



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81657

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07H 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПРОТИСУДОМНИХ ПОХІДНИХ ТОПІРАМАТУ

1

2

(21) а200508358

(22) 02.03.2004

(24) 25.01.2008

(86) PCT/US2004/006263, 02.03.2004

(31) 60/451,863

(32) 04.03.2003

(33) US

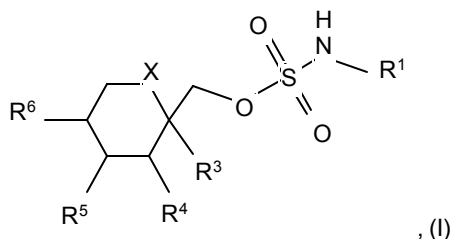
(72) БЕРКНЕР ЙОАХІМ ЕРНСТ, US/US, ДАНКАН  
СКОТТ, US/US, МІЛЛС ДЖОН, US/US

(73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ, ІНК.

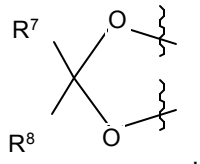
(56) US 4 513 006

US 4 513 006

(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули (I)



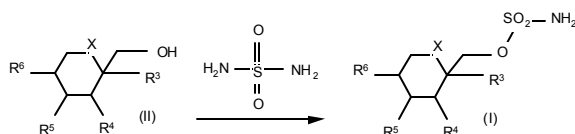
де

X вибраний з CH<sub>2</sub> або O;R<sup>1</sup> є воднем;R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожний незалежно вибраний з водню або нижчого алкілу та, коли X являє собою CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> можуть бути алкеновими групами, приєднаними, утворюючи бензольне кільце, та, коли X є O, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> та/або R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> разом можуть бути метилендіоксигрупою формули:

де

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> є однаковими або різними та є воднем, нижчим алкілом або є алкілом та приєднані, утворюючи циклопентильне або циклогексильне кільце;

де



проводять реакцію сполуки формули (II) з сульфурилдіамідом при підвищеній температурі в присутності до 10% води, одержуючи відповідну сполуку формули (I).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сполука формули (II) є діацетоном фруктози.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що сульфурилдіамід присутній в кількості, більшій ніж 0,9 еквівалента.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що сульфурилдіамід присутній в кількості, рівній 1,5 - 3 еквіваленти.

5. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що сполуку формули (II) піддають реакції з сульфурилдіамідом в присутності неводної органічної або неорганічної основи.

6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що неводна органічна або неорганічна основа є третинним аміном.

7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що третинний амін є піридином.

8. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що неводна органічна або неорганічна основа присутня в кількості, більшій ніж 1 еквівалент.

9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що неводну органічну або неорганічну основу використовують в кількості, рівній 3 - 5 еквівалентів.

10. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що сполуку формули (II) піддають реакції з сульфурилдіамідом в апротонному органічному розчиннику.

11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що апротонний органічний розчинник є неводною органічною основою.

12. Спосіб за п. 11, який відрізняється тим, що неводна органічна основа є піридином.

13. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що підвищену температуру підтримують в діапазоні від 90 °C до 170 °C.

(13) C2

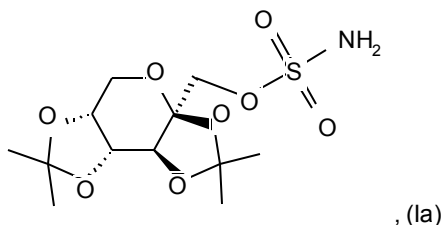
(11) 81657

(19) UA

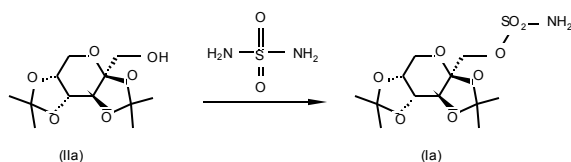
14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що підвищену температуру підтримують в діапазоні від 120 °С до 140 °С.

15. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (II) піддають реакції з сульфурилдіамідом в присутності до 3% води.

16. Спосіб одержання сполуки формули (Ia)



де



проводять реакцію сполуки формули (IIa) з сульфурилдіамідом при підвищеній температурі в присутності до 10% води, одержуючи відповідну сполуку формули (Ia).

17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що сульфурилдіамід використовують в кількості, більшій ніж 0,9 еквівалента.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що сульфурилдіамід використовують в кількості, рівній 1,5 - 3 еквіваленти.

19. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IIa) піддають реакції з сульфурилдіамідом в присутності неводної органічної або неорганічної основи.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що неводна органічна або неорганічна основа є третинним аміном.

21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що третинний амін є піридином.

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що неводну органічну або неорганічну основу використовують в кількості, більшій ніж 1 еквівалент.

23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що неводну органічну або неорганічну основу використовують в кількості, рівній 3 - 5 еквівалентів.

24. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IIa) піддають реакції з сульфурилдіамідом в апротонному органічному розчиннику.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що апротонний органічний розчинник є неводною органічною основою.

26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що неводна органічна основа є піридином.

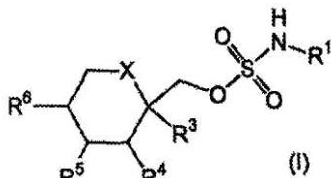
27. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що підвищену температуру підтримують в діапазоні від 90 °С до 170 °С.

28. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що підвищену температуру підтримують в діапазоні від 120 °С до 140 °С.

29. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IIa) піддають реакції з сульфурилдіамідом в присутності до 3% води.

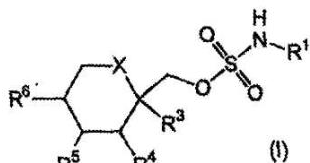
Ця заявка претендує на переваги попередньої [заявки US 60/451,863, поданої 4 березня 2003], яка повністю включена в дану заявку за допомогою посилання.

Даний винахід відноситься до одностадійного способу одержання сполук формули (I)



в якій X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є такими, як визначено далі. Сполуки формули (I) є корисними при лікуванні епілепсії.

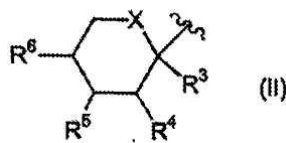
Сполуки формули (I)



в якій R<sup>1</sup> вибрані з групи, яка містить водень та C<sub>1-4</sub> алкіл, та в якій X, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є такими, як

визначено далі, є відомими сполуками, для яких було знайдено, що вони проявляють протисудомну активність та які, таким чином, є корисними при лікуванні станів, таких як епілепсія. Ці сполуки розкриті в [патентах US 4,582,916 та US 4,513,006], в яких також розкрито способи одержання згаданих сполук; та які включені в дану заявку за допомогою посилання.

