



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I634100 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：104143667

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07C237/28 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/18 印度 5001/CHE/2015

(71)申請人：印度商迪比斯實驗股份有限公司 (印度) DIVI'S LABORATORIES LIMITED (IN)
印度(72)發明人：迪比 沙產德拉 希蘭 DIVI, SATCHANDRA KIRAN (IN)；拉奧 邁索爾 阿沙
塔 那羅亞那 RAO, MYSORE ASWATHA NARAYANA (IN)；那樹頂 帥可
NOWSHUDDIN, SHAIK (IN)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

CN 103113256A

CN 104892450A

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 20 頁

(54)名稱

製備拉科醯胺的方法

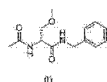
PROCESS FOR THE PREPARATION OF LACOSAMIDE

(57)摘要

本發明描述一種新穎的製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-甲氧基丙醯胺（拉科醯胺）的方法。其包括由非親核鹼催化而使 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯與苄胺反應以獲得(R)-2-乙醯胺基-2-N-苄基-3-羥基丙醯胺，隨後將其甲基化。

A novel process for the preparation of (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide (Lacosamide) is described. It comprises reacting N-acetyl-D-serine methyl ester with benzylamine catalyzed by a non-nucleophilic base to obtain (R)-2-acetamido-2-N-benzyl-3-hydroxy propionamide followed by its methylation.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】製備拉科醯胺的方法

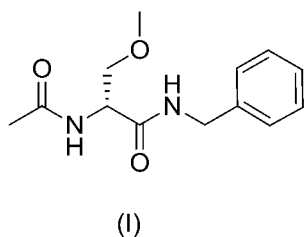
【英文發明名稱】PROCESS FOR THE PREPARATION OF
LACOSAMIDE

【技術領域】

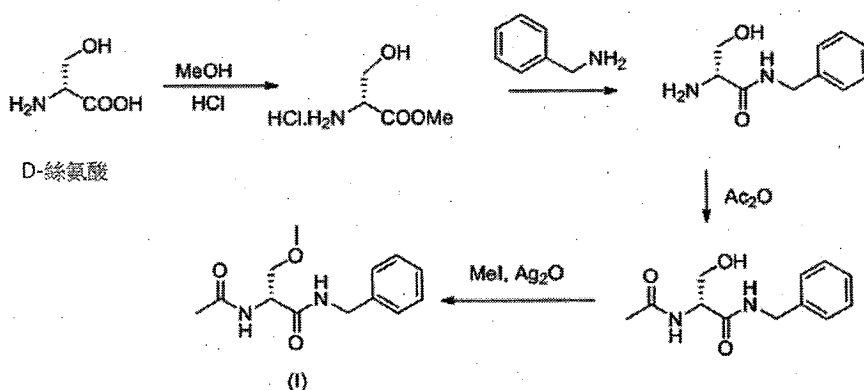
【0001】 本發明涉及一種製備稱為拉科醯胺（Lacosamide）的
(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-甲氧基丙醯胺的改進方法。

【先前技術】

【0002】 拉科醯胺是適用於治療痙攣和疼痛的旋光性分子。其在
2008 年由美國食品和藥物管理局（United States Food and Drug
Administration，USFDA）批准並且由優時比（UCB）以商品名
VIMPAT®銷售。其在化學性質上是具有以下結構的(R)-2-乙醯胺基
-N-苄基-3-甲氧基丙醯胺（式（I））：

