



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0128667  
(43) 공개일자 2012년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07C 237/22 (2006.01) B01J 31/12 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7023472  
(22) 출원일자(국제) 2011년02월04일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2012년09월07일  
(86) 국제출원번호 PCT/IN2011/000082  
(87) 국제공개번호 WO 2011/095995  
국제공개일자 2011년08월11일  
(30) 우선권주장  
314/CHE/2010 2010년02월08일 인도(IN)

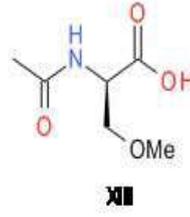
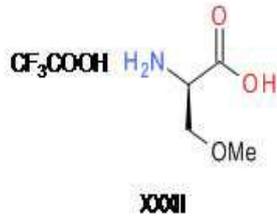
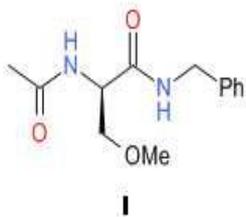
(71) 출원인  
낫코 파마 리미티드  
인도, 안드라 프라데시, 하이데라바드 500 033,  
반자라 힐스, 로드 넘버 2, 낫코 하우스  
(72) 발명자  
무다사니, 풀라 레디  
인도, 안드라 프라데시, 하이데라바드 500 033,  
반자라 힐스, 로드 넘버 2, 낫코 하우스, 낫코 파  
마 리미티드  
마다라푸, 베라바부  
인도, 안드라 프라데시, 하이데라바드 500 033,  
반자라 힐스, 로드 넘버 2, 낫코 하우스, 낫코 파  
마 리미티드  
난나파네니, 벤카이아 초우다리  
인도, 안드라 프라데시, 하이데라바드 500 033,  
반자라 힐스, 로드 넘버 2, 낫코 하우스, 낫코 파  
마 리미티드  
(74) 대리인  
청운특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **라코사미드의 제조방법**

**(57) 요약**

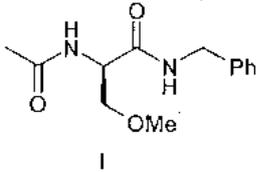
본 발명은 개선된 및 시판된 식(1)의 라코사미드((R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시프로판아미드)의 제조 방법에 관한 것이다. 본 방법은 핵심 중간체로서 식(XXXII) 및 식(XIII)의 고순도 결정성 고체를 사용한다. 라코사미드는 17세 이상 환자의 부분 발작 개시의 보조치료제이다.



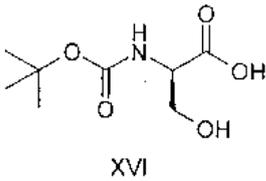
**특허청구의 범위**

**청구항 1**

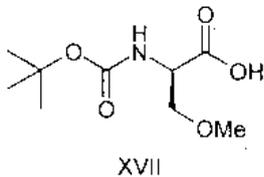
개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법으로,



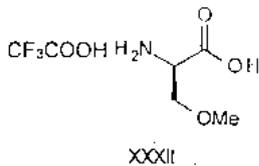
(i) -10℃ 내지 30℃에서 수성 매질에서 염기의 존재하에서 D-세린과 Boc 무수물을 반응시켜서 식-XVI의 N-Boc 유도체를 생성하는 단계,



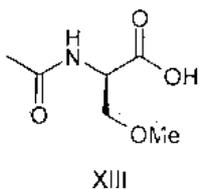
(ii) 0℃ 내지 30℃에서 수성 매질에서 염기의 존재하에서 식 XVI의 N-Boc 유도체와 디메틸 설페이트를 반응시켜서 식 XVII의 화합물을 생성하는 단계,



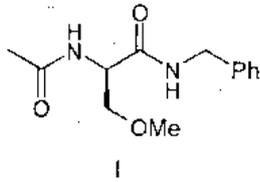
(iii) 0℃ 내지 60℃에서 식 XVII의 화합물과 트리플루오로아세트산을 반응시켜서 새로운 식 XXXII의 O-메틸-D-세린의 트리플루오로아세트산염을 생성하는 단계,



(iv) 식 XXXII의 화합물을 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드와 아세틸화하여 식 XIII의 화합물을 생성하는 단계,



(v) -100℃ 내지 35℃에서 식 XIII의 화합물을 카르바메이트 중간체를 통해서 벤질아민과 아미드화해서 식 I의 조 라코사미드(crude lacosamide)를 생성하는 단계,



(vi) 조 라코사미드를 용매로부터 재결정화해서 약학적으로 허용가능한 등급의 라코사미드를 생성하는 단계를 포함한 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 2**

청구항 1에 있어서,

단계 (i)에서 사용된 염기는 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등으로부터 선택하고, 바람직하게 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드, 보다 바람직하게 소듐 하이드록사이드인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 3**

청구항 1 및 2에 있어서,

단계 (i)에서 염기의 사용량은 D-세린에 대해서 2-3 당량으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 4**

청구항 1 내지 3에 있어서,

단계 (ii)에서 사용된 염기는 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등으로부터 선택하고, 바람직하게 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드, 보다 바람직하게 소듐 하이드록사이드인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 5**

청구항 1 내지 4에 있어서,

단계(ii)에서 염기를 중화시키기 위해서 사용된 산은 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 시트르산과 같은 유기산, 또는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산과 같은 광산으로부터 선택하고, 바람직하게 시트르산 또는 황산인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 6**

청구항 1 내지 5에 있어서,

단계(ii)에서 식 XVII의 화합물의 추출에 사용된 용매는 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 이소부틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르와 같은 에테르, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트와 같은 에스테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름과 같은 수소화 용매, 시클로헥산, 톨루엔과 같은 탄화수소계 용매로부터 선택하고, 바람직하게 에틸 아세테이트 또는 디이소프로필 에테르인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 7**

청구항 1 내지 6에 있어서,

단계(iii)에서 사용된 트리플루오로아세트산의 몰당량은 5몰당량 내지 20몰당량, 바람직하게 10몰당량인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 8**

청구항 1 내지 7에 있어서,

단계(iv)에서 사용된 아실화제의 몰당량은 1 내지 5몰당량, 바람직하게 2몰당량인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 9**

청구항 1 내지 8에 있어서,

단계(iv)에서 사용된 아실화제는 아세트산 무수물인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 10**

청구항 1 내지 9에 있어서,

단계(v)에서 바람직한 반응 온도는 -40℃ 내지 30℃, 보다 바람직하게 -20℃ 내지 30℃인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**청구항 11**

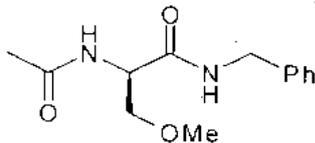
청구항 1 내지 10에 있어서,

라코사미드의 결정화에 사용된 용매는 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 이소부틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르와 같은 에테르, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트와 같은 에스테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름과 같은 수소화 용매, 시클로헥산, 톨루엔과 같은 탄화수소 용매로부터 선택하고, 바람직하게 에틸 아세테이트 또는 디이소프로필 에테르인 것을 특징으로 하는 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 개선된 및 시판된 식(I)의 라코사미드((R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시프로판아미드)의 제조 방법에 관한 것이다.

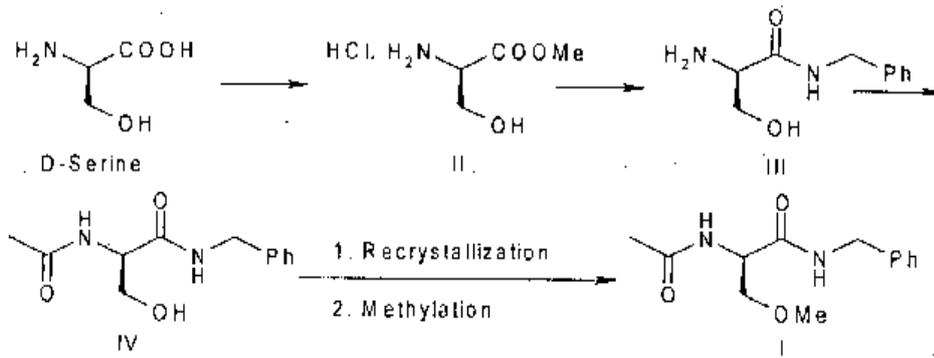


[0002]  
[0003] 식(I)

[0004] 라코사미드는 진통작용 및 항경련 작용을 갖는 아미노산 유도체이다. Harris FRC의 라이선스의 Schwarz Pharma (a subsidiary of UCB)는 구강(정제 및 시럽) 라코사미드(Vimpat; 하르코세라이드 및 에르로사미드로 공지됨)를 개발 착수했다. 라코사미드는 나트륨 채널 조절제; 진통제; 디히드로피리미디나제 관련 단백질 2 조절제; 항경련제로서 작용한다. 상기 제품은 17세 이상 환자의 부분 발작 개시의 보조치료제이다. 라코사미드의 iv 정맥 주사제 처방도 이용가능하고, 2008년 10월에 US FDA에 의해서 부분 발작 개시의 보조치료제로서 승인되었다.

**배경기술**

[0005] 라코사미드는 W09733861 (US 5773475에 상응) by Research Corporation Technologies, USA에서 처음 보고되었다. 또한, J. Med. Chem. **1996**, *39*, 1907-1916에서 공개되었다. 이 문헌에 따르면, 라코사미드는 3개의 경로에서 제조될 수 있다. 하나의 경로(스킵 I)에 따르면, D-세린이 메틸 에스테르로 전환되고 벤질아민과 반응해서 상응하는 벤질아미드를 생성한다. 이 중간체는 아세트산 무수물과 반응해서 N-아세틸 유도체를 생성한다. 은(I) 옥사이드의 존재하에서 메틸 이오다이드를 사용해서 메틸화해서 라코사미드를 생성한다. 이 경로에 의한 라코사미드의 전체 수율은 6.9%이다. 이 경로는 은 옥사이드와 같은 고가의 제제의 사용 및 낮은 수율 때문에 상업적으로 이용가능하지 않다 .

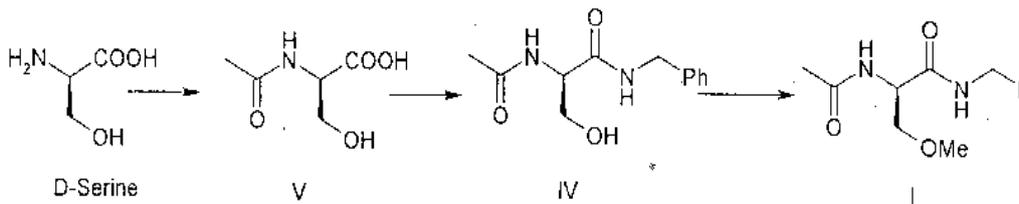


Scheme-I

[0006]

[0007]

또 다른 경로(스킴-II)에 따르면, D-세린은 아세트산 무수물과 반응해서 상응한 N-아세틸 유도체를 생성한다. 이 중간체는 벤질아민과 반응해서 상응하는 벤질아미드 유도체를 생성하고, 은(I) 옥사이드 및 메틸 이오다이드로 메틸화해서 라코사미드를 제공한다. 이 경로에 의한 라코사미드의 전체 수율은 28.7%이다. 이 경로는 아미드 중간체(IV) 분리 단계에서 칼럼 크로마토그래피가 필요하기 때문에 상업적으로 이용가능하지 않다.

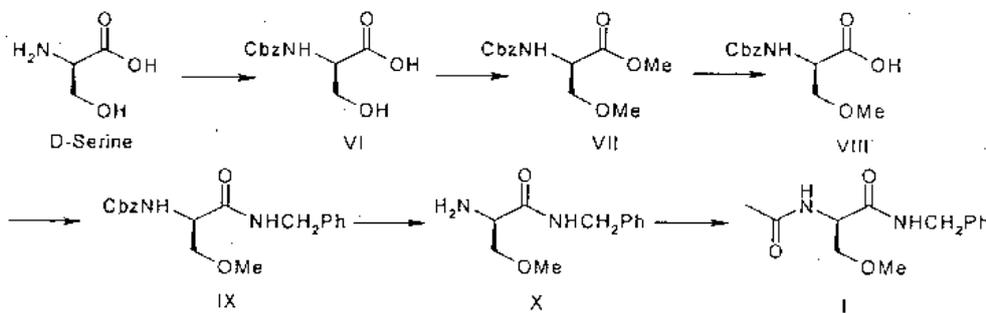


Scheme-II

[0008]

[0009]

상기 문헌에 기재된 또 다른 경로에 따르면, D 세린의 아미노기를 벤질 클로로포름에이트로 보호하고 은 옥사이드의 존재하에서 메틸 이오다이드와 반응해서 O-메틸 유도체의 메틸 에스테를 생성한다(스킴-III). 상기 에스테르가 가수분해되고 혼합된 무수물 방법에 의해서 벤질아미드로 전환된다. 아미노기 보호는 수소화에 의해서 제거되고, 아세트산 무수물로 아세틸화해서 라코사미드로 전환된다. 이 경로에 의한 라코사미드의 전체 수율은 43.6%이다. 이 경로는 아미드 중간체(IV) 분리 단계에서 칼럼 크로마토그래피가 필요하기 때문에 상업적으로 이용가능하지 않다.

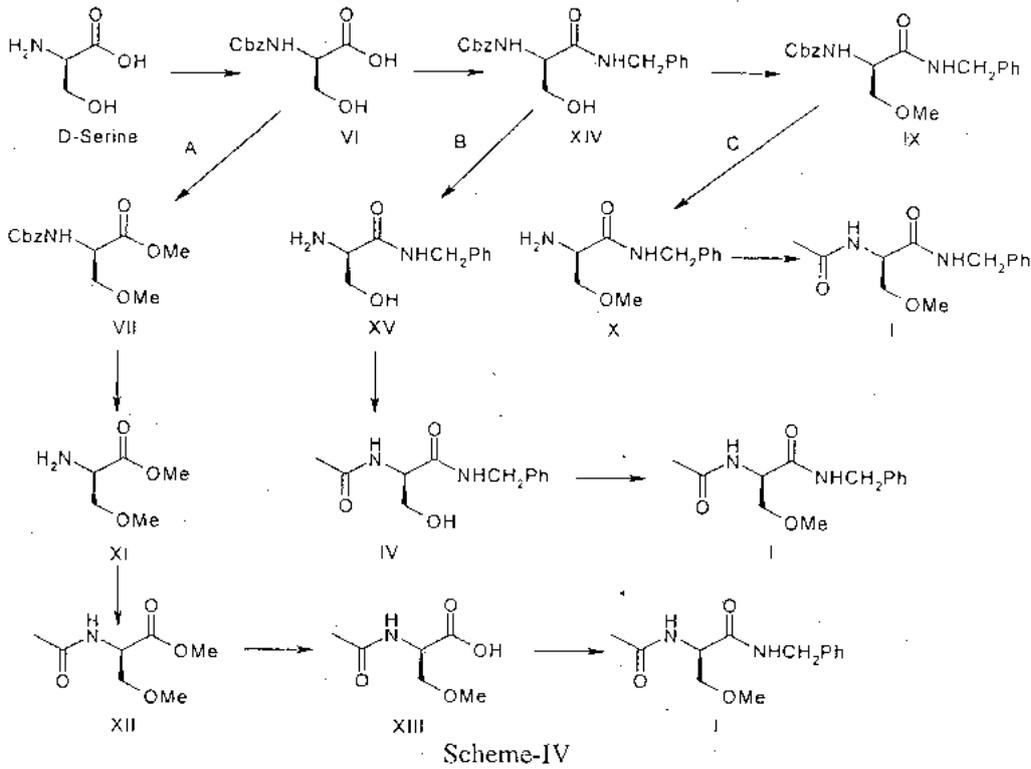


Scheme-III

[0010]

[0011]

Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 3841-3854는 상기 스킴-III에서 기재된 방법의 약간의 변형을 개시한다(스킴-IV).



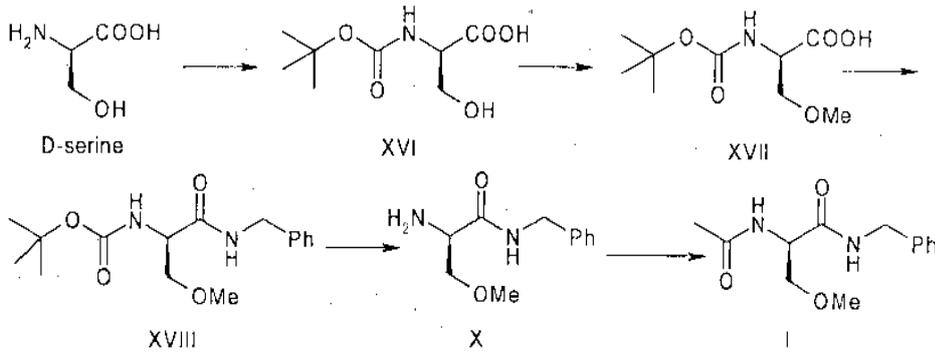
[0012]

[0013]

이 보고에서 하나의 변형(A)에 따르면, N-보호된 D-세린을 메틸 이오다이드와 반응시켜서 식 VII의 O-메틸 메틸 에스테르 화합물을 생성한다. 식 VII의 화합물이 수소화, N-아세틸화되고, 그 에스테르기가 가수분해되고, 벤질아민과 아미드화해서 식 I의 라코사미드를 생성한다. 이 경로에 의한 라코사미드의 수율은 37.3%이다. 이 방법에 의해서 생성된 라코사미드는 약 15% 키랄 불순물을 함유한다. 따라서, 이 경로는 상업적으로 이용가능하지 않다. 제 2 변형(B)에서, N-보호된 D-세린은 벤질아민과 반응해서 식 XIV의 아미드를 생성한다. 식 XIV의 화합물을 수소화, N-아세틸화, 및 O-메틸화해서 식I의 라코사미드를 생성한다. 이 경로에 의한 라코사미드의 전체 수율은 43.7%이다. 이 경로는 식 XIV의 중간물을 정제하기 위해서 크로마토그래피 방법이 필요하기 때문에 상업적으로 이용가능하지 않다. 이 방법에 의해서 제조된 라코사미드는 키랄 불순물을 함유하지 않는다. 제 3 변형(C)에서, 식 XIV의 화합물이 O-메틸화, 수소화 및 N-아세틸화해서 식I의 라코사미드를 생성한다. 이 경로에 의한 라코사미드의 전체 수율은 50.8%이다. 이 방법에 의해서 생성된 라코사미드는 키랄 불순물을 함유하지 않는다. 이 경로는 상기 공정에 포함된 일부 중간체를 정제하기 위해서 크로마토그래피 방법이 필요하기 때문에 상업적으로 이용가능하지 않다.

[0014]

W02006037574 (US application No. 2008027137에 상응)는 개선된 라코사미드의 제조방법을 개시한다. 이 개시된 방법에서 D-세린은 Boc 기에 의해서 N-보호되고, 메틸 이오다이드 및 디메틸 설페이트와 같은 메틸화제에 의해서 O-메틸화된다(스킴 V). 얻어진 식 XVII의 화합물은 벤질아민과 반응해서 식 XVIII의 상응하는 아미드를 생성한다. 식 XVIII의 화합물로부터 Boc 기의 N-탈보호에 의해서 식 X의 화합물을 생성하고, 아세틸화에 의해서 식 I의 라코사미드를 생성한다. 이 경로에 의한 라코사미드의 전체 수율은 43.7%이다. 이 경로는 상기 공정에 포함된 일부 중간체가 액체이고, 이들의 정제가 어렵기 때문에 상업적으로 이용가능하지 않다.

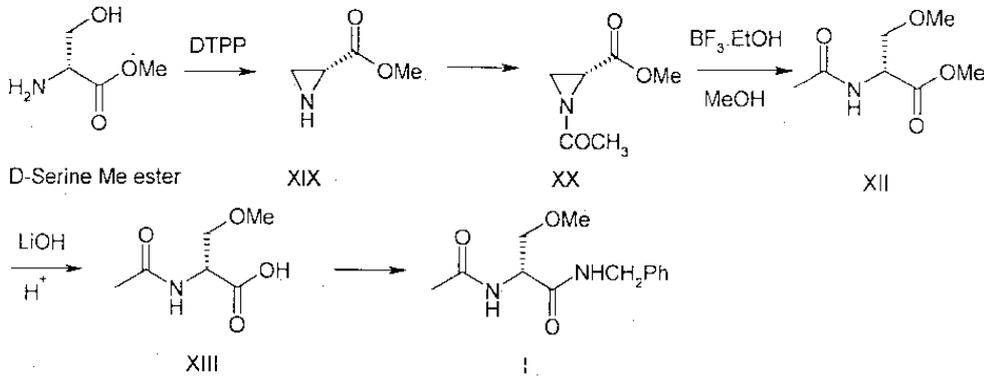


Scheme-V

[0015]

[0016]

Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 8968-8975 는 D-세린의 메틸에스테르로부터 출발한 라코사미드의 새로운 제조방법을 개시한다(스킴 VI). D-세린의 메틸 에스테르는 식 XIX의 아지리딘 중간체로 전환된다. 식 XIX의 화합물의 N-아세틸화 후 산 촉매의 존재하에서 메탄올과 개환반응해서 식 XII의 화합물을 생성한다. 식 XII의 화합물의 에스테르 가수분해 후, DMTMM (4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸몰포리늄 클로라이드)를 사용해서 벤질아민과 반응함으로써 식 I의 라코사미드를 제공한다. 이 경로는 DTPP, DMTMM, 리튬 하이드록사이드 및  $BF_3$  에테레이트와 같은 고가의 시약을 필요로 하기 때문에 상업적으로 이용할 수 없다.



[0017]

[0018]

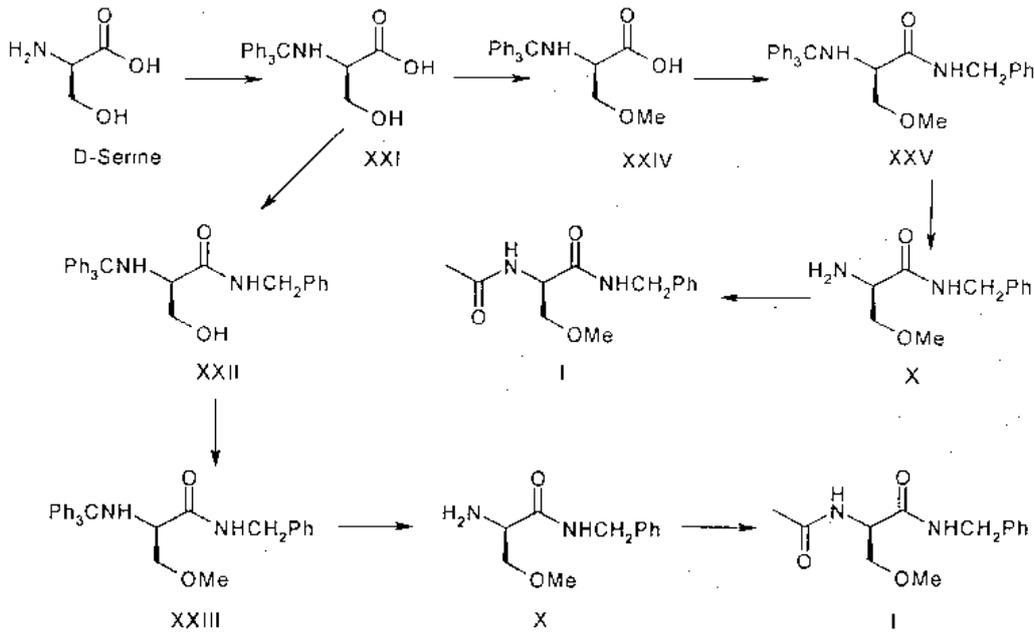
DTPP: 디에톡시트리페닐포스포란

[0019]

스킴 VI

[0020]

US patent application No. 20090143472는 D-세린의 N을 보호하기 위해서 트리틸기를 사용한 라코사미드의 제조방법을 개시한다. 이 방법에서, 트리메틸실릴 클로라이드, 트리틸 클로라이드, 헥사메틸디실라진, 소듐 하이드라이드, 메틸 이오다이드와 같은 고가의 오염 시약(polluting reagent)을 사용했다. 따라서, 이 경로는 상업적으로 이용가능하지 않다.

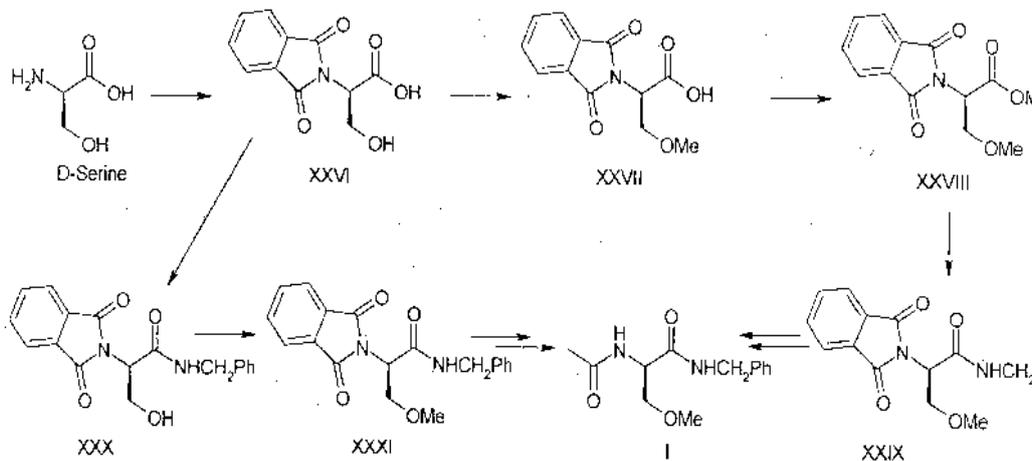


Scheme-VII

[0021]

[0022]

IPCOM # 000181080D는 라코사미드의 제조방법을 개시한다. 이 개시에서 D-세린의 N 보호를 위해서 프탈이미도기를 선택한다(스킴 VIII).



Scheme-VIII

[0023]

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0024]

본 발명자들은 상기 라코사미드의 제조 방법이 상업적으로 이용하기 어렵다는 점에서, 상업적으로 라코사미드를 제조하기 위한 간단하고 경제적인 방법을 개발하는 것을 목적으로 한다.

[0025]

본 발명자들은 라코사미드의 제조방법이 (a) 고가이며 취급 곤란한 시약의 사용을 피하고; (b) 크로마토그래피 방법의 사용을 피하며; 및 (c) 합성의 후기 단계에서 액체 중간체의 생성을 피할 수 있는 것을 관찰했다.

[0026]

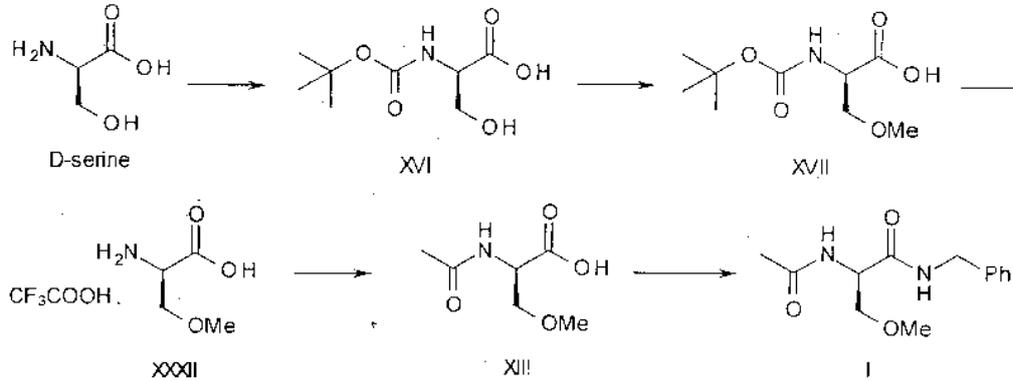
따라서, 본 발명의 목적은 상업적으로 이용가능한 개선된 라코사미드의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0027]

본 발명의 목적은 합성의 후기 단계에서 액체 중간체의 형성을 피하는 개선된 라코사미드의 제조방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

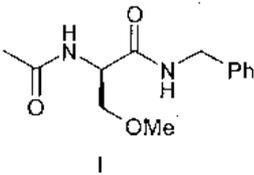
[0028] 본 발명은 식 XVII의 화합물의 N의 탈보호에 의해서 (R)-O-메틸 세린을 제공하는 발견을 토대로 개발되었다. 이러한 중간체의 아세틸화에 의해서 (R)-O-메틸-N-아세틸세린을 생성할 수 있다. 이러한 중간체와 벤질아민의 아미드화에 의해서 식 I의 라코사미드를 생성할 수 있다. 문헌 검색결과로부터 (R)-O-메틸세린 및 (R)-O-메틸-N-아세틸세린은 결정성 고체인 것을 알 수 있었다. 본 발명의 방법은 스킴-IX에서 제공된다.



Scheme-IX

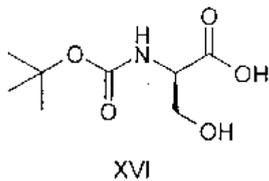
[0029] 종래기술(CN101591300A)에 개시된 식 XXXII의 화합물의 제조 방법은 소듐 하이드라이드, 메틸 이오다이드와 같은 고가의 시약이 필요하고, N,N-디메틸포름아미드 또는 디메틸 술폰과 같은 비-친환경 용매를 사용한다.

[0031] 따라서, 본 발명의 방법은 개선된 식 I의 라코사미드의 제조방법을 제공하는 것으로,



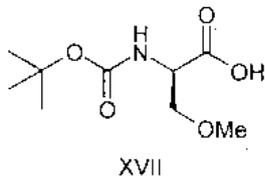
[0032]

[0033] 1. 수성 매질에서 염기의 존재하에서 D-세린과 Boc 무수물을 반응시켜서 식-XVI의 N-Boc 유도체를 생성하는 단계,



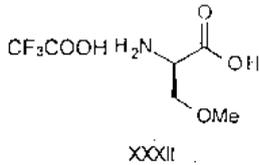
[0034]

[0035] 2. 수성 매질에서 염기의 존재하에서 식 XVI의 N-Boc 유도체와 디메틸 설페이트를 반응시켜서 식 XVII의 화합물을 생성하는 단계,



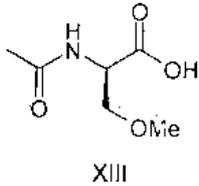
[0036]

[0037] 3. 식 XVII의 화합물과 트리플루오로아세트산을 반응시켜서 식 XXXII의 새로운 (R)-O-메틸세린의 트리플루오로아세트산염을 생성하는 단계,



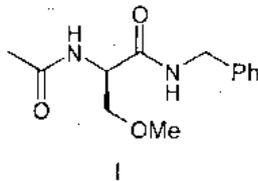
[0038]

[0039] 4. 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드과 식 XXXII의 화합물을 아세틸화하여 식 XIII의 화합물을 생성하는 단계,



[0040]

[0041] 5. 벤질아민과 식 XIII의 화합물을 혼합된 무수물 방법에 의해서 아마이드화해서 식 I의 조 라코사미드를 생성하는 단계,



[0042]

[0043] 6. 조 라코사미드를 용매로부터 재결정화해서 약학적으로 허용가능한 등급의 라코사미드를 생성하는 단계를 포함한다.

