

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 403**

51 Int. Cl.:

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 231/18 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011** **E 11002024 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017** **EP 2444390**

54 Título: **Proceso para producir lacosamida**

30 Prioridad:

19.10.2010 EP 10188079

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

26.06.2017

73 Titular/es:

**EUTICALS GMBH (100.0%)
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**WISDOM, RICHARD, DR.;
JUNG, JÖRG, DR. y
MEUDT, ANDREAS, DR.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

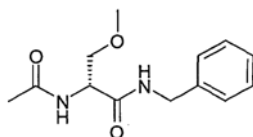
ES 2 619 403 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

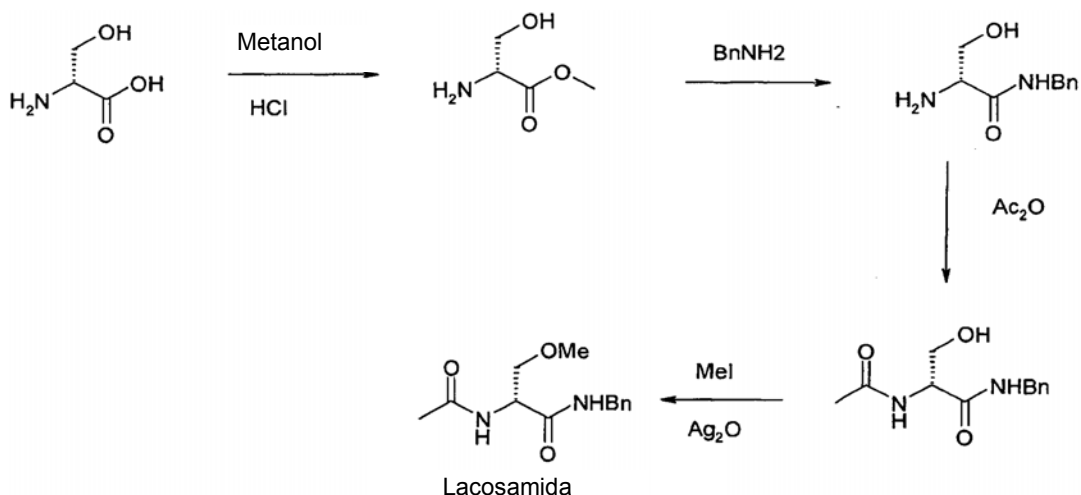
Proceso para producir lacosamida

- 5 La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida, también conocida como lacosamida, es eficaz para el tratar el dolor, la osteoartritis, la migraña y la epilepsia. La lacosamida tiene la siguiente estructura (I).



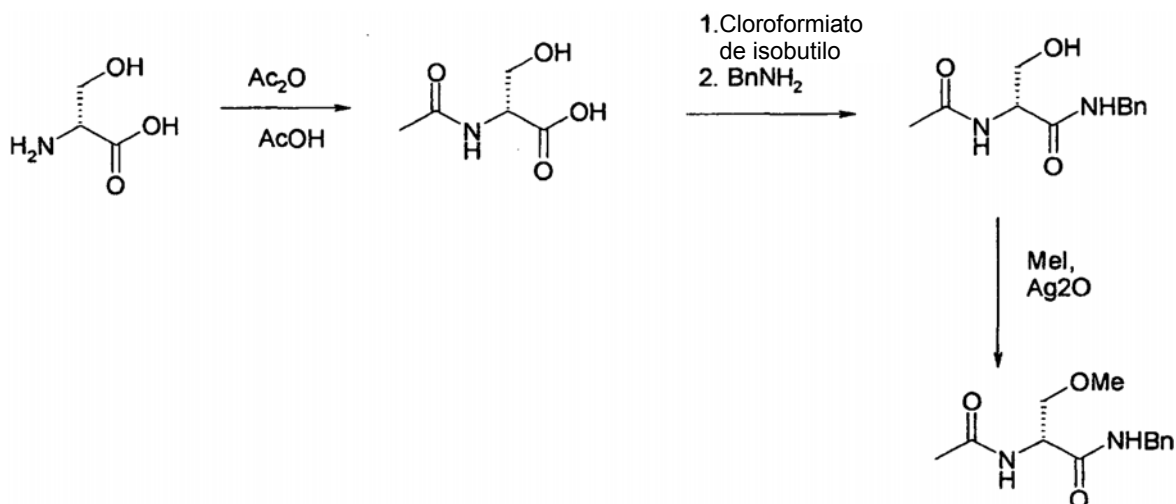
10 Estructura de lacosamida (I)

El producto está descrito y reivindicado en la patente WO9733861. Este documento describe distintos métodos de síntesis. A partir de (D)-serina, este aminoácido se convierte a (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxi-propionamida por acoplamiento con bencilamina (BnNH₂), seguido de acetilación con anhídrido acético (Ac₂O). Luego este compuesto se metila con yoduro de metilo (MeI) y óxido de plata (Ag₂O) para dar el producto deseado (esquema 1).



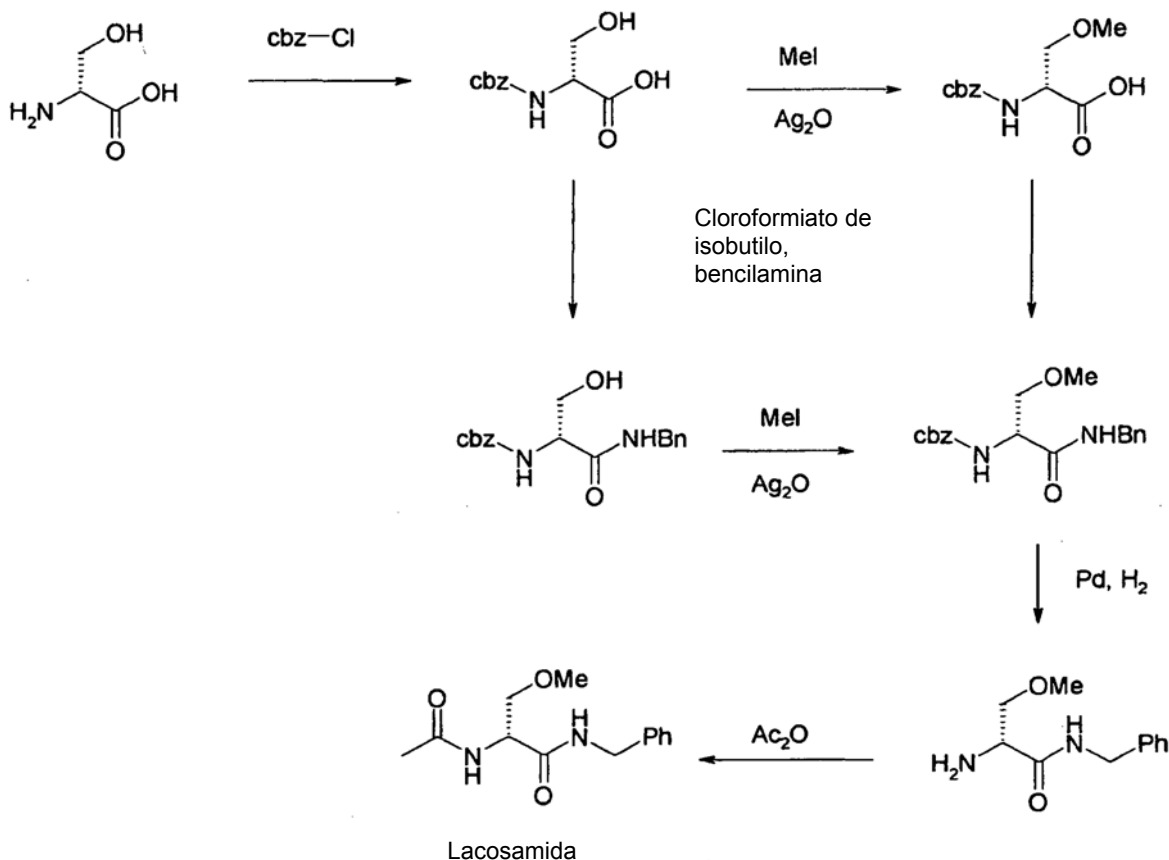
20 Esquema 1: método de preparación de lacosamida indicado en la patente WO9733861

Como alternativa, primero se acetila la (D)-serina y el N-acetil-aminoácido resultante se acopla con bencilamina en las condiciones descritas en el Journal of the American Chemical Society (1967), 89, págs. 5012-7 mediante un anhídrido mixto y finalmente se metila con una combinación de yoduro de metilo y óxido de plata (esquema 2). En



Esquema 2: método alternativo de preparación de lacosamida indicado en la patente WO9733861

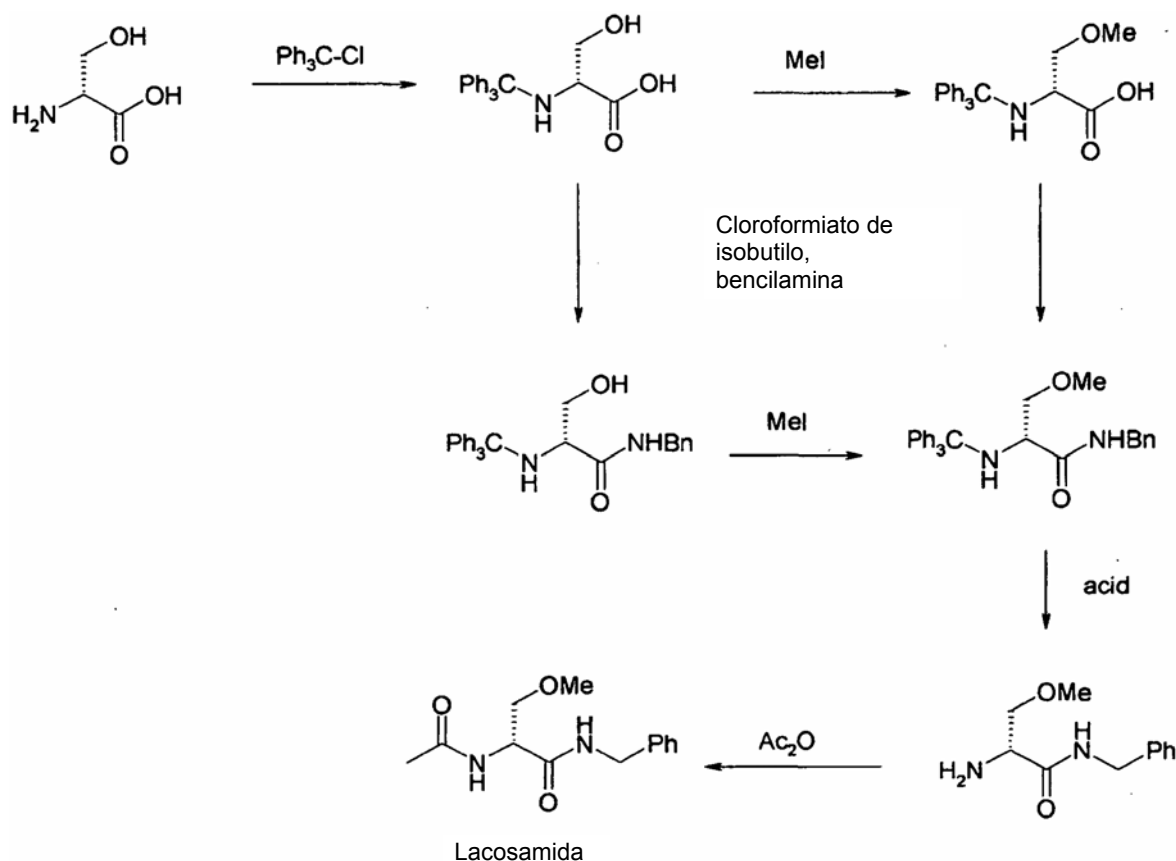
En otro método alternativo de preparación de lacosamida indicado en la patente WO9733861, primero se protege el grupo amino de la (D)-serina con un grupo protector tal como el carboxibencilo (Cbz). A continuación tiene lugar una 'O'-metilación y otras reacciones sucesivas hasta el producto deseado, p.ej. bencilaminación del grupo carboxílico, desprotección y acetilación del grupo amino (esquema 3). Esta ruta también está descrita en la patente US6048899, que además ofrece un procedimiento similar invirtiendo las etapas 2 y 3, es decir, la formación de amida se realiza antes de la metilación.



Esquema 3: método alternativo para preparar lacosamida indicado en las patentes WO9733861 y US6048899

Sin embargo todos estos procesos tienen el inconveniente de usar grandes cantidades de plata, que es cara y debe extraerse del producto final. Además en varios casos se observa la racemización parcial del costoso centro quiral, lo cual disminuye los rendimientos. Hace poco se ha publicado la patente WO2010107993, que describe una ruta similar a la del esquema 3, exceptuando que la (R)-N-bencil-2-(benciloxycarbonilamino)-3-hidroxi-propionamida se metila con sulfato de dimetilo a temperaturas comprendidas entre -15°C y 25°C. Se asegura que trabajando a temperaturas más bajas disminuye la metilación no deseada en los grupos nitrogenados.

En la patente EP2067765 A1 también se ha descrito otro proceso para producir lacosamida. En él se usa el grupo tritilo, muy voluminoso, para proteger la serina, minimizando así el potencial de racemización en el centro quiral durante la subsiguiente reacción de metilación (esquema 4).

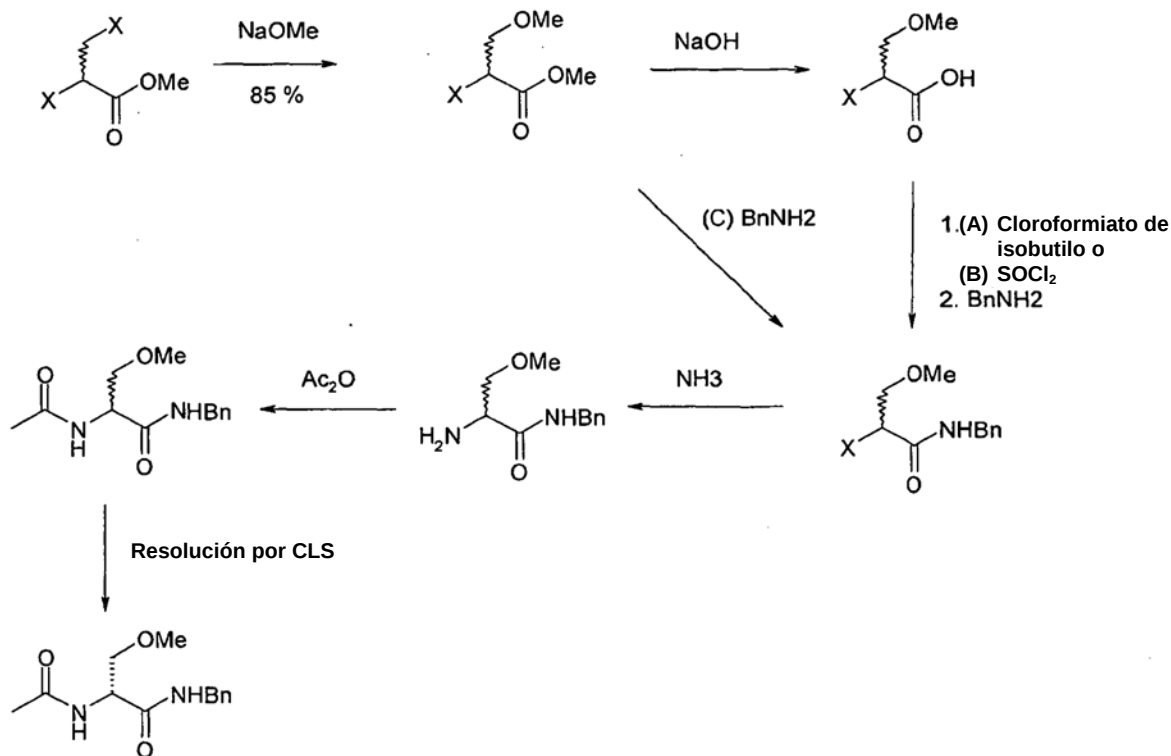


Esquema 4: método alternativo de producción de lacosamida en la patente EP2067765 A1

