPLC >99%, d.e. ≥99%, rendimiento 84%).

### **Ejemplo de Referencia 18a**

*Preparación de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida a partir del (S)-enantiómero correspondiente*



Una solución conteniendo tolueno (90 ml) y (S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (13 g, 62 mmol, e.e. 80%) enriquecida, se trató con aldehído 5-nitrosalicílico (0,5 g, 3,0 mmol) y se calentó a 65°C durante 16 horas, proporcionando (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida cuantitativamente.

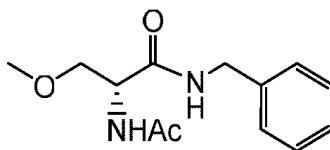
### **Ejemplo de Referencia 18b**

#### 5 *Preparación de (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida a partir del (S)-enantiómero correspondiente*

Una solución conteniendo tolueno (90 ml) y (S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (13 g, 62 mmol, e.e. 80%) enriquecida, se trató con una mezcla conteniendo aldehído salicílico (0,5 g, 4,0 mmol), carbonato potásico (0,2 g, 1,4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,1 g, 0,3 mmol) y se calentó a 65°C durante 16 horas, proporcionó (R,S)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (e.e. para el (S)-enantiómero: 10%).

#### 10 **Ejemplo 19**

*(R)-N-bencil-2-acetamido-3-metoxipropanamida (Lacosamida)*



Se agregó anhídrido acético (12 g, 0,117 mol) a una mezcla de sal N-formil-L-leucina de (R)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida (40 g, 0,109 mol, d.e.  $\geq 99\%$ ), acetato de isopropilo (180 ml), agua (25 ml) y acetato sódico anhidro (9,5 g, 0,116 mol) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 2 horas, la mezcla se trató con hidróxido sódico (30%) para alcanzar pH 6-7 y se calentó para obtener dos fases transparentes. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se trataron conjuntamente y se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato potásico (20%, 15 ml). A continuación, la fase orgánica se destiló en un equipo Dean-Stark para reducir el contenido en agua de la fase orgánica (hasta K. F.  $< 0,5$ ). Después de enfriar lentamente el producto a 0 a 5°C, el producto se filtró, se lavó con acetato de isopropilo frío (2 x 15 ml) y se secó, obteniéndose (R)-N-bencil-2-acetamido-3-metoxipropanamida (23,2 g, 92,6 mmol, pureza HPLC  $> 99\%$ , d.e.  $\geq 99\%$ , rendimiento 85%).

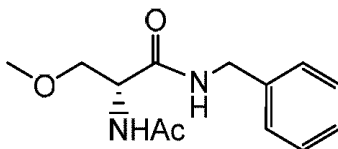
#### **Ejemplo 20**

*Recuperación de N-formil-L-leucina*

La fase acuosa obtenida durante el procedimiento del Ejemplo 19 se trató con HCl acuoso al 32% para alcanzar un pH 2-3. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora a 20-25°C y, a continuación, se filtró y lavó con agua (3 x 20 ml), obteniéndose N-formil-L-leucina en forma de un sólido de color blanco (13,8 g, rendimiento 80%). Este producto puede usarse como tal para una nueva preparación de sal N-formil-L-leucina de (R)-N-bencil-2-amino-3-metoxipropanamida, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17.

#### 30 **Ejemplo 21**

*Cristalización de Lacosamida*



Se introdujo Lacosamida (20 g; obtenida de acuerdo con el Ejemplo 19) en un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico. Se agregó acetato de isopropilo (180 ml) húmedo (el valor Karl Fisher del disolvente fue de 1,3-5%). La mezcla se calentó a reflujo (solución completa a 70°C). La solución se filtró cuando estaba caliente sobre papel y el filtro se lavó con acetato de isopropilo (10 ml) caliente. La solución se destiló en un aparato Dean-Stark para eliminar el agua (el KF final de la solución fue  $< 0,1\%$ ; la temperatura de reflujo alcanzó los 82 a 86°C). La solución resultante se enfrió hasta que se formó un sólido (a aproximadamente 60 a 65°C) y se calentó nuevamente hasta 70 a 75°C sin que se produjera disolución total. La suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y finalmente a 0 a 5°C durante una hora. La suspensión se mantuvo a 0 a 5°C durante otra hora. El sólido se obtuvo por filtración a esta temperatura y el filtro se lavó con 20 ml de acetato de isopropilo anhidro frío. Se obtuvieron 24,7 g de producto húmedo (correspondiente a 18,4 g de producto seco después de secado a 65°C bajo vacío).



## ES 2 756 000 T3

La forma sólida de Lacosamida obtenida en la presente invención se caracterizó mediante Difracción de Polvo por Rayos X (XRPD) usando un difractor Philips PW1800/10, equipado con software X'Pert High Score - v. 2.0a (PANalytical) y radiación Cu K $\alpha$ . En la Tabla 1 se muestran las intensidades de los picos registradas.

Tabla 1. Datos XRPD para Lacosamida

<u>Pos. [°2<math>\theta</math>]</u>	<u>Espaciamento d [Å]</u>	<u>Int. Rel. [%]</u>
6,5369	13,52180	1,86
8,3517	10,58717	55,99
10,4373	8,47587	7,84
13,0610	6,77854	98,21
15,6497	5,66262	17,05
16,6567	5,32246	22,31
17,7101	5,00820	8,83
19,6494	4,51807	24,04
20,8974	4,25098	59,96
21,4595	4,14089	51,50
22,6569	3,92469	4,05
24,0023	3,70765	23,49
24,2687	3,66756	30,93
24,9861	3,56385	100,00
25,4293	3,50274	48,18
26,1188	3,41181	15,02
27,0174	3,30035	11,09
28,0044	3,18622	10,23
28,4115	3,14149	9,93
31,5304	2,83750	9,57
32,1197	2,78677	8,28
33,6009	2,66724	13,54
34,0918	2,62995	4,63
36,4979	2,46191	6,13
37,4792	2,39968	4,97
38,5423	2,33589	9,37
38,9474	2,31253	7,16
40,4187	2,23168	9,78
41,1488	2,19376	8,72
43,9879	2,05853	4,30
45,0527	2,01232	3,97

(Continuación)

<u>Pos. [°2<math>\theta</math>]</u>	<u>Espaciamiento d [Å]</u>	<u>Int. Rel. [%]</u>
45,9179	1,97640	5,87
47,0455	1,93163	7,38
47,7339	1,90536	5,13
51,2066	1,78401	2,68
53,8756	1,70176	1,02
57,3169	1,60750	1,22
61,8188	1,49956	0,79

5 Los espectros FT-IR se registraron usando un espectrómetro Jasco FT/IR 460 plus. Los espectros se registraron usando el procedimiento de reflexión difusa y la muestra se preparó mezclando aproximadamente 5 mg de producto con 500 mg de KBr (10% p/p). Las absorciones se observaron a aproximadamente: 3300, 3100, 2880, 1630, 1550, 1140, 970, 690, 600 y 500  $\text{cm}^{-1}$ .

Los datos DSC se recogieron usando un instrumento Mettler-Toledo DSC822e. Experimento DSC estándar: calentar a 30-250°C a 10°/min.

Se observó una transición única con los resultados siguientes:

10 Inicio 145,52°C  
Pico 146,54°C  
Final 149,13°C.

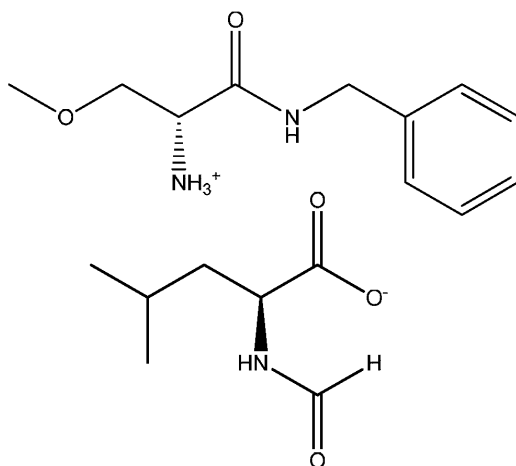
#### Abreviaturas

DCM	Diclorometano
d.e.	exceso diestereomérico
DMMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
e.e.	exceso enantiomérico
GC	Cromatografía gaseosa
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
iPrOAc	acetato de isopropilo
iPrOH	alcohol isopropílico
IR	Infrarrojo
KF	Karl Fischer
MeOH	Metanol
MTBE	metil-terc-butil éter
NMP	N-metilpirrolidona

NMR	Resonancia magnética nuclear
RA	2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida racémica
TA	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilenoamina
XRPD	Difracción de polvo por rayos X

REIVINDICACIONES

1. Una sal de fórmula I,

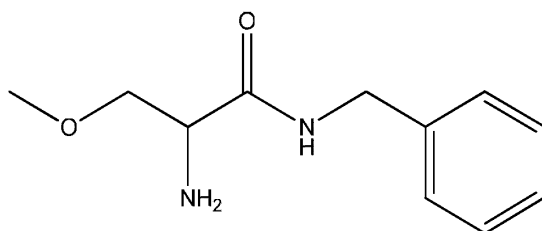


I

5 o un solvato de la misma.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un porcentaje de exceso diastereomérico mayor de 90%.

3. Un procedimiento para el aislamiento de la sal de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, procedimiento que comprende la precipitación de la sal de fórmula I a partir de una mezcla de N-formil-L-leucina, un compuesto de fórmula II,



II

10

o un disolvente para el compuesto de fórmula II.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

la N-formil-L-leucina tiene un porcentaje de exceso enantiomérico del L-enantiómero mayor del 95%; y/o

el procedimiento comprende la adición de N-formil-L-leucina a una mezcla de un compuesto de fórmula II y un disolvente para el compuesto de fórmula II.

15

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el procedimiento se lleva a cabo en la presencia de un promotor de racemización.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que:

el promotor de racemización está seleccionado entre el grupo que consiste en aldehído 5-nitrosalicílico, aldehído 3,5-diclorosalicílico, 2-nitrobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, 2,4-dinitrobenzaldehído, aldehído salicílico y piridoxal-5'-fosfato; y/o

20

el promotor de racemización está presente del 2 al 20% en moles con relación al compuesto de fórmula II.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que:

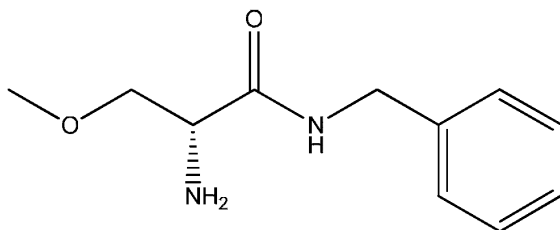
el disolvente para el compuesto de fórmula II es uno o más disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo que consiste en tolueno, un xileno, etilbenceno, un alquilbenceno, un halobenceno, un nitrobeneno, un metoxibenceno, 2-propanol, metilciclohexano, un heptano, un acetato de alqueno y un acetato de alquilo;

25

el disolvente para el compuesto de fórmula II es acetato de isopropilo, tolueno o un mezcla de acetato de isopropilo e isopropanol; y/o

el procedimiento se realiza a una temperatura de desde 30°C hasta 80°C.

8. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIA,



IIA

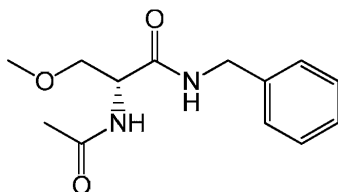
5 comprendiendo dicho procedimiento la etapa de reacción de una sal de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, con una base.

9. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IIA, de acuerdo con la reivindicación 8, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) aislamiento de una sal de fórmula I de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7; y

10 (b) reacción de dicha sal aislada de fórmula I con una base.

10. Un procedimiento de preparación de Lacosamida (fórmula III):



III

procedimiento que comprende o bien:

15 (a) un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, seguido por la reacción de la sal de fórmula I con un donante acetilo opcionalmente en la presencia de una base; o

(b) un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, seguido por la reacción del compuesto de fórmula IIA con un donante acetilo.

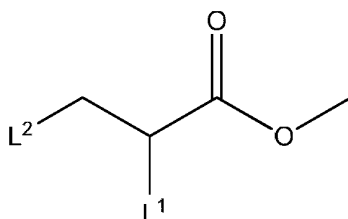
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el donante acetilo es un acetato de 1-alqueno de C<sub>2-8</sub>, lineal o ramificado, opcionalmente en el que el donante acetilo es acetato de isopropenilo.

20 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el donante acetilo es anhídrido acético.

25 13. Un procedimiento de preparación de un polimorfo de Lacosamida que tiene un diagrama de difracción de polvo por rayos X que contiene picos específicos de alta intensidad a 8,4° (± 0,1°), 13,1° (± 0,1°), 20,9° (± 0,1°), 21,5° (± 0,1°), 25,0° (± 0,1°) y 25,4° (± 0,1°) 2θ, procedimiento que comprende el procedimiento de obtención de Lacosamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 10 a 12, seguido de cristalización de la Lacosamida en un disolvente adecuado.

14. Un procedimiento de preparación de un polimorfo de Lacosamida que tiene un diagrama de difracción de polvo por rayos X que contiene picos específicos de alta intensidad a 8,4° (± 0,1°), 13,1° (± 0,1°), 20,9° (± 0,1°), 21,5° (± 0,1°), 25,0° (± 0,1°) y 25,4° (± 0,1°) 2θ, procedimiento que comprende las etapas siguientes:

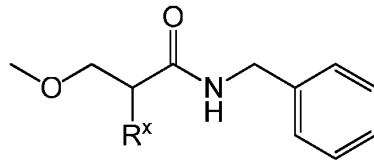
(a) reacción de un compuesto de fórmula IX,



IX

30

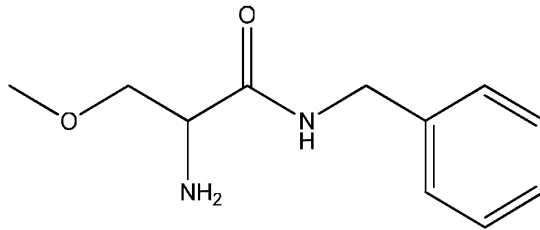
en la que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> independientemente representan un átomo de halógeno, para producir un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que R<sup>x</sup> representa un grupo NH-bencilo;

- 5 (b) reducción del compuesto de fórmula IV obtenido en la etapa (a) para producir el compuesto de fórmula II



II

;

(c) aislamiento de una sal de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de acuerdo con el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, usando el compuesto de fórmula II tal como se ha formado en la etapa (b);

- 10 (d) reacción del producto obtenido en la etapa (c) con un donante acetilo, opcionalmente en la presencia de una base, para formar Lacosamida; y

(e) cristalización del producto obtenido en la etapa (d) en un disolvente adecuado.

- 15 **15.** Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende Lacosamida, comprendiendo dicho procedimiento un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, seguido del mezclado de la Lacosamida con uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos aceptables farmacéuticamente y, opcionalmente, uno o más de otros agentes activos farmacológicamente.