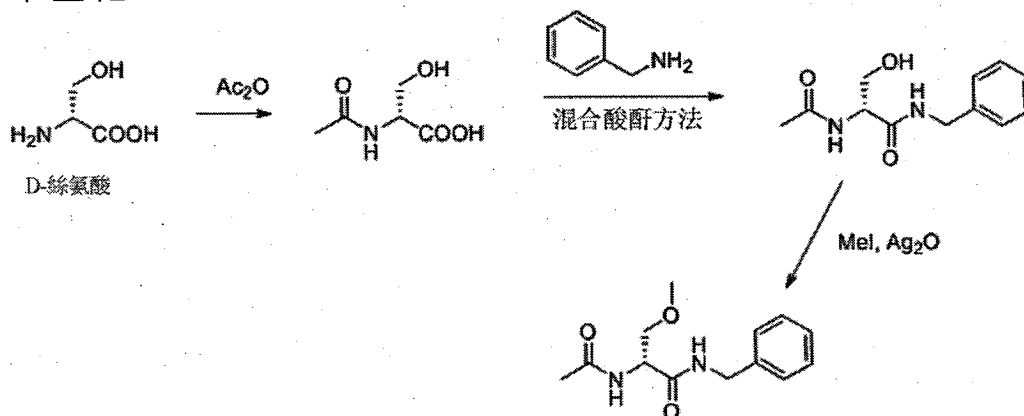


【0003】 美國專利 5,773,475 描述製備拉科醯胺的三個流程。流
程-1 涉及將 D-絲氨酸轉化成其甲酯鹽酸鹽，隨後用苄胺進行醯胺
化。進行苄醯胺的乙醯化隨後進行威廉森醚化（Williamson
etherification）而產生拉科醯胺。



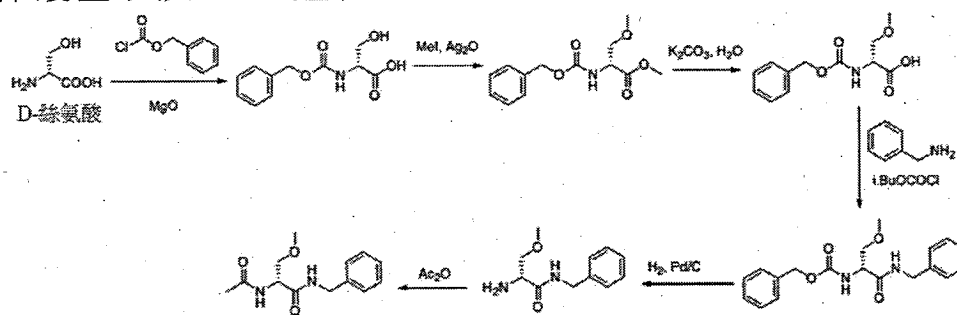
流程-1

【0004】 在這一流程中，由於外消旋而獲得具有不良旋光性純度的苄醯胺中間物。另外，甲基化階段涉及使用危險的低沸點試劑碘代甲烷和昂貴的氧化銀。流程-2 涉及 D-絲氨酸的乙醯化，隨後使用混合酸酐方法與苄胺偶合並且最後使用碘代甲烷和氧化銀進行 O-甲基化。



流程-2

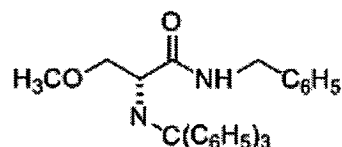
【0005】 第三種方法（流程-3）涉及用苄氧羰基（Cbz）保護 D-絲氨酸的氨基，隨後甲基化。這之後為水解、苄基醯胺化、脫除 Cbz 保護基以及 N-乙醯化。



流程-3

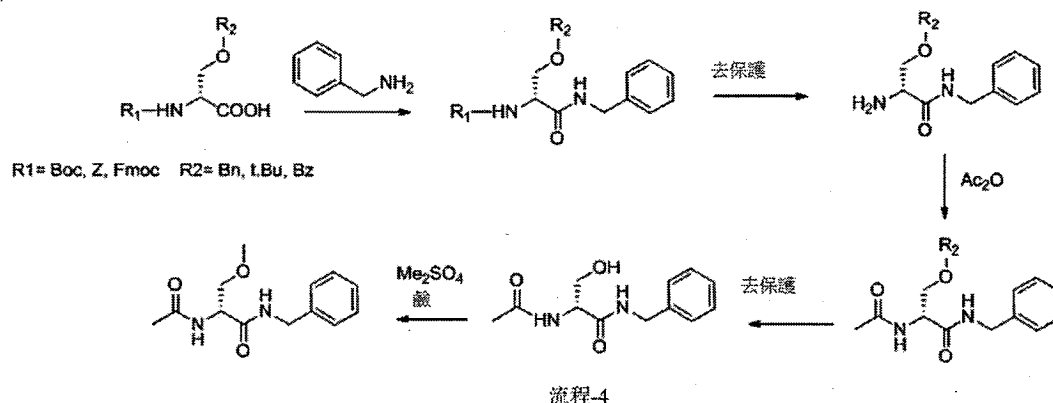
【0006】 流程-3 是複雜的，因為其由大量步驟組成。其涉及氨基的保護和去保護。此外，甲基化步驟導致兩種甲基化，即醇基的甲基化和羧基的酯化，因而在與苄胺偶合之前需要酯的水解。

