



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 470**

51 Int. Cl.:
C07C 275/16 (2006.01)
C07C 275/10 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 273/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05794396 .1**
96 Fecha de presentación : **30.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1799635**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Esquema de síntesis mejorada para lacosamida.**

30 Prioridad: **02.10.2004 EP 04023556**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2010

73 Titular/es: **UCB Pharma GmbH**
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es: **Riedner, Jens y**
Dunne, Gavin

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Esquema de síntesis mejorada para lacosamida.

5 La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (DCI recomendada: lacosamida) es un fármaco anticonvulsionante útil para tratar epilepsia y dolor. En el documento US 6.048.899 se describen dos métodos para producir este compuesto.

10 El esquema 2 del documento US 6.048.899 comprende la formación de bencilamida antes de la O-metilación. Sin embargo, este esquema de reacción da como resultado diversas impurezas que se deben de eliminar mediante cromatografía, lo que no es práctico en una escala industrial. También, el rendimiento de las etapas individuales es sólo entre 80 y 85%.

15 El esquema 1 del documento US 6.048.899 implica la O-metilación de una D-serina N-prottegida antes de la formación, N-desprotección y N-acetilación de la bencilamida. Aunque este esquema de producción es un punto de partida más prometedor para un aumento de escala, sufre deficiencias importantes. La más importante, la O-metilación de D-serina N-prottegida usando óxido de plata (I) y yoduro de metilo no es práctica y es cara, y da como resultado la racemización parcial (alrededor de 15%), lo que reduce el rendimiento de esta etapa hasta 79%. También, la eliminación del enantiómero S durante la producción de (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida es extremadamente difícil.

20 Chen F.M.F. *et al.*, J. Org. Chem., 44, 2299-2300 (1979) describe preparaciones de N-Boc-O-metil-L-serina y N-Boc-O-metil-L-treonina mediante metilación directa usando como base metóxido de sodio.

25 Barlos K. *et al.*, Tetrahedron, 39, 475-478 (1983) describe la síntesis de N-tritil-O-alquil-L-hidroxiaminoácidos usando como base hidruro de sodio.

Varga J.R. *et al.*, Acta Chimica Hungarica, 120, 247-249 (1985) describe la síntesis de N-benciloxycarbonil-(3,4-dibenciloxifenil)-O-metilserina usando como base hidruro de sodio.

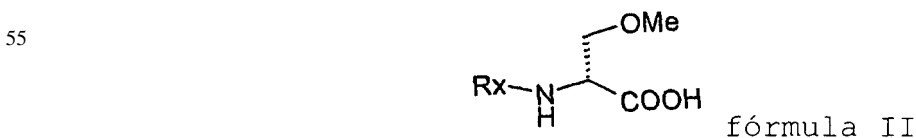
30 Sorprendentemente, ahora se ha detectado que se puede evitar la racemización usando métodos alternativos de O-metilación, a saber, la O-metilación usando catálisis de transferencia de fases, u O-metilación usando organolitio y un agente de metilación adecuado, tal como sulfato de dimetilo.

35 También, la presente invención proporciona una ruta de síntesis mejorada de lacosamida, en la que el método de O-metilación es selectivo para el grupo hidroxilo alcohólico de la D-serina N-prottegida. En consecuencia, comparada con la metilación no específica sugerida en el esquema 1 del documento US 6.048.899, que también conduce a la esterificación del grupo carboxílico, la presente invención da como resultado una síntesis más corta, más eficaz, en la que se evita la etapa subsiguiente de hidrolizar el grupo éster metílico de un intermedio.

40 En consecuencia, la presente invención se refiere a un método mejorado para producir (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida, que comprende la O-metilación de un compuesto de fórmula I



50 para producir un compuesto de fórmula II



60 en la que Rx es un grupo N-protector,

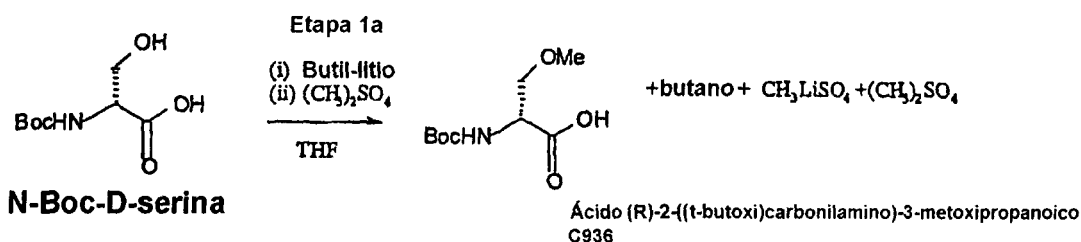
65 caracterizado porque la O-metilación se lleva a cabo en una reacción de una etapa, y en el que se evita la racemización, de forma que el compuesto de fórmula II se obtiene como un enantiómero R de al menos 88%, preferiblemente al menos 90%, e incluso más preferido de al menos 95, 96, 97, 98 ó 99% de pureza enantiomérica.

La expresión “reacción de una etapa”, como se usa en esta Solicitud de patente, significa que, cuando se transforma un compuesto de fórmula I en un compuesto de fórmula II, no se forma una cantidad significativa (es decir, una cantidad de 5% en moles o más) de éster del grupo carboxilo que necesite ser hidrolizada en una etapa separada. Habitualmente, incluso se forma menos de 1% en moles de éster, que se elimina entonces durante el procesamiento adicional a lacosamida como se describe adicionalmente más abajo sin la necesidad de ninguna etapa de hidrólisis adicional.

El método para producir (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida de la presente invención se lleva a cabo (a) como una catálisis de transferencia de fases, o (b) añadiendo un agente de metilación y un compuesto de organolitio al compuesto de fórmula I.

La O-metilación inventiva se puede lograr añadiendo a un compuesto de fórmula I, tal como, por ejemplo, a N-Boc-D-serina, un agente de metilación en presencia de un compuesto de organolitio. Los agentes de metilación adecuados son, por ejemplo, sulfato de dimetilo, fosfato de trimetilo o yoduro de metilo, siendo particularmente preferido el sulfato de dimetilo. El compuesto de organolitio es preferiblemente un compuesto de alquil-litio, tal como butil-litio, metil-litio o hexil-litio, o un compuesto de aril-litio, tal como fenil-litio. Más preferiblemente, el compuesto de organolitio es t-butil-litio o n-butil-litio, y particularmente se prefiere n-butil-litio. Como disolvente, se pueden usar mezclas de THF/2-metoxietiléter, dietoximetano, o, preferiblemente, THF. La reacción se deja transcurrir habitualmente durante al menos 5 horas a 0-10°C, y preferiblemente durante 7-24 horas a 0-10°C, lo más preferible durante 9-18 horas a 0-5°C. También, la reacción se puede llevar a cabo a mayores o menores temperaturas, tal como cualquier temperatura entre -10 y +25°C si el tiempo de reacción se adapta en consecuencia.

Si el grupo N-protector Rx del compuesto de fórmula I es N-Boc, una reacción típica se puede ilustrar mediante el siguiente esquema (etapa 1-A)



Sorprendentemente, este procedimiento no da como resultado la formación de éster metílico ni la racemización significativa del producto. El rendimiento experimental es 91%, siendo las impurezas principales N-metilaciones (por ejemplo, Ejemplo 1). Por lo tanto, el rendimiento de la metilación según el método de la presente invención usando un compuesto de organolitio puede ser al menos 85%, preferiblemente al menos 90%.

Típicamente, la cantidad de impureza de éster tras la metilación usando un compuesto de organolitio, en particular después de la etapa 1a, es significativamente menor que 1% en moles, preferiblemente menor que 0,1% en moles, y normalmente es menor que el límite de detección.

En una ruta alternativa, la O-metilación selectiva del grupo alcohólico de D-serina N-prottegida se lleva a cabo mediante catálisis de transferencia de fases (“PTC”). La PTC es un método que hace uso de sistemas bifásicos heterogéneos - siendo una fase una fase acuosa o sólida y un depósito de aniones reaccionantes o una base para la generación de aniones orgánicos, mientras que los agentes reaccionantes orgánicos y los catalizadores se localizan en la segunda fase orgánica.

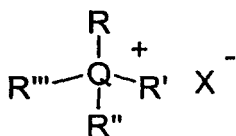
Habitualmente, como catalizador de transferencia de fases se usa una sal de amonio cuaternario, fosfonio o sulfonio, tal como, por ejemplo, un haluro de tetraalquilamonio. Los catalizadores y reactivos de PTC adecuados se pueden adquirir de muchos proveedores, por ejemplo de Sigma-Aldrich o Hawks Chemical.

En consecuencia, una realización de la presente invención se refiere a un método para producir lacosamida, caracterizado porque un compuesto de fórmula I se O-metila en un compuesto de fórmula II llevando a cabo la reacción como una catálisis de transferencia de fases.

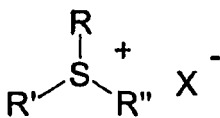
Típicamente, este método comprende la adición de un reactivo de metilación, tal como sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, o fosfato de trimetilo, a un sistema de reacción de transferencia de fases que comprende el compuesto de fórmula I, una fase acuosa, una fase orgánica y un catalizador de transferencia de fases.

En la PTC de la presente invención, preferiblemente

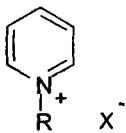
- (a) el agente de metilación se selecciona de sulfato de dimetilo, yoduro de metilo o fosfato de trimetilo, en la que se prefiere particularmente sulfato de dimetilo;
- (b) la primera fase (acuosa) es una disolución acuosa alcalina, tal como hidróxido sódico acuoso, hidróxido de litio acuoso, hidróxido de potasio acuoso, carbonato de sodio acuoso o carbonato de potasio acuoso, en la que se prefiere particularmente hidróxido de sodio acuoso;
- (c) la segunda fase (orgánica) se selecciona de tolueno, hexano, cloruro de metileno o metil-*t*-butil-éter, siendo particularmente preferido el tolueno, y
- (d) el catalizador de transferencia de fases es una sal de amonio o de fosfonio de fórmula IV, una sal de sulfonio de fórmula V o una sal de piridinio de fórmula VI



fórmula IV



fórmula V



fórmula VI

en las que R, R', R'' y R''' son grupos alquilo, arilo o aralquilo seleccionables independientemente, Q es un nitrógeno o fósforo, y X es un haluro, acetato, p-toluenosulfonato, trifluorometanosulfonato, hexafluoroantimoniato, hidróxido, perclorato, hidrogenosulfato, tiocianato o tetrafluoroborato.

Los ejemplos de catalizadores de transferencia de fases adecuados son p-toluenosulfonato de tetraetilamonio, trifluorometanosulfonato de tetrapropilamonio, hexafluoroantimoniato de tetrafenilfosfonio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de trifenilmetiltrifenilfosfonio, cloruro de benciltributilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrifenilfosfonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de butiltrietilamonio, bromuro de butiltrifenilfosfonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetiltrimetilamonio, bromuro de etiltrifenilfosfonio, yoduro de etiltrifenilfosfonio, bromuro de metiltriocetilamonio, bromuro de metiltrifenilfosfonio, yoduro de metiltrifenilfosfonio, cloruro de feniltrimetilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, perclorato de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, tetrafluoroborato de tetrabutilamonio, tiocianato de tetrabutilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, yoduro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de tetrametilamonio, yoduro de tetrametilamonio, cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetraoctilamonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, hidróxido de tetrapropilamonio, bromuro de tetrapropilamonio y cloruro de tributilmetilamonio, en los que se prefieren especialmente las sales de tetrabutilamonio y particularmente haluros de tetrabutilamonio, por ejemplo el bromuro.

En la PTC de la presente invención, las concentraciones adecuadas de los componentes (a)-(d) como se definen anteriormente son las siguientes

- (a) la cantidad de agente de metilación es 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula I
- (b) se proporciona un álcali acuoso como una disolución de 5 a 50% p/p y en una cantidad de 1,1 a 10 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula I

- (c) la cantidad de disolvente orgánico con respecto al compuesto de fórmula I está preferiblemente entre 3 y 20 volúmenes, en particular 3-20 l/g de compuesto de fórmula I
- (d) la cantidad de catalizador de transferencia de fases está entre 0,01 y 0,1 equivalentes molares del compuesto de fórmula I.

En la presente invención, en particular en la fórmula IV a VI, “arilo” se refiere a un grupo aromático, sustituido con uno o más sustituyentes, o no sustituido, que contiene de 6 hasta 18 átomos de carbono anulares y hasta un total de 25 átomos de carbono, e incluye compuestos aromáticos polinucleares. Estos grupos arilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, y pueden ser anillos condensados. Un compuesto aromático polinuclear, como se usa aquí, pretende englobar sistemas de anillos aromáticos condensados bicíclicos que contienen de 10 a 18 átomos de carbono anulares y hasta un total de 25 átomos de carbono. En el grupo arilo, uno a seis átomos de carbono se pueden sustituir por un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre o/y nitrógeno. “Arilo” comprende fenilo no sustituido; naftilo no sustituido; fenilo o naftilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, amino; heteroarilos sustituidos o no sustituidos, tales como pirrolilo; tienilo, indolilo, etc. En la presente invención, en particular en la fórmula IV, “arilo” se escoge preferiblemente de fenilo no sustituido o fenilo sustituido, por ejemplo 2,6-difluorfenilo, p-nitrofenilo o p-tolilo. Se prefiere particularmente fenilo no sustituido.

En la presente invención, en particular en la fórmula IV a VI, “alquilo” comprende cadenas hidrocarbonadas saturadas ramificadas o lineales. Preferiblemente, “alquilo” es un hidrocarburo ramificado o lineal con hasta 20 átomos de carbono, más preferiblemente con hasta 6 átomos de carbono; y lo más preferible, con hasta 4 átomos de carbono. El hidrocarburo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, o puede estar no sustituido. Los ejemplos preferidos de “alquilo” son cetilo, octilo, heptilo, pentilo, butilo, propilo, etilo y metilo.

En la presente invención, en particular en la fórmula IV a VI, “aralquilo” significa un grupo aril-alquilo en el que “arilo” y “alquilo” son como se definen anteriormente. Preferiblemente, “aralquilo” es bencilo.

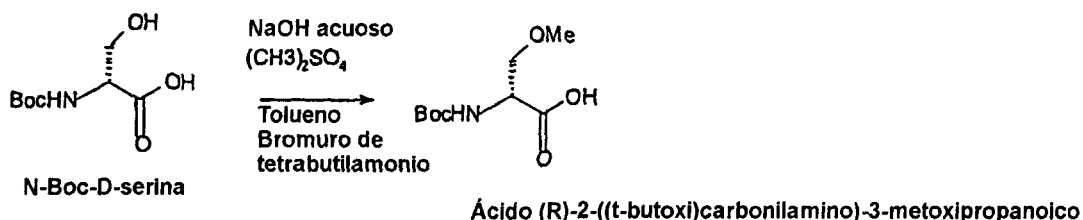
En la presente invención, sustitución se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno por, por ejemplo, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, amino.

La reacción de PTC se deja transcurrir habitualmente a 0-10°C durante al menos 30 minutos, por ejemplo durante 0,5 a 24 horas, preferiblemente durante al menos 45 minutos, e incluso más preferido durante al menos 1 hora.

La PTC de la presente invención en la condición específica de, por ejemplo, el Ejemplo 2 (etapa 1-B) produjo un 96%. El rendimiento de la PTC de la presente invención puede ser así al menos 85%, preferiblemente al menos 90%, incluso más preferiblemente al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95% o 96%.

Un compuesto de fórmula I se puede obtener a partir de muchos suministradores, por ejemplo de Sigma-Aldrich o Lancaster. La N-Boc-D-serina también se puede producir haciendo reaccionar D-serina con dicarbonato de di-t-butilo hasta N-Boc-D-serina en una reacción de catálisis de transferencia de fases usando esencialmente las condiciones (por ejemplo, elección y concentración/cantidad de álcali, disolvente, catalizadores de la PTC, temperatura, tiempo de reacción, etc.) como se describe anteriormente, excepto que se usa dicarbonato de di-t-butilo como el reactivo en lugar de un agente de metilación.

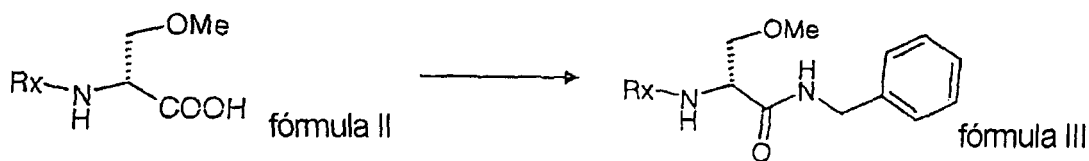
Si el grupo N-protector del compuesto de fórmula I es Boc (t-butoxicarbonilo), una reacción de PTC preferida se puede ilustrar mediante el siguiente esquema (Etapa 1-B)



Esta reacción no da como resultado ninguna racemización o esterificación del producto. También, el rendimiento se mejora adicionalmente, con niveles de impureza de sólo alrededor de 1%.

Típicamente, la cantidad de impureza de éster tras la metilación mediante PTC, en particular tras la etapa 1-B, está muy por debajo de 1% en moles, preferiblemente por debajo de 0,1% en moles, preferiblemente por debajo de 0,1% en moles, y habitualmente por debajo del límite de detección.

El procedimiento de la actual invención puede comprender además la etapa de procesar el compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula III (Etapa 2)



La formación de la bencilamida se puede llevar a cabo añadiendo a un compuesto de fórmula II una cantidad de bencilamina en presencia de

- 15
- (a) una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, bicarbonato potásico o un derivado de morfolina, preferiblemente 4-metilmorfolina, y
- 20
- (b) un activador del grupo carboxilo, tal como una carbodiimida o un cloroformiato de alquilo, preferiblemente cloroformiato de isobutilo.

Experimentalmente, el rendimiento de la formación de bencilamida en las condiciones de, por ejemplo, Ejemplo 3 (etapa 2) estuvo típicamente entre 90% y 99%. De este modo, el rendimiento de la formación de bencilamida de la presente invención puede estar en el intervalo de al menos 85% hasta 99,9%, preferiblemente en el intervalo de al menos 90% hasta 99% de producto.

Esta etapa 2 se ha descrito básicamente en el documento US 6.048.899.

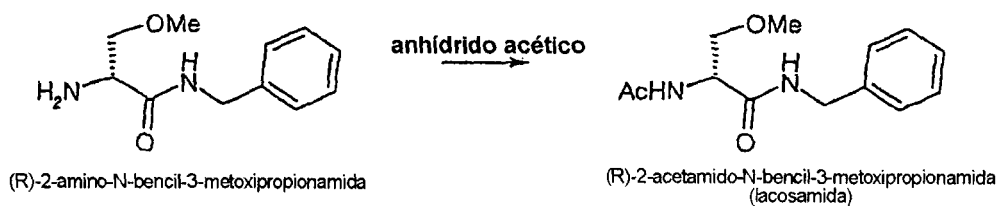
Los grupos protectores adecuados en el método según la presente invención son, por ejemplo, t-butoxicarbonilo (Boc) o carbobenzoxi (Cbz), siendo particularmente preferido el grupo Boc.

En el compuesto de fórmula III, el grupo protector Rx se puede separar mediante escisión para obtener (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida mediante medidas apropiadas conocidas en la técnica. Por ejemplo, si el grupo protector Rx es un grupo carbobenzoxi, se puede separar mediante escisión con H₂, Pd/C como se describe en el documento US 6.048.899. Si el grupo protector es un grupo Boc, este grupo se puede eliminar convenientemente con un ácido, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo a temperatura ambiente (etapa 3).



Experimentalmente, la formación de la amina en las condiciones del, por ejemplo, Ejemplo 3, etapa 3, produjo típicamente el producto en una cantidad que oscila desde 95% hasta 100%. De este modo, la etapa de formación de amina en el método de la presente invención puede producir al menos 85%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de producto.

La (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida se puede transformar entonces en lacosamida mediante N-acetilación usando anhídrido acético (etapa 4).



ES 2 341 470 T3

Experimentalmente, la acetilación en las condiciones del, por ejemplo, Ejemplo 3, etapa 4, produjo típicamente entre 81% y 95%. El rendimiento de la etapa de acetilación en el método de la presente invención puede estar así en el intervalo de al menos 70% hasta 99%, preferiblemente en el intervalo de al menos 80% hasta 95%.

- 5 Esta etapa también se ha descrito en el documento US 6.048.899. Sin embargo, el documento US 6.048.899 sugiere el uso de anhídrido acético en presencia de una base, por ejemplo piridina. Ahora se ha encontrado inesperadamente que el enantiómero (R) puro también se puede obtener eficazmente si se elimina la piridina tóxica de la mezcla de reacción.
- 10 Una realización de la presente invención es así la producción de lacosamida, que comprende una etapa de N-acetilación de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida con anhídrido acético en ausencia de una base, en particular en ausencia de piridina. La ventaja de una reacción libre de bases es que se pueden excluir bases tóxicas, tales como piridina.
- 15 Finalmente, la lacosamida se puede aislar de la mezcla de reacción de la etapa 4 con una pureza mejorada mediante cristalización en disolventes apropiados, tal como acetato de etilo.

- Experimentalmente, la lacosamida se obtuvo en las condiciones específicas de los Ejemplos 1 a 4 con un rendimiento de típicamente 63%-70% (usando butil-litio en la etapa 1-A) o 66% a 75% (usando PTC en la etapa 1-B). De este modo, la lacosamida se puede obtener mediante el método de la presente invención con un rendimiento total que oscila desde al menos 50% hasta 90%, preferiblemente desde al menos 60% hasta 80%. Si se emplea un compuesto organometálico, el rendimiento total de lacosamida puede estar más preferiblemente en el intervalo de al menos 60% hasta 70%, muy preferiblemente en el intervalo de al menos 63% hasta 70%. Si se emplea una PTC, el rendimiento total de lacosamida puede estar más preferiblemente en el intervalo de al menos 60% hasta 75%, lo más preferible al menos 66% hasta 75%.
- 20
- 25

- La formación de un compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula I está comprendida por el método de síntesis de lacosamida como se describe anteriormente. Así, el objeto de la presente invención es un método para la producción de un compuesto de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (I) mediante O-metilación como se describe anteriormente, esencialmente en ausencia de formación de éster metílico o de racemización significativa.
- 30

Los derivados de D-serina o los derivados de L-serina, o mezclas de derivados de D- y L-serina, en cualquier relación, se pueden usar en el método de la presente invención.

- 35 Debido al hecho de que, durante la O-metilación del grupo OH alcohólico de los derivados de D- o/y L-serina en el método de la presente invención, no hay esencialmente ninguna formación de éster metílico ni racemización significativa del producto, el método de la presente invención para la producción de un compuesto de fórmula (II) o/y de lacosamida conduce a un rendimiento mejorado y a una pureza enantiomérica mejorada del producto.
- 40 La invención también se refiere a intermedios importantes del actual procedimiento.

- El compuesto de fórmula II puede ser el intermedio más importante, el ácido (R)-2-N-Boc-amino-3-metoxipropanoico (C936), que resulta de la etapa de O-metilación mejorada según la presente invención (véase la figura 1). El compuesto se puede aislar fácilmente de la mezcla de reacción como el ácido libre o formando una sal, tal como, por ejemplo, una sal de ciclohexilamonio. También se proporcionan sales de C-936 adecuadas.
- 45

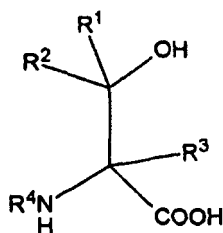
El compuesto de fórmula III puede ser (R)-N-bencil-2-N-Boc-amino-3-metoxipropionamida (C-937), que resulta de la formación de la bencilamida (etapa 2 de la figura 1).

- 50 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de C-936 o C-937, o cualquier sal de los mismos, como un aducto o intermedio en un método para producir (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (lacosamida).

Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un método para producir una formulación farmacéutica mediante las etapas subsiguientes de

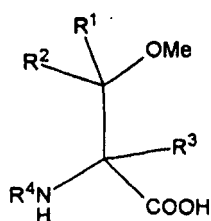
- 55 (a) producir lacosamida mediante el método según la presente invención, y
- (b) mezclar lacosamida con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60

Otro aspecto de la presente invención es un método para producir un compuesto de fórmula VIII, que comprende la O-metilación de un compuesto de fórmula VII,



fórmula VII

para producir un compuesto de fórmula VIII,



fórmula VIII

caracterizado porque la O-metilación se lleva a cabo en una reacción de una etapa, y en la que el compuesto de fórmula VIII se obtiene en la misma configuración como el compuesto VII, de al menos 88%, preferiblemente de al menos 90%, más preferiblemente de al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de pureza enantiomérica.

El método para producir un compuesto de fórmula VIII de la presente invención se lleva a cabo (a) como una catálisis de transferencia de fases, o (b) añadiendo un agente de metilación y un compuesto de organolitio al compuesto de fórmula VII.

R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, -SOH, -SO₂H, -SO₃H, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₃R¹⁰, alquilo sustituido o no sustituido como se define anteriormente, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, -(CO)-R¹⁰, -(CO)-O-R¹⁰, -O-(CO)-R¹⁰, arilo sustituido o no sustituido como se define anteriormente, hetarilo de C₃-C₁₃ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O, aralquilo sustituido o no sustituido como se define anteriormente, alcarilo de C₇-C₁₅ sustituido o no sustituido, hetaralquilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; alquilhetarilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; o cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O.

Es más preferido que R^1 sea H, R^2 sea H o/y R^3 sea H. Lo más preferido es que R^1 sea H, R^2 sea H y R^3 sea H.

R^4 se selecciona de R^1 y grupos N-protectores. Más preferiblemente, R^4 es el grupo N-protector Rx como se describe anteriormente.

Incluso es más preferido que R^1 sea H, R^2 sea H, R^3 sea H y R^4 sea Rx como se describe anteriormente.

En los sustituyentes R^4 , R^1 , R^2 , R^3 , los grupos R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido como se define anteriormente, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido como se define anteriormente, hetarilo de C₃-C₁₃ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O, aralquilo sustituido o no sustituido como se define anteriormente, alcarilo de C₇-C₁₅ sustituido o no sustituido, hetaralquilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; alquilhetarilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; o cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O.

La sustitución en los grupos R^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} y R^{11} se refiere a la sustitución con uno o más sustituyentes como se define anteriormente, por ejemplo con hidroxilo, carboxilo, halógeno, nitro, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, amino, etc.

“La misma configuración” del compuesto VIII con referencia al compuesto VII significa que no tiene lugar esencialmente ninguna racemización, o que el compuesto VIII se obtiene en la misma configuración que el compuesto VII con una pureza enantiomérica como se define anteriormente. Si el compuesto VII está en la configuración R, el compuesto VIII también está en la configuración R. Si el compuesto VII está en la configuración S, el compuesto VIII también está en la configuración S.

Se prefiere que el compuesto VII esté en la configuración R.

El parámetro de pureza enantiomérica se puede aplicar *mutatis mutandis* a mezclas enantioméricas. Si el compuesto VII es una mezcla de la configuración R y S, el compuesto VIII es esencialmente la misma mezcla de la configuración R y S, es decir, la relación de la configuración R y S permanece esencialmente inalterada, o se obtiene una relación enantiomérica como sigue. La relación enantiomérica obtenida de compuesto VIII puede ser al menos 88%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95, 96, 97, 98 o 99% de la relación enantiomérica del compuesto VII.

“Reacción de una etapa” tiene el mismo significado como se explica anteriormente.

El esquema de reacción del compuesto VII hasta el compuesto VIII es una generalización de la O-metilación de la presente invención del compuesto de fórmula I para producir un compuesto de fórmula II como se describe anteriormente. Si el compuesto VII está en la configuración R, R¹ es H, R² es H, R³ es H y R⁴ es Rx, el compuesto VII corresponde al compuesto de fórmula II, y se puede usar para la producción de lacosamida, por ejemplo mediante las etapas de reacción como se describe anteriormente. Partiendo del compuesto II o VII, la lacosamida se puede producir mediante cualquier método adecuado para introducir el grupo N-bencilamida y el grupo N-acetilo. Por lo tanto, en una realización preferida particular, el compuesto VII está en la configuración R, y R⁴ es Rx. Lo más preferido es que R⁴ sea Rx, R¹ sea H, R² sea H, y R³ sea H, y el compuesto VII esté en la configuración R.

La O-metilación inventiva del compuesto VII se puede lograr añadiendo a un compuesto de fórmula VII un agente de metilación en presencia de un compuesto de organolitio, como se define anteriormente. Los agentes de metilación adecuados se definen anteriormente. En una ruta alternativa, la O-metilación selectiva del grupo alcohólico se puede llevar a cabo mediante catálisis de transferencia de fases como se define anteriormente.

Las realizaciones específicas de la O-metilación del compuesto de fórmula VII corresponden a las realizaciones específicas del método de producción de lacosamida, que comprende la O-metilación del compuesto de fórmula I como se describe anteriormente, en particular realizaciones específicas que se refieren a la catálisis de transferencia de fases, catalizadores de transferencia de fases, en particular como se define en la fórmula IV, V, y VI, el sistema de reacción de transferencia de fases y sus componentes, el compuesto organometálico, las condiciones de reacción durante la catálisis de transferencia de fases o en presencia del compuesto organometálico, etapas de reacción adicionales y condiciones de reacción que conducen a lacosamida, incluyendo la formación, N-desprotección y N-acetilación de la N-bencilamida, etc.

El rendimiento de la metilación del compuesto VII mediante el método de la presente invención puede ser al menos 85%, preferiblemente al menos 90% cuando se usa un compuesto organometálico. Cuando se usa PTC, el rendimiento de la metilación del compuesto VII puede ser al menos 85%, preferiblemente al menos 90%, incluso más preferiblemente al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95% o 96%.

Debido al hecho de que, durante la O-metilación de los derivados de D- o/y L-serina en el método de la presente invención, no hay esencialmente ninguna formación de éster metílico ni racemización significativa del producto, el método de la presente invención para la producción de un compuesto de fórmula VII mediante metilación de un compuesto de fórmula VII conduce a un rendimiento mejorado y una pureza enantiomérica mejorada del producto.

La invención se ilustra adicionalmente mediante la Figura 1 (que comprende las etapas 1a o 1b alternativas) y los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 1

Producción de ácido (R)-2-N-Boc-amino-3-metoxipropanoico (C-936) usando butil-litio (etapa 1a)

Una disolución de N-Boc-D-serina (22 g, 0,107 moles) en tetrahidrofurano seco (352 ml) se enfrió hasta < -10°C en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió, vía un embudo de adición seco, 15% p/p de n-butil-litio en hexanos (134 ml, 0,216 moles), manteniendo la temperatura <10°C. La suspensión resultante se envejeció durante 1 hora a 0-5°C. Se añadió sulfato de dimetilo (12,1 ml, 0,128 moles), manteniendo la temperatura a 0-5°C, y la mezcla de reacción se envejeció a 0-5°C durante 9 horas. La reacción se paralizó mediante adición de agua (110 ml), se basificó hasta pH 10-13 con hidróxido de sodio al 30% (3 ml), y el tetrahidrofurano/hexano se evaporó a vacío. El residuo se lavó con tolueno (44 ml) y después se acidificó hasta un pH <3,5 con ácido cítrico al 50%. La fase acuosa ácida se extrajo con cloruro de metileno (2 x 91 ml, 1 x 66 ml), y los extractos de C936 combinados se secaron mediante destilación azeotrópica. Rendimiento al evaporar 23,7 g, 100%. Pureza mediante HPLC 90,0%, pureza quiral 100%.

ES 2 341 470 T3

Ejemplo 2

Producción de ácido (R)-2-N-Boc-amino-3-metoxipropanoico (C-936) usando PTC (etapa 1b)

- 5 Una suspensión de N-Boc-D-serina (22 g, 0,107 moles) y bromuro de tetrabutilamonio (1,3 g, 0,004 moles) en tolueno (110 ml) se enfrió hasta <10°C. Se le añadió hidróxido de sodio al 20% (17,6 ml, 0,107 moles), manteniendo la temperatura <10°C, y la mezcla resultante se envejeció durante 30 minutos a <10°C. Se añadieron sulfato de dimetilo (40,6 ml, 0,429 moles) e hidróxido de sodio al 50% (25,4 ml, 0,485 moles), manteniendo la temperatura <10°C, y la mezcla de reacción se envejeció a 10°C durante 1 hora. Se añadió agua (66 ml) a la mezcla, y las fases se separaron.
- 10 La capa acuosa se acidificó hasta un pH <3,5 con ácido cítrico al 50%, se extrajo con cloruro de metileno (2 x 91 ml, 1 x 66 ml), y los extractos de C936 combinados se secaron mediante destilación azeotrópica. (Rendimiento al evaporar 27,5 g, 100%, pureza mediante HPLC 96,3%, pureza quiral 98,1%)

15 Ejemplo 3: Etapas 2 a 4

Disolución de (R)-N-bencil-2-N-Boc-amino-3-metoxipropionamida (C-937) (etapa 2)

- 20 La disolución de C936, preparada como antes en el ejemplo 2, se enfrió hasta < -10°C, y se añadió cloroformiato de isobutilo (14,2 ml, 0,107 moles) a < -5°C. Se añadió N-metilmorfolina (11,8 ml, 0,17 moles) a < -5°C, y la mezcla se envejeció durante 30 minutos a < -5°C. Se añadió una disolución de bencilamina (12,2 ml, 0,11 moles) en cloruro de metileno a < -5°C, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de envejecer durante 1 hora, la mezcla se lavó con agua (44 ml), HCl 1 N (44 ml), bicarbonato de sodio al 8% (44 ml) y agua (44 ml) para producir una disolución de C937 en cloruro de metileno.

25 *Disolución de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida (etapa 3)*

- A la disolución de C937 preparada anteriormente se añadió HCl al 36% (46,5 ml, 0,541 moles), y la mezcla se envejeció durante 1 hora. Se añadió agua (66 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con agua (22 ml), y las capas acuosas se combinaron. La acuosa se basificó hasta pH 10-12 con hidróxido de sodio al 30% a <35°C, y se añadió cloruro de sodio (8,8 g). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 110 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (44 ml), produciendo una disolución en cloruro de metileno de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida.

35 *Lacosamida (etapa 4)*

- La disolución de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida preparada anteriormente se enfrió hasta <5°C, y se añadió anhídrido acético (10 ml, 0,106 moles) a <15°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, y se envejeció durante otros 30 minutos. La mezcla se lavó entonces con agua (44 ml), bicarbonato de sodio al 8% (44 ml) y agua (44 ml). El cloruro de metileno se cambió por acetato de etilo mediante destilación, y la disolución se destiló hasta un volumen de 115 ml. El producto se cristalizó enfriando la disolución hasta 0-5°C, y la lacosamida pura se aisló mediante filtración (18,7 g, 69,8%). Pureza mediante HPLC 99,98%, pureza quiral 99,8% ee.

45 Ejemplo 4

Aislamiento de ácido (R)-2-N-Boc-amino-3-metoxipropanoico (C-936)

- La disolución de ácido (R)-2-N-Boc-amino-3-metoxipropanoico (C-936) preparada en el ejemplo 1 se evaporó a vacío produciendo ácido (R)-2-N-Boc-amino-3-metoxipropanoico (C-936) como un sólido ceroso (23,7 g, 100%). Pureza mediante HPLC 90,0%. Análisis Elemental Calculado para C₉H₁₇NO₅ 49,31% C; 7,82% H; 6,39% N. Encontrado 49,12% C; 7,72% H; 8,97% N.

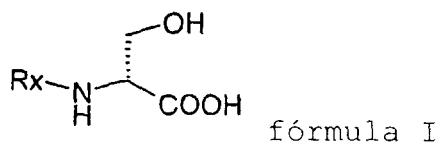
55 Ejemplo 5

Aislamiento de (R)-N-bencil-2-N-Boc-amino-3-metoxipropionamida (C-937)

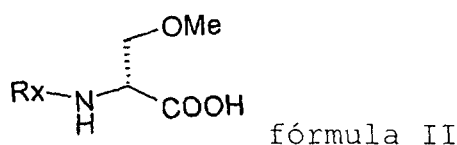
- La disolución de (R)-N-bencil-2-N-Boc-amino-3-metoxipropionamida (C-937) preparada en el ejemplo 3 anterior se evaporó a vacío produciendo C937 bruto como un sólido oleoso. El sólido bruto (2 g) se disolvió en cloroformo al 10% en hexano (30 ml) a 60°C, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 hora a esta temperatura. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración produciendo C937 bruto (1,1 g). Este sólido bruto se recrystalizó adicionalmente dos veces en 10 volúmenes de cloroformo al 10% en hexano para producir (R)-N-bencil-2-N-Boc-amino-3-metoxipropionamida (C-937) como un sólido cristalino blanco (0,28 g, 14%). Pureza mediante HPLC 97,3%. Análisis Elemental Calculado para C₁₆H₂₄N₂O₅ 62,32% C; 7,84% H; 9,08% N. Encontrado 62,19% C; 7,79% H; 9,04% N.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (lacosamida), que comprende la O-



para producir un compuesto de fórmula II



en la que Rx es un grupo N-protector,

caracterizado porque

la O-metilación se lleva a cabo en una reacción de una etapa, y en el que el compuesto de fórmula II se obtiene como un enantiómero R de al menos 88% de pureza, y

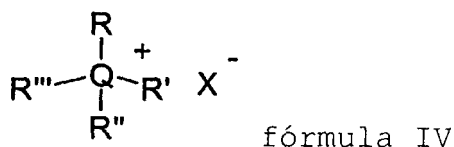
el método se lleva a cabo (a) como una catálisis de transferencia de fases, o (b) añadiendo un agente de metilación y un compuesto de organolitio al compuesto de fórmula I.

2. Método según la reivindicación 1, en el que el método comprende la adición de un agente de metilación a un sistema de reacción de transferencia de fases que comprende el compuesto de fórmula I, una fase acuosa, una fase orgánica y un catalizador de transferencia de fases.

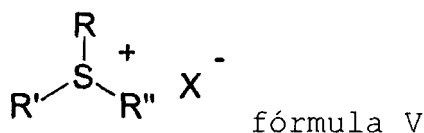
3. Método según la reivindicación 2, en el que se usa una sal de piridinio, de fosfonio, de amonio o de sulfonio como catalizador de transferencia de fases.

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que el catalizador de transferencia de fases se elige de los compuestos de

(a) fórmula general IV

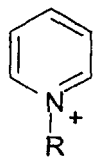


(b) fórmula general V



o

(c) fórmula general VI



fórmula VI

15 en las que

R, R', R'' y R''', si están presentes, son grupos alquilo, arilo o aralquilo seleccionables independientemente;

Q, en compuestos de fórmula IV, es un nitrógeno o fósforo; y

X es un grupo haluro, acetato, p-toluenosulfonato, trifluorometanosulfonato, hexafluoroantimoniato, hidróxido, perclorato, hidrogenosulfato, tiocianato o tetrafluoroborato.

25 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el catalizador de transferencia de fases es bromuro de tetrabutilamonio.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que el agente metilante usado en la catálisis de transferencia de fases se elige de sulfato de dimetilo, fosfato de trimetilo o yoduro de metilo.

30 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que la fase acuosa es hidróxido sódico acuoso, hidróxido de litio acuoso, hidróxido potásico acuoso, carbonato de sodio acuoso o carbonato de potasio acuoso.

35 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que el disolvente orgánico es tolueno, hexano, cloruro de metileno o metil-t-butil-éter.

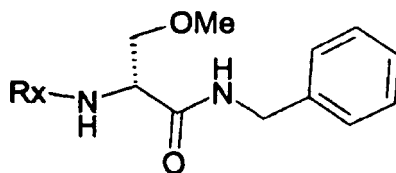
9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la catálisis de transferencia de fases se lleva a cabo a 0-10°C durante al menos 30 minutos.

40 10. Método según la reivindicación 1, en el que el agente de metilación usado con el compuesto de organolitio es sulfato de dimetilo.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10, en el que el compuesto de organolitio es butil-litio.

45 12. Método según las reivindicaciones 1 ó 10 a 11, en el que la O-metilación en presencia de un compuesto de organolitio tiene lugar a una temperatura de 0-10°C durante al menos 5 h.

50 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la reacción del compuesto II con bencilamina para dar el compuesto de fórmula III,



fórmula III

60

y sustituir entonces el grupo protector Rx por metilcarbonilo para dar (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (lacosamida).

65 14. Método según la reivindicación 13, en el que la reacción del compuesto de fórmula II con bencilamina tiene lugar en presencia de un activador del grupo carboxilo y una base.

ES 2 341 470 T3

15. Método según la reivindicación 14, en el que la base es 4-metilmorfolina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o bicarbonato potásico, y el activador del grupo carboxilo es un cloroformiato de alquilo o una carbodiimida.

16. Método según cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que el grupo N-protector Rx se sustituye por metilcarbonilo sucesivamente

(a) separando por escisión el grupo protector Rx del compuesto de fórmula III mediante adición de (i) un ácido mineral o (ii) $H_2/Pd-C$ para producir (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida, y después

(b) añadir el grupo metilcarbonilo a (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida mediante la reacción de (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida con anhídrido acético.

17. Método según la reivindicación 16, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en ausencia de piridina.

18. Método según cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que el grupo N-protector Rx se separa por escisión para obtener (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida.

19. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se aísla lacosamida de la mezcla de reacción final mediante cristalización.

20. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo N-protector es t-butiloxicarbonilo (Boc).

21. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de N-acetilar (R)-2-amino-N-bencil-3-metoxipropionamida con anhídrido acético en ausencia de una base, en particular en ausencia de piridina.

22. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula II es ácido (R)-2-N-Boc-amino-3-metoxipropanoico (C-936) o sus sales.

23. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-18, en el que el compuesto de fórmula III es (R)-N-bencil-2-N-Boc-amino-3-metoxipropionamida (C-937) o cualquier sal de la misma.

24. Uso de (R)-N-bencil-2-N-Boc-amino-3-metoxipropionamida (C-937) o cualquier sal de la misma en un método según las reivindicaciones 1 a 22 para producir (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (lacosamida).

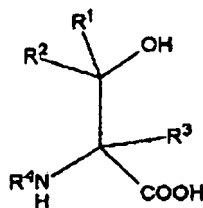
25. Método para producir una formulación farmacéutica que comprende lacosamida mediante las etapas subsiguientes de

(a) producir lacosamida mediante cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, y

(b) mezclar lacosamida con excipientes farmacéuticamente aceptables.

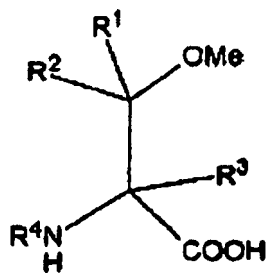
26. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende además producir N-Boc-D-serina haciendo reaccionar D-serina con dicarbonato de di-t-butilo en una reacción de transferencia de fases.

27. Método para producir un compuesto de fórmula VIII, que comprende la O-metilación de un compuesto de fórmula VII,



fórmula VII

para producir un compuesto de fórmula VIII,



fórmula VIII

en las que R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, -SOH, -SO₂H, -SO₃H, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₃R¹⁰, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, -(CO)-R¹⁰, -(CO)-O-R¹⁰, -O-(CO)-R¹⁰, arilo sustituido o no sustituido, hetarilo de C₃-C₁₃ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O, aralquilo sustituido o no sustituido, alcarilo de C₇-C₁₅ sustituido o no sustituido, hetaralquilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; alquilhetarilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; y cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O,

en las que R^4 se selecciona de R^1 y grupos N-protectores, y en los que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino de C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, hetarilo de C₃-C₁₃ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O, aralquilo sustituido o no sustituido, alcarilo de C₇-C₁₅ sustituido o no sustituido, hetaralquilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; alquilhetarilo de C₄-C₁₄ sustituido o no sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O; y cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, O,

caracterizado porque la O-metilación se lleva a cabo en una reacción de una etapa en la que el compuesto de fórmula VIII se obtiene en la misma configuración que el compuesto VII con al menos 88% de pureza, y el método se lleva a cabo (a) como una catálisis de transferencia de fases, o (b) añadiendo un agente de metilación y un compuesto de organolitio al compuesto de fórmula VII.

28. Método de la reivindicación 27, en el que R^1 es H, R^2 es H y R^3 es H, y R^4 es un grupo N-protector.

29. Método de cualquiera de las reivindicaciones 27 ó 28, en el que el compuesto VII está en la configuración R.

Figura 1