Перший спосіб, розкритий в патентах, на які було посилання вище, являє собою спосіб одержання сполук формули (I), який включає взаємодію спирту формули RCH<sub>2</sub>OH з хлорсульфаматом формули ClSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або ClSO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup> в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію або підрид натрію, при температурі в діапазоні приблизно від -20 °С до 25 °С та в розчиннику, такому як толуол, тетрагідрофуран або диметилформамід, де R являє собою фрагмент формули (II)



Цей спосіб має два основних недоліки. Одним недоліком є те, що спосіб передбачає комбінацію NaH та ДМФА, яка має неконтрольовану екзотермію та яка, таким чином, являє собою потенційно вибухову речовину. [Див. J. Buckley et al., Chemical & Engineering News, July 12, 1982, page 5; та G. DeWail, Chemical & Engineering News, Sept. 13, 1982]. Іншим недоліком є те, що в способі також використовують надзвичайно токсичний та корозійний хлорсульфоніл ізоціанат (XCl) для того, щоб одержати комерційно недоступний сульфаміл хлорид ( $\text{ClSO}_2\text{NH}_2$ ). XCl є не лише важким при роботі з ним через його токсичність та корозійну активність, але він також доступний від лише обмеженого числа постачальників.

Інший спосіб одержання сполуки формули (I), розкритий у згаданому вище [патенті US 4,513,006], включає взаємодію спирту формули  $\text{RCH}_2\text{OH}$  з сульфурил хлоридом формули  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  в присутності основи, такої як триетиламін або піридин при температурі в діапазоні приблизно від  $-40^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$  в діетиловому ефірі або метилен хлориді, як розчиннику, з одержанням хлорсульфату формули  $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$ . Хлорсульфат формули  $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$  потім може бути підданий взаємодії з аміном формули  $\text{R}^1\text{NH}_2$  при температурі в діапазоні приблизно від  $-40^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$  в метилен хлориді або ацетонітрилі, як розчиннику, з одержанням сполуки формули (I). Цей спосіб, в якому використовують діетиловий ефір, метилен хлорид та ацетонітрил, як розчинники, дає відносно низькі виходи бажаного кінцевого продукту формули (I).

Третій спосіб, розкритий в двох патентах, згаданих вище, включає взаємодію хлорсульфату формули  $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$ , одержаного, як було попередньо описано, з азидом металу, таким як азид натрію, в розчиннику, такому як метилен хлорид або ацетонітрил, з одержанням азидосульфату формули  $\text{RCH}_2\text{OSO}_3\text{N}_3$ . Азидосульфат потім відновлюють до сполуки формули (I), в якій  $\text{R}^1$  являє собою водень, за допомогою каталітичної гідрогенізації.

Недоліком цього способу є те, що при роботі з азидними сполуками можуть відбуватися вибухи. Також спосіб містить додаткове хімічне перетворення, що включає в себе відновлення азиду до фрагменту  $\text{NH}_2$ .

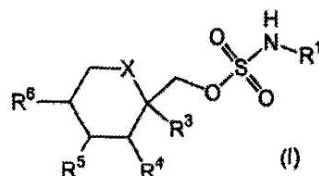
Maryanoff та інші в [US 5,387,700] розкривають спосіб одержання сполук формули (I), який включає взаємодію спирту формули  $\text{RCH}_2\text{OH}$  з сульфурил хлоридом в присутності основи, в розчиннику, який вибраний з групи, що містить толуол, трет-бутил метиловий ефір та тетрагідрофуран, з одержанням проміжної сполуки хлорсульфату формули  $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$ . Хлорсульфат формули  $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$  піддають реакції з аміном формули  $\text{R}^1\text{NH}_2$  в розчиннику, який вибраний з групи, що містить тетрагідрофуран, трет-бутил метиловий ефір та нижчі алканоли (наприклад метанол або етанол), з одержанням сполуки формули (I).

Одним недоліком цього способу є те, що сполуку формули (I) одержують в груповому способі, в якому проводять першу реакцію, розчинник видаляють, продукт відокремлюють,

відокремлений продукт повторно розчиняють в другому розчиннику, а потім піддають реакції з одержанням кінцевого продукту. Це призводить до способу, який потребує відокремлення напівстійкої, термічно нестабільної проміжної сполуки  $\text{ROSO}_2\text{Cl}$ . Додатково цей спосіб вимагає обробки різних розчинників та різних способів утилізації розчинників для повторного використання або очистки, що призводить до способу, який є як затратним, так і трудомістким.

Об'єктом даного винаходу є одностадійний спосіб одержання сполук формули (I), спосіб, в якому використовують легко доступні матеріали, може бути проведений без відокремлення проміжних сполук, та/або який дає відносно високі виходи, таким чином передбачаючи комерційне одержання сполук формули (I).

Даний винахід відноситься до одностадійного способу одержання сполук формули (I)



в якій

X вибраний з  $\text{CH}_2$  або O;

$\text{R}^1$  вибраний з групи, що складається з водню та  $\text{C}_{1-4}$  алкілу;

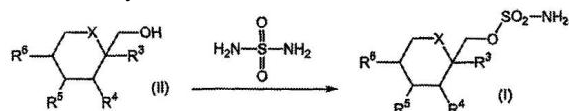
$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  кожний незалежно вибраний з водню або нижчого алкілу та, коли X являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  можуть бути алкеновими групами, приєднаними, утворюючи бензольне кільце, та, коли X являє собою O,  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  та/або  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  разом можуть бути метилендіокси групою формули:



в якій

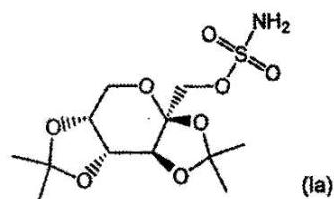
$\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  є однаковими або різними та являють собою водень, нижчий алкіл або являють собою алкіл та приєднані, утворюючи циклопентильне або циклогексильне кільце;

в якому

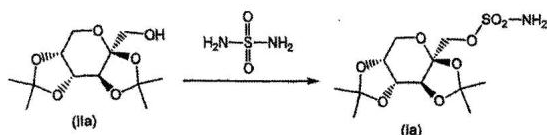


проводять реакцію сполуки формули (II) з сульфурил діамідом (також відомим як сульфамід) при підвищеній температурі в присутності від 0 до приблизно 10% води, одержуючи відповідну сполуку формули (I).

Даний винахід, крім того, відноситься до способу одержання сполуки формули (Ia)



також відомої як топірамат,  
в якому



проводять реакцію сполуки формули (IIa) (також відомої як діацетон фруктоза або ДАФ) з сульфурил діамідом (також відомим як сульфамід) при підвищеній температурі в присутності від 0 до приблизно 10% води, одержуючи відповідну сполуку формули (Ia).

Даний винахід, крім того, відноситься до сполуки, одержаної відповідно до будь-якого зі способів, описаних в даній заявці.

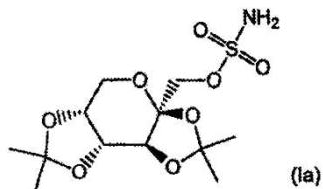
Прикладом винаходу є фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку, одержану відповідно до будь-якого зі способів, описаних вище.

Прикладом винаходу є фармацевтична композиція, одержана за допомогою змішування фармацевтично прийнятного носія та сполуки, одержаної відповідно до будь-якого зі способів, описаних вище.

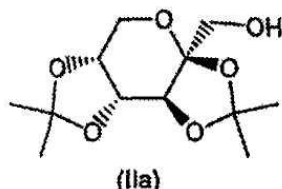
Прикладом винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування фармацевтично прийнятного носія та сполуки, одержаної відповідно до будь-якого зі способів, описаних вище.

Іншим прикладом винаходу є застосування сполуки, одержаної відповідно до будь-якого зі способів, описаних в даній заявці, при одержанні лікарського засобу для лікування епілепсії.

У втіленні даного винаходу сполука формули (I) являє собою топірамат, сполуку формули (Ia)



Як використовується в даній заявці, під термінами "діацетон фруктоза" та "ДАФ" слід мати на увазі діацетон-р-Д-фруктозу, сполуку формули (IIa)



Як використовується в даній заявці, термін "алкіл", сам по собі чи як частина заміщеної групи, повинен включати лінійні та розгалужені вуглецеві ланцюги. Наприклад, алкільні групи включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил та подібні. Якщо не зазначено інше, під терміном "нижчий", коли він використовується з алкілом, слід мати на увазі, що вуглецевий ланцюг містить від одного до чотирьох атомів вуглецю.

Як використовується в даній заявці, позначення "\*" означає наявність стереогенного центру.

Як використовується в даній заявці, під терміном "підвищена температура" слід мати на увазі температуру вищу, ніж приблизно 90°C, переважно температуру вищу ніж або рівну температурі кипіння зі зворотним холодильником розчинника реакційної суміші, більш переважно температуру в діапазоні від приблизно 90°C до приблизно 170°C, ще більш переважно температуру в діапазоні від приблизно 110°C до приблизно 160°C, ще більш переважно температуру в діапазоні від приблизно 120°C до приблизно 140°C.

Як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, під терміном "в присутності від 0 до приблизно 10% води" слід мати на увазі, що загальна молярна кількість води щодо молярної кількості ДАФ знаходиться в діапазоні від 0 до приблизно 10%.

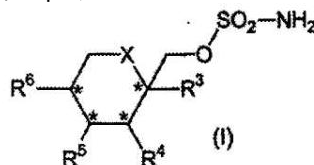
Як використовується в даній заявці, під терміном "апротонний органічний розчинник" слід мати на увазі будь-який органічний розчинник, який не дає протон при реакційних умовах. Відповідні приклади включають, але не обмежуються, ксилол (наприклад о-ксилол, п-ксилол, м-ксилол або їх суміш), етил бензол, мезитилен, тетрагідронафталін, піридин, 1-метил-2-піролідином, толуол, 4-метил-2-пентанон, бензонітріл, диметилформамід, сульфолан, дифеніловий ефір та подібні.

Термін "суб'єкт", як використовується в даній заявці, відноситься до тварини, переважно ссавця, більш переважно людини, яка є або була об'єктом лікування, нагляду або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, яку шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують.

Як використовується в даній заявці, термін "композиція" включає продукт, який містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, який виникає, безпосередньо або опосередковано, з комбінацій вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Фахівець в даній галузі техніки визнає, що сполуки формули (I) мають декілька стереогенних центрів, як позначено нижче зірочками.



Крім того, фахівець в даній галузі техніки визнає, що способи за даним винаходом можуть бути використані для одержання рацемічних сумішей сполуки формули (I) або будь-якого стереоізомеру сполуки формули (I) виділенням та заміною відповідних рацемічних сумішей або стереоізомерів реагентів.

Даний винахід відноситься до одностадійного способу одержання сполуки формули (I), як наведено на Схемі 1.

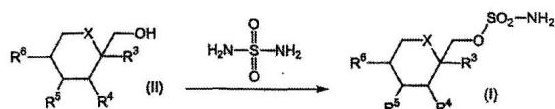


Схема 1

Відповідно, прийнятну заміщену сполуку формули (II), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають взаємодії з сульфурил діамідом (також відомим як сульфамід), де сульфурил діамід переважно присутній в кількості більшій, ніж або рівній приблизно 0,9 еквівалентам; більш переважно в кількості в діапазоні від приблизно 1,5 до приблизно 3 еквівалентів; ще більш переважно в кількості рівній до приблизно 2 еквівалентів;

переважно в присутності неводної органічної основи, такої як органічний третинний амін, такий як піридин, 4-піколін, ізохінолін, диметилбутиламін, 4-диметиламінопіридин, 4-трет-бутилпіридин, імідазол, трибутиламін, диметилбензиламін та подібні; або неводної неорганічної основи, такої як  $K_2CO_3$ ,  $KHCO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$  та подібні; більш переважно, в присутності неводного органічного третинного аміну; ще більш переважно в присутності піридину;

де неводна органічна або неорганічна основа переважно присутня в кількості більшій, ніж приблизно 1 еквівалент; більш переважно, в кількості в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 6 еквівалентів; ще більш переважно в кількості рівній до приблизно 4 еквівалентів;

в присутності від 0% до приблизно 10% води, переважно від 0% до приблизно 5% води, більш переважно від 0% до приблизно 3% води;

переважно в апротонному органічному розчиннику, такому як ксилол (наприклад о-ксилол, п-ксилол, м-ксилол або їх суміш), етил бензол, мезитилен, тетрагідронафталін, піридин, 1-метил-2-піролідинон, толуол, 4-метил-2-пентанон, бензонітрил, диметилформамід, сульфолан, дифеніловий ефір та подібні; або суміш апротонних органічних розчинників, таких як дифеніловий ефір:біфеніл, ксилол:толуол, технічно чисті змішані ксилоли та подібні; більш переважно в о-кисолі, п-кисолі, м-кисолі, їх суміші або технічно чистих змішаних ксилолах;

альтернативно, розчинник може бути вибраний з неводної органічної основи, такої як органічний третинний амін, наприклад, піридин, 4-піколін, ізохінолін, диметилбутиламін, 4-диметиламінопіридин, 4-трет-бутилпіридин, імідазол, трибутиламін, диметилбензиламін та подібні; переважно, неводний органічний третинний амін; більш переважно піридин;

більш альтернативно, коли сполуку формули (II) піддають взаємодії в присутності неводної органічної основи, неводна органічна основа може виконувати функції розчинника;

при підвищеній температурі, переважно при температурі в діапазоні від приблизно 90°C до приблизно 170°C; більш переважно при температурі в діапазоні від приблизно 110°C до

приблизно 160°C; ще більш переважно при температурі в діапазоні від приблизно 120°C до приблизно 140°C;

одержуючи відповідну сполуку формули (I).

Переважаю, сполуку формули (II) піддають взаємодії з сульфурил діамідом відповідно до способу, наведеному вище на Схемі 1, за відсутності будь-якого іншого спирту (тобто спирту відмінного від сполуки формули (II)).

Сполука формули (Ia) може бути одержана відповідно до способу, наведеного на Схемі 2

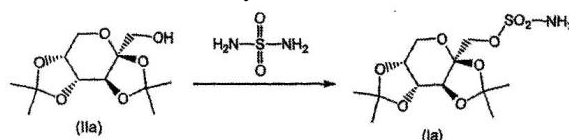


Схема 2

Відповідно, сполуку формули (IIa), відому сполуку, також відому як діацетон фруктоза (ДАФ), піддають взаємодії з сульфурил діамідом (також відомим як сульфамід), де сульфурил діамід переважно присутній в кількості більшій, ніж або рівній до приблизно 0,9 еквівалентів; більш переважно в кількості в діапазоні від приблизно 1,5 до приблизно 3 еквівалентів; ще більш переважно в кількості рівній до приблизно 2 еквівалентів;

переважно в присутності неводної органічної основи, такої як органічний третинний амін, такий як піридин, 4-піколін, ізохінолін, диметилбутиламін, 4-диметиламінопіридин, 4-трет-бутилпіридин, імідазол, трибутиламін, диметилбензиламін та подібні; або неводної неорганічної основи, такої як  $K_2CO_3$ ,  $KHCO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$  та подібні; більш переважно, в присутності неводного органічного третинного аміну; ще більш переважно в присутності піридину;

де неводна органічна або неорганічна основа переважно присутня в кількості, більшій, ніж приблизно 1 еквівалент; більш переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 6 еквівалентів; ще більш переважно в кількості, рівній до приблизно 4 еквівалентів;

в присутності від 0% до приблизно 10% води, переважно від 0% до приблизно 5% води, більш переважно від 0% до приблизно 3% води;

переважно в апротонному органічному розчиннику, такому як ксилол (наприклад о-ксилол, п-ксилол, м-ксилол або їх суміш), етил бензол, мезитилен, тетрагідронафталін, піридин, 1-метил-2-піролідинон, толуол, 4-метил-2-пентанон, бензонітрил, диметилформамід, сульфолан, дифеніловий ефір та подібні; або суміш апротонних органічних розчинників, таким як дифеніловий ефір:біфеніл, ксилол:толуол, технічно чисті змішані ксилоли та подібні; більш переважно в о-кисолі, п-кисолі, м-кисолі, їх суміші або технічно чистих змішаних ксилолах;

альтернативно, розчинник може бути вибраний з неводної органічної основи, такої як органічний третинний амін, наприклад, піридин, 4-піколін, ізохінолін, диметилбутиламін, 4-диметиламінопіридин, 4-трет-бутилпіридин, імідазол, трибутиламін, диметилбензиламін та

подібні; переважно, неводний органічний третинний амін; більш переважно піридин;

більш альтернативно, коли сполуку формули (II) піддають взаємодії в присутності неводної органічної основи, неводна органічна основа може виконувати функції розчинника;

при підвищеній температурі, переважно при температурі в діапазоні від приблизно 90°C до приблизно 170°C; більш переважно при температурі в діапазоні від приблизно 110°C до приблизно 160°C; ще більш переважно при температурі в діапазоні від приблизно 120°C до приблизно 140°C;

одержуючи відповідну сполуку формули (Ia).

Переважно, сполуку формули (IIa) піддають взаємодії з сульфурил діамідом відповідно до способу, наведеному вище на Схемі 2, за відсутності будь-якого іншого спирту (тобто спирту відмінного від сполуки формули (IIa)).

Якщо сполуки за даним винаходом мають, принаймні, один хіральний (або стереогенний) центр, вони можуть відповідно існувати у формі енантіомерів. Якщо сполуки мають два або більше хіральних (або стереогенних) центри, вони додатково можуть існувати у формі діастереомерів. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їх суміші включені в межі даного винаходу. До того ж, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати як поліморфи, та як такі, що зазначені тут, включені в даний винахід. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (наприклад гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, та такі сольвати також, мається на увазі, входять в межі даного винаходу.

Якщо способи одержання сполук за даним винаходом дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені традиційними способами, такими як, препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі, чи індивідуальні енантіомери можуть бути одержані або за допомогою енантіоспецифічних синтезів, або за допомогою розділення. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені на їх складові енантіомери за допомогою стандартних методів, таких як утворення діастереомерних пар шляхом одержання солі з оптично активною кислотою, такою як (-) -ди-п-толуол-D-винна кислота та/або (+) -ди-п-толуол-L-винна кислота, з подальшою фракційною кристалізацією та відновленням вільної основи. Сполуки можуть також бути розділені утворенням діастереомерних ефірів або амідів, з подальшим хроматографічним розділенням та видаленням хіральної допоміжної речовини. Альтернативно, сполуки можуть бути розділені, використовуючи хіральну колонку ВЕРХ.

Протягом будь-якого зі способів одержання сполук за даним винаходом може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або хімічно активні групи на будь-якій з молекул, яких це стосується. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких як групи, описані в [Protective Groups in Organic Chemistry, під редакцією J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]. Захисні групи можуть бути видалені на придатній

подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

Наступні приклади описують винахід більш детально та призначені для ілюстрації винаходу, не обмежуючи його.

#### Приклад A1

Експериментальні серії №101-116:

В реактор завантажували ДАФ, сульфамід, основу та розчинник, як описано в Таблиці 1. При перемішуванні реакційну суміш нагрівали та утримували при бажаній температурі та протягом вибраного проміжку часу (як перераховано в Таблиці 2).

Для експериментальних серій 101, 102, 103 суміш переганяли при 41°C під вакуумом протягом 30, 35 та 20 хвилин, відповідно.

Реакційні суміші охолоджували до кімнатної температури, потім двічі екстрагували приблизно 50мл 1М водного розчину NaOH (0,3М розчин водного NaOH використовували для експериментальних серій №101-108). Одержаний розчин основного продукту нейтралізували, використовуючи 6М водний розчин HCl. Після кристалізації розчин продукту відфільтровували та вологий осад сушили протягом 16-20 годин (приблизно 22 години для експериментальних серій №106 та 107) при приблизно 50°C під вакуумом, одержуючи продукт топірамат. Сухий продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Експериментальні серії №117-139:

В реактор завантажували ДАФ, сульфамід, основу та розчинник, як описано в Таблиці 1. При перемішуванні реакційну суміш нагрівали та утримували протягом періоду приблизно 60 хвилин при бажаній температурі (як перераховано в Таблиці 2). Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш двічі екстрагували приблизно 75мл 1М водного розчину NaOH. Одержаний розчин основного продукту нейтралізували, використовуючи 6М водний розчин HCl. Після кристалізації розчин продукту відфільтровували та вологий осад сушили протягом 16-20 годин (~24 години для експериментальних серій 129, 134, 137 та ~ 48 годин для експериментальних серій №126, 128, 130, 131, 136) при приблизно 50°C під вакуумом, одержуючи продукт топірамат. В експериментальних серіях №123, 125 та 135 очікували одержання продукту, але від них відмовилися внаслідок труднощів протягом екстракції або кристалізації. Сухий продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Описані вище процедури виконували відповідно до умов серій, як перераховано в Таблиці 1 та 2 нижче. Продукт топірамат одержували в усіх експериментальних серіях, окрім випадків, зазначених вище.

Серія №	ДАФ	Сульфамід	Основа	
101	10,05г	7,43г	піридин	
	38,62ммоль	77,32ммоль		153
102	10,0г	7,39г	піридин	
	38,43ммоль	76,9ммоль		153

103	10,0г	7,33г	піридин		38,58ммоль	76,8ммоль		155
	38,43ммоль	76,27ммоль		134	30,05г	22,21г	4-трет-бутил-піридин	
104	10,0г	7,43г	піридин		115,47ммоль	231,11ммоль		460
	38,43ммоль	77,32ммоль		135	30,08 г	22,45г	ізохінолін	
105	10,01г	7,39г	піридин		115,59ммоль	233,61ммоль		461
	38,47ммоль	76,9ммоль		136	60,08 г	44,28г	4-піколін	
106	10,01г	7,39г	піридин		230,87ммоль	460,77ммоль		922
	38,47ммоль	76,9ммоль		137	59,99г	44,44г	піридин	
107	10,01г	7,44г	піридин		230,53ммоль	462,43ммоль		923
	38,47ммоль	77,42ммоль		138	30,04г	22,5г	4-трет-бутил-піридин	

Таблиця 2

				Серія №	Час (хв.)	Темп. (°C)
109	14,98г	11,08г	піридин			
	57,56ммоль	115,3ммоль				
110	9,99г	7,39г	піридин	101	~65	128-140
	38,39ммоль	76,9ммоль		102	60	135-136
111	10,04г	7,31г	піридин	103	65	132-136
	38,58ммоль	76,07ммоль		104	60	138-139
112	10,03г	7,39г	піридин	105	60	134-137
	38,54ммоль	76,9ммоль		106	65	130-136
113	10,02г	7,39г	піридин	107	60	124-133
	38,50ммоль	76,9ммоль		108	не доступний	130-140
114	9,98г	7,38г	піридин	109	80	99-114
	38,35ммоль	76,8ммоль		110	55	133-135
115	10,02г	7,36г	піридин	111	45	130-133
	38,5ммоль	76,59ммоль		112	50	130-134
116	10,0г	7,36г	піридин	113	60	135-137
	38,43ммоль	76,59ммоль		114	60	134-136
117	29,92г	22,31г	піридин	115	62	133-137
	114,98ммоль	232,15ммоль		116	60	134-135
118	30,06г	22,3г	піридин	117	62	135-139
	115,51ммоль	232,05ммоль		118	60	134-136
119	30,07г	22,34г	4-піколін	119	62	141-146
	115,55ммоль	232,47ммоль		120	62	130-135
120	30,03г	22,22г	піридин	121	60	131-133
	115,4ммоль	231,22ммоль		122	69	132-134
121	30,04г	22,23г	піридин	123	60	150-156
	115,44ммоль	231,32ммоль		124	62	142-144
122	29,98г	22,18г	піридин	125	62	153-157
	115,09ммоль	230,8 ммоль		126	55	130-140
123	30,02г	22,34г	4-піколін	127	60	109-112
	115,36ммоль	232,47ммоль		128	61	137-141
124	30,09г	22,24г	ізохінолін	129	58	139-145
	115,63ммоль	231,43ммоль		130	67	136-140
125	30,01г	22,18г	4-піколін	131	62	134-144
	115,32ммоль	230,8ммоль		132	60	130-138
126	30,01 г	22,17г	4-піколін	133	60	140-135
	115,32ммоль	230,7ммоль		134	64	133-132
127	29,99г	22,34г	диметил бутиламін	135	57	130-134
	115,24ммоль	232,47ммоль		136	64	130-138
128	30,02г	22,22г	піридин	137	60	130-132
	115,36ммоль	231,22ммоль		138	34	130-149
129	29,95г	22,32г	піридин	139	41	25-120
	115,09ммоль	232,26ммоль				
130	30,02г	22,34г	4-піколін			
	115,36ммоль	232,47ммоль				
131	29,99г	22,24г	4-піколін			
	115,24ммоль	231,43ммоль				
132	30,03г	22,5г	піридин			
	115,4ммоль	234,31ммоль				
133	10,04г	7,38г	ізохінолін			

## Приклад А2

Експериментальні серії №140-147; Основа Піридин:

Вісім експериментів виконували для оцінки спільного впливу об'єму розчинника, часу реакції та температури реакції на одностадійний синтез топірамату, виходячи з діацетон фруктози (ДАФ).

ДАФ об'єднували з сульфамідом, піридином та вибраним об'ємом о-ксилолу, як розчинником, (в

кількостях як перераховано в Таблиці 3) в 1л круглодонній колбі. Наповнену колбу потім занурювали в попередньо нагріту масляну баню при вибраній зовнішній температурі, та реакційну суміш перемішували та нагрівали до вибраної температури реакції, де її утримували протягом вибраного часу перед тим, як колбу видаляли з масляної бані та охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш потім двічі екстрагували 1М NaOH (75мл порціями). Водні екстракти об'єднували та нейтралізували 6М HCl, щоб викликати кристалізацію продукту. В усіх випадках продукт осаджувався у вигляді масла. Масло перемішували протягом ночі до утворення кристалів, які можна відфільтрувати. Одержану тверду речовину сушили під вакуумом протягом 16-18 годин при 50°C. Сухий продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Далі згадані вище процедури восьми експериментів виконували відповідно до експериментальних умов, як перераховано в Таблиці 3 та 4 нижче. В усіх експериментальних серіях одержували продукт топірама.

Таблиця 3

Основа піридин				
Серія №	ДАФ	Сульфамід	Основа	О-ксилол
140	30,01г	22,24г	36,56г	75мл
	115,32ммоль	231,43ммоль	462,2ммоль	
141	30,03г	22,37г	36,78г	75,5мл
	115,4ммоль	232,78ммоль	464,98ммоль	
142	30,01г	22,58г	36,5г	75,5мл
	115,32ммоль	234,96ммоль	461,44ммоль	
143	30,12г	22,44г	36,68г	75мл
	115,74ммоль	233,51ммоль	463,72ммоль	
144	30г	22,34г	36,88г	40мл
	115,28ммоль	232,47ммоль	466,25ммоль	
145	30,05г	22,31г	36,51г	40мл
	115,47ммоль	232,15ммоль	461,57ммоль	
146	30,03г	22,24г	36,6г	40мл
	115,4ммоль	231,43ммоль	462,71ммоль	
147	30,07г	22,34г	36,61г	40мл
	115,55ммоль	232,47ммоль	462,83ммоль	

Таб

Серія №	Час (хв.)	Темп. (°C)
140	60	130,0-133,4
141	30	130,0-132,7
142	60	130,0-134,3
143	30	130,0-134,7
144	30	130,0-130,3
145	60	130,0-134,9
146	60	130,0-132,8
147	30	130,0-133,9

## Приклад А3

Експериментальні серії №148-156: Основа трет-бутилпіридин:

Дев'ять експериментів виконували для оцінки спільного впливу еквівалентних основ, температури реакції та часу реакції на одностадійний синтез топірама, використовуючи 4-трет-бутилпіридин та виходячи з діацетон фруктози (ДАФ).

ДАФ об'єднували з сульфамідом, 4-трет-бутилпіридином (в кількостях як перераховано в Таблиці 4) та 40мл о-ксилолу в 500мл круглодонній колбі. Реакційну суміш перемішували та нагрівали до вибраної температури реакції на масляній бані протягом приблизно 19-23 хвилин. Реакційну суміш підтримували при вибраній температурі реакції протягом вибраного часу, а потім швидко охолоджували до 25°C. Реакційну суміш двічі екстрагували 1М NaOH (75мл порціями). Водні екстракти об'єднували та нейтралізували, використовуючи 6М HCl, щоб викликати кристалізацію продукту. В усіх випадках продукт осаджувався у вигляді масла, яке перемішували протягом ночі до утворення кристалів, які можна відфільтрувати. Кристали сушили під вакуумом протягом 16-18 годин при 50°C. Сухий продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Далі згадані вище процедури дев'яти експериментів виконували відповідно до експериментальних умов, як перераховано в Таблиці 5 та 6 нижче. В усіх експериментальних серіях одержували продукт топірама.

Основа 4-трет-бутилпіридин			
Серія №	ДАФ	Сульфамід	
148	30,16г	22,42г	
	115,9ммоль	231,4ммоль	
149	30,20г	22,21г	
	116,05ммоль	231,1ммоль	
150	30,12г	22,16г	
	115,7ммоль	230,6ммоль	
151	30,23г	22,12г	
	116,2ммоль	230,2ммоль	
152	30,10г	22,75г	
	115,7ммоль	236,8ммоль	
153	30,03г	22,42г	
	115,4ммоль	233,3ммоль	
154	30,23г	22,24г	
	116,2ммоль	231,5ммоль	
155	30,15г	22,49г	
	115,9ммоль	234,1ммоль	
156	30,08г	22,24г	
	115,6ммоль	231,5ммоль	

Таблиця 6

Серія №	Час (хв.)	Темп. (°C)
148	44	130,0-150,5
149	60	110,0-126,6
150	60	110,0-129,0



151	28	130,1-146,6
152	29	130,0-151,6
153	15	130,0-141,5
154	30	130,1-143,4
155	15	110,1-117,4
156	30	110,1-113,7

#### Приклад А4

Численні експерименти були виконані для оцінки впливу розчинника та основи на одностадійний спосіб одержання топірамоту. Експериментальні умови були такими, як перераховано в Таблицях 7 та 8, з експериментальними процедурами для окремих стадій, як описано нижче.

Стадія №157, 158, 160, 164-166:

ДАФ та сульфамід (в кількостях, як в Таблиці 8) переносили до пробірки. Потім до суміші ДАФ/сульфамід додавали вибраний розчинник та вибрану основу (в кількостях, як перераховано в Таблиці 7). Реакційну суміш потім перемішували та нагрівали з реакційною сумішшю, яку підтримували при вибраній температурі (див. Таблицю 8) протягом вибраного часу (див. Таблицю 8), після сплину зазначеного часу верхній шар досліджували та аналізували за допомогою ВЕРХ.

Серія №159, 188-198:

ДАФ, сульфамід, о-ксилол та визначену кількість вибраної основи (див. Таблиці 7 та 8) переносили до 500мл круглодонної колби. Реакційну суміш потім перемішували та нагрівали з реакційною сумішшю, яку підтримували при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблицю 8) на масляній бані. Реакційну суміш видаляли з гарячого масла, охолоджували до приблизно кімнатної температури, а потім двічі екстрагували 1М NaOH (75мл порціями). Водні екстракти об'єднували та нейтралізували, використовуючи 6М HCl, щоб викликати кристалізацію продукту. Одержану тверду речовину сушили під вакуумом протягом 16-18 годин при 50°C. Сухий продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Стадія №161-163

ДАФ, сульфамід, 4-піколін та вибраний розчинник (в кількостях, як в Таблиці 7 та 8) переносили до 250мл круглодонної колби. Колбу занурювали в нагріту масляну баню та суміш перемішували при вибраній підтриманій температурі протягом вибраного часу реакції (див. Таблицю 8). Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та двічі екстрагували 1М NaOH (75мл порціями). Водні екстракти нейтралізували 6М HCl та потім утримували при кімнатній температурі протягом ночі, щоб дати продукту кристалізуватися. Одержану кристалічну тверду речовину відфільтровували та сушили протягом 16-18 годин у вакуум-сушильній шафі при 50°C. Потім продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Примітка: Хоча очікували одержати продукт в серії №162, продукт не кристалізувався та, таким чином, не був проаналізований; продукт серії №163 був у вигляді клейкої твердої речовини.

Серії №167-172:

Вибраний розчинник у вибраній кількості (див. Таблицю 7) переносили до 125мл пробірки разом з піридином (в кількостях, як в Таблиці 7) та одержаний розчин нагрівали до вибраної температури. Потім додавали попередньо зважену суміш ДАФ та сульфаміду (в кількостях, як в Таблиці 8) разом з трансфертними промиваннями розчинника (приблизно 2мл). Реакційну суміш перемішували при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблицю 8), після сплину зазначеного часу верхній шар досліджували (деякі суміші утворювали невеликий, темний другий шар) та аналізували за допомогою ВЕРХ.

Серія №173

ДАФ, сульфамід, піридин та змішані ксилоли (в кількостях, як перераховано в Таблицях 7 та 8) поміщали в 1000мл круглодонну колбу в попередньо нагрітій (140°C) масляній бані. Реакційну суміш перемішували при вибраній температурі реакції протягом 90 хвилин. Колбу видаляли з масляної бані та залишкове тепловиділення використовували для відгонки приблизно 22г рідини з реакційної суміші. Реакційну суміш екстрагували трьома порціями (90мл, 30мл та 10мл) 0,35М NaOH. 1н HCl (50мл) додавали до водних екстрактів, що призводило до утворення масла. Суміш перемішували до перетворення масла в кристали, які можна відфільтрувати. Кристали збирали фільтруванням, промивали водою та сушили у вакуум-сушильній шафі протягом 16 годин при 50°C. Потім продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Серії №174-180:

ДАФ, сульфамід, піридин та вибраний розчинник (в кількостях, як перераховано в Таблицях 7 та 8) переносили до 500мл круглодонної колби. Реакційну суміш потім перемішували та нагрівали в масляній ванні до цільової температури. Реакційну суміш витримували при приблизно цільовій температурі (перераховано в Таблиці 8) протягом вибраного часу (див. Таблицю 8), видаляли з гарячого масла та охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші потім додавали воду (100мл) та/або інші розчинники (MeOH, 0,5М NaOH або реакційний розчинник), за необхідності, щоб досягти гетерогенної суміші, яка складається з двох прозорих рідких шарів. Потім виконували ГХ аналіз обох шарів.

Серія №181-183

ДАФ, сульфамід, 4-трет-бутилпіридин та вибраний розчинник (в кількостях, як перераховано в Таблицях 7 та 8) переносили до 500мл круглодонної колби. Реакційну суміш поміщали в масляну баню та перемішували, поки нагрівали при вибраній температурі реакції протягом вибраного часу (див. Таблицю 8). Реакційній суміші потім дозволяли охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш потім екстрагували відповідними розчинниками, одержуючи два прозорих рідких шари (Для серії 181 екстрагуючими розчинниками були вода (125мл) та змішані ксилоли (25мл); для серії 182 екстрагуючими розчинниками були вода (150мл) та метанол (25мл); для серії 183 екстрагуючими

розчинниками були 0,3М NaOH (100мл)). Виконували ГХ аналіз рідких зразків з обох шарів.

#### Серія №184

ДАФ, сульфамід, диметилбутиламін та 1,2,3,4-тетрагідронафталін (в кількостях, як перераховано в Таблицях 7 та 8) переносили до 250мл круглодонної колби. Колбу поміщали в нагріту масляну баню (136°C) та суміш перемішували, поки нагрівали при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблицю 8). Реакційну суміш охолоджували до приблизно кімнатної температури, та потім двічі екстрагували 1М NaOH (75мл порціями). Водні екстракти нейтралізували, використовуючи 6М HCl та перемішували протягом 2 годин, щоб дозволити кристалізацію. Кристали збирали фільтруванням та потім сушили протягом приблизно 17 годин 45 хвилин у вакуум-сушильній шафі при 52°C. Потім продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

#### Серії №185-187

ДАФ, сульфамід, ізохінолін та вибраний розчинник (в кількостях, як перераховано в Таблицях 7 та 8) поміщали в 250мл круглодонну колбу. Реакційну суміш потім поміщали в масляну баню та перемішували, поки нагрівали при вибраній температурі реакції протягом вибраного часу (див. Таблицю 8). Реакційну суміш охолоджували до приблизно кімнатної температури та потім двічі екстрагували 1М NaOH (75мл порціями). Водні екстракти нейтралізували 6М HCl та дозволяли знаходитися при кімнатній температурі протягом декількох днів, щоб полегшити кристалізацію. Кристали збирали фільтруванням та потім сушили протягом 16-18 годин у вакуум-сушильній шафі при 50°C. Сухий продукт аналізували за допомогою ВЕРХ.

Примітка: В усіх експериментальних серіях одержували продукт топірамат, крім випадків зазначених тут. Спостерігали утворення емульсії під час екстракції в експериментальній серії №187, та хоча очікували продукт топірамат, проте продукт не був виділений. Передбачали, що продукт, виділений в експериментальних серіях №187, 191, 194 та 197, буде топіраматом, але це не аналізували.

В таблицях 7 та 8 нижче перераховані умови серій для експериментальних методик, які описані вище. Крім того, як зазначено вище, в усіх експериментальних серіях одержували продукт топірамат.

Серія №	Основа	Основа (г)		Серія №	ДАФ(г)	Сульфамід (г)	Час (хв.)	Цільова Темп, (°C)
157	імідазол	1,01	п	157	0,76	0,84	30	115
158	4-(диметиламіно)-піридин	1,77	п	158	0,74	0,84	30	115
159	4-(диметиламіно)-піридин	42,08	с	159	30,21	22,21	30	130
160	4-піколін	1,38	п	160	0,76	0,84	30	115
161	4-піколін	42,48	с	161	30,07	22,34	62	140
162	4-піколін	42,92	т	162	30,01	22,18	62	150
163	4-піколін	43,03	д	163	30,02	22,34	67	140
164	2,6-літидин	1,55	п	164	0,75	0,84	30	115
165	піридин	1,15	п	165	0,76	0,84	30	115
166	піридин	14,7	п	166	0,74	0,84	30	115
167	піридин	1,17	п	167	0,73	0,83	31	115
				168	0,75	0,85	30	115
				169	0,75	0,84	30	115
				170	0,76	0,85	30	115
				171	0,77	0,85	30	115
				172	0,76	0,83	30	115
				173	15,02	19,46	90	130
				174	15,02	11,08	60	130
				175	15,05	11,07	60	130
				176	15,01	11,08	60	130
				177	15,04	11,08	60	130
				178	15,02	11,08	60	130
				179	15,03	11,07	60	130
				180	10,03	7,38	60	140
				181	15,03	11,08	60	130
				182	7,49	5,53	60	130

168	піридин	1,14	толуол
169	піридин	1,15	4-метил-2-пе
170	піридин	1,15	бензонітрил
171	піридин	1,15	п-ксилол
172	піридин	1,17	диметил-фор
173	піридин	17,29	змішані ксил
174	піридин	18,23	мезитилен
175	піридин	18,22	о-ксилол
176	піридин	18,22	тетраметиле
177	піридин	18,22	біфеніл
178	піридин	18,20	тетрагідро-на
179	піридин	18,23	дифеніловий
180	піридин	12,17	3:1 дифеніло
181	4-трет-бутилпіридин	31,17	змішані ксил
182	4-трет-бутилпіридин	-	4-трет-бутил
183	4-трет-бутилпіридин	20,78	мезитилен
184	диметилбутиламін	59,95	тетрагідро-на
185	ізохінолін	58,11	ізохінолін
186	ізохінолін	20,05	о-ксилол
187	ізохінолін	59,65	дифеніловий
188	трибутиламін	85,49	о-ксилол
189	диметил-бензиламін	62,33	о-ксилол
190	диметилдодецил-амін	98,42	о-ксилол
191	гексадециламін	83,62	о-ксилол
192	диметилтетрадецил-амін	111,22	о-ксилол
193	диметилгексадецил-амін	124,30	о-ксилол
194	диметилоктадецил-амін	137,13	о-ксилол
195	морфолін	30,30	о-ксилол
196	піролідін	25,74	о-ксилол
197	сечовина	20,29	о-ксилол
198	не має	-	о-ксилол

Таблиця 8

183	10	7,38	60	150
184	29,99	22,34	60	110
185	30,09	22,24	62	140
186	10,04	7,38	60	140
187	30,08	22,45	57	130
188	30,05	22,31	30	130
189	30,03	22,22	30	140
190	30,17	22,26	30	130
191	30,09	22,04	30	130
192	30,1	22,21	30	130
193	30,11	22,28	30	130
194	30,18	22,33	30	130
195	30,06	22,26	30	130
196	30,01	22,26	30	130
197	30,13	22,32	30	130
198	30,02	22,16	30	130

#### Приклад А5

Топірамат одержували відповідно до способу за даним винаходом. Нижче наведені експериментальні методики для експериментів. В таблицях 9 та 10 далі детально перераховані експериментальні умови.

#### Експеримент 2:

ДАФ, сульфамід, піридин та о-ксилол в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали до температури рубашки приблизно 155°C та підтримували при цій температурі протягом 30 хвилин. Реактор охолоджували до 60°C та починали перегонку під вакуумом, дистиляцію продовжували, поки рідина не переставала відганятися. Додавали 1М NaOH, щоб розділити реакційну суміш на шари. Нижній водний шар відбирали та переносили до ділильної лійки. Додавали 1М NaOH, щоб далі розділити шари. Знову, більш низький, водний шар відбирали та поміщали в чистий реактор. Додавали 6М HCl, щоб нейтралізувати розчин до pH7. Продукт, який кристалізувався, відфільтровували та потім сушили, одержуючи топірамат.

#### Експерименти 3-8, 19-21:

ДАФ, сульфамід, піридин та о-ксилол в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали та утримували при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблицю 10), потім швидко охолоджували до 65°C. Реактор охолоджували, створювали вакуум, що призводило до відгонки деякої кількості органічних рідин. Температуру протягом відгонки підтримували між 55°C та 75°C. Після відгонки додавали деяку кількість (від 0 до 200мл) NaOH (з концентрацією від 1М до 3,5М), щоб розділити реакційну суміш на дві роздільні фази, верхню органічну та нижню водну. Нижній водний шар відбирали та поміщали в чистий реактор. Додавали кислоту (6М HCl), щоб нейтралізувати реакційну суміш до pH7. Продукт, який кристалізувався при нейтралізації, відфільтровували та потім сушили, одержуючи топірамат.

#### Експеримент 9:

ДАФ, сульфамід, піридин та о-ксилол в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали

до вибраної температури. Реактор утримувався при максимальній температурі протягом вибраного періоду часу (див. Таблиці 9 та 10) та потім швидко охолоджували до 65°C. Реактор охолоджували, створювали вакуум, що призводило до відгонки деякої кількості органічних рідин. Температуру протягом відгонки підтримували між 55°C та 75°C. Після відгонки додавали 3,5М NaOH, щоб розділити реакційну суміш на дві роздільні фази, верхню органічну та нижню водну. Нижній водний шар відбирали та поміщали в чистий реактор. До реактору потім додавали піридин (40мл). Додавали кислоту (6М HCl), щоб нейтралізувати реакційну суміш до приблизно pH7. Продукт, який кристалізувався при нейтралізації, потім відфільтровували та сушили, одержуючи топірамат.

#### Експерименти 10, 15-17:

ДАФ, сульфамід, піридин та о-ксилол в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали до вибраної температури. Реактор утримувався при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблиці 9 та 10) та потім швидко охолоджували до 65°C. Реактор охолоджували, додавали 3,5М NaOH, щоб розділити реакційну суміш на дві роздільні фази, верхню органічну та нижню водну. Нижній водний шар відбирали та поміщали в чистий реактор. Створювали вакуум та нагрівали, щоб відігнати водну рідину. Додавали кислоту (6М HCl), щоб нейтралізувати реакційну суміш до приблизно pH7. Якщо продукт не кристалізