



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2352721 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/20 (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01)
C07C 237/22 (2006.01)
C07C 237/52 (2006.01)

Patentstyret

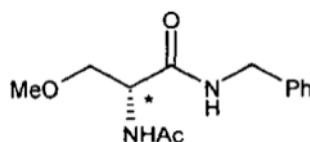
(21)	Oversettelse publisert	2013.08.05
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.03.27
(86)	Europeisk søknadsnr	09799015.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.06
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.10
(30)	Prioritet	2008.11.07, EP, 08105749
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	UCB Pharma GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	BOUVY, Didier, UCB Pharma S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia MERSCHAERT, Alain, UCB Pharma S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia PINILLA, Véronique, UCB Pharma S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia HAMANN, Joerg, Auguststrasse 45, 50733 Köln, DE-Tyskland KANZLER, Ralf, Duerer Strasse 23, 51371 Leverkusen, DE-Tyskland THOMAS, Antoine, 144, Rue du Bois, F-59800 Lille, BE-Belgia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for fremstilling av aminosyrederivater
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 642 889 US-A- 5 773 475 CECILE BEGUIN ETAL: "N-Substituted amino acid N-benzylamides:synthesis, anticonvulsant and metabolic activities" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 12, 2004, pages 3079-3096, XP002567548 GBELSEVIER SCIENCE LTD. ISSN: 0968-0896

Beskrivelse

[0001] Den foreliggende patentsøknad gjelder en ny fremgangsmåte for fremstilling av aminosyrederivater.

[0002] Nærmere bestemt gjelder den foreliggende søknad en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av *lakosamid (LCM)*, (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropion-



Lakosamid (LCM)

[0003] LCM har vist effekt som antiepileptisk middel i forskjellige gnagermodeller for attack og antinociseptivt potensial i modeller i forsøksdyr som gjenspeiler forskjellige typer av og symptomer på nevropatisk smerte så vel som kronisk betennelsessmerte.

[0004] U.S. Patenskrift nr. 5378729 beskriver fremstillingen av funksjonaliserte aminosyrer ved å la aminer reagere med acetylerende derivater av en karboksylsyre under betingelser for amiddannelse. U.S. Patenskrift 5378729 sier imidlertid intet vedrørende direkte fremstilling av en enkelt enantiomer av funksjonaliserte aminosyrer, som *lakosamid*.

[0005] U.S. Patenskrift nr. 5773475 gjelder fremgangsmåter for fremstilling av "i det vesentlige optisk rent" lakosamid, som definert deri, med utgangspunkt i D-serin. Fremstillingsfremgangsmåten omfatter anvendelse av metyljodid og sølv(I)oksid som O-metyleringsmiddel, noe som er kostbart og fører til delvis racemisering av produktet som gjennomgår O-metyleringen. Dette er en vesentlig ulempe når det gjelder fremgangsmåtens industrielle produktivitet.

[0006] U.S. Patenskrift nr. 6048899 beskriver varianter av fremgangsmåten som beskrives i U.S. Patenskrift nr. 5773475.

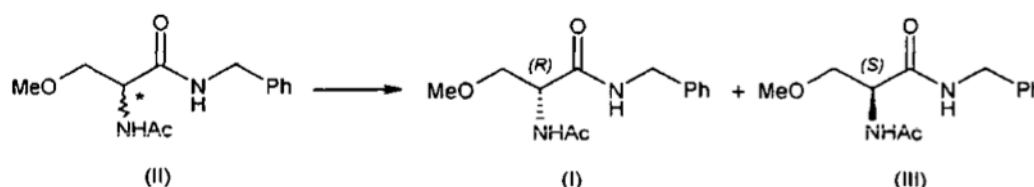
[0007] Den internasjonale patentsøknad som er offentliggjort som WO 2006/037574 gjelder en forbedret syntesevei til lakosamid hvori det benyttes et alternativ til metyljodid og sølv(I)oksid som O-metyleringsmiddel, nærmere bestemt dimetylsulfat.

[0008] Anvendelse av et overskudd av dimetylsulfat som beskrevet i WO 2006/037574 kan imidlertid føre til sikkerhets- eller miljøproblemer ved fremstilling av *lakosamid* i stor skala. Vider kan anvendelsen av N-beskyttende/N-avbeskyttende trinn for amingruppen føre til kostnads- og produktivitetsproblemer for industriell fremstilling ved totalprosessen.

[0009] Det foreligger følgelig et behov for å finne en alternativ og forbedret fremgangsmåte for fremstilling av *lakosamid* som er kompetitiv, mer kostnadseffektiv, som

fører til økt produktivitet og som ikke byr på viktige ulemper når det gjelder sikkerhet og/eller miljø.

[0010] I et første aspekt gjelder den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av optisk anriket (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som omfatter resolusjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) som vist i reaksjonsskjema 1 nedenfor.



Reaksjonsskjema 1

[0011] Begrepet "optisk anriket" betyr som det anvendes heri ved henvisning til en gitt forbindelse at mer enn 50 %, fortrinnsvis mer enn 75 %, mer foretrukket mer enn 85 % og mest foretrukket mer enn 94 % av forbindelsen har det stereogene senter som er avmerket med (*) i en gitt konfigurasjon (R) eller (S).

[0012] Uttrykket "optisk anriket (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid" betyr følgelig at mer enn 50 %, fortrinnsvis mer enn 75 %, mer foretrukket mer enn 85 % og mest foretrukket mer enn 94 % av forbindelsen har det stereogene senter som er avmerket med (*) i konfigurasjon (R).

[0013] I et andre aspekt gjelder den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av i det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som omfatter resolusjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) som vist i reaksjonsskjema 1.

[0014] Begrepet "i det vesentlige optisk rent" betyr som det anvendes heri ved henvisning til en gitt forbindelse at minst 95 %, fortrinnsvis minst 96 %, mer foretrukket minst 97 %, mest foretrukket minst 98 % og enda mer foretrukket minst 99 % av forbindelsen har det stereogene senter som er avmerket med (*) i en gitt konfigurasjon (R) eller (S).

[0015] Følgelig betyr uttrykket "i det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid" at minst 95 %, fortrinnsvis minst 96 %, mer foretrukket minst 97 %, mest foretrukket minst 98 % og enda mer foretrukket minst 99 % av forbindelsen har det stereogene senter som er avmerket med (*) i konfigurasjon (R).

[0016] Begrepet "resolusjon" viser som det anvendes heri til separasjon av en blanding av enantiomerer til de tilsvarende, enkeltvis enantiomerene. Enantiomerene kan foreligge i blandingen med forskjellige mengder av en ene enantiomeren relativt til den andre. Typiske forhold mellom enantiomerer ifølge den foreliggende oppfinnelse ligger i området fra tilnærmet 3/97 til 97/3, fortrinnsvis fra tilnærmet 5/95 til 95/5, mer

foretrukket fra tilnærmet 30/70 til 70/30, mest foretrukket fra tilnærmet 40/60 til 60/40 og enda mer foretrukket fra tilnærmet 45/55 til 55/45.

[0017] Fortrinnsvis er blandingen en racemisk blanding. En racemisk blanding er definert heri som en blanding som omfatter 50 % av en enantiomer og 50 % av den andre enantiomeren.

[0018] Resolusjon kan oppnås ved hjelp av forskjellige fremgangsmåter, deriblant omdanning til diastereoisomerer, differensiell absorpsjon, chiral gjenkjenning, biokjemiske prosesser, mekanisk separasjon, kinetisk resolusjon og deracemisering, som beskrevet i detalj i Jerry March "Advanced Organic Chemistry", fjerde utgave, kapittel 4, s. 120-125.

[0019] Resolusjonen ifølge den foreliggende oppfinnelse oppnås fortrinnsvis ved fremgangsmåten differensiell separasjon, mer foretrukket ved chiral kromatografisk separasjon ved anvendelse av kolonner som er pakket med en chiral stasjonær fase (CSP) og en mobil fase. Chiral kromatografisk separasjon kan utføres porsjonsvis eller ved multikolonnekromatografi (MCC).

[0020] Begrepet "multikolonnekromatografi" viser som det anvendes heri til en teknologi for kontinuerlig kromatografisk separasjon som bygger på kontinuerlig, kontrollert injeksjon av blandinger på en serie av sammenkoblede kolonner som er pakket med en stasjonær fase. De separerte bestanddelene av blandingen fjernes så kontinuerlig fra systemet. Denne tilnærmingen kan omfatte, men er ikke begrenset til, "simulated moving bed"-kromatografiteknikken (SMB-teknikken) eller en teknikk hvor innløps- og utløpsåpninger skifter plass asynkront (for eksempel Varicol-teknikken), eller en teknikk hvor strømningshastigheten i innløp og utløp og/eller konsentrasjoner endres over tid under vekslingsperioden.

[0021] Anvendelse av SMB-teknikken for enantiomer resolusjon av racemiske blandinger har for eksempel blitt beskrevet i artikkelen "Lit mobile simulé. Application à la séparation d'isomères optiques ["Simulated mobile bed". Anvendelse for separasjon av optiske isomerer]" av R. M. Nicoud, Information Chimie nr. 368 (mai 1995), s. 113-115.

[0022] Varicol-systemet er beskrevet i den internasjonale patentsøknad WO 00/25885, og teknikken hvor væskers strømningshastighet endres over tid under vekslingsperioden er beskrevet i U.S. Patentskrift nr. 5102553.

[0023] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse utføres således resolusjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) ved chiral kromatografisk separasjon. I en videre spesiell utførelse utføres resolusjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) ved MCC.

[0024] Kolonnene som anvendes ifølge den foreliggende oppfinnelse er generelt pakket med en CSP som omfatter et støttemiddel av kiseltsyre som har blitt belagt med en polymer chiral selektor ifølge fremgangsmåter som er velkjente innen faget.

[0025] Den polymere chirale selektoren kan i tillegg være immobilisert til kiselsyre-støttemiddelet, noe som blant andre fordeler gir bedre resistens overfor løsemidler.

[0026] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse utføres chiral kromatografisk separasjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) ved
5 anvendelse av en kolonne som omfatter en polymer chiral selektor som er immobilisert til kiselsyre-støttemiddelet.

[0027] Den polymere chirale selektoren ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter generelt et polysakkarid, for eksempel amylose eller cellulose.

[0028] Eksempler på polymere chirale selektorer som kan anvendes ifølge den
10 foreliggende oppfinnelse er cellulose-tris(4-metylbenzoat), cellulosetribenzoat, amylose-tris(3,5-diklorfenylkarbammat), amylose-tris[(S)- α -metylbenzylkarbammat] og cellulose-tris(3-klor-4-metylphenylkarbammat).

[0029] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse utføres chiral kromatografisk separasjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til
15 enantomerer ved anvendelse av cellulose-tris(3,5-diklorfenylkarbammat) immobilisert til et kiselsyre-støttemiddel som chiral stasjonær fase.

[0030] Eksempler på mobil fase som kan anvendes ifølge den foreliggende oppfinnelse er alkaner, for eksempel heptan, heksan, alkoholer, for eksempel metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetonitril, isopropylalkohol, etylacetat, diklormetan, kloro-
20 form, etere, for eksempel metyl-t-butyleter (MTBE), eller blandinger av disse.

[0031] Dersom det anvendes blandinger av løsemidler vil forholdet mellom dem avhenge av hvilke typer av løsemidler som utgjør blandingen, hva slags kolonnetype som anvendes og løseligheten av forbindelsen som skal separeres i disse blandingene.

[0032] Eksempler på blandinger av løsemidler ifølge den foreliggende oppfinnelse er
25 blandinger av diklormetan og en alkohol eller blandinger som omfatter acetonitril og en alkohol eller blandinger som omfatter etylacetat og en alkohol.

[0033] Blandinger av diklormetan og en alkohol omfatter fortrinnsvis mellom 90 % og 99 % diklormetan.

[0034] Blandinger av acetonitril og en alkohol omfatter fortrinnsvis mellom 90 % og
30 99 % acetonitril.

[0035] Blandinger av etylacetat og en alkohol omfatter fortrinnsvis mellom 90 % og 99 % etylacetat.

[0036] Foretrukne løsemidler ifølge den foreliggende oppfinnelse er etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, acetonitril, diklormetan og etylacetat.

[0037] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse anvendes en blanding av
35 etylacetat og metanol som mobil fase. I en videre utførelse av den foreliggende oppfinnelse anvendes en blanding av etylacetat og metanol i forholdet 90/10 (vol/vol) som mobil fase.

[0038] I en annen spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse anvendes acetonitril som mobil fase.