5 Aunque con el uso de tritilo como grupo protector ya no hace falta emplear el costoso óxido de plata, la necesidad de someter las sustancias "tritoladas", de masa molecular muy alta, a muchas transformaciones hace que el proceso sea menos efectivo desde un punto de vista económico.

10 Alternativamente la patente WO 2006037574 también describe un proceso para producir lacosamida a partir de la (D)-serina. En este proceso el grupo amino se protege con un grupo boc (terc-butoxi-carbonilo) y la metilación del aminoácido protegido con boc se efectúa en presencia de un catalizador de transferencia de fase más una base o de un reactivo de organolitio. Tras la metilación, la (D)-metoxi-serina protegida con boc se continúa elaborando hasta obtener la lacosamida mediante bencilaminación, desprotección y acetilación.

15 Hace poco se ha publicado la patente WO2010052011, que describe rutas de preparación de lacosamida racémica (una mezcla de (R)- y (S)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida). La mezcla racémica se separa luego por cromatografía de lecho simulado (CLS) con una fase quiral y después el enantiómero no deseado se racemiza y se recicla (esquema 5).

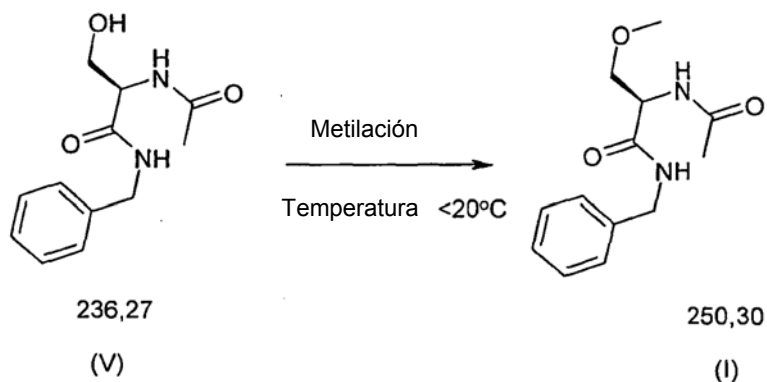


Esquema 5: método para producir lacosamida en la patente WO2010052011

5 A pesar de estos varios métodos, aún se necesitan procesos mejorados para producir este importante fármaco.

Descripción de la presente invención

10 La presente invención tiene por objeto proporcionar un método mejorado de metilación del producto intermedio (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (compuesto (V) en el siguiente esquema 6), con el fin de producir (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-metoxipropionamida (lacosamida).



Esquema 6: método para producir lacosamida según la presente invención

15 La metilación de (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) en condiciones normales para producir la lacosamida suele dar como resultado una racemización importante en el centro quiral. En la patente WO9733861 se añade óxido de plata para minimizar la racemización, sin embargo esto es caro y requiere la eliminación de grandes cantidades de plata. Aunque por cristalización es posible obtener lacosamida con un exceso enantiomérico (ee) mayor del 99%, partiendo de lacosamida con menor pureza enantiomérica (p.ej. con un ee del 90%), la pérdida de rendimiento es considerable. Por consiguiente es preferible minimizar la racemización. Sorprendentemente se ha encontrado que en condiciones de baja temperatura (preferiblemente por debajo de 10°C) la racemización disminuye en gran medida, mientras que la reacción aún prosigue a una velocidad adecuada para una producción económica.

20 Por lo tanto la racemización se puede minimizar manteniendo aún una buena actividad de metilación al rebajar la temperatura por debajo de 20°C o, con mayor preferencia, por debajo de 10°C e incluso de 5°C. De este modo es económicamente práctico llevar a cabo la metilación directamente en el producto intermedio (R)-2-acetamido-2-N-

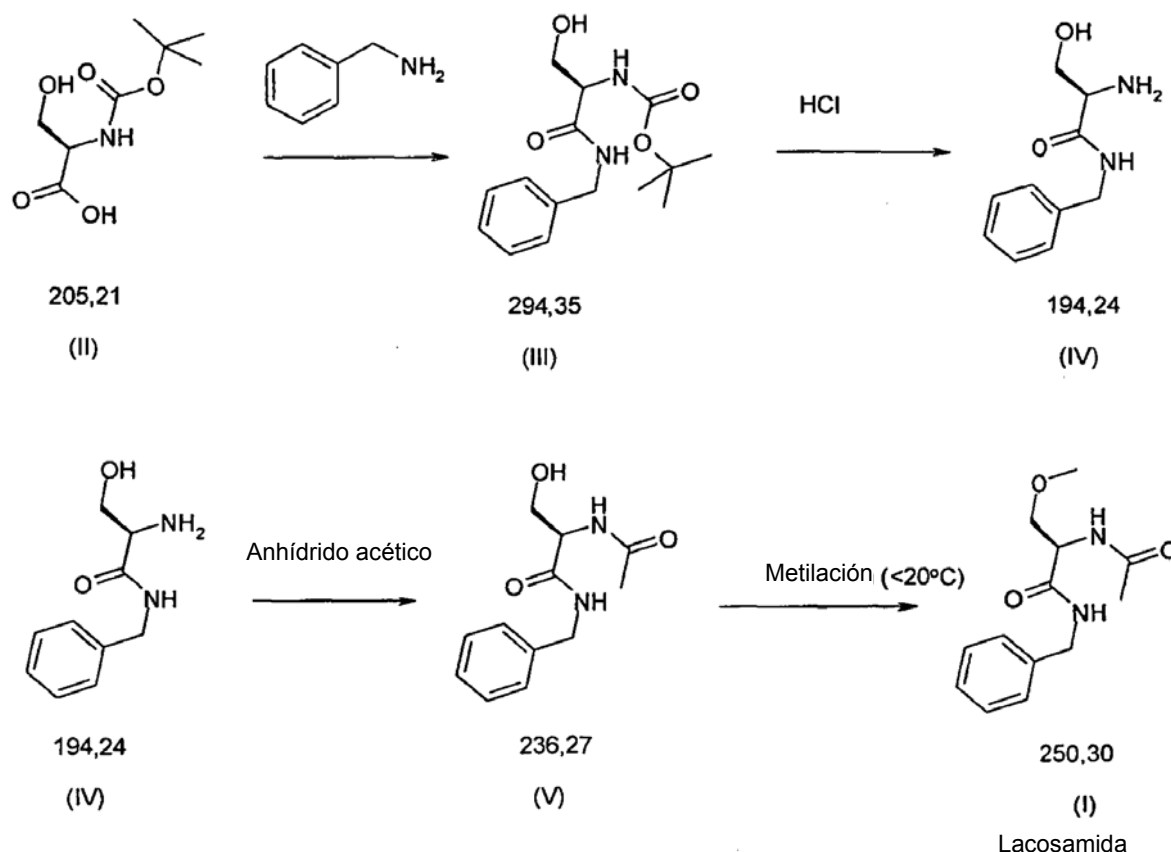
bencil-3-hidroxi-propionamida (V), sin necesidad de proteger el grupo amino con un grupo voluminoso (como p.ej. benciloxicarbonilo o tritilo) para reducir la racemización o sin necesidad de añadir grandes cantidades de óxido de plata, que es caro y difícil de eliminar hasta el nivel de trazas. Aunque la patente WO2010107993 reivindica el uso de temperaturas inferiores a 25°C durante la metilación, la invención aquí descrita es muy diferente. La patente WO2010107993 describe la metilación de un compuesto de carbamato, mientras que en la presente invención se describe la metilación de una amida.

Sería de esperar que estos 2 grupos tuvieran efectos muy distintos sobre la estabilidad del centro quiral y sobre la reactividad en el nitrógeno. En la patente WO2010107993 la menor temperatura durante la metilación disminuye la metilación no deseada en el grupo nitrogenado. El efecto sobre la racemización no se describe y de hecho no es probable que se produzca a temperaturas más altas (como 25°) debido al uso del grupo protector benciloxicarbonilo. Sin embargo el grupo acetilo ofrece mucha menos protección frente a la racemización durante la metilación en condiciones alcalinas. De hecho, en contraste directo con la patente WO2010107993 (que describe la metilación de (R)-N-bencil-2-(benciloxicarbonilamino)-3-hidroxi-propionamida), se encuentra que la disminución de la temperatura durante la metilación de (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) tiene un beneficio muy importante de reducción de la racemización y sin embargo un mínimo efecto en el grado de metilación en los grupos nitrogenados.

La metilación suele llevarse a cabo en un disolvente, empleando un agente metilante con una base y un catalizador de transferencia de fase. El agente metilante usado en la presente invención es sulfato de dimetilo, yoduro de metilo o toluensulfonato de metilo u otro arilsulfonato de metilo o un alquilsulfonato de metilo, o fosfonato de trimetilo. Una base adecuada es un hidróxido de metal alcalino. Se añade una base de amina cuaternaria en combinación con el hidróxido de metal alcalino. En este caso la amina también puede actuar ayudando a la transferencia de reactivos entre las fases. La base y/o el reactivo metilante se pueden añadir de golpe al inicio de la reacción o en porciones a lo largo de la misma. El control de la temperatura durante la reacción es importante y es preferible mantenerla por debajo de 20°C o, con mayor preferencia, por debajo de 10°C e incluso de 5°C. Se ha visto que el diclorometano funciona bien como disolvente para la reacción; también entran en consideración otros disolventes adecuados que no interfieran en la reacción de metilación, por ejemplo otros disolventes clorados, o éteres como por ejemplo THF o dietoximetano. Alternativamente se puede utilizar una mezcla de disolventes, incluyendo mezclas de disolventes miscibles/inmiscibles con agua tales como las mezclas de diclorometano/THF. Cuando hay 2 fases en la reacción, por ejemplo fases sólido/líquido o líquido/líquido, es decir, cuando se usa una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino (p.ej. una solución de hidróxido sódico) en presencia de diclorometano como disolvente, es necesario tener una buena agitación para mezclar las fases. Normalmente para reacciones de 2 fases se prefiere un aporte de potencia de mezclado de unos 400 W/m³ o superior. Es preferible añadir un catalizador de transferencia de fase a la reacción de metilación. Los catalizadores de transferencia de fase son bien conocidos e incluyen sales de amonio, sulfonio o fosfonio cuaternario tales como las sales de tetrabutilamonio. La adición de una base de amina terciaria más un exceso de agente metilante y base dará como resultado la formación *in situ* de un agente de transferencia de fase. Por ejemplo la metilación de trietilamina con sulfato de dimetilo produce una sal de trietilmetilamonio. La reacción termina preferiblemente cuando se ha convertido más del 95% de la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida inicial o, con mayor preferencia, más del 98% de la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida inicial. Al terminar la reacción es normal añadir amoniaco o hidróxido amónico u otra amina para reaccionar con el sulfato de dimetilo no reaccionado y neutralizarlo. Una vez completada la neutralización, el pH se puede ajustar para facilitar el acabado y permitir la eliminación de la base y del material neutralizante como sales, mediante extracción acuosa.

La separación de la lacosamida se lleva a cabo mediante técnicas estándar tales como extracción líquido-líquido y cristalización. Los disolventes adecuados para la cristalización ya están bien descritos en la literatura e incluyen acetato de etilo y otros ésteres disolventes, mezclas acetato de etilo/alcano, tolueno o mezclas tolueno/alcohol o mezclas éter disolvente/alcohol.

La producción de (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) para emplear en la presente invención se puede realizar de varias maneras. En la patente US5773475 (y en la WO 2006037574) se demuestra que acoplando bencilamina a acetil-(D)-serina, antes de la metilación, con el uso de cloroformiato de isobutilo a -78°C, se forman varias impurezas que deben eliminarse por cromatografía. Esto conduce a un proceso complejo de bajo rendimiento, que es costoso para operar a gran escala. Por tanto, aunque la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) para emplear en la presente invención se pueda producir mediante acetilación directa de (D)-serina, seguida de acoplamiento con bencilamina, este procedimiento no es el preferido. El método preferido para la formación de la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) a partir de (D)-serina es la protección en el grupo amino, el acoplamiento con bencilamina del aminoácido N-protégido, seguido de la desprotección de la amina y la acetilación. El esquema 7 muestra una posible ruta de preparación de (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) mediante el uso de N-(terc-butoxicarbonilo) ("boc") como grupo protector.



Esquema 7: ruta potencial de formación de (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) para usar en la presente invención. Identificación de los productos intermedios considerados en el texto

Así, la N-(terc-butoxicarbonil)-(D)-serina (boc-(D)-serina, (R)-boc-serina (II)) disponible en el comercio se puede acoplar fácilmente a bencilamina sin racemización y con gran selectividad, usando el agente de acoplamiento T3P® (Archimica GmbH, Frankfurt; 2,4,6-tripropil-2,4,6-trioxo-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano, CAS 68957-94-8). La boc-(D)-serina se disuelve en un disolvente adecuado. Son disolventes adecuados, sin limitarse a ellos, el diclorometano o un éster tal como el acetato de etilo o el acetato de isopropilo. A la mezcla de reacción se le añade una cantidad de una base comprendida normalmente entre 2 y 5 equivalentes mol. Las bases usuales para este tipo de reacciones son trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina (N-metilmorfolina) o 2,6-lutidina. Se ha encontrado que la 4-metilmorfolina funciona bien, pero también pueden probarse otras bases sin problemas. La bencilamina se añade preferiblemente a 1-1,5 equivalentes mol, aunque también se pueden emplear mayores proporciones. Como la bencilamina no es cara se puede utilizar a la vez como base y fuente de amina para el acoplamiento. La reacción se efectúa típicamente en frío (2-8°C), pero también son posibles otras temperaturas. Luego se añade a la reacción una solución de T3P® en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para disolver el T3P® son en general aquellos en los cuales tiene lugar la reacción, pero que no reaccionan con el T3P® ni interfieren en la reacción. En esta reacción los disolventes preferidos son el acetato de etilo y el diclorometano, pero también se puede probar sin problemas el uso de otros disolventes para la reacción. Al completarse la conversión, la reacción suele extinguirse añadiendo agua. Después el pH de la mezcla reactiva enfriada se ajusta a 6-8, de manera que las aminas y el T3P reaccionado queden en forma de sales. Luego el producto se puede aislar empleando procedimientos estándar de extracción líquido-líquido, separando el producto en la fase orgánica y los productos secundarios salinos en la fase acuosa.

Para obtener el producto con mayor pureza es preferible la cristalización. Son disolventes apropiados para la cristalización, sin limitarse a ellos, el tolueno o un éster disolvente mezclado con un éter. Cabe esperar que cualquier cristal polimórfico procesable por filtración sea adecuado. En las figuras 1 y 2 se muestra el patrón de difracción de rayos X de 2 formas cristalinas adecuadas (véase ejemplo 2), aunque éstas no se deberían considerar excluyentes, ya que también son posibles otros cristales polimórficos. Como alternativa, la (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III) formada se puede usar directamente, sin aislar la sustancia sólida, en las etapas de desprotección y acetilación, reduciendo así la manipulación de sólidos. Por lo tanto, si se utiliza diclorometano (u otro disolvente adecuado) en la reacción de acoplamiento, el producto (III) ya se halla en un disolvente apto para la desprotección.

Otros derivados comunes de (D)-serina protegidos, además de la boc-(D)-serina, como p.ej. cbz-(D)-serina, tritil--(D)-serina, también pueden acoplarse con bencilamina, usando T3P® en condiciones similares a las empleadas para

acoplar bencilamina con boc-(D)-serina. Luego estos productos intermedios se pueden hacer reaccionar fácilmente para dar la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) mediante desprotección y acetilación, y por tanto se pueden usar en la reacción de metilación según la presente invención.

- 5 Aunque el T3P® es el reactivo preferido para realizar la reacción de acoplamiento, también se pueden utilizar otros reactivos de acoplamiento amídico tales como el cloroformiato de isobutilo y la dicitlohexilcarbodiimida.

La (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III) se puede convertir en (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) en un solo reactor, sin aislar o extraer el producto intermedio (IV). Debido a su relativamente buena solubilidad en agua, el aislamiento de la amina libre desprotegida sería problemático; por lo tanto es preferible un proceso que no requiera el aislamiento de este producto intermedio. Sorprendentemente se ha encontrado que la acetilación de (IV) se puede efectuar de manera eficiente en condiciones acuosas. Así, al completar la reacción de desprotección con HCl concentrado no es necesaria ninguna separación de fases o una extracción del producto intermedio (IV) ((R)-2-amino-N-bencil-3-hidroxi-propionamida) antes de la acetilación. Al terminar la reacción de desprotección, el pH de la reacción se alcaliniza añadiendo una base tal como hidróxido sódico (u otro hidróxido de metal) o trietilamina (u otra base de amina terciaria) y la reacción de acetilación se realiza directamente mediante la adición de anhídrido acético, sin ninguna separación de fases. A pesar de la falta de una etapa de aislamiento, la reacción transcurre limpiamente con una mínima formación de impurezas. Además, controlando la temperatura y trabajando en frío (preferiblemente a menos de 20°C, con mayor preferencia a menos de 20°C e sobre todo a menos de 5°C) se minimiza la racemización del centro quiral, incluso empleando una base tal como el hidróxido sódico. La acetilación del grupo hidroxilo se puede minimizar añadiendo a la mezcla reactiva un alcohol primario tal como el metanol. Aunque la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) es algo soluble en agua, se encuentra que puede lograrse un buen aislamiento, cristalizándola a partir de una mezcla reactiva de 2 fases sin extracción. Las sales residuales se eliminan fácilmente lavando con agua fría. Alternativamente el producto se puede aislar destilando completamente el disolvente orgánico y cristalizando a partir de una solución acuosa. La pureza óptica se puede aumentar durante la cristalización. Así, la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) con un ee del 98% (y probablemente aun menor) se puede cristalizar fácilmente hasta un ee mayor del 99,5%. Cabe esperar que cualquier cristal polimórfico procesable por filtración sea adecuado. En las figuras 3 y 4 se muestra el patrón de difracción de rayos X de 2 formas cristalinas apropiadas (véase ejemplo 4).

La (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) formada se puede usar luego en la reacción de metilación según la presente invención.

ee es el exceso enantiomérico y se calcula determinando el porcentaje de cada enantiómero separado a partir de un compuesto quiral determinado, siendo el 100% la suma de los enantiómeros (R) y (S), y sustrayendo uno del otro. Para los fines de la presente invención, el ee del enantiómero indicado es al menos del 90% o superior, a no ser que se precise otra cosa.

Ejemplos

1. (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III)

En un matraz de 4 l con agitador por arriba, termómetro, embudo de dosificación, bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 150 g de boc-(D)-serina (0,731 moles) (ee > 99%), 1,5 kg de acetato de etilo y 221,5 g de 4-metilmorfolina (2,19 moles). El reactor se enfrió en un baño de hielo a 4-8°C y se agregaron lentamente 129,4 g de bencilamina (1,24 moles). Tras completar la adición se obtuvo una suspensión espesa. Se añadieron lentamente 525 g de T3P® en acetato de etilo (2,4,6-tri-n-propil-2,4,6-trioxo-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano como solución al 50% p/p en acetato de etilo, 0,826 moles), manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla se enfrió y se agitó sobre hielo a 4-8°C durante 1,5 horas y luego a 25°C durante 2 horas. La reacción se paró añadiendo 400 ml de agua y se agitó durante 30 minutos más. Se separaron las fases y la fase acuosa se reextrajo con 750 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 200 ml de agua, el pH se ajustó a 6 con HCl al 37% y luego se lavaron por segunda vez con 150 ml de agua. El acetato de etilo se destiló y reemplazó por tolueno. El producto se cristalizó a partir de 1 kg de tolueno, enfriando a 4-8°C. El producto se filtró y se lavó con 2 x 100 ml de tolueno. Después de secar al vacío a 40°C se obtuvieron 153,8 g (rendimiento 71,5%) de (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III). Pureza por HPLC > 99%, ee 99%, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 9 H), 3,12 (br, 1 H), 3,65-3,69 (m, 1 H), 4,12-4,18 (m, 2 H), 4,36-4,53 (m, 2 H), 5,62 (d, J = 6,0, 1 H), 7,08 (br, 1 H), 7,21-7,36 (m, 5 H).

2. (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III)

En un matraz de 4 l con agitador por arriba, termómetro, embudo de dosificación, bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 150 g de boc-(D)-serina (0,731 mol) (ee > 99%), 2,13 kg de diclorometano y 221,5 g de 4-metilmorfolina (2,19 moles). El reactor se enfrió en un baño de hielo a 4-8°C y se agregaron lentamente 129,4 g de bencilamina (1,24 moles). Tras completar la adición se obtuvo una suspensión espesa. Se añadieron lentamente 516 g de T3P® en diclorometano (2,4,6-tri-n-propil-2,4,6-trioxo-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano en forma de solución al 50% p/p en diclorometano, 0,811 moles), manteniendo la temperatura por debajo de 8°C. La mezcla se enfrió y se agitó sobre hielo a 4-8°C durante 2 horas. La reacción se paró añadiendo 400 ml de agua, se llevó a temperatura ambiente y se

agitó durante 30 minutos más. Se separaron las fases y la fase acuosa se reextrajo con 750 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 140 ml de agua, el pH se ajustó a 6 con HCl al 10% y se agitó 1 hora más a temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó de nuevo con 200 ml de agua. El diclorometano se destiló y se reemplazó por tolueno. El producto se cristalizó a partir de 1 kg de tolueno, enfriando a temperatura ambiente durante más de 3 horas, y luego se dejó en reposo dentro del refrigerador durante la noche. El producto se filtró y se lavó con 2 x 150 ml de tolueno. Después de secar al vacío a 40°C se obtuvieron 165 g (rendimiento 76,5%) de (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxipropionamida (III). Pureza por HPLC > 99%, ee > 99%. En la figura 1 se muestra el patrón de difracción de rayos X de los cristales aislados: patrón de difracción de rayos X de la (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxipropionamida (III). Los picos principales fueron observados a valores Theta de aproximadamente: 5,7, 6,0, 9,2, 10,8, 12,4, 17,6, 18,2, 18,7, 19,7, 20,4 y 22,3.

3. (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III)

En un reactor de 12 l se llevó a cabo una reacción similar a la descrita en 2, pero utilizando 500 g de boc-(D)-serina e incrementando proporcionalmente las cantidades de los reactivos. Una vez completada, la reacción se extinguió añadiendo 1330 ml de agua y se agitó durante 1 hora a 5°C; después se paró el agitador, permitiendo que las fases se separaran y la reacción se dejó a 5°C durante el fin de semana. Luego se separaron las fases y la fase acuosa se reextrajo con 2,5 l de diclorometano. Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con 470 ml de agua a 20°C. Se añadió HCl al 10% para llevar el pH a 6 y se agitó 1 hora más a la temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase orgánica se reextrajo con 670 ml de agua. El diclorometano se destiló y se reemplazó por tolueno. El producto se cristalizó a partir de 3,3 kg de tolueno, enfriando y mezclando a temperatura ambiente durante más de 6 horas, manteniendo a temperatura ambiente durante 9 horas y luego enfriando sobre hielo durante 6 horas. El producto se filtró y se lavó con 2 x 500 ml de tolueno. Después de secar al vacío a 40°C se obtuvieron 531 g (rendimiento 74%) de (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxipropionamida (III). Pureza por HPLC > 99%, ee > 99%. En la figura 2 se muestra el patrón de difracción de rayos X de los cristales aislados: patrón de difracción de rayos X de la (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxipropionamida (III). Los picos principales fueron observados a unos valores Theta de: 6,1, 10,8, 15,9, 16,1, 17,8, 20,0, 20,5, 21,6, 22,1 y 24,0.

Las formas cristalinas aisladas en los ejemplos 2 y 3 se consideran apropiadas para usar en la presente invención.

4. (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxipropionamida (V)

En un matraz de 2 l con agitador por arriba, condensador, termómetro y embudo de dosificación se mezclaron 140 g de (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxipropionamida (III) y 700 ml de diclorometano. A continuación se añadieron cuidadosamente 167 g de HCl al 37% p/p y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos para eliminar el grupo protector "boc". Luego la mezcla reactiva se puso sobre hielo y se agregaron 25 ml de metanol y 234 g de trietilamina, manteniendo la temperatura por debajo de 8°C. Después se añadieron a la reacción 53 g de anhídrido acético y se agitó durante 30 minutos sobre hielo. Luego la reacción se calentó hasta llegar a temperatura ambiente y se agitó una hora más. Se agregaron 67 g de HCl al 37% para llevar el pH a 6,3 y la mezcla se destiló a 40-50°C bajo vacío para eliminar 950 g de disolvente más agua. Se añadió acetato de etilo para llevar la masa hasta 420 g y el producto se cristalizó enfriándolo por la noche en el refrigerador. El producto se filtró y se lavó con 88 ml de agua y después con 88 ml de acetato de etilo para dar un producto (ee > 99% por HPLC quiral).

5. (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxipropionamida (V)

En un matraz de 2 l con agitador por arriba, condensador, termómetro y embudo de dosificación se mezclaron 140 g de (R)-boc-2-amino-N-bencil-3-hidroxipropionamida (III) (preparada del modo descrito en el ejemplo 2) y 840 ml de diclorometano. A continuación se añadieron cuidadosamente 167 g de HCl al 37% p/p y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos para eliminar el grupo protector "boc". Luego la mezcla reactiva se puso sobre hielo y se agregaron 25 ml de metanol y 274 g de hidróxido sódico al 33%, manteniendo la temperatura por debajo de 8°C. Después se añadieron a la reacción 58 g de anhídrido acético y se agitó durante 30 minutos sobre hielo. Luego se agregaron 10 ml de metanol, 7 g de hidróxido sódico al 33% y 28 g de anhídrido acético más y la reacción se agitó durante otros 30 minutos. El pH fue de 6,7. Luego la mezcla se calentó lentamente para eliminar el diclorometano y después hasta 75°C. Cuando ya no destiló más disolvente se añadió agua para llevar la masa hasta 1,1 kg y se calentó hasta quedar todo disuelto. Después la solución se enfrió lentamente hasta 5°C con agitación. Los cristales se filtraron, se lavaron 2 veces con 90 ml de agua y se secaron a 40-50°C bajo vacío con una corriente de nitrógeno. Masa aislada = 100,3 g, 89% de rendimiento, ee > 99,5%, pureza por HPLC 99%, contenido de cloruro sódico más acetato sódico 1,7%, contenido de agua 0,12%. En la figura 3 se muestra el patrón de difracción de rayos X de los cristales aislados: patrón de difracción de rayos X de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxipropionamida (V). Los picos principales fueron observados a unos valores Theta de: 8,0, 8,9, 16,0, 18,0, 18,7, 20,5, 21,9, 23,5, 24,0, 24,7, 25,4, 31,7 y 33,8.

6. (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxipropionamida (V)

En una reacción similar a la descrita en el ejemplo 5, el sólido aislado se recrystalizó a partir de 750 ml de agua y se lavó 2 veces con 80 ml de agua para dar 104 g una vez secado (rendimiento del sólido 92,5%), ee > 99,5%, pureza

por HPLC 99%, contenido de cloruro sódico más acetato sódico 3,8%, contenido de agua 0,16%. En la figura 4 se muestra el patrón de difracción de rayos X de los cristales aislados: patrón de difracción de rayos X de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida (V). Los picos principales fueron observados a unos valores Theta de: 8,0, 12,7, 16,0, 18,0, 18,7, 20,5, 21,9, 23,5, 24,0, 24,7, 25,4 y 33,8.

Aunque las formas cristalinas mostradas en las figuras 3 y 4 se consideran adecuadas para el uso, se prefiere la mostrada en la figura 4 porque es más fácil de manipular.

7. Lacosamida (I) ((R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida)

(a) En un matraz encamisado de 0,25 l provisto de agitador por arriba, termómetro y embudo de dosificación se mezclaron 4,7 g (20 mmoles) de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida (V) (preparada del modo descrito en el ejemplo 5) y 44 ml de diclorometano. El reactor se ajustó a 22°C y después se añadieron 0,3 g de bisulfato de tetrabutylamonio, 1 g de trietilamina y 5,5 g de (44 mmoles) de sulfato de dimetilo. Luego se agregó un total de 4,5 g de una solución de hidróxido sódico al 33% en agua, repartido en 5 dosificaciones a lo largo de 4 horas. Una muestra tomada después de 18 horas mostró un 88% de formación de lacosamida, un 3% restante de la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida inicial y 9% de impurezas sobremetiladas (metiladas en 1 de los nitrógenos y en el grupo funcional hidroxilo). La reacción se paró añadiendo 2,4 g de cloruro amónico en 30 ml de agua más 12 g de una solución de amoníaco al 25% en agua. Tras 4 horas de agitación el pH se ajustó a 7-8, añadiendo gota a gota HCl al 37% en agua (asegurándose de mantener la temperatura por debajo de 25°C). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se analizó. La lacosamida tenía un ee del 89%.

Después de cambiar el disolvente a acetato de etilo y cristalizar, los cristales tenían un ee > 99,5%. El licor madre mostró un ee del 66%. Por consiguiente, el 32% aproximadamente de la lacosamida formada y extraída se perdió al cristalizar. El rendimiento global de lacosamida tras el secado fue del 54%. Así, aunque a partir de este material de bajo ee se puede obtener material de buena calidad, una cantidad importante de la lacosamida formada se pierde.

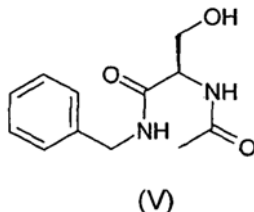
(b) Se llevó a cabo una reacción similar a la del ejemplo 7 (a), pero manteniendo la temperatura a 5°C durante la reacción. Una muestra tomada después de 26 horas mostró un 3% restante de la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida inicial y 9% de las impurezas sobremetiladas – un nivel similar al de la reacción a 22°C. Sin embargo el ee de la lacosamida formada fue del 99%, lo cual es una mejora significativa respecto al logrado a la temperatura superior, aunque tiene poco efecto en el nivel de impurezas.

8. Lacosamida (I) ((R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida)

En un matraz encamisado de 0,8 l con agitador por arriba, termómetro y embudo dosificador se mezclaron 28,4 g de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida (V) (preparada del modo descrito en el ejemplo 5) y 264 ml de diclorometano. El reactor se enfrió a 3°C y después se agregaron 1,6 g de bisulfato de tetrabutylamonio, 6,1 g de trietilamina y 33,3 g de sulfato de dimetilo. Luego se agregó un total de 27,2 g de una solución de hidróxido sódico al 33% en agua, repartido en 5 dosificaciones a lo largo de 4 horas. Una muestra tomada después de 28 horas mostró un 88% de formación de lacosamida, un 4% restante de la (R)-2-acetamido-N-bencil-3-hidroxiopropionamida inicial y 8% de impurezas sobremetiladas. La reacción se paró añadiendo 14,3 g de cloruro amónico en 30 ml de agua más 71,8 g de una solución de amoníaco al 25% en agua. Después de agitar por la noche a 3°C, el pH se ajustó a 7,4 añadiendo gota a gota HCl al 37% en agua a temperatura ambiente. Se agregaron otros 50 ml de agua para disolver las sales. Se separaron las fases y la fase acuosa se reextrajo con 140 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron 2 veces con 42 ml de agua. El disolvente se reemplazó por acetato de etilo y la lacosamida se cristalizó a partir de 280 ml de acetato de etilo, calentando hasta la disolución de todos los sólidos y enfriando luego lentamente hasta 5°C. El producto se filtró, se lavó 2 veces con acetato de etilo y se secó para dar 19,7 g de sólido (pureza > 99,6% por HPLC, > 99,9% de ee), rendimiento 65% - una mejora muy importante respecto al rendimiento obtenido en el ejemplo 7 (a).

REIVINDICACIONES

1. Método para producir (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-metoxipropionamida (lacosamida) por metilación de (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V),



en el cual la metilación se lleva a cabo a una temperatura inferior a 20°C, con un exceso de sulfato de dimetilo o de yoduro de metilo, o de toluensulfonato de metilo u otro arilsulfonato de metilo o de un alquilsulfonato de metilo, o de fosfonato de trimetilo como agente metilante, utilizando en la reacción un hidróxido de metal alcalino y una base de amina cuaternaria y una base de amina terciaria.

2. Proceso según la reivindicación 1, en el cual la temperatura durante la metilación se mantiene por debajo de los 10°C.

3. Proceso según la reivindicación 1, en el cual la temperatura durante la metilación se mantiene por debajo de los 5°C.

4. Proceso según la reivindicación 1, en el cual la base de amina terciaria es trietilamina.

5. Proceso según la reivindicación 1, en el cual se añade bisulfato de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase.

6. Proceso según las reivindicaciones 1 hasta 5, en el cual el ee de la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-metoxipropionamida aislada (lacosamida) es superior o igual al 97%.

7. Proceso según las reivindicaciones 1 hasta 5, en el cual el ee de la (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-metoxipropionamida aislada (lacosamida) es superior o igual al 99%.

8. Proceso según las reivindicaciones 1 hasta 7, en el cual hay un catalizador de transferencia de fase presente durante la reacción de metilación.

9. Proceso según las reivindicaciones 1 hasta 8, en el cual se produce (R)-2-acetamido-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (V) mediante la desprotección y acetilación de la (R)-boc-2-amino-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III), sin aislar el producto intermedio (R)-2-amino-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (IV).

10. Proceso según la reivindicación 8, en el cual la (R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-amino-2-N-bencil-3-hidroxi-propionamida (III) se produce acoplado (R)-N-(terc-butoxicarbonil)-serina y bencilamina, usando 2,4,6-tripropil-2,4,6-trioxo-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (CAS 68957-94-8) como agente de acoplamiento, en presencia de una base.

Figura 1

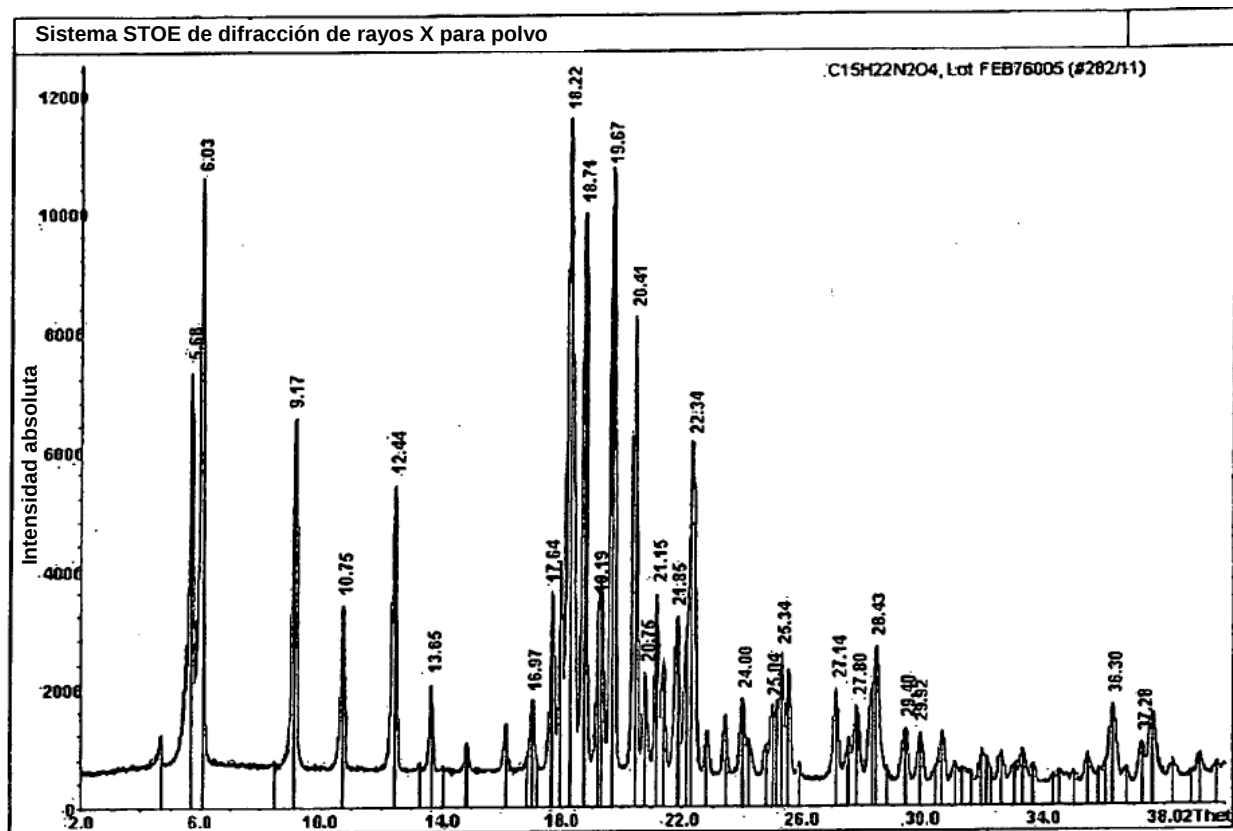


Figura 2

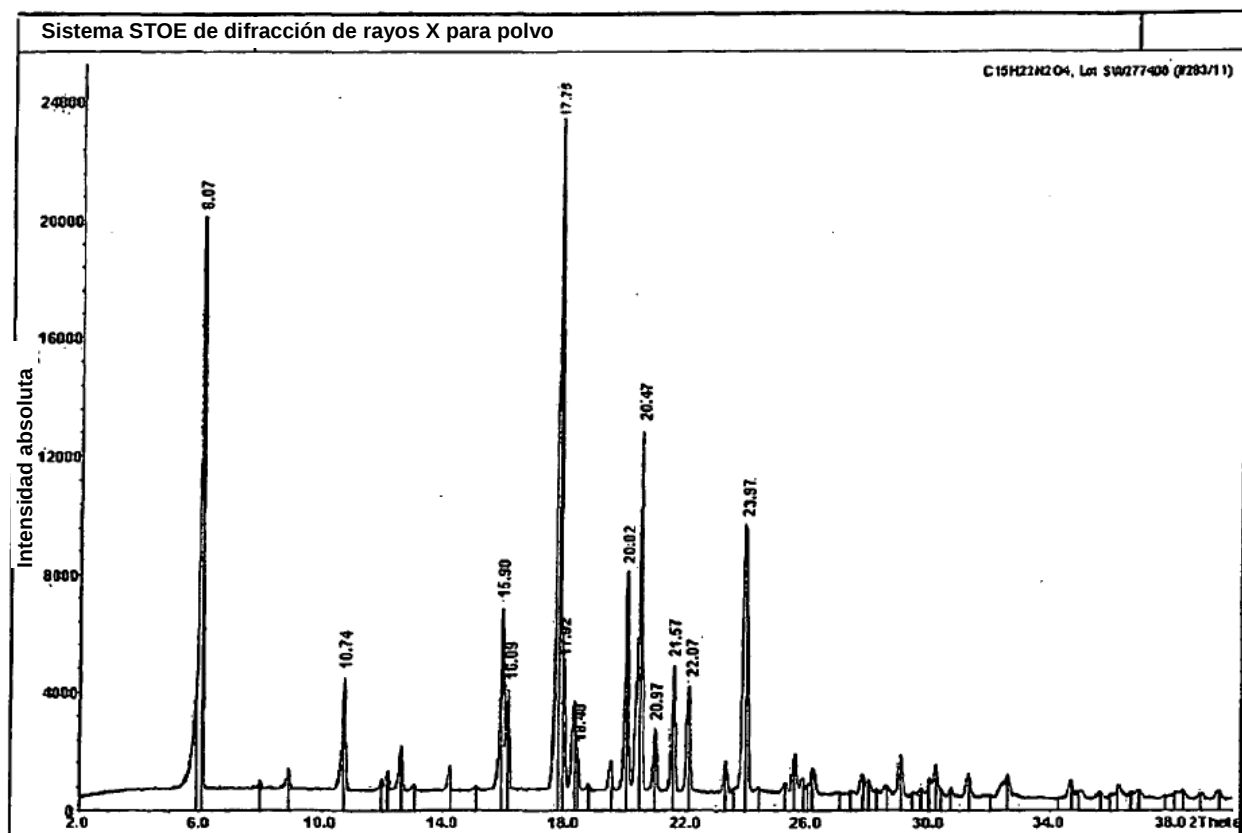
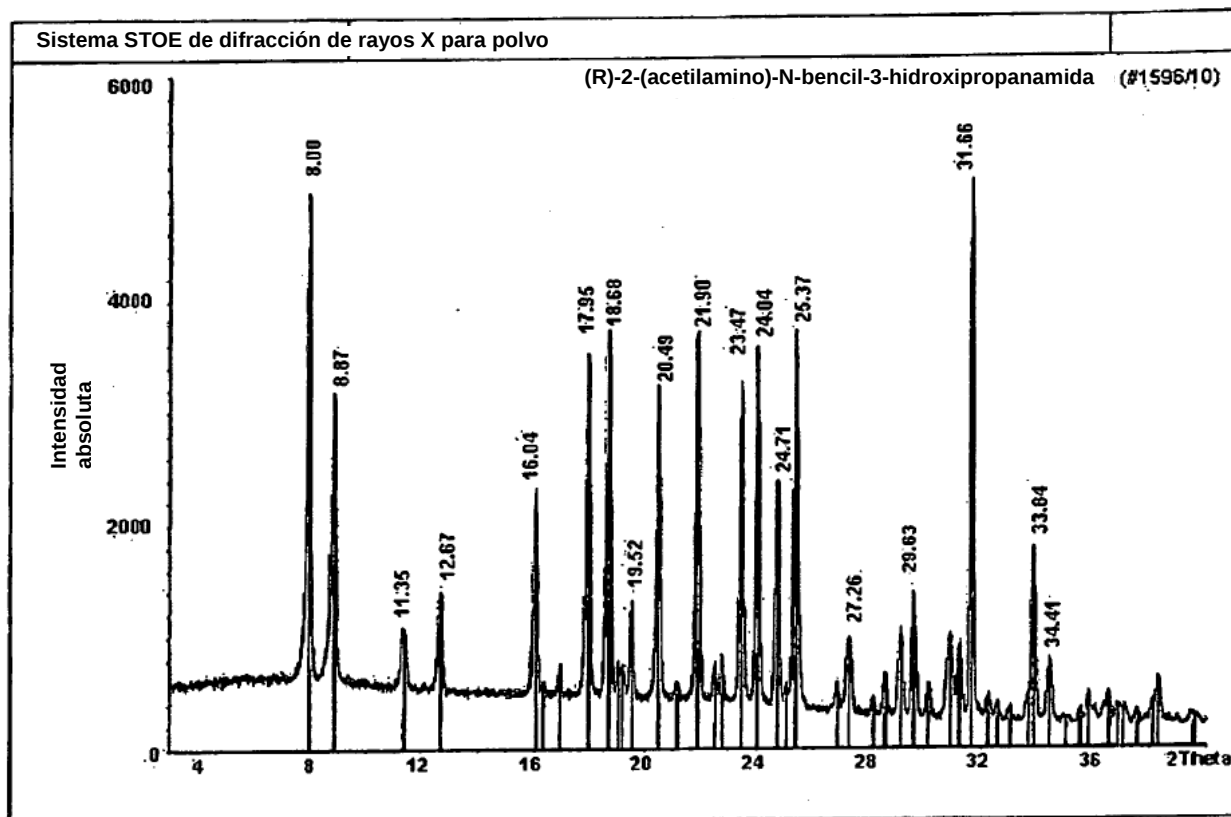


Figura 3



Picos principales fueron observados a unos valores Theta de: 8,0, 8,9, 16,0, 18,0, 18,7, 20,5, 21,9, 23,5, 24,0, 24,7, 25,4, 31,7 y 33,8

Figura 4