【0007】 之後的 UCB 專利 US 7,884,134 描述涉及 N-Boc-D-絲氨酸和使用相轉移催化劑進行甲基化的方法。所描述的另一個改變是使用丁基鋰/硫酸二甲酯作為甲基化劑。蘭伯西實驗室 (Ranbaxy laboratories) 報告一種使用三苯甲基部分作為大體積保護基以使得對旋光性碳的親核攻擊減到最少從而抑制外消旋的方法 (US 8,093,426)。分案專利 US 8,378,142 主張三苯甲基中間物 N-苄基-O-甲基-N²-三苯甲基-D-絲氨酸。

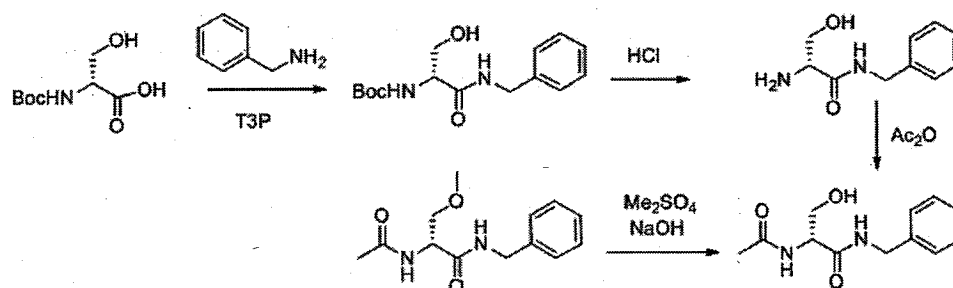


N-苄基-O-甲基-N²-三苯甲基-D-絲氨酸

【0008】 美國專利 8,853,439 描述一種涉及保護 D-絲氨酸的氨基和醇基的方法 (流程-4)。

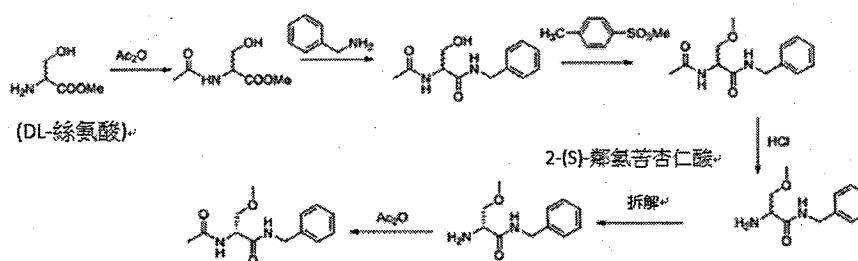


【0009】 美國專利 8,598,386 描述一種涉及使用 2,4,6-三丙基-2,4,6-三氧代-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環烷 (T3P®) 作為偶合劑使 Boc-D-絲氨酸與苄胺縮合的方法 (流程-5)。



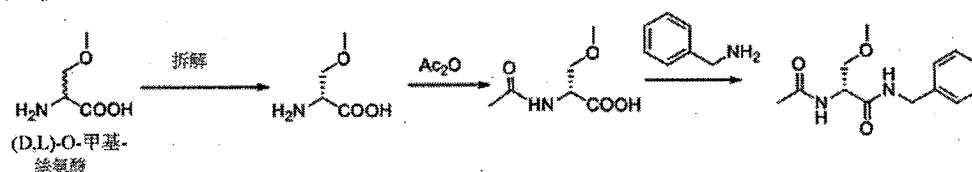
流程-5

【0010】 雖然以上全部方法從 D-絲氨酸作為起始物質開始，但是 US 8,796,488 描述一種從(DL)-絲氨酸開始的方法，其涉及使用 2-(S)-鄰氯苦杏仁酸進行最終拆解（流程-6）。



流程-6

【0011】 來自 UCB 的新申請案 US 2014/0018577 描述一種經由使用旋光性酸或經由酶拆解 O-甲基-DL-絲氨酸，隨後進行乙醯化，並且在使用氯甲酸烷基酯活化後與苄胺縮合的方法（流程-7）。



流程-7

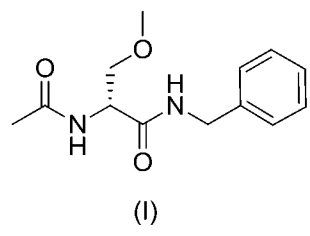
【0012】 起始化合物 O-甲基-DL-絲氨酸是一種特殊的化學試劑並且無法由 DL-絲氨酸容易地製備。除使用昂貴的拆解劑或酶進行拆解以外，使用氯甲酸異丁酯與苄胺一起縮合的最後步驟需要極低的溫度（-20°C 至 -10°C）。基於(DL)-絲氨酸的方法涉及數個步驟並且即使回收不需要的異構體，費用仍高昂。

【0013】 由於上述方法羅列的缺點，所以需要開發一種改進的方

法。

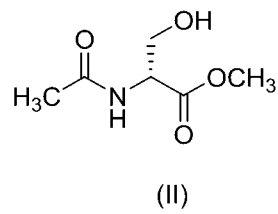
【發明內容】

【0014】 本發明提供一種新穎的製備式 (I) 的拉科醯胺的方法，

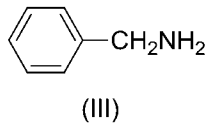


包括以下步驟：

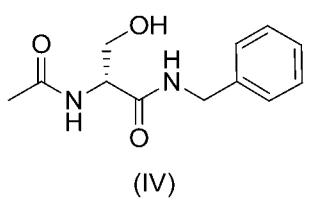
(a) 使式 (II) 的 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯



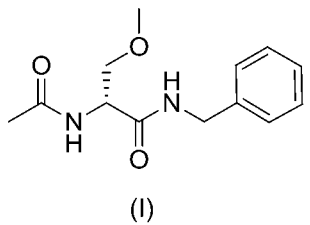
與式 (III) 的苄胺



在非親核鹼存在下反應，以產生式 (IV) 的(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基丙醯胺；以及



(b) 進行式 (IV) 的苄醯胺的甲基化以獲得式 (I) 的拉科醯胺。



【0015】 因此，本發明製得式（IV）的苺醯胺的方法是簡單、經濟並且工業上適用的。

【圖式簡單說明】

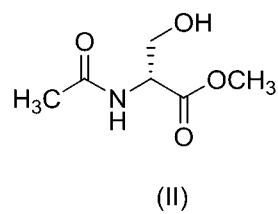
【0016】

無

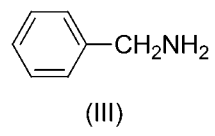
【實施方式】

【0017】 本發明提供一種新穎的製備式（I）的拉科醯胺的方法，包括以下步驟：

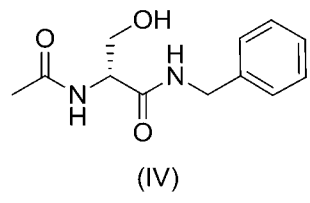
（a）使式（II）的 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯



與式（III）的苺胺



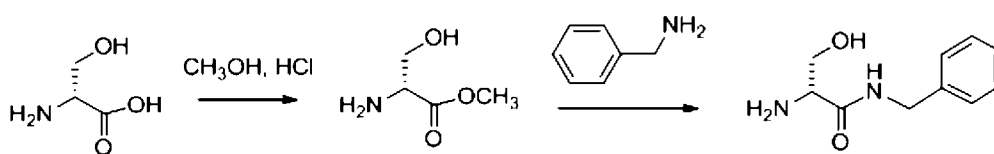
在非親核鹼存在下反應，以產生式（IV）的(R)-2-乙醯胺基-N-苺基-3-羥基丙醯胺；以及



(b) 進行式 (IV) 的苄醯胺的甲基化以獲得式 (I) 的拉科醯胺。

【0018】 所需起始物質即式 (II) 的 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯可以通過文獻 (藥物化學雜誌 (*J .MedicinalChemistry*), 2010, 53, 1288-1305, 支援資訊, S-101) 中所述的方法製備。

【0019】 崔 (Choi) 等人 (藥物化學雜誌, 1996, 39, 1907-1916) 已描述在 D-絲氨酸苄醯胺製備 (流程-8) 期間的顯著的外消旋。



流程-8

【0020】 使 D-絲氨酸與含有 HCl 的甲醇在回流條件下反應 18 小時，隨後再與四當量苄胺一起加熱 18 小時，以 27% 的產率產生苄醯胺，所述苄醯胺被發現是對映異構物的 2:1 混合物。為了克服外消旋問題，崔等人通過以下方式來修改其方法：首先用乙酸酐使 D-絲氨酸乙醯化，隨後在 -78°C 下使用氯甲酸異丁酯和 N-甲基嗎啉 (N-methyl morpholine, NMM) 與苄胺縮合，從而在 SiO_2 凝膠快速柱色譜法後以 38% 產率獲得式 (IV) 的苄醯胺。此處，雖然未觀察到外消旋，但所述方法不適合工業規模，因為除不良產率 (36%) 之外，其需要極低溫度 (-78°C) 和通過柱色譜法分離產物。

【0021】 由於自由氨基的親核性可以觸發外消旋，所以遮蔽氨基可以有助於減少外消旋。我們因此設想式 (II) 的 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯可以是較好的基質。因此，當在室溫下用二當量的式 (III) 的苄胺對式 (II) 的 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯進行處理時，以 83%

產率和 96% 旋光性純度獲得式 (IV) 的苺醯胺。應注意，溫度發揮重要作用。在較高溫度下，產率和旋光性純度都降低。舉例來說，在 60°C 下 12 小時，以 75% 產率和僅 78% 旋光性純度獲得式(IV) 的苺醯胺。

【0022】 美國專利 8,796,488 描述一種使用類似反應製得拉科醯胺的方法（流程-6），其中重新開始使 N-乙醯基-D,L-絲氨酸甲酯與 5 當量苺胺一起在 65°C 下加熱，從而以 84% 產率獲得 N-乙醯基-D,L-絲氨酸苺醯胺。在所述溫度下，將發生顯著外消旋。產物的旋光性純度不重要，因為作者使用外消旋起始物質。作者通過使用昂貴的拆解劑 2-(S)-鄰氯苦杏仁酸進行拆解來實現所需旋光性純度。此外，所述方法因去除乙醯基來釋放氨基以便於與旋光性酸進行拆解的事實而複雜化。所需乙醯基在最後的步驟中再次引入。

【0023】 本發明已克服這些步驟。在本發明的優化實驗期間，改變了苺胺的莫耳當量。在 1.5 當量苺胺下，這是在沒有任何其它溶劑的情況下進行反應所需的最少量，產率低（22%）並且反應不完全。二當量是最佳的，並且在 3 當量或 5 當量下，未觀察到產率和純度的提高。

【0024】 已通過計算研究調查了甲酸甲酯與氨反應而得到醯胺的類似反應的動力學（伊利耶娃（Ilieva.S.）等人，有機化學雜誌（*J. Organic Chemistry*），2003, 68, 1496-1502）。研究顯示：基於由第二分子氨催化的反應的活化能低於非催化反應的事實，涉及第二分子氨催化反應的機制在能量方面優於非催化機制。我們還在本研究中觀察到，完成反應需要二當量苺胺。我們推理雖然需

要一個分子作為反應物，但是催化反應需要第二分子。由於苺胺是弱鹼，所以我們進一步推理較強非親核鹼將能以較佳方式催化反應。

【0025】 我們高興地注意到，添加催化量的三乙胺作為非親核鹼實際上在相當大的程度上改進了反應。向反應中添加 0.2 當量三乙胺導致以 93% 產率獲得產物，相比之下在沒有三乙胺的情況下，產率僅為 82%。旋光性純度也從 96.2% 增加到 >98.5%。此處，溫度也發揮重要作用。約 25°C 的室溫是最佳的。在 60°C 下，產率降低到 69% 並且旋光性純度僅為 81%。在 40°C 下，產率是 82%，旋光性純度是 92%。

【0026】 還可以使用其它非親核鹼，如二異丙基乙胺（diisopropylethyl amine，DIPEA）、N-甲基嗎啉（NMM）、1,4-二氮雜雙環-[2.2.2]辛烷（1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octane，DABCO）以及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯（1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，DBU）。所研究的全部非親核鹼均獲得旋光性純度 >98% 的產物。然而，產率降低。

【0027】 因此，本發明製得式（IV）的苺醯胺的方法是簡單、經濟並且工業上適用的。

【0028】 在下一階段中，化合物（IV）的甲基化產生拉科醯胺（I）。雖然可以使用數個甲基化劑，如碘代甲烷、重氮甲烷、芳基磺酸甲酯、磺酸甲基烷基酯或膦酸三甲酯，但是優選的是硫酸二甲酯，因為其便宜、可容易獲得且反應性高。化合物（IV）的甲基化是在適合的溶劑（如乙腈、四氫呋喃或二甲基甲醯胺）中並且在鹼（如溶解於最少量水中的氫氧化鈉）存在下進行。反應

最好在室溫下進行並且應在 1 小時到 2 小時內完成。在常見進展和從丙酮和二異丙醚再結晶後，以良好產率和純度獲得拉科醯胺。

【0029】 本發明的實施例在以下實例中加以說明，其不打算以任何方式限制本發明的範圍。所屬領域的技術人員可以在不影響本發明的情況下修改細節以符合投入和所需結果。

實例：

【0030】 化學純度是使用高效液相色譜法（High Performance Liquid Chromatography，HPLC）在以下條件下測定：

柱：BDS 海波西爾（Hypersil）C18, 250×4.6 mm, 5 μm

移動相：水:乙腈（80:20）；流動速率：1.0 ml/min

柱溫度：30°C

檢測：210 nm

【0031】 鏡像立體異構物純度是使用 HPLC 在以下條件下測定：

柱：Chiralcel AD-H, 150×4.6 mm, 5 μm

移動相：正己烷:乙醇:TFA（60:40:0.1），流動速率：0.5 ml/min

柱溫度：27°C

檢測：210 nm

實例-1：製備 D-絲氨酸甲酯鹽酸鹽：

【0032】 在室溫下，將 D-絲氨酸（100 g，0.9515 mol）懸浮於 600 ml 甲醇中。在 -5°C 到 0°C 下逐滴添加乙醯氯（224.0 g，2.8545 mol）並且攪拌 30 分鐘。使反應混合物回流 15 小時。在減壓下蒸發反應混合物，隨後使所得殘餘物從甲醇和甲基第三丁基醚結晶，產生 D-絲氨酸甲酯鹽酸鹽的無色固體（134.7 g，產率：91%，HPLC：99.6%）

【0033】 M.R: 165°C -167°C (文獻 : 163°C -165°C , *四面體快報* (*Tetrahedron Letters*) , 2012,53,1668-1670,)[α]_D²⁰ = -3.7 (EtOH 中的 C=4) ; IR(KBr): 3361, 2921, 2660, 2732, 2550, 2488, 2134, 2079, 1922, 1747, 1592, 1505, 1471, 1444, 1431, 1382, 1343, 1297, 1258, 1187, 1158, 1128, 1094, 1038, 969, 900, 793, 844, 580, 469 Cm^{-1} ; ^1H NMR:(300 MHz, DMSO), δ 3.745(s, 3H), 3.82(s, 2H), 4.11(s, 1H), 5.63(s, 1H), 8.58 (s, 2H); ^{13}C NMR: (300 MHz, DMSO), δ 52.66, 54.37, 59.38, 161.39。

實例-2：製備 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯：

【0034】 將 D-絲氨酸甲酯鹽酸鹽 (100 g , 0.6430 mol) 懸浮於 500 ml 二氯甲烷中。在 0°C 至 5°C 下，向其中添加三乙胺 (136.6 g , 1.35 mol)，隨後在 -10°C 下逐滴添加乙醯氯 (53.06 g , 0.6751 mol)。在 -10°C 下攪拌反應混合物 3 小時，過濾去除鹽並且蒸發濾液。將所得殘餘物懸浮於 400 ml 乙酸乙酯中並且攪拌一小時。過濾鹽並且在減壓下濃縮乙酸乙酯層，得到呈油狀的 N-乙醯基 D-絲氨酸甲酯 (93.22 g , 產率：90% , HPLC：98.7%)，

【0035】 [α]_D²⁰ = +12.7(MeOH 中的 C=1.9); IR(KBr):3389, 2957, 1739, 1651, 1547, 1439, 1377, 1292, 1219, 1148, 1078, 982, 772, 672 Cm^{-1} ; ^1H NMR:(300 MHz, DMSO), δ 1.86(s, 3H), 3.55-3.70(m, 5H), 4.29-4.35(m, 1H), 5.04-5.07(t, 1H), 8.20-8.23 (d, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO) δ 22.19, 51.6, 54.6, 61.2, 169.4, 171.1。

實例-3：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0036】 在 0°C 至 5°C 下，將 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯(25 g , 0.155 mol) 溶解於苄胺 (33.2 g , 0.3101 mol) 中。使反應混合物升溫到

室溫並且攪拌 12 小時。向所形成的濃稠無色沉澱中添加 300 ml 甲基第三丁基醚並且攪拌 6 小時。過濾產物並且在真空下乾燥，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺 (30.0 g，產率：82%，HPLC：98.9，旋光性 HPLC：96.2%)。

【0037】 M.P: 135°C -137°C, $[\alpha]_D^{20} = +16.4$ (MeOH 中的 C=1), IR(KBr) : 3323, 3269, 3192, 3087, 2960, 2931, 2845, 2889, 2502, 2091, 1952, 1638, 1559, 1498, 1455, 1431, 1379, 1297, 1249, 1217, 1154, 1070, 1054, 1042, 1025, 969, 928, 907, 888, 755, 731, 698, 660, 635, 604, 534, 467, Cm^{-1} ; ^1H NMR: (300 MHz, DMSO), δ 1.87(s, 3H), 3.57-3.62(d, 2H), 4.27-4.32(d, 3H), 7.19-7.32(m, 5H), 7.94-7.96(d, 1H), 8.36-8.40 (t, 1H); ^{13}C NMR: (300 MHz, DMSO), δ 22.6, 41.98, 55.37, 61.72, 126.56, 126.94, 128.12, 128.49, 128.58, 139.35, 169.44, 170.27

實例-4：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0038】 在 0°C 至 5°C 下，將 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯 (1.0 g，0.0062 mol) 溶解於苄胺 (6.64 g，0.062 mol) 中。加熱反應混合物並且在 65°C 下攪拌 12 小時。在 90°C 下，通過真空蒸餾去除過量苄胺，得到濃稠白色固體。向其中添加 10 ml 甲基第三丁基醚並且在室溫下攪拌 2 小時。過濾產物並且在真空下乾燥，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺 (1.09 g，產率 75%，HPLC：92%，旋光性 HPLC：78%)。

實例-5：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0039】 在 0°C 至 5°C 下，將 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯 (25 g，0.155 mol) 溶解於苄胺 (33.2 g，0.3101 mol) 中。在 0°C 至 5°C 下，向

其中添加三乙胺 (3.13 g, 0.031 mol)。使反應混合物冷卻到室溫並且攪拌 12 小時。向所形成的濃稠無色沉澱中添加 300 ml 甲基第三丁基醚並且攪拌 6 小時。過濾產物並且在真空下乾燥，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺 (34.03 g, 產率：93%，HPLC：98.9，旋光性 HPLC：98.8%)。

實例-6：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0040】 除將三乙胺替換為二異丙基乙胺 (4.0 g, 0.031 mol) 以外，如實例-5 中所述進行實驗，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺。(22.6 g, 產率 62%，HPLC：98.4，旋光性 HPLC：98.2%)

實例-7：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0041】 除將三乙胺替換為 N-甲基嗎啉 (3.13 g, 0.031 mol) 以外，如實例-5 中所述進行實驗，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺。(27.8 g, 產率：76%，HPLC：98.6，旋光性 HPLC：98.4%)

實例-8：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0042】 除將三乙胺替換為 DABCO (3.47 g, 0.031 mol) 以外，如實例-5 中所述進行實驗，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺。(21.5 g, 產率：59%，HPLC：98.1%，旋光性 HPLC：98.1%)

實例-9：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0043】 除將三乙胺替換為 DBU (4.7 g, 0.031 mol) 以外，如實例-5 中所述進行實驗，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺。(25.9 g, 產率：71%，HPLC：98.3，旋光性 HPLC：98.2%)

實例-10：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0044】 在 0°C -5°C 下，將 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯(1.0 g, 0.0062

mol) 溶解於苄胺 (1.32 g, 0.0124 mol) 中。在 0°C 至 5°C 下，向其中添加三乙胺 (0.125 g, 0.00124 mol)。加熱反應混合物並且在 60°C 下攪拌 12 小時，冷卻到室溫，添加 20 ml 甲基第三丁基醚並且攪拌 3 小時。過濾產物並且在真空下乾燥，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺。(1.0 g, 產率：68.4%，HPLC：94.8%，旋光性 HPLC：81.2%)

實例-11：製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺：

【0045】 如實例-10 中所述進行實驗，但是在 40°C 下而非 60°C 下進行，獲得(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基-丙醯胺。(1.2 g, 產率：82%，HPLC：97.7%，旋光性 HPLC：92.09%)

實例-12：製備拉科醯胺：

【0046】 在室溫下，將(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-羥基丙醯胺 (25 g, 0.1059 mol) 懸浮於 125 ml 乙腈中。向其中逐滴添加氫氧化鈉水溶液 (6.3 g 在 15 ml 中, 0.158 mol)，隨後逐滴添加硫酸二甲酯 (26.7 g, 0.211 mol)。攪拌反應混合物一小時並且在減壓下進行濃縮。將所得殘餘物溶解於 200 ml 二氯甲烷中並且用水 (100 ml×3) 洗滌溶液。用 1 g 木炭處理有機層並且攪拌一小時。將其過濾並且在減壓下濃縮濾液。將所獲得的固體殘餘物溶解於丙酮中並且通過添加二異丙醚進行沉澱，獲得拉科醯胺。(18.5 g, 產率：70%；旋光性 HPLC：99.8% 並且化學 HPLC：99.7%)

【0047】 M.P: 144°C -146°C, $[\alpha]_D^{20} = +15.8$ (C=1 MeOH); IR (KBr): 3287, 3003, 2848, 1638, 1454, 1395, 1220, 1138, 945, 694, 605, 495. Cm^{-1} ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3), δ 2.02(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.43-3.46(dd, 1H), 3.77-3.82(dd, 1H), 4.45-4.48(d, 2H), 4.53-4.59(m,

1H), 6.48-6.50(d, 1H), 6.83(s, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR:
(300 MHz, CDCl_3), δ 23.10, 43.50, 52.50, 59.04, 71.88, 127.43,
128.65, 137.91, 170.03, 170.40 。

【符號說明】

【0048】

無



I634100

【發明摘要】

【中文發明名稱】製備拉科醯胺的方法

【英文發明名稱】PROCESS FOR THE PREPARATION OF
LACOSAMIDE

【中文】本發明描述一種新穎的製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-甲氧基丙醯胺（拉科醯胺）的方法。其包括由非親核鹼催化而使N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯與苄胺反應以獲得(R)-2-乙醯胺基-2-N-苄基-3-羥基丙醯胺，隨後將其甲基化。

【英文】A novel process for the preparation of (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide (Lacosamide) is described. It comprises reacting N-acetyl-D-serine methyl ester with benzylamine catalyzed by a non-nucleophilic base to obtain (R)-2-acetamido-2-N-benzyl-3-hydroxy propionamide followed by its methylation.

【指定代表圖】無

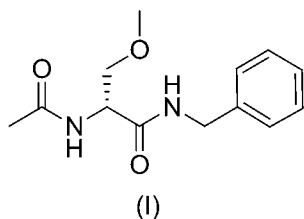
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

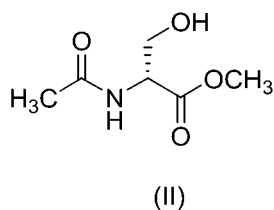
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種製備拉科醯胺的方法，拉科醯胺由式（I）表示：

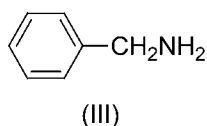


包括以下步驟：

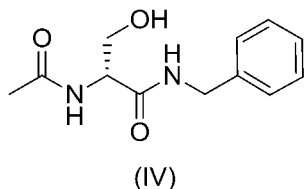
步驟（a）使式（II）的 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯



與式（III）的苺胺



在低於 40°C 的溫度下，在非親核鹼存在下反應，以產生鏡像立體異構物純度高於 95% 的式（IV）的苺醯胺衍生物；以及



步驟（b）使用硫酸二甲酯在鹼存在下對步驟（a）中獲得的式（IV）的苺醯胺衍生物進行甲基化反應。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的製備拉科醯胺的方法，其中：所述非親核鹼是由以下組成的群組中選出：三乙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、1,4-二氮雜雙環-[2.2.2]辛烷以及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。

【第3項】 如申請專利範圍第 2 項所述的製備拉科醯胺的方法，其

中所述非親核鹼是三乙胺。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項所述的製備拉科醯胺的方法，其中步驟（a）中式（II）的 N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯與式（III）的苺胺之間的反應是在 25°C 下進行。



申請日:

IPC分類:

【發明摘要】

【中文發明名稱】製備拉科醯胺的方法

【英文發明名稱】PROCESS FOR THE PREPARATION OF
LACOSAMIDE

【中文】本發明描述一種新穎的製備(R)-2-乙醯胺基-N-苄基-3-甲氧基丙醯胺（拉科醯胺）的方法。其包括由非親核鹼催化而使N-乙醯基-D-絲氨酸甲酯與苄胺反應以獲得(R)-2-乙醯胺基-2-N-苄基-3-羥基丙醯胺，隨後將其甲基化。

【英文】A novel process for the preparation of (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide (Lacosamide) is described. It comprises reacting N-acetyl-D-serine methyl ester with benzylamine catalyzed by a non-nucleophilic base to obtain (R)-2-acetamido-2-N-benzyl-3-hydroxy propionamide followed by its methylation.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