[0039] Ifølge den foreliggende oppfinnelse oppnås en produktivitet av den chirale kromatografiske separasjonen som er separasjon av mer enn 1 kg racemisk blanding pr. kg chiral stasjonær fase pr. dag.

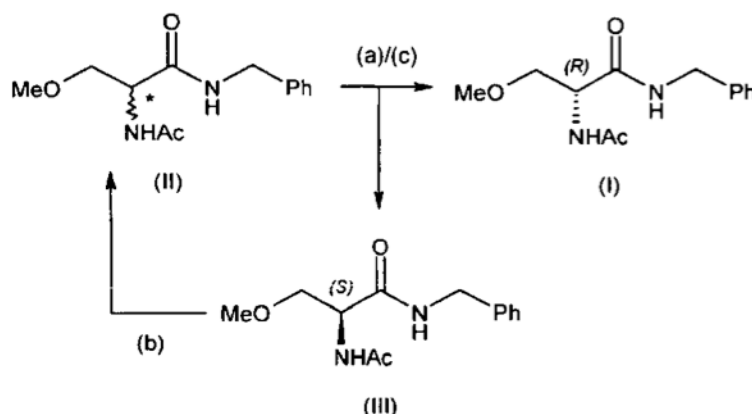
[0040] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse oppnås en produktivitet av den chirale kromatografiske separasjonen som er separasjon av mer enn 2 kg racemisk blanding pr. kg chiral stasjonær fase pr. dag.

[0041] Som vist i reaksjonsskjema 2 gjelder den foreliggende oppfinnelse i et andre aspekt en fremgangsmåte for fremstilling av i det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som omfatter:

(a) resolusjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) og (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III),

(b) racemisering av (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III) og

(c) videre resolusjon av det resulterende 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II).



Reaksjonsskjema 2

[0042] Trinnene (a) og (c) utføres generelt ved chiral kromatografisk separasjon, fortrinnsvis ved MCC.

[0043] (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) erholdt i trinnene (a) og (c) kan være optisk anriket eller i det vesentlige optisk rent. Generelt er (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid erholdt i trinnene (a) og (c) i det vesentlige optisk rent. Dette er spesielt fordelaktig, siden man unngår anvendelse av gjentatte rensetrinn, for eksempel krystallisasjon, noe som ville ha uheldig virkning på totalprosessens produktivitet.

[0044] (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III) erholdt i trinn (a) kan være optisk anriket eller i det vesentlige optisk rent.

[0045] Begrepet "racemisering" viser som det anvendes heri til omdanningen av en optisk anriket enantiomer eller en i det vesentlige optisk ren enantiomer til en blanding som består av denne enantiomeren og den andre enantiomeren, opp til en racemisk blanding.

5 **[0046]** Trinn (b) kan typisk oppnås ved å la optisk anriket eller i det vesentlige optisk rent (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III) reagere med en base, med eller uten surgjøring av mediet.

[0047] Eksempler på baser som kan anvendes ifølge den foreliggende oppfinnelse er natriummetoksid, kaliumhydroksid, natriumhydroksid, kaliumkarbonat, natrium-
10 karbonat, tertiære aminer, for eksempel trietylamin, 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en og sterkt eller svakt basiske anionbytterharpikser, for eksempel "AMBERLYST" A21, "AMBERLITE" IRA400 eller IRA410 og lignende.

[0048] Foretrukne baser ifølge den foreliggende oppfinnelse er natriummetoksid, kaliumhydroksid, natriumhydroksid, kaliumkarbonat og natriumkarbonat.

15 **[0049]** Dersom mediet skal surgjøres, gjøres dette fortrinnsvis med en støkiometrisk mengde av syre relativt til basen, for å unngå dannelsen av eventuelle nedbrytningsprodukter.

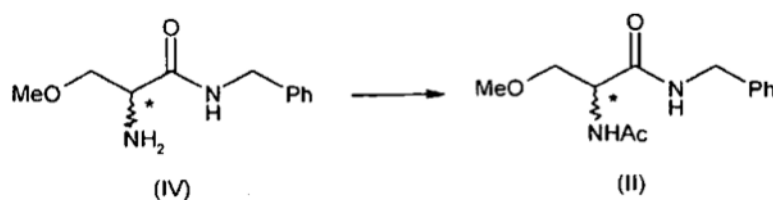
[0050] Denne totalprosessen er spesielt fordelaktig ved at den unngår det tap av produktivitet som noen ganger opptrer ved anvendelse av et resolusjonstrinn. Faktisk er
20 ofte den uønskede enantiomer et biprodukt av prosessen som må fjernes fra reaksjonsmediet. Ved å resirkulere den uønskede enantiomer og utføre en ekstra resolusjon, for eksempel ved separasjon ved chiral kromatografi, økes totalutbyttet av prosessen og produktiviteten.

[0051] Trinn (b) og (c) kan gjentas for ytterligere å øke prosessens totalutbytte.

25 **[0052]** I en spesiell utførelse av oppfinnelsen anvendes natriummetoksid som base. Racemiseringen utføres generelt i et løsemiddel ved en temperatur mellom 20 °C og 80 °C, fortrinnsvis ved en temperatur mellom 40 °C og 80 °C. Mer foretrukket utføres reaksjonen ved en temperatur under 60 °C, slik at man unngår dannelsen av degraderingsprodukter.

30 **[0053]** Eksempler på løsemidler som kan anvendes for trinn (b) er alkohol, for eksempel metanol, etanol, etere, for eksempel tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran eller acetonitril. I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse er løsemiddelet metanol.

[0054] 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) kan fremstilles ved
35 acetylering av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) ifølge fremgangsmåter som er velkjente blant fagfolk, som vist i reaksjonsskjema 3 nedenfor.



Reaksjonsskjema 3

[0055] Acetyleringen kan fortrinnsvis utføres ved anvendelse av et acetyleringsmiddel som eddiksyreanhydrid eller acetylklorid.

[0056] Et spesielt foretrukket acetyleringsmiddel ifølge den foreliggende oppfinnelse er eddiksyreanhydrid.

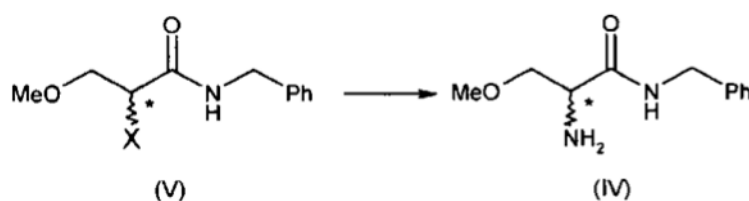
[0057] Acetyleringen utføres fortrinnsvis i et løsemiddel ved en temperatur i området fra 20 °C til 70 °C. Eksempler på løsemidler som kan anvendes for acetyleringen er diklormetan, tetrahydrofuran, etylacetat, isopropylacetat og isobutylacetat.

[0058] Foretrukne løsemidler er isopropylacetat og isobutylacetat.

[0059] Acetyleringen utføres fortrinnsvis ved en temperatur mellom 50 °C og 70 °C. Mer foretrukket utføres acetyleringen ved en temperatur på tilnærmet 60 °C.

[0060] 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) kan fremstilles ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i reaksjonsskjema 1 i U.S. Patentskrift nr. 6048499, som inkorporeres heri ved referanse, med utgangspunkt i racemisk serin, eller ifølge hvilken som helst annen fremgangsmåte som er kjent blant fagfolk.

[0061] Alternativt kan 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) fremstilles ved ammonolyse av forbindelse (V), hvori X er en forlatende gruppe, ifølge reaksjonsskjema 4 nedenfor.



Reaksjonsskjema 4

[0062] Begrepet "forlatende gruppe" har som det anvendes heri den samme betydning som er beskrevet innen faget (Advanced Organic Chemistry, reactions, mechanisms and structure - Tredje utgave av Jerry March, John Wiley and Sons, red., 1985 s. 179), dvs. at det står for en gruppe som er en del av og festet til et substratmolekyl og som i en reaksjon hvor substratmolekylet gjennomgår en forskyvningsreaksjon (med for eksempel en nukleofil) forskyves.

[0063] Eksempler på en forlatende gruppe ifølge den foreliggende oppfinnelse er halogen og sulfonatgrupper.

[0064] Begrepet "sulfonatgruppe" representerer som det anvendes heri en gruppe med formel $-O-SO_2-R^a$ hvori R^a er alkyl eller aryl. Foretrukne sulfonatgrupper er metansulfonat, para-toluensulfonat eller trifluormetansulfonat.

[0065] Den forlatende gruppen X i forbindelsen med formel (V) er fortrinnsvis et halogen, mer foretrukket brom eller klor. Mest foretrukket er X brom.

[0066] Ammonolysereaksjonen kan utføres ifølge fremgangsmåter som er kjente innen faget. For eksempel kan ammonolysen utføres ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i den internasjonale patentsøknaden som er offentliggjort som WO 03/014080.

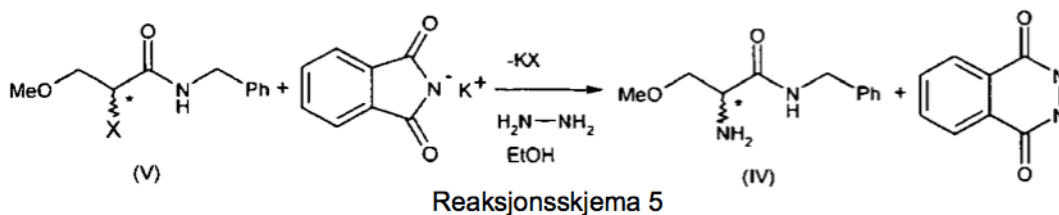
[0067] Ammonolysen ifølge den foreliggende oppfinnelse utføres fortrinnsvis med vandig ammoniakk i nærvær av metanol.

[0068] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse anvendes et overskudd av ammoniakk relativt til forbindelse (V), for å unngå dannelsen av sekundært amin som en forurensning. For eksempel anvendes 20 til 25 molare ekvivalenter av ammoniakk relativt til forbindelse (V).

[0069] Etter ammonolysereaksjonen ekstraheres typisk 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) fra reaksjonsmediet med et løsemiddel. Eksempler på løsemidler som kan anvendes for ekstraksjonen er isobutylacetat, isopropylacetat, propylacetat, etylacetat, 2-metyltetrahydrofuran, diklormetan og toluen.

[0070] Fortrinnsvis anvendes isobutylacetat som løsemiddel for ekstraksjon av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV). Ekstraksjonen med isobutylacetat utføres fortrinnsvis ved en pH som er høyere enn 10 og lavere enn 12, mer foretrukket ved en pH mellom 11 og 12, for å øke utbyttet ved isolering av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV).

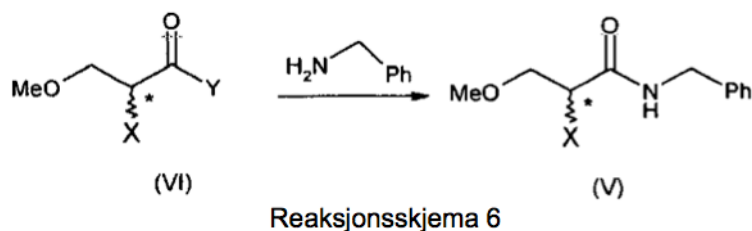
[0071] I en annen utførelse av den foreliggende oppfinnelse kan 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) erholdes ved å utføre en Gabriel-syntese med forbindelse (V) hvori den forlatende gruppe er et halogen. Typiske reaksjonsbetingelser ifølge denne utførelsen omfatter å la en forbindelse med formel (V) reagere med kalium-ftalimid og videre la intermediet som dannes reagere med hydrazin i etanol, som vist i reaksjonsskjema 5 nedenfor.



[0072] En forbindelse med formel (V) kan syntetiseres ifølge en rekke fremgangsmåter som er kjente innen faget. For eksempel kan 2-brom-N-benzyl-3-metoksy-

propionamid (Va) erholdes ved å benytte fremgangsmåten som er beskrevet i Bioorganic and Medicinal Chemistry 2004, 3079.

[0073] Alternativt kan forbindelser med formel (V) ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å la en forbindelse med formel (VI), hvori X er en forlatende gruppe som definert heri ovenfor og Y er hydroksy eller C₁₋₁₀ alkoksy, reagere med benzylamin ifølge reaksjonsskjema 6 nedenfor.



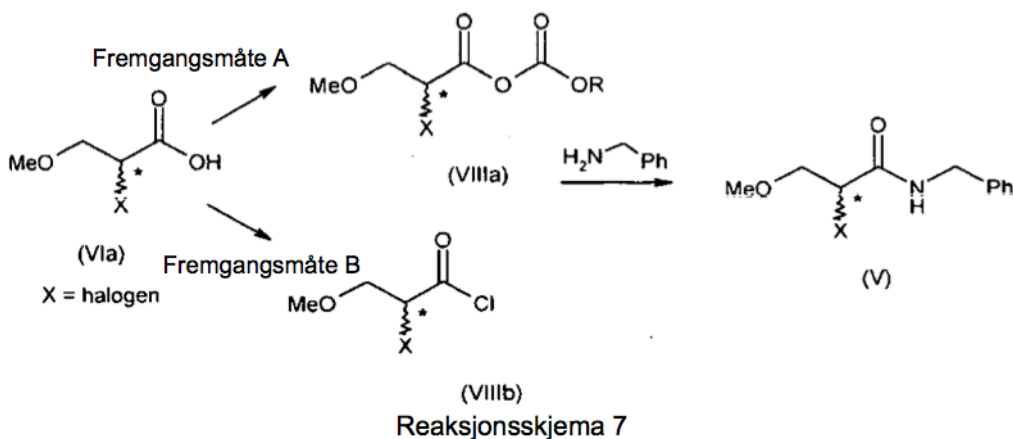
[0074] Begrepet "hydroksy" står som det anvendes heri for en gruppe med formel $-\text{OH}$.

[0075] Begrepet "alkoksy" står som det anvendes heri for en gruppe med formel $-\text{OR}^b$ hvori R^b er C₁₋₁₀ alkyl som definert ovenfor.

[0076] Begrepet "alkyl" er som det anvendes heri en gruppe som representerer mettede, monovalente hydrokarbonradikaler med uforgrenede (rette), forgrenede eller sykliske rester eller kombinasjoner av slike.

[0077] Reaksjonsbetingelser avhenger av egenskapene til gruppene X og Y.

[0078] En forbindelse med formel (VI) hvor X er et halogen og Y er en hydroksygruppe, i det påfølgende betegnet en forbindelse med formel (VIa), kan omdannes *in situ* til et blandet anhydrid (VIIIa) (Fremgangsmåte A9, hvori R er C₁₋₁₀ alkyl, eller til et syreklorid (VIIIb) (Fremgangsmåte B), hvor disse intermediatene så reagerer med benzylamin, som vist i reaksjonsskjema 7 nedenfor.



[0079] Ifølge Fremgangsmåte A får en forbindelse med formel (VIa), hvori X er klor eller brom, reagere med et alkylhaloformat, for eksempel etylklorformat eller isobutylklorformat, ved en temperatur som ligger mellom $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, fulgt av

tilsetning av en base, for erholdelse av det tilsvarende blandede anhydrid (VIIIa), som ikke isoleres fra reaksjonsmediet. Det blandede anhydrid (VIIIa) får reagere med

benzylamin i et løsemiddel ved en temperatur som ligger mellom -10°C og 10°C . Temperaturen ligger fortrinnsvis mellom -5°C og 0°C . Eksempler på løsemidler som

kan anvendes ifølge denne utførelsen er diklormetan, etylacetat, isobutylacetat, tetrahydrofuran, toluen, propylacetat, isopropylacetat. I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse anvendes isobutylacetat eller toluen som løsemiddel.

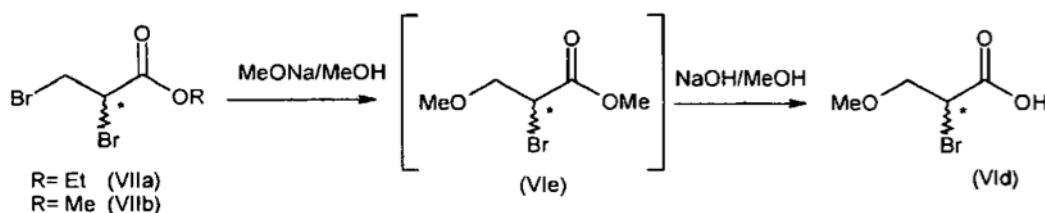
[0080] Eksempler på egnede baser ifølge denne utførelsen er trietylamin, pyridin, N-metylmorfolin, Hünigs base. I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er basen N-metylmorfolin.

[0081] En forbindelse med formel (VIa) som kan anvendes som utgangsmateriale i Fremgangsmåte A er 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc) eller 2-brom-3-metoksypropionsyre (VId).

[0082] 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc) er kommersielt tilgjengelig fra en rekke leverandører.

[0083] 2-brom-3-metoksypropionsyre (VId) kan lett erholdes ved å la 2,3-brompropionsyre eller tilsvarende alkylestere reagere med natriummetoksid i metanol, med et utbytte på mer enn 85 %. En fremgangsmåte for fremstilling av 2-brom-3-metoksypropionsyre (VId) er for eksempel beskrevet av L.L. Wood & V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry, 1940, 134, 413.

[0084] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse kan 2-brom-3-metoksypropionsyre (VId) erholdes med utgangspunkt i kommersielt tilgjengelig 2,3-dibrometylpropionat (VIIa) eller 2,3-dibrommetylpropionat (VIIb). 2,3-dibrometylpropionat (VIIa) eller 2,3-dibrommetylpropionat (VIIb) får reagere med natriummetoksid i et organisk løsemiddel, fortrinnsvis metanol, ved en temperatur under 10°C , fortrinnsvis under 0°C , for erholdelse av 2-brom-3-metoksymetylpropionat (VIe), som får reagere videre *in situ* med natriumhydroksid ved en temperatur som ligger mellom 0°C og 25°C , fortrinnsvis ved en temperatur mellom 20°C og 25°C , for erholdelse av 2-brom-3-metoksypropionsyre (VId), etter surgjøring av blandingen med vandig saltsyre, i et utbytte som ligger mellom 80 % og 90 %, ifølge reaksjonsskjema 8 nedenfor.



Reaksjonsskjema 8

[0085] Fortrinnsvis anvendes en støkiometrisk mengde av natriumhydroksid relativt til 2-brom-3-metoksymetylpropionat (VIe), for å unngå dannelsen av degraderingsprodukter.

[0086] Således er både 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc) 2-brom-3-metoksypropionsyre (VIId) lette å erholde fra rimelige utgangsmaterialer som kan anvendes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

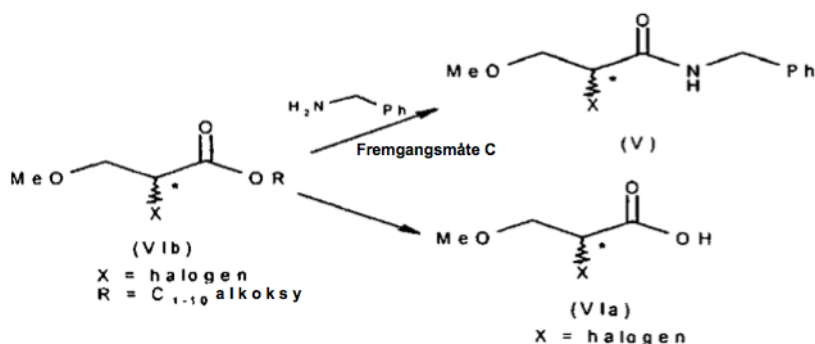
[0087] 2-brom-3-metoksypropionsyre (VIId) er spesielt fordelaktig, siden den gir den tilsvarende forbindelse med formel (V) i høyere utbytte og høyere renhet enn den tilsvarende 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc).

[0088] Ifølge Fremgangsmåte B kan forbindelser med formel (VIa) hvor X er klor eller brom omdannes til de tilsvarende syreklorider ifølge standard fremgangsmåter som er kjente blant fagfolk eller ved reaksjon med en forbindelse utvalgt fra gruppen som består av tionylklorid, oksalyklorid, fosfortriklorid, fosforpentaklorid, fosforoksyklorid, fenylfosfonsyrediklorid og N-kloroksuksinimid, fortrinnsvis med tionylklorid.

[0089] Fremgangsmåte B kan utføres i et løsemiddel utvalgt blant diklormetan, toluen, isobutylacetat eller isopropylacetat ved en temperatur som ligger mellom 20 °C og 60 °C.

[0090] Et eksempel på forbindelse (VIa) som kan anvendes for Fremgangsmåte B er 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc).

[0091] En forbindelse med formel (VI) i hvilken X er et halogen og Y er en C₁₋₁₀ alkylgruppe, i det påfølgende betegnet en forbindelse med formel (VIb), kan enten omdannes til en tilsvarende forbindelse med formel (V) ved reaksjon med benzylamin (Fremgangsmåte C), enten forsåpes til den tilsvarende syre (VIa), som så kan gjennomgå hvilken som helst av transformasjonene (Fremgangsmåtene A og B) som er nevnt i reaksjonsskjema 7 ovenfor, som vist nedenfor i reaksjonsskjema 9.

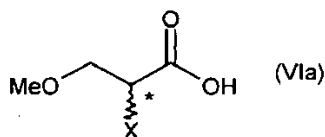


Reaksjonsskjema 9

[0092] Fremgangsmåte A foretrekkes spesielt fremfor Fremgangsmåtene B og C, siden den gir forbindelse (V) i høyere utbytte og med forbedret kvalitet.

[0093] I en utførelse kan følgelig 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter følgende trinn:

(i) å la en forbindelse med formel (VIa),

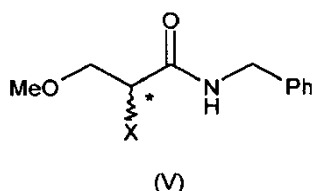


5

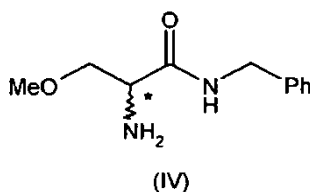
hvor X er en forlatende gruppe, reagere med et alkylhaloformiat i nærvær av en base og benzylamin,

(ii) å utføre ammonolyse av forbindelse (V) dannet i trinn (i), hvor X er som definert i forbindelse (VIa),

10



(iii) å acetylere den derved erholdte forbindelsen med formel (IV)



med eddiksyreanhydrid i et løsemiddel,

(iv) å isolere forbindelsen med formel (II).

15

[0094] Trinn (i) utføres fortrinnsvis ved å la forbindelse (VIa) reagere med etylklorformat eller isobutylklorformat, fulgt av tilsetning av N-metylmorfolin, noe som fører til *in situ*-dannelse av forbindelse (VIIIa).

[0095] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse dannes således en

forbindelse med formel (VIIIa), hvor X er halogen og R er C₁₋₁₀ alkyl, *in situ*, som vist i reaksjonsskjema 7 ovenfor.

20

[0096] Forbindelsen med formel (VIIIa) dannet *in situ* reagerer så med benzylamin for erholdelse av en forbindelse med formel (V).

[0097] Reaksjonen i trinn (i) utføres ved en temperatur som ligger mellom -10 °C og 10 °C. Temperaturen ligger fortrinnsvis mellom -5 °C og 0 °C.

25

[0098] Trinn (ii) utføres fortrinnsvis ved å behandle forbindelse (V) med et molart overskudd av vandig ammoniakk i nærvær av metanol. Mer foretrukket anvendes 20 til 25 molare ekvivalenter av ammoniakk relativt til forbindelse (V).

[0099] Trinn (iii) utføres fortrinnsvis ved anvendelse av eddiksyreanhydrid som acetyleringsmiddel og ved en temperatur som ligger mellom 50 °C og 70 °C. Mer foretrukket utføres acetyleringen ved en temperatur på tilnærmet 60 °C.

[0100] Alternativt kan en forbindelse med formel (V) syntetiseres ved å la en forbindelse med formel (VIIa) eller (VIIb) reagere under betingelsene som er nevnt ovenfor for omdanning av (VIIa) eller (VIIb) til (VI), fulgt av reaksjon med benzylamin uten isolering av den intermediære forbindelsen (VI).

[0101] Dette byr på en fordel når det gjelder utbytte og produktivitet, siden den totale prosessen har ett trinn mindre. Eksempler på forbindelser med formel (V) ifølge den foreliggende oppfinnelse er 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) og 2-klor-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Vb).

Eksempler på forbindelser med formel (VI) ifølge den foreliggende oppfinnelse er 2-brom-3-metoksypropionsyre (VI_d), 2-brom-3-metoksypropionsyremetyler (VI_e), 2-brom-3-metoksypropionsyreetyler, 2-klor-3-metoksypropionsyre (VI_c), 2-klor-3-metoksypropionsyremetyler, 2-klor-3-metoksypropionsyreetyler og 2-brom-3-metoksypropionylklorid.

[0103] Fortrinnsvis isoleres forbindelsene (V), (IV) og (II) fra reaksjonsmediet før de gjennomgår videre kjemisk transformasjon. Denne isoleringen kan utføres ved hjelp av hvilke som helst fremgangsmåter som er kjente blant fagfolk.

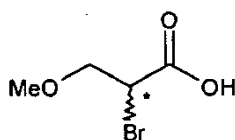
[0104] Fortrinnsvis isoleres en forbindelse med formel (V) ved krystallisasjon i en blanding av løsemidler utvalgt blant heptan, toluen, isobutylacetat, propylacetat, metylt-butyleter, I en spesiell utførelse omfatter blandingen heptan.

[0105] En forbindelse med formel (VI) kan isoleres fra reaksjonsmediet, men må ikke isoleres.

[0106] Fortrinnsvis isoleres en forbindelse med formel (II) ved krystallisasjon i en blanding av løsemidler utvalgt blant isobutylacetat, isopropylacetat, propylacetat, 2-Metetrahydrofuran og acetonitril. I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse omfatter blandingen isobutylacetat eller etylacetat.

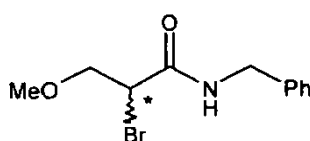
[0107] I en spesiell utførelse fremstilles 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) ifølge den foreliggende oppfinnelse ved en fremgangsmåte som omfatter følgende trinn:

(i) å la 2-brom-3-metoksypropionsyre (VI_d),



(VIId)

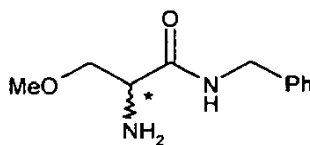
reagere med et alkylklorformiat i nærvær av en base, fulgt av benzylamin,
 (ii) å la det resulterende 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) reagere med
 vandig ammoniakk,



(Va)

5

(iii) å acetylere det resulterende 2-klor-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) med
 eddiksyreanhydrid i et løsemiddel,



(IV)

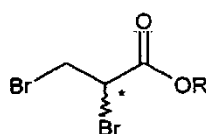
(iv) å isolere forbindelsen med formel (II) som erholdes ved dette.

10 **[0108]** I denne spesielle utførelsen fremstilles 2-brom-3-metoksypropionsyre (VIId) fra
 kommersielt tilgjengelig 2,3-dibrometylpropionat (VIIa) eller 2,3-dibrommetyl-
 propionat (VIIb), som vist i reaksjonsskjema 8 i den foreliggende patentsøknad.

[0109] Reaksjonsbetingelsene for trinnene (i), (ii), (iii) og (iv) er som beskrevet heri
 ovenfor for Fremgangsmåte A i reaksjonsskjema 7. I en spesiell utførelse av den
 15 foreliggende oppfinnelse kan 2,3-dibrometylpropionat (VIIa) transformeres til 2-brom-
 N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) uten isolering av 2-brom-3-metoksypropionsyre
 (VIId), som dannes *in situ*.

[0110] I en spesiell utførelse gjelder følgende den foreliggende oppfinnelse en
 fremgangsmåte for fremstilling av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II)
 20 som omfatter følgende trinn:

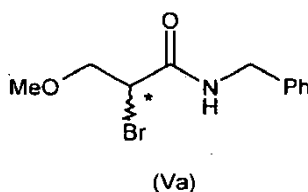
(iii) å la 2,3-dibrometylpropionat (VIIa) eller 2,3-dibrommetylpropionat (VIIb)



R= Et (VIIa)
 R= Me (VIIb)

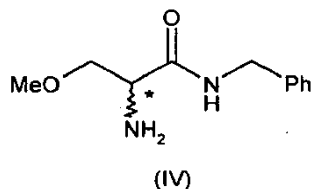
reagere med natriummetoksid i metanol i nærvær av et alkylklorformiat, fulgt av benzylamin,

(ii) å la det resulterende 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) reagere med vandig ammoniakk,



5

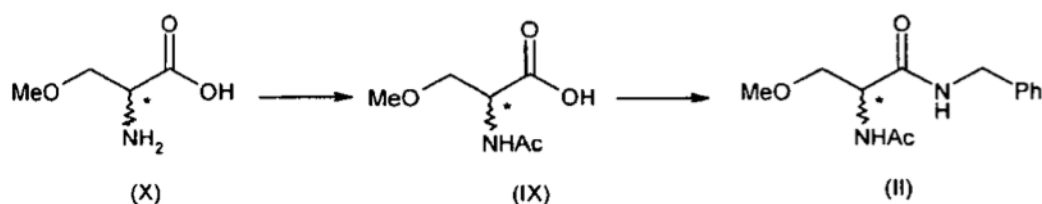
(iii) å acetylere det resulterende 2-klor-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) med eddiksyreanhydrid i et løsemiddel,



(iv) å isolere forbindelsen med formel (II) som erholdes ved dette.

10 **[0111]** I en annen utførelse av den foreliggende oppfinnelse fremstilles 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) ved å la 2-acetamido-3-metoksypropionsyre (IX) reagere med et alkylformiat, fortrinnsvis etyl- eller isobutylklorformiat, slik at det dannes et blandet anhydrid, som så får reagere med benzylamin.

15 **[0112]** 2-acetamido-3-metoksypropionsyre (IX) kan erholdes ved acetylering av kommersielt tilgjengelig O-metyl-D,L-serin (X) ifølge reaksjonsskjema 10 nedenfor.



Reaksjonsskjema 10

[0113] Den foreliggende oppfinnelse gjelder følgelig også en fremgangsmåte for fremstilling av lakosamid som omfatter følgende trinn:

(i) å acetylere O-metyl-D,L-serin (X)

20 (ii) å la 2-acetamido-3-metoksypropionsyre (IX) erholdt på denne måten reagere med et alkylklorformiat fulgt av benzylamin,

(iii) å isolere forbindelsen med formel (II),

(iv) å resolve 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) og (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III),

(v) å racemisere (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid erholdt på denne måten.

[0114] Trinn (i) utføres generelt ved anvendelse av eddiksyreanhydrid som acetyleringsmiddel i eddiksyre, toluen, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, isobutylacetat, diklormetan eller vann, eller blandinger av disse. I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse utføres trinnet i en blanding av tetrahydrofuran og vann.

[0115] Trinn (ii) utføres generelt i nærvær av etylklorformiat eller isobutylklorformiat og N-metylmorfolin eller trietylamin i tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, toluen, etylacetat eller diklormetan.

[0116] Alternativt kan Trinn (ii) utføres i nærvær av en katalysator utvalgt fra gruppen som består av borsyre, fenylborsyre, 3,4,5-trifluorfenylborsyre, 2-(N,N-diisopropylaminometyl)fenylborsyre og 2-(N,N-dimetylaminometyl)fenylborsyre ved refluksering av et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av toluen, N-metylpyrrolidon og blandinger av disse, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, syklopentylmetyleter, di-n-butyleter, fluorbenzen ved anvendelse av et Dean-Stark-apparat, molekylsil eller natriumsulfat for kontinuerlig fjerning av vann.

[0117] Katalysatoren ifølge den foreliggende oppfinnelse kan enten være løselig i reaksjonsmediet eller være koblet til et fast støttemiddel.

[0118] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse anvendes en blanding av toluen og N-metylpyrrolidin som løsemiddel. Forholdet mellom volumet av toluen og volumet av N-metylpyrrolidon er for eksempel 80/20 eller 99/1.

[0119] I en annen utførelse kan benzylering av en forbindelse med formel (IX) for erholdelse av en forbindelse med formel (II) utføres med benzylamin i nærvær av di-tert-butyldikarbonat (BOC_2O) i nærvær av pyridin, trietylamin eller Hunigs base i et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, etylacetat og diklormetan.

[0120] I en videre utførelse kan benzylering av forbindelsen med formel (IX) for erholdelse av en forbindelse formel (II) utføres med benzylamid i nærvær av n-propanfosfonsyreanhydrid ("T3P") i nærvær av trietylamin eller Hunigs base i et løsemiddel utvalgt blant etylacetat, tetrahydrofuran, diklormetan og 2-metyltetrahydrofuran.

[0121] I nok en annen utførelse kan benzylering av en forbindelse med formel (IX) for erholdelse av forbindelsen med formel (II) utføres med benzylamin i nærvær av disykloheksyl- (DCC) eller diisopropylkarbodiimid (DIC) i et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av tetrahydrofuran, etylacetat og diklormetan.

[0122] I nok en utførelse kan benzylering av en forbindelse med formel (IX) for erholdelse av en forbindelse med formel (II) utføres i ufortynnet benzylamin i nærvær av heksametyldisalazan (HMDS).

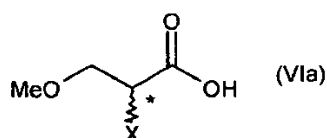
[0123] I ytterligere en utførelse kan benzylering av en forbindelse med formel (IX) for erholdelse av en forbindelse med formel (II) utføres ved å oppvarme en fast 1:1 blanding av (IX) og benzylamin til over 130 °C.

[0124] Katalysatorer som anvendes for benzyleringstrinnet ifølge denne utførelsen av oppfinnelsen kan enten være løselige i reaksjonsblandingen eller foreligge på et fast støttemiddel.

[0125] Denne fremgangsmåten er spesielt fordelaktig, siden den omfatter få kjemiske trinn fra utgangsmaterialet og frem til forbindelse (II).

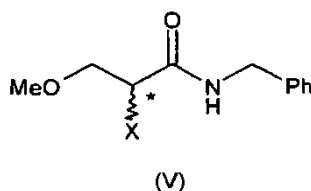
[0126] I et spesielt aspekt gjelder den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av lakosamid som omfatter følgende trinn:

(i) å la en forbindelse med formel (VIa),

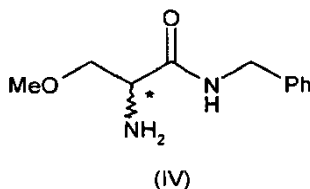


hvor X er en forlatende gruppe, reagere med et alkylhaloformiat i nærvær av en base og benzylamin,

(ii) å utføre ammonolyse av forbindelse (V) som dannes i trinn (i), hvor X er som definert i forbindelse (VIa),



(iii) å acetylere den herved erholdte forbindelse med formel (IV)



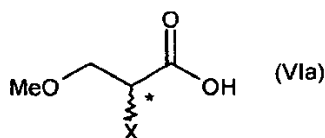
med eddiksyreanhydrid i et løsemiddel,

(iv) å isolere forbindelsen med formel (II) og

(v) å resolve 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) og (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III).

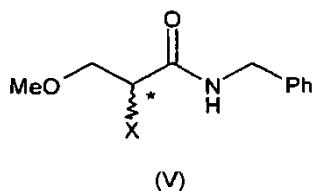
[0127] I en enda mer spesiell utførelse gjelder den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som omfatter følgende trinn:

(i) å la en forbindelse med formel (VIa),



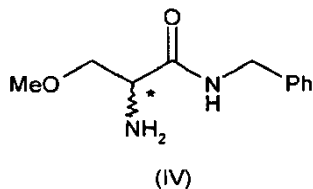
hvor X er en forlatende gruppe, reagere med et alkylhaloformiat i nærvær av en base og benzylamin,

(ii) å utføre ammonolyse av forbindelse (V) som dannes i trinn (i), hvor X er som



definert i forbindelse (VIa),

(iii) å acetylere den herved erholdte forbindelse med formel (IV)



med eddiksyreanhydrid i et løsemiddel,

(iv) å isolere forbindelsen med formel (II) og

(v) å resolve 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) og (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III),

(vi) å racemisere det således erholdte (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III), og

(vii) videre å resolve det resulterende 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II).

[0128] Trinn (iv) utføres fortrinnsvis ved krystallisasjon i et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av toluen, etylacetat, isobutylacetat, acetonitril, 2-metyltetrahydrofuran og blandinger av disse.

[0129] På denne måten erholdes forbindelse (II) fortrinnsvis med en renhet på minst 98 % målt ved HPLC, mer foretrukket med en renhet på minst 99 % og mest foretrukket med en renhet på minst 99,5 %.

[0130] Trinn (v) i de to utførelsene som er beskrevet i detalj ovenfor utføres fortrinnsvis ved chiral kromatografisk separasjon. I én utførelse av den foreliggende oppfinnelse utføres den chirale kromatografiske separasjonen ved MCC.

[0131] Denne separasjonen utføres fortrinnsvis ved anvendelse av en CSP som omfatter et polysakkarid som chiral selektor, belagt på eller immobilisert til et kiselsyre-støttemiddel ifølge teknikker som er velkjente innen faget og en mobil fase som beskrevet i detalj heri ovenfor.

[0132] I en spesiell utførelse av oppfinnelsen er den polymere chirale selektoren utvalgt blant cellulose-tris(4-metylbenzoat), cellulosetribenzoat, amylose-tris(3,5-dimetylfenylkarbamat) cellulose-tris(3,5-dimetylfenylkarbamat), cellulose-tris(4-metylfenylkarbamat) cellulose-tris(3,5-diklorfenylkarbamat), amylose-tris-[(S)- α -metylbenzylkarbamat) og cellulose-tris(3-klor-4-metylfenylkarbamat), og løsemiddelet er utvalgt blant alkaner, for eksempel heptan, heksan, alkoholer, for eksempel metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetonitril, isopropylacetat, etylacetat, diklormetan, kloroform, etere, for eksempel metyl-t-butyleter (MTBE), eller blandinger av disse.

[0133] I en foretrukket utførelse av den foreliggende oppfinnelse utføres separasjonen i trinn v) ved anvendelse av cellulose-tris (3,5-diklorfenylkarbamat) immobilisert til et kiselsyre-støttemiddel som chiral selektor, og en blanding av etylacetat og metanol i forholdet 90/10) (vol/vol) ble anvendt som mobil fase.

[0134] Trinn (vi) utføres fortrinnsvis ved å la forbindelse (III) reagere med natrium-metoksid, fulgt av støkiometrisk surgjøring.

[0135] Temperaturen under racemiseringen er fortrinnsvis lavere enn 60 °C.

[0136] I fremgangsmåten for fremstilling av lakosamid kan det i det vesentlige optisk rene (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som erholdes etter resolusjonstrinnet krystalliseres videre for å rense det. Denne krystallisasjonen utføres fortrinnsvis i etylacetat.

[0137] I en spesiell utførelse av den foreliggende oppfinnelse startes krystalliseringen ved tilsetning av et kim av i det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) til krystallisasjonsmediet. I denne spesielle utførelsen skal tilsetningen av kimkrystall utføres ved en temperatur som ligger mellom 60 °C og 80 °C, fortrinnsvis ved en temperatur mellom 65 °C og 75 °C.

[0138] Fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse er spesielt fordelaktig fremfor kjente fremgangsmåter for fremstilling av lakosamid siden:

- utgangsmaterialene er lette å erholde,

- det er ikke nødvendig å bruke beskyttelsesmiddel for amingruppene som foreligger i synteseintermediater, noe som ville ført til ytterligere beskyttelses- og avbeskyttelsestrinn i fremgangsmåten og på den måten gitt høyere produksjonskostnader,

- den anvender ikke reagenser som er skadelige for miljøet,

- den uønskede enantiomer (III) kan til syvende og sist resykleres til lakosamid, noe som øker fremgangsmåtenes totale produktivitet.

[0139] I en annen utførelse gjelder den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av i det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som omfatter følgende trinn:

(i) resolusjon av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV),
(ii) acetylering av det derved erholdte (R)- 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IVa) med eddiksyreanhydrid, og
(iii) krystallisering av det derved erholdte (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid.

[0140] I denne utførelsen utføres resolusjonen fortrinnsvis ved dannelsen av diastereoisomert salt ved å la forbindelsen med formel (IV) reagere med en syre utvalgt fra gruppen som består av (R)-(-)-mandelsyre, (S)-(+)-mandelsyre, (D)-(+)-eplesyre, (L)-(-)-eplesyre, (+)-O,O'-dibenzoylvinsyre, (L)-N-acetylalanin og (D)-N-acetylleucin, dvs. fremgangsmåten "Conversion to diastereoisomers" som er beskrevet i Jerry March i "Advanced Organic Chemistry", fjerde utgave, kapittel 4, s. 120-125.

[0141] Resolusjonen utføres fortrinnsvis i et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av aceton, metanol, etanol, 1-propanol, metyl-tert-butyleter, heptan, sykloheksan, metyletylketon, isopropylacetat og blandinger av disse.

[0142] Resolusjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur som ligger mellom 20 °C og 60 °C, fulgt av avkjøling til en temperatur som ligger mellom 0 °C, og 20 °C.

[0143] (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid krystalliseres så for erholdelse av i det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid. Krystalliseringen gjentas inntil (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid erholdes med den ønskede optiske renhet.

[0144] Alternativt kan resolusjonstrinnet utføres ved chiral kromatografisk separasjon ved anvendelse av fremgangsmåter for differensiell absorpsjon, mer foretrukket ved anvendelse av chiral kromatografisk separasjon utført porsjonsvis eller i MCC (multikolonnekromatografi), deriblant SMB ("simulated moving bed")-måten eller en måte hvor innløps- og utløpsåpninger skifter plass asynkront eller en måte hvor innløps- og utløpsstrømningshastigheten og/eller -konsentrasjonen endres over tid i løpet av ombytningsperioden, som beskrevet i detalj heri ovenfor i beskrivelsen av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II).

[0145] 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) som anvendes i denne utførelsen kan fremstilles ifølge hvilken som helst av fremgangsmåtene som er beskrevet heri ovenfor.

[0146] Alle fremgangsmåte-trinn som er nevnt heri ovenfor, og særlig fremgangsmåter for fremstilling av forbindelse (II), deriblant syntese og ekstraksjon av materialene, kan

enkeltvis eller under ett utføres porsjonsvis eller ifølge en kontinuerlig prosess, for eksempel ved anvendelse av mikroreaktorer.

Eksempler

[0147] Eksemplene nedenfor gis kun for å illustrere oppfinnelsen og er ikke ment å

5 være begrensende for oppfinnelsen på noen måte, og skal heller ikke oppfattes slik.

[0148] NMR-spektrene er tatt opp i et Bruker 400 MHz spektrometer som løsninger i deuterert kloroform (CDCl_3). Kjemiske skift er uttrykt i milliondeler (ppm, δ) nedenfor tetrametylsilan og relativt til det deutererte løsemiddelet (CDCl_3).

[0149] ^1H -NMR-data ble rapportert med rekkefølgen kjemisk skift, multiplisitet (s - singlett, d - dublett, t - tripplett, q - kvartett, m - multiplett, app - tilsynelatende og/eller

10 multiplere resonans), koblingskonstant (J) i hertz (Hz) og antall protoner.
[0150] Væskerkromatografi (HPLC)-spektra tas opp i en Alliance Waters 2695 utstyrt med HPLC-spektrene ble tatt opp i en Alliance Waters 2695 utstyrt med en Atlantis T3 3 mikrometer kolonne (4,6 x 100 mm), deteksjon ved 200 nm - utgangssammensetning av løsemiddelet = vann: 90 volum-%/vann + 1 % H_3PO_4 : 10 volum-%, endelig sammensetning av løsemiddelet = vann + 1 % H_3PO_4 : 10 volum-% l/asetonitril: 90 volum-% over 6 minutter, fulgt av re-ekvilibrering over 1 minutt til den opprinnelige løsemiddelsammensetning.

[0151] Chiral HPLC utføres i en Merck-Hitachi L-7100 utstyrt med en "Daicel Chiralpak OJ-H" 5 μm . Elueringsmiddelet er en blanding av heptan/etanol 96/4 med en elueringshastighet på 2 ml/min.

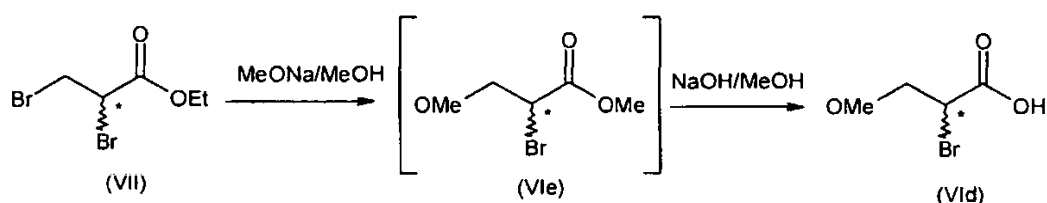
[0152] Gasskromatografi (GC)-spektrene tas opp i et instrument fra Agilent 6890-serien utstyrt med en Altech GC DB-5MS (15 m x 0,25 mm) kolonne. Ovnen oppvarmes til 50 °C med en 1,5 ml/min strøm av helium og en FID-detektor oppvarmet

25 til 300 °C.
[0153] Massespektroskopi (MS): API-spektre ble fremstilt ved anvendelse av et FINNIGAN (San Jose, CA, USA) LCQ ionefelle-massespektrometer. APCI-kilden ble drevet ved 450 °C og kapillarovnen ved 160 °C. ESI-kilden ble drevet ved 3,5 kV og kapillarovnen ved 210 °C.

30 Eksempel 1 - Fremstilling av lakosamid med utgangspunkt i 2,3-dibrometylpropionat (VII)

Eksempel 1a - Fremstilling av 2-brom-3-metoksypropionsyre (VIId) fra 2,3-dibrometylpropionat (VII)

[0154]



[0155] I tørt utstyr under nitrogen løses kommersielt tilgjengelig 2,3-dibrometylpropionat (VII) (1 ekv.) i 4 volumer vannfri metanol, og blandingen avkjøles til -10 °C under omrøring. En 25 % (vekt/vekt) løsning av natriummetoksid i metanol (1,1 ekv.) tilsettes langsomt, slik at temperaturen holdes under -5 °C. Etter tilsetningen opp-

varmes blandingen til romtemperatur, og reaksjonsblandingen omrøres ved 20 °C i 1 time.

[0156] 20 % vandig natriumhydroksid (1 ekv.) tilsettes langsomt ved en temperatur som holdes under 23 °C. Reaksjonsblandingen omrøres så ved 20 °C i 1 time.

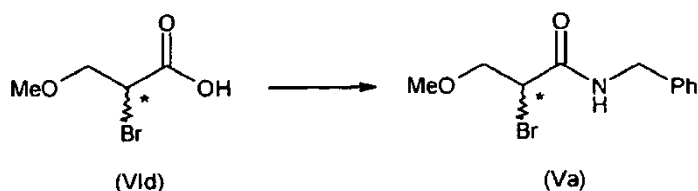
[0157] 37 % vandig HCl tilsettes langsomt til pH 5-6, og reaksjonsblandingen oppkonsentreres til det minimale volumet som kan omrøres, dvs. 1 volum relativt til forbindelse (VII), under vakuum ved en temperatur på maksimalt 40 °C.

[0158] 37 % vandig HCL tilsettes langsomt til pH er 2, og det saltholdige restmateriale løses i en minimal mengde vann (□□□□0,6 volumer) for erholdelse av en løsning, og forbindelse (VId) ekstraheres med isobutylacetat (3 x 2 volumer. Det organiske sjikt inndampes til tilnærmet 4 volumer for erholdelse av en løsning av 2-brom-3-

Eksempel 1b - Fremstilling av 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) fra 2-brom-3-metoksypropionsyre (VId)

Fremgangsmåte A

[0159]



[0160] Løsningen av 2-brom-3-metoksypropionsyre (VId) (1 ekv., mengde beregnet ved (vekt/vekt)-analyse) i isobutylacetat fra trinnet ovenfor avkjøles til -5 °C under omrøring. Etylchlorformiat (1,1 ekv.) tilsettes på en slik måte at det erholdes en

massestemperatur mellom -5 og 0 °C. Tilsetningstrakten vaskes med 0,1 volum isobutylacetat. N-metylmorfolin (1,1 ekv.) tilsettes langsomt, slik at det erholdes en massestemperatur mellom -5 og 0 °C. Tilsetningstrakten vaskes med 0,1 volum isobutylacetat. Løsningen omrøres så i 30 min ved -5/0 °C. Benzylamin (1,1 ekv.)

tilsettes slik at det oppnås en massestemperatur mellom -5 °C og 0 °C.

Tilsetningstrakten vaskes med 0,25 ml isobutylacetat. Løsningen oppvarmes til 25-30 °C og omrøres så i tilnærmet 1 time (HPLC-arealet for (VId) mindre enn 0,2 %).

[0161] 1 volum vann relativt til den opprinnelige løsningen av (VId) tilsettes, og blandingen omrøres i 15 min. Det vandige sjikt separeres, og det organiske sjikt vaskes

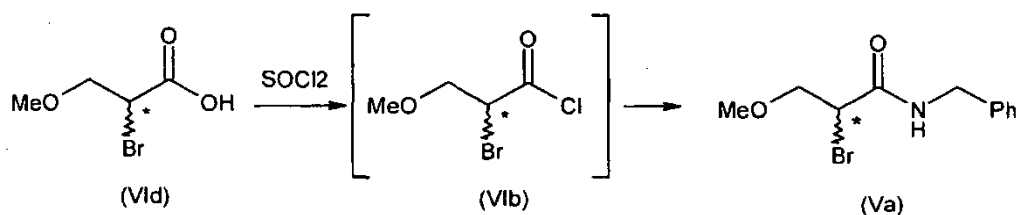
med vann (0,5 volumer). Løsningen oppkonsentreres til tilnærmet 2,5-3 volumer isobutylacetat ved 40 °C under vakuum og tilsettes krystallkime av forbindelse (Va) ved 30-35 °C, og suspensjonen avkjøles til romtemperatur inntil krystalliseringen er godt i gang. Ved samme temperatur tilsettes langsomt tilnærmet 5 volumer heptan.

Suspensjonen avkjøles så gradvis til -10 °C. Krystallene frafiltreres, vaskes med avkjølt 1:2 iButOAc/heptan (1 volum) og heptan (2 volumer) og tørkes ved 40 °C under vakuum. 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) isoleres med et utbytte på 70 % (relativt til etyldibrompropionatet som ble anvendt i Trinn 1).

(Va): sm.p. 74-75 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,43 (s, OCH_3), 3,87 (dd, $J = 5,0, 10,7$ Hz, $\text{CHH}'\text{O}$), 3,95 (dd, $J = 4,6, 10,7$ Hz, $\text{CHH}'\text{O}$), 4,43-4,50 (m, CH and CH_2Ph), 6,93 (br s, NH), 7,24-7,37 (m, 5 PhH); ^{13}C NMR (CDCl_3) 44,0, 47,9, 59,2, 73,6, 127,4, 127,5, 128,7, 137,4, 167,0 ppm.

Fremgangsmåte B

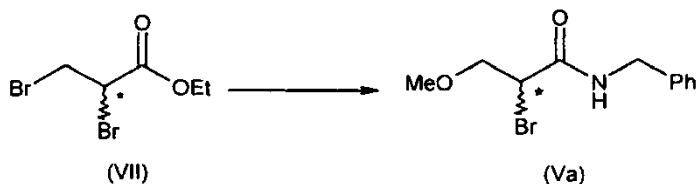
[0162]



[0163] Et reaksjonskar utstyrt med mekanisk røreverk, tilsetningstrakt og termometerprobe tilsettes ved 20 °C 1 ekv. (VId), 8 volumer toluen og 0,1 ekv. dimetylformamid. Ved 20 °C tilsettes dråpevis 1,1 ekv. SOCl_2 over et tidsrom på 15 minutter. Blandingen omrøres i 20 minutter ved 20 °C etter tilsetningen. Reaksjonsblandingen avkjøles så til -10 °C, og 2 ekv. trietylamin tilsettes dråpevis over et tidsrom på 15 minutter. Blandingen oppvarmes til 20 °C og omrøres i 20 minutter ved 20 °C. Reaksjonsblandingen avkjøles til -10 °C, 1 ekv. benzylamin tilsettes dråpevis og reaksjonsblandingen oppvarmes til 20 °C. 1 volum vann relativt til den opprinnelige løsningen av VId tilsettes, og blandingen omrøres i 15 minutter. Det vandige sjikt separeres og det organiske sjikt vaskes med vann (0,5 volumer). Løsningen oppkonsentreres til tilnærmet 2,5-3 volumer isobutylacetat ved 40 °C under vakuum og tilsettes krystallkime av forbindelse (Va) ved 30-35 °C, og suspensjonen avkjøles til romtemperatur inntil krystalliseringen er godt i gang. Ved samme temperatur tilsettes langsomt tilnærmet 5 volumer heptan. Suspensjonen avkjøles så gradvis til -10 °C. Krystallene frafiltreres, vaskes med avkjølt 1:2 iButOAc/heptan (1 volum) og heptan (2 volumer) og tørkes ved 40 °C under vakuum.

Eksempel 1c - Fremstilling av fremstilling av 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) fra 2,3-dibrometylpropionat (VII)

[0164]



[0165] 5,2 g 2,3-dibrometylpropionat (VII) ble løst i 20 ml metanol. Ved en temperatur mellom -10 °C og -5 °C ble 4,08 ml av en 30 % natriummetanolatløsning i metanol tilsatt over et tidsrom på 5 minutter. Løsningen ble omrørt i 10 minutter ved 0 °C til 5 °C. 10,9 ml benzylamin ble så tilsatt til blandingen, som ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Metanolen ble avdampet og restmaterialet overført til 100 ml 1 M saltsyre. Utfellingen som ble dannet ble ekstrahert 50 ml diklormetan. Diklormetan ble så avdampet fra mediet til tørrhet.

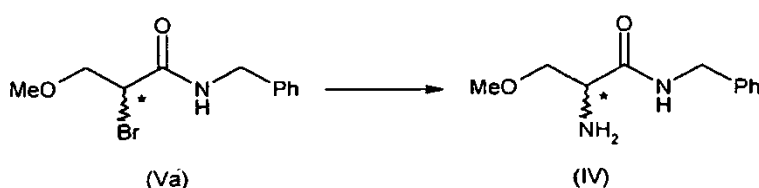
Restmateriale: 4,2 g fargeløst råmateriale.

Restmaterialet ble rekrystallisert fra en blanding av 6 ml metyl-*tert*-butyleter og 3 ml *n*-heptan, og 2,79 ble isolert.

Utbytte = 51,26 %, LCMS: 97,9 % [M+H] = 272

Eksempel 1d - fremstilling av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) ved ammonolyse av 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va)

[0166]



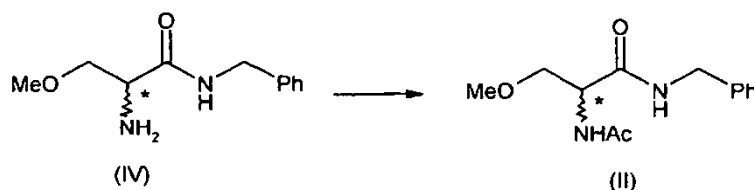
[0167] 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) (1 ekv.) løses i 6 volumer 28 % vandig ammoniakk og 2 volumer metanol. Løsningen oppvarmes til 100 °C under omrøring i tilnærmet 2 timer ved et trykk på 7 bar. Reaksjonsblanding oppkonsentreres under vakuum ved 50-60 °C til saltene felles ut. Ved romtemperatur tilsettes en minimal mengde vann for oppløsning av saltene. Løsningens pH justeres til 12 med 50 % vandig natriumhydroksid, og 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) ekstraheres med isobutylacetat (3 til 4 x 2 volumer). De sammenslåtte organiske sjikt tørkes azeotropisk. Saltene som feller ut etter tørking fjernes ved filtrering, og forbindelse (IV) anvendes direkte i neste trinn uten ytterligere rensing.

[0168] Reaksjonen kan følges ved HPLC. LC-MS (+Cl) (rel. intensitet) 210 (12), 209 ($M^+ + 1$, 100).

[0169] En prøve inndampes til tørrhet (olje): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,74 (br, s, NH_2), 3,34 (s, OCH_3), 3,53-3,61 (m, CHCH_2), 4,36-4,48 (m, CH_2NH), 7,22-7,33 (m, 5 PhH), 7,75-7,86 (m, NH).

Eksempel 1e - Fremstilling av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) ved acetylering av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV)

[0170]



[0171] De sammenslåtte organiske sjikt fra trinnet ovenfor justeres til 7 volumer relativt til den opprinnelige mengden av 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) som ble anvendt i trinnet ovenfor, og løsningsens temperatur justeres til 60 °C. 1 ekvivalent (relativt til den opprinnelige mengden av 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va) som ble anvendt i trinnet ovenfor) av eddiksyreanhydrid tilsettes dråpevis mens temperaturen holdes under 70 °C.

[0172] 0,5 volumer vann tilsettes, og blandingen omrøres i 15 minutter. Det vandige sjikt dekanteres og kastes, og den samme operasjonen gjentas.

[0173] Løsningen tilsettes så krystallkimer av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) og avkjøles langsomt til 0 °C. Krystallene frafiltreres, vaskes med 2 volumer isobutylacetat ved 0 °C og tørkes under vakuum ved 40 °C.

[0174] På denne måten isoleres 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) i 80 % utbytte.

(II): sm.p. 122-123 °C; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,02 (s, C(O)CH_3), 3,37 (s, OCH_3), 3,42 (dd, $J = 7,8, 9,0$ Hz, $\text{CHH}'\text{OCH}_3$), 3,80 (dd, $J = 4,0, 9,0$ Hz, $\text{CHH}'\text{OCH}_3$), 4,47 (d, $J = 6,0$ Hz, NHCH_2), 4,49-4,56 (m, CH), 6,41 (br d, $J = 6,0$ Hz, NH), 6,73 (br s, NH), 7,22-7,37 (m, 5 PhH)

Eksempel 1f - Resolusjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) og (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III)

Fremgangsmåte A

[0175] En tilførselsløsning av 2,1 kg 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) i acetonitril fremstilles og omrøres under nitrogen til alt er løst. Løsningen injiseres kontinuerlig i et SMB-system som er utstyrt med seks identiske kolonner med lengde

12,46 cm og indre diameter 4,8 cm i 1-2-2-1-konfigurasjon. Hver kolonne inneholder 125 g av en chiral stasjonær fase som omfatter cellulose-tris(3,5-dimetylphenylkarbammat) belagt på kiselsyre-støttemiddelet, og enantiomerene separeres ved anvendelse av acetonitril som mobil fase.

- 5 **[0176]** I det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) ekstraheres fra strømmen og erholdes med et enantiomert overskudd på mer enn 99 %.

Fremgangsmåte B

- 10 **[0177]** En tilførselsløsning av 12 kg 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) i etylacetat-MeOH (90/10) fremstilles og omrøres under nitrogen inntil alt er løst. Løsningen injiseres kontinuerlig i et SMB-system som er utstyrt med seks identiske kolonner med lengde 12,4 cm og indre diameter 4,8 cm i en 1-2-2-1-konfigurasjon. Hver kolonne inneholder 125 g chiral stasjonær fase som omfatter cellulose-tris(3,5-diklorfenylkarbammat) immobilisert til kiselsyre-støttemiddelet, og enantiomerene
15 separeres ved anvendelse av etylacetat-MeOH (90/10) som mobil fase.

[0178] I det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) ekstraheres fra strømmen og erholdes med et enantiomert overskudd på mer enn 99 %.

- 20 Eksempel 1 a - Racemisering av (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III) til 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II)

- [0179]** En løsning av (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III), isolert i trinnet ovenfor, i 5 volumer metanol tilsettes 0,05 ekvivalenter natriummetoksid under gjennombobling med nitrogen. Blandingen varmes opp til 60 °C i 8 timer, fulgt av
25 avkjøling til 10 °C.

- [0180]** Blandingen tilsettes 0,05 ekvivalenter av en vandig løsning av HCl mens masstemperaturen holdes på tilnærmet 20 °C. Metanolen avdestilleres under atmosfærisk trykk inntil tilnærmet 1 volum løsemiddel er tilbake. En azeotropisk destillasjon med 9 volumer isopropylacetat utføres så. Destillasjonen utføres ved
30 kontinuerlig tilsetning av isopropylacetat, slik at en total på 10 volumer opprettholdes (tilnærmet 5 volumer avdestilleres for å oppnå et restnivå av MeOH < 0,1 % vurdert ved GC).

- [0181]** Blandingen avkjøles til 60 °C og vaskes med vann. Gjenværende vann i det organiske sjikt fjernes ved azeotropisk destillasjon med isopropylacetat ved den samme
35 fremgangsmåten som er nevnt heri ovenfor.

[0182] Løsningen avkjøles til 0 °C for krystallisering. Suspensjonen filtreres og filterkaken vaskes med isopropylacetat. Det faste stoff tørkes under redusert trykk ved 40 °C.

[0183] 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) erholdes med et utbytte på 74 %.

[0184] Betingelsene fra eksempel 1e benyttes igjen på det her erholdte 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II).

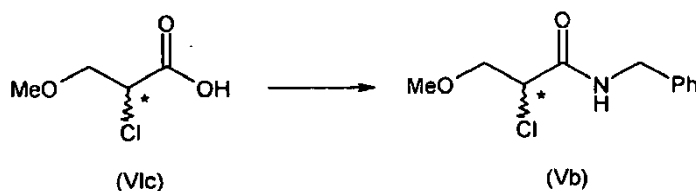
5

Eksempel 2 - Fremstilling av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) fra 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc)

Eksempel 2.1. Fremstilling av N-benzyl-2-klor-3-metoksypropionamid (Vb) fra 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc)

10

[0185]



[0186] 5,54 g (0,04 mol) 2-klor-3-metoksypropionsyre (VIc) løses i 50 ml diklormetan. Løsningen avkjøles til -5 °C. 6,24 ml (0,048 mol) isobutylklorformiat tilsettes over et tidsrom på 5 minutter. Løsningen avkjøles til -10 °C. Over et tidsrom på 5 minutter dryppes 5,28 ml (0,048 mol) N-metylmorfolin inn i løsningen, og temperaturen økes til -2 °C (temperatur i badet: -15 °C). For fullføring av dannelsen av anhydrid ble den tyntflytende suspensjonen omrørt i 30 minutter ved -5 °C. Suspensjonen ble så avkjølt til -10 °C, fulgt av tilsetning av en klargjort løsning av 5,24 ml (0,048 mol) benzylamin og 10 ml diklormetan over et tidsrom på 20 minutter i temperaturområdet fra -10 °C til -5 °C. Den tyntflytende suspensjonen omrøres i ytterligere 1 time uten kjølebad. Tend: 11 °C.

15

20

[0187] Suspensjonen ekstraheres fire ganger med:

- 10 ml vann
- 10 ml 5 % natriumhydrogenkarbonat
- 10 ml 1 M saltsyre
- 10 ml vann

25

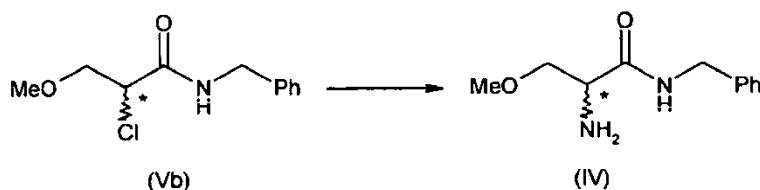
[0188] Det gjenværende produktsjikt inndampes til tørrhet.

Restmateriale: 9,36 g oljeaktig produkt (80 %)

30

Eksempel 2.2. Fremstilling av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) fra N-benzyl-2-klor-3-metoksypropionamid (Vb)

[0189]



[0190] 12,07 g N-benzyl-2-klor-3-metoksypropionamid (Vb) løses i 66 ml metanol. Løsningen overføres til en autoklav og behandles med 212 ml 28 % vandig ammoniakk. Autoklaven lukkes og oppvarmes i 2 timer til 120 °C. Sluttrykk: 5,3 bar.

[0191] Løsningen inndampes til tørrhet. Restmaterialet løses i 200 ml vann og ekstraheres to ganger med diklormetan for fjerning av mindre polare forurensninger. Det vandige produktsjiktet behandles med 35 % natriumhydroksidløsning og ekstraheres to ganger med diklormetan. Diklormetansjiktet separeres og inndampes til tørrhet.

Restmateriale: 6,52 g brunaktig olje

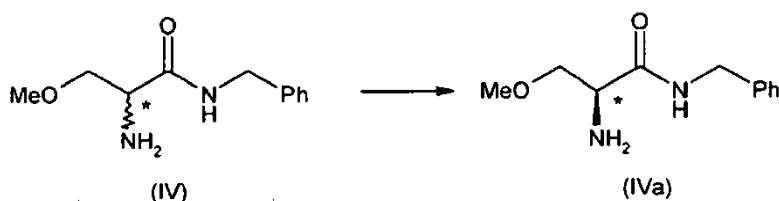
Utbytte: 59 %

LCMS 91,6 % [M+H] 209

Eksempel 3. Fremstilling av lakosamid fra 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV)

Eksempel 3.1. Diastereomerisk resolusjon av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) med salter

[0192]



3.1.1. Resolusjon med (+)-(+)-O.O'-dibenzoylvinsyre

[0193] 500 mg 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) løses ved romtemperatur i 2,5 ml 1-propanol. I parallell løses 430 mg (+)-(+)-O.O'-dibenzoylvinsyre ved romtemperatur i 2,5 ml 1-propanol. Saltløsningen tilsettes ved romtemperatur til løsningen av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) i 1-propanol. 10 ml av blandingen tilsettes ved romtemperatur kinkrystaller av (R)-2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IVa) og omrøres i tilnærmet 5 minutter. Ved dette ble hvite, flakete krystaller utfelt. Disse krystallene ekstraheres.

[0194] 320 mg fast produkt erholdes fra løsningen (utbytte: 23,5 %, kjemisk renhet: 84 %, chiral renhet: 68 % R-enantiomer og 32 % S-enantiomer).

[0195] 160 mg av det faste produktet tilsettes til 4 ml 1-propanol og løses i vannbad ved en temperatur på tilnærmet 85 °C. Blandingen avkjøles og tilsettes krystallkim som beskrevet tidligere. Hvite, flakete krystaller ekstraheres etter tilnærmet 5 minutter ved romtemperatur (utbytte: 55mg, 34 %, kjemisk renhet 96 %, chiral renhet 26 % S-enantiomer, 74 % R-enantiomer (IVa)). De 55 mg tilsettes til 1 ml 1-propanol og løses i vannbad ved en temperatur på tilnærmet 85 °C. Blandingen avkjøles til romtemperatur. Tilsetning av krystallkim er ikke nødvendig. Utfelte, hvite krystaller kan ekstraheres etter 5 til 10 minutters omrøring (utbytte: 30 mg, 75 %, kjemisk renhet 98,3 %, chiral renhet 15 % S-enantiomer og 85 % R-enantiomer (IVa)).

3.1.2. Resolusjon med N-acetyl-D-leucin

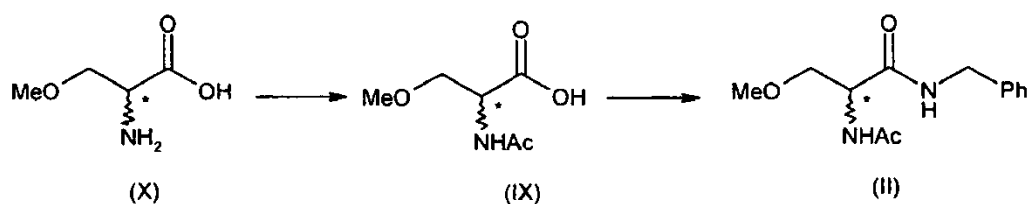
[0196] 6 g 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV) tilsettes 4,99 g N-acetyl-D-leucin i 30 ml isopropylacetat. Suspensjonen oppvarmes til 85 °C i 1 time og filtreres så ved 80 °C (utbytte: 5,06 g, 46,5 %, chiral renhet: 80,5 % R-enantiomer (IVa), 19,5 % S-enantiomer). 2 g av dette saltet oppvarmes til 85 °C i 10 ml isopropylacetat i 1 time og filtreres så ved 80 °C (utbytte: 1,14 g, 57,25 %, chiral renhet: 97,5 % R-enantiomer (IVa), 2,5 % S-enantiomer)

Eksempel 3.2. Fremstilling av (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) fra (R)-2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IVa)

[0197] 1,12 g (R)- 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IVa) (0,0054 mol) løses i 25 ml diklormetan. Etter tilsetning av 0,756 ml eddiksyreanhydrid (0,8167 g, 0,08 mol) ble blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Deretter ble blandingen ekstrahert med 5 ml vann, fulgt av 5 ml 1 M saltsyre, så 5 ml 5 % natriumhydrogenkarbonatløsning og til slutt 5 ml vann. Den produktholdige organiske fasen inndampes (HPLC: R-isomer: 93,46 % (I), S-isomer: 6,54 % (III)).

Eksempel 4. Fremstilling av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) fra N-acetyl-O-metyl-D,L-serin

[0198]



Eksempel 4.1. Fremstilling av N-acetyl-O-metyl-D,L-serin (IX)

[0199] Et kar utstyrt med mekanisk røreverk tilsettes 1,0 ekv. O-metyl-D,L-serin ved 20 °C. & volumer tetrahydrofuran og 0,65 volumer vann tilsettes. 1,2 ekv. eddiksyre-anhydrid tilsettes dråpevis over et tidsrom på 5 minutter. Den hvite suspensjonen omrøres mekanisk inntil omdanningen er fullstendig (kontroll ved HPLC, typisk reaksjonstid: 18 timer). Mot slutten av reaksjonen blir blandingen homogen.

Tetrahydrofuran og vann fjernes azeotropisk. Toluen tilsettes for fullstendig fjerning av vann og eddiksyre (KF- og GC-kontroll). Det erholdte, urene faste stoff krystalliseres i 6 volumer aceton. Det fuktige faste stoff tørkes ved 40 °C under vakuum over natten. N-acetyl-O-metyl-D,L-serin (IX) erholdes som et hvitt, fast stoff i 80 % utbytte med en kjemisk renhet som er høyere enn 99 %, målt ved HPLC.

[0200] Det erholdte NMR-spektrum er i samsvar med egenskaper som beskrives for forbindelse (IX) i litteraturen (S.V. Andurkar et al., Tetrahedron: Asymmetry 9, 3841-3854).

Eksempel 4.2. Fremstilling av 2-acetamino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) fra N-acetyl-O-metyl-D,L-serin (IX)

Eksempel 4.2.1. Anvendelse av isobutylklorformiat og N-metylmorfolin

[0201] Et reaksjonskar utstyrt med mekanisk røreverk ble tilsatt 1,0 ekv. N-acetyl-O-metyl-D,L-serin (IX) og 10 volumer vannfritt THF. Etter avkjøling til -20 °C tilsettes dråpevis 1,15 ekv. isobutylklorformiat og så 1,15 ekv. N-metylmorfolin, mens temperaturen ble holdt under -15 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 15 minutter ved -20 °C, hvorefter 1,15 ekv. benzylamin ble tilsatt dråpevis mens massetemperaturen ble holdt under -15 °C. Etter ytterligere 15 minutters omrøring ble blandingen oppvarmet til romtemperatur, og salter ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble oppkonsentrert til tørrhet under vakuum, og det gjenværende faste stoff ble rekrystallisert i etylacetat. De erholdte krystaller tørkes over natten under vakuum ved en temperatur på 50 °C.

[0202] Forbindelse (II) erholdes i 62 % utbytte og en renhet på 99,6 %.

Eksempel 4.2.2. Anvendelse av vannfri borsyre

[0203] Et reaksjonskar utstyrt med et Dean-Stark-apparat, mekanisk røreverk og termometerprobe ble tilsatt 1,0 ekv. N-acetyl-O-metyl-D,L-serin (IX) og 8 volumer toluen. 0,1 ekv. vannfri borsyre og 1 ekv. benzylamin tilsettes. Suspensjonen oppvarmes til reflux i 16 timer med kontinuerlig fjerning av vann via Dean-Stark-apparatet. Mot slutten av reaksjonen er reaksjonsblandingen homogen. Reaksjonsblandingen tilsettes 1 volum vann og avkjøles gradvis til 0 °C. Blandingen filtreres under vakuum på et sintret glassfilter. Det vaskes med en minimal mengde vann og toluen. Det våte faste stoff tørkes ved 40 °C under vakuum over natten.

[0204] 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) erholdes i et utbytte på 65 % med en kjemisk renhet på mer enn 99 % målt ved HPLC. NMR-spekteret er i samsvar med spekteret erholdt med en referanseprøve av lakosamid.

5 4.2.3. Ved anvendelse av trifenylboroksin som katalysator

[0205] Et reaksjonskar utstyrt med et Dean-Stark-apparat, mekanisk røreverk og termometerprobe ble tilsatt 1,0 ekv. N-acetyl-O-metyl-D,L-serin (IX) og 8 volumer toluen. 0,6 ekv. fenylborsyre (eller 0,2 ekv. av det tilsvarende trifenylboroksin) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til reflux. 1 ekv. benzylamin ble så
10 tilsatt kontinuerlig over et tidsrom på 2 timer, og reaksjonsblandingen ble holdt i ytterligere 22 timer ved reflux. Etter fullstendig omdanning ble blandingen avkjølt til 75 °C og tilsatt 3 volumer etylacetat. Den homogene blandingen ble avkjølt til 60 °C og tilsatt 1 % (vekt/vekt) krystallkim av (II). Krystalliseringen fikk utvikle seg ved denne T°, og blandingen ble filtrert ved 0 °C, vasket med en blanding av fersk
15 toluen/etylacetat (70:30) og tørket under vakuum i 24 timer.

[0206] Forbindelse (II) erholdes i 70 % utbytte og en kjemisk renhet på mer enn 94,5 %.

4.2.4. Anvendelse av diisopropylkarbodiimid

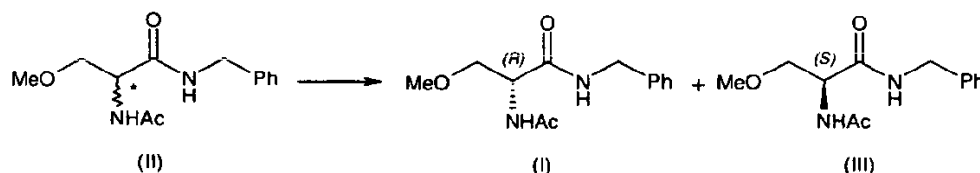
20 **[0207]** En suspensjon av 1,0 ekv. N-acetyl-O-metyl-D,L-serin i 10 volumer diklor-metan ble dråpevis ved 15 °C tilsatt en løsning av 1,2 ekv. diisopropylkarbodiimid (DIC) i 1 volum diklormetan. Blandingene ble omrørt i 2 timer ved 20 °C og så avkjølt til 0 °C og omrørt i ytterligere 1 time. 1,3-diisopropylurea ble frafiltrert, og 1,05 ekv. benzylamin ble dråpevis tilsatt til det resulterende filtrat mens temperaturen ble holdt
25 under 20 °C: Etter fullstendig omdanning ble løsningen inndampet til tørrhet for erholdelse av et råmateriale, som så ble videre krystallisert i etylacetat.

[0208] Forbindelse (II) ble erholdt i 78,2 % utbytte og en renhet på mer enn 98,8 %.

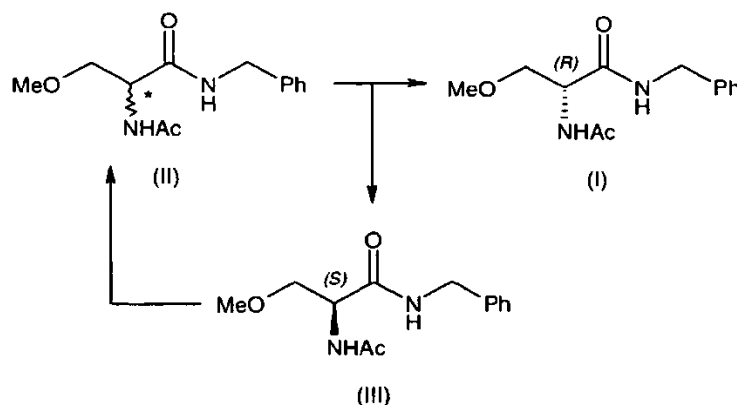
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av minst 95 % optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som omfatter følgende trinn:

- 5 (a) resolusjon av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (ii) til (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) og (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III),



- 10 (b) racemisering av (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III) for erholdelse av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II), og
 (c) videre resolusjon av dette 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til forbindelsen med formel (I) og forbindelsen med formel (III).



- 15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** resolusjonen utføres ved chiral kromatografisk separasjon ved anvendelse av en chiral stasjonær fase (CSP) og en mobil fase.

- 20 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, **karakterisert ved at** den chirale kromatografiske separasjonen utføres ved multikolonnekromatografi.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 2, **karakterisert ved at** den chirale stasjonære fasen (CSP) er polysakkaridbasert chiral selektor som er belagt på eller immobilisert til et kiselsyre-støttemiddel.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, **karakterisert ved at** den polysakkarid-baserte chirale selektoren er utvalgt blant cellulose-tris(4-metylbenzoat), cellulosetribenzoat, amylose-tris(3,5-dimetylfenylkarbamat) cellulose-tris(3,5-dimetylfenylkarbamat), cellulose-tris(4-metylfenylkarbamat) cellulose-tris(3,5-diklorfenylkarbamat), amylose-tris [(S)- α -metylbenzylkarbamat] og cellulose-tris(3-klor-4-metylfenylkarbamat).

6. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 2 til 5, **karakterisert ved at** den mobile fasen er utvalgt blant heptan, heksan, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetonitril, isopropylacetat, etylacetat, diklormetan, kloroform, metyl-t-butyleter og blandinger av disse.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, **karakterisert ved at** den mobile fasen er en blanding av etylacetat og metanol eller acetonitril.

8. Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav, **karakterisert ved at** racemiseringen utføres ved å la (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III) reagere med en base utvalgt blant natriummetoksid, kaliumhydroksid, natriumhydroksid, kaliumkarbonat, natriumkarbonat, trietylamin, 1,8-diazabisyklo[5,4,0]-undek-7-en og sterkt eller svakt basiske anionbytterharpikser.

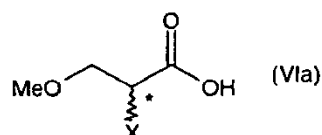
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, **karakterisert ved at** basen er utvalgt blant natriummetoksid, kaliumhydroksid, natriumhydroksid, kaliumkarbonat og natriumkarbonat.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 8 som utføres ved en temperatur som ligger mellom 20 °C og 80 °C.

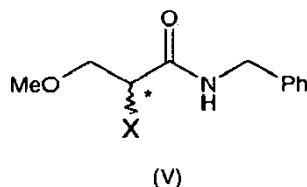
11. Fremgangsmåte ifølge krav 8 som utføres i et løsemiddel utvalgt blant metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1-metyltetrahydrofuran og acetonitril.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) er fremstilt ifølge trinnene nedenfor:

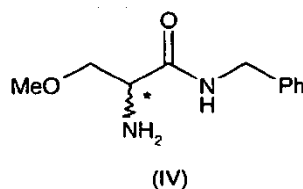
(i) å la en forbindelse med formel (VIa),



hvor X er en forlatende gruppe, reagere med et alkylhaloformiat i nærvær av en base og benzylamin for erholdelse av en forbindelse med formel (V), hvor C er som definert i forbindelse (VIa),



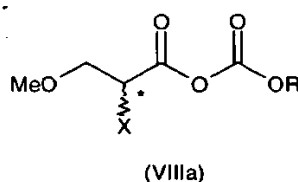
- 5 (ii) å utføre ammonolyse av forbindelsen med formel (V) for erholdelse av forbindelsen med formel (IV)



(iii) å acetylere forbindelsen med formel (IV) med eddiksyreanhydrid i et løsemiddel for erholdelse av forbindelsen med formel (II),

- 10 (iv) å isolere forbindelsen med formel (II).

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, **karakterisert ved at** forbindelsen med formel (VIIIa) hvor X er en forlatende gruppe og R er C₁₋₁₀ alkyl dannes *in situ* i trinn (i) før reaksjonen med benzylamin.



15

14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller 13, **karakterisert ved at** X er et halogen, fortrinnsvis brom.

15. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 12 til 14, **karakterisert ved at** forbindelse (VIa) dannes *in situ* ved å la 2,3-dibrometylpropionat (VIIa) eller 2,3-dibrommetylpropionat (VIIb) reagere med natriummetoksid i metanol ved en temperatur under 10 °C.

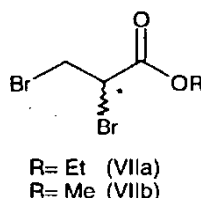
20

16. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 12 til 15, **karakterisert ved at** trinn (ii) utføres med et overskudd av vandig ammoniakk i nærvær av metanol.

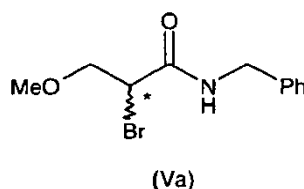
25

17. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 12 til 16, **karakterisert ved at** trinn (III) utføres ved en temperatur som ligger mellom 50 °C og 70 °C.

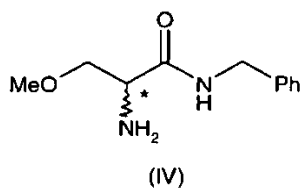
18. Fremgangsmåte for fremstilling av i det vesentlige optisk rent (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) som omfatter følgende trinn:
5 (i) å la 2,3-dibrometylpropionat (VIIa) eller 2,3-dibrommetylpropionat (VIIb)



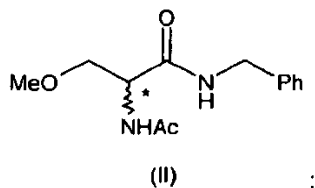
reagere med natriummetoksid i metanol i nærvær av et alkylklorformiat, fulgt av benzylamin, for erholdelse av 2-brom-N-benzyl-3-metoksypropionamid (Va)



10 (ii) å la forbindelsen med formel (Va) reagere med vandig ammoniakk for erholdelse av 2-amino-N-benzyl-3-metoksypropionamid (IV)

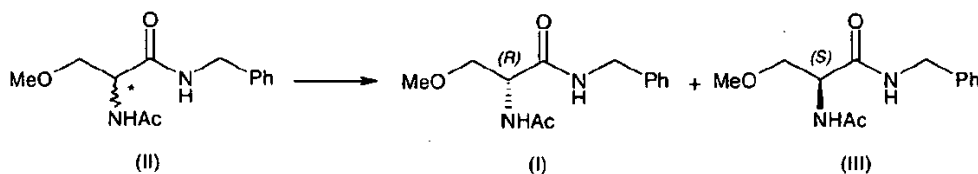


15 (iii) å acetylere forbindelsen med formel (IV) i eddiksyreanhydrid i et løsemiddel for erholdelse av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II)

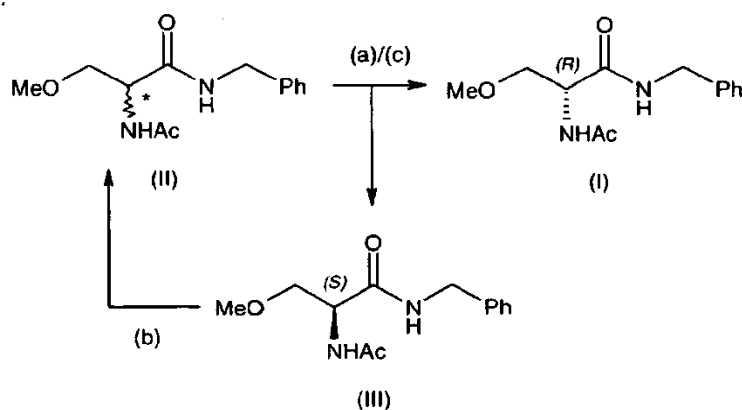


(iv) å isolere forbindelsen med formel (II),

(v) å resolve 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (I) og (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III)

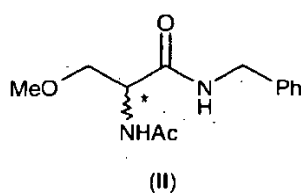


- 5 (vi) å racemisere (S)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (III) for erholdelse av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II), og
 (vii) videre å resolve 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II) til forbindelsen med formel (I) og forbindelsen med formel (III).



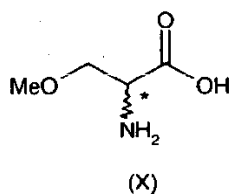
10

19. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II)

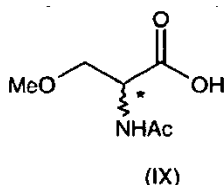


er fremstilt ifølge trinnene nedenfor:

- 15 (i) acetylering av O-metyl-D,L-serin (X)



for erholdelse av 2-acetamido-3-metoksypropionat (IX)



(ii) reaksjon mellom 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionat (IX) og benzylamin for erholdelse av 2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid (II),

5 (iii) isolering av forbindelsen med formel (II).

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, **karakterisert ved at** trinn (i) utføres i nærvær av eddiksyreanhydrid i et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av eddiksyre, toluen, tetrahydrofuran, 1-metyltetrahydrofuran, isobutylacetat, diklormetan, 10 vann og blandinger av disse.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 19, **karakterisert ved at** trinn (ii) utføres i nærvær av en katalysator utvalgt fra gruppen som består av borsyre, fenylborsyre, 3,4,5-trifluorfenylborsyre, 2-(N,N-diisopropylaminometyl)fenylborsyre og 2-(N,N- 15 dimetylaminometyl)fenylborsyre.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 19, **karakterisert ved at** trinn (ii) utføres i nærvær av disykloheksyl- (DCC) eller diisopropylkarbodiimid (DIC) i et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av tetrahydrofuran, etylacetat og diklormetan

20

23. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 19, 21 og 22, **karakterisert ved at** trinn (ii) utføres ved refluks temperaturen for et løsemiddel utvalgt fra gruppen som består av toluen, N-metylpyrrolidon og blandinger av disse, tetrahydrofuran, 1-metyl- tetrahydrofuran, syklopentylmetyleter, di-n-butyleter og fluorbenzen.

25