[0044]

본 발명의 바람직한 실시형태에서, D-세린은 0-30°C에서 수성 알칼리 매질에서 Boc 무수물과 반응한다. 종래 기술(Organic Syntheses, Coll. Vol. 7, page 70 (1990))에서 Boc 무수물과 D-세린 또는 그외의 임의의 아미노산의 N 보호 방법은 t-부탄올, THF, 디옥산, 메탄올, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드 등과 같은 수용성 용매와 함께 수성 매질에서 실시된다. 본 발명의 방법은, N-Boc-D 세린을 제조하기 위해서 유기 용매를 사용하지 않는다. 염기의 사용량은 D-세린에 대해서 2-3 당량이다. 염기의 사용량은 이 반응에 사용된 Boc 무수물의 D-세린에 대해서 1.0-1.6 당량이다. 이 단계에서 사용된 염기는 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등으로부터 선택하고, 바람직하게 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드, 보다 바람직하게 소듐 하이드록사이드이다. 사용된 염기 농도는 물에서 3-6 M이다. 본 발명의 방법은 D-세린을 N-Boc D-세린으로 전환하기 위해서 임의의 유기 용매를 사용하는 것이 필요하지 않다. 또한, 디메틸 설페이트를 메틸화제로서 사용하여 메틸화하기 위해서 동일한 반응물을 사용할 수 있다. 메틸화 단계에서, 종래 기술(WO2006037574)에서 기재된 상전이 촉매는 필요하지 않다. 또한, 유기 용매가 필요하지 않다. 반응에서 형성된 식 XVII의 화합물은 중화 및 유기 용매로 추출한 후에 분리할 수 있다. D-세린으로부터 식 XVII의 화합물의 전체 수율은 90%를 초과한다.

[0045]

식 XVII의 화합물은 0°C 내지 30°C에서 트리플루오로아세트산과 가수분해해서 식 XXXII의 O-메틸-D-세린 트리플루오로아세테이트를 생성한다. 반응은 유기 용매 존재유무에 따라서 실시할 수 있다. 반응물에서 형성된 생성물은 반응물을 직접적으로 여과하거나 부분적으로 농축한 후에 분리한다. O-메틸 D-세린 트리플루오로아세테이트의 수율은 정량적이다.

[0046]

식 XXXII의 화합물은 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)와 같은 촉매의 존재 또는 부재시에 유기 용매에서 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드를 사용해서 아세틸화해서 식 XIII의 화합물을 생성한다. 반응 온도는 0°C 내지 40°C, 바람직하게 20°C 내지 30°C일 수 있다. 바람직한 아실화제는 아세트산 무수물이다. 바람직한 용매는 에틸 아세테이트, 톨루엔, 메틸렌 클로라이드 등이다. 반응에서 형성된 생성물은 간단히 용매를 증류시킴으로써 분리한다. 상기 반응물에 존재하는 소량의 아세트산 무수물은 메탄올로 스트립핑함(strip)으로써 제거할 수 있다. 생성물은 정량적인 수율로 형성한다.

[0047]

-40°C 내지 20°C에서 식 XIII의 화합물을 메틸 클로로포르메이트, 에틸 클로로포르메이트, 이소부틸 클로로포르

메이트와 같은 알킬 클로로포르메이트와, N-메틸몰포린, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민과 같은 3급 아민의 존재하에서 반응시켜서 혼합된 포름산 무수물을 생성한다. -40℃ 내지 25℃에서 동일한 염기하에서 인 시츄 형성된 포름산 혼합 무수물을 벤질아민과 반응시켜서 식 I의 라코사미드를 생성한다. 반응 용매는 톨루엔, 에틸 아세테이트, 시클로헥산, 헵탄 등, 바람직하게 톨루엔 또는 에틸 아세테이트이다. 반응물로부터 얻어진 조 생성물은 에틸 아세테이트, 톨루엔, 메틸 이소부틸 케톤, 아세톤 등과 같은 많은 유기 용매로부터 재결정화해서 약학적으로 허용가능한 라코사미드를 생성할 수 있다. 식 XIII의 화합물로부터 라코사미드의 전체 수율은 70%을 초과한다.

[0048] 본 발명의 방법에 의해서 생성된 라코사미드는 0.1% 미만의 키랄 이성질체를 함유한다. 중추신경계 질환 치료의 제형에 적당하다.

[0049] 본 발명의 상세한 설명은 하기 실시예에서 제공되고, 이는 본 발명을 설명하기 위해서 제공하지만, 본 발명의 범위를 한정하지 않는다.

**발명의 효과**

[0050] 1. 본 방법은 저렴하고 용이하게 이용가능한 원료를 사용한다.

[0051] 2. 본 방법은 메틸화 단계에서 상전이 촉매의 사용을 피한다.

[0052] 3. 본 방법은 라코사미드를 제조하기 위해서 식 XXXII 및 XII의 화합물과 같은 고순도 결정성 고체를 이용한다.

[0053] 4. 본 발명의 방법에 의해서 생성된 라코사미드는 키랄 불순물을 함유하지 않는다.

[0054] 5. 본 방법은 짧은 시간동안 간단하게 실시되고, 위험 시약을 사용하지 않는다.

[0055] 6. 본 방법은 경제적이며, 상업적으로 이용가능하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0056] 실시예

[0057] 실시예 1

[0058] N-Boc-O-메틸-D-세린의 제조: 2L 4구 RB 플라스크에 90 mL 물 및 40 g의 소듐 하이드록사이드를 주입하였다. 20 내지 25℃에서 D-세린을 상기 용액에 첨가한다. 20℃ 미만으로 유지하면서 Boc 무수물 (150g)을 반응물에 서서히 첨가했다. 반응물이 25℃ 내지 30℃에 도달하고 16시간 동안 유지했다. 반응물의 TLC는 1.0 % 수준 미만의 D-세린의 존재를 나타냈다. 반응물을 0-5℃까지 냉각하고, 5℃ 미만으로 유지하면서 수성 소듐 하이드록사이드 (물 100 mL에 104g의 소듐 하이드록사이드를 용해한 것) 및 디메틸 설페이트(300g)을 부가의 깔대기를 통해서 동시에 첨가하기 시작했다. 반응물은 반응 종료까지 동일한 온도를 유지했다. 반응물을 물로 희석하고 생성물을 디이소프로필 에테르로 추출했다. 수성 층을 시트르산으로 중화해서 3.5 pH 미만으로 한다. 상기 반응물을 디이소프로필 에테르로 추출하고 용매를 증발시켜서 오일로서 87g의 목적 화합물을 생성했다.

[0059] 실시예 2

[0060] O-메틸-D-세린 트리플루오로아세트산 염의 제조: 1 L 4구 RB 플라스크에 330 mL 디이소프로필 에테르 및 78g의 N-Boc-O-메틸-D-세린을 주입했다. 반응물을 5℃ 미만까지 냉각하고 400g의 트리플루오로아세트산을 첨가했다. 반응 온도가 25℃에 도달하고 20시간 동안 유지했다. 용매 및 과잉의 트리플루오로아세트산은 60℃에서 진공하에서 반응물로부터 증류시켰다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화시키고 여과시켜서 흰색 결정 고체인 50g의 O-메틸-D-세린 트리플루오로아세트산염을 생성했다. M. R.: 228-230℃. IR (KBr): 3415, 3133, 2980, 2932, 1726, 1680, 1646, 1560, 1425, 1366, 1256, 1210, 1184, 1125, 964, 842, 798, 726 and 514 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.81 (broad s, exch. with D<sub>2</sub>O, COOH and NH<sub>2</sub>), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 1H, CH), 3.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 169.06, 158.29 (q, J = 31.3 Hz, CF<sub>3</sub>COOH), 117.20 (q, J = 297.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 70.11 (OCH<sub>3</sub>), 58.50 (OCH<sub>2</sub>), 52.80 (CHCOOH). EI-MS: 121 (M + 2), 120 (M + 1), and 88 (M -OCH<sub>3</sub>).

[0061] 실시예 3

- [0062] N-아세틸-O-메틸-D-세린의 제조: 1 L 4구 RB 플라스크에 500 mL 에틸 아세테이트 및 50g의 O-메틸-D-세린 트리플루오로아세트산염을 주입했다. 반응물을 0 내지 5℃까지 냉각하고 아세트산 무수물(43.8g)을 첨가했다. 반응물을 25℃에서 20시간 동안 교반하고 0-5℃까지 냉각했다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 여과하고 50 mL 에틸 아세테이트를 함유한 습윤 케이크를 세정했다. 상기 습윤 고체를 60℃에서 건조하여 흰색 결정성 고체인 40g의 N-아세틸-O-메틸-D-세린을 생성했다.
- [0063] 실시예 4
- [0064] 라코사미드의 제조: 질소분위기에서 2L 4구 RB 플라스크에 1250 mL의 에틸 아세테이트 및 25g N-아세틸-O-메틸-D-세린을 주입했다. 반응물을 -20℃까지 냉각하고 16.5g의 N-메틸몰포린을 첨가했다. 이소부틸 클로로포르메이트(22.3g)을 상기 반응물에 서서히 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, 벤질아민(17.5g)을 반응물에 서서히 첨가하고 30분 동안 교반했다. 반응물의 온도는 25℃ 내지 30℃까지 승온시키고 1시간 동안 교반했다. 반응물을 100 mL의 1N HCl로 쿠엔칭하고 분리깔대기로 옮겼다. 유기층을 식염수로 세정하고 소듐 설페이트로 건조했다. 진공하에서 상기 반응물로부터 용매를 부분적으로 증류했다. 잔사는 교반하면서 고체를 여과했다. 습윤 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정해서 35g의 약학적으로 허용가능한 등급의 라코사미드를 생성했다. 키랄 HPLC 순도는 99.9%를 초과하고, 관련 불순물은 0.5% 미만이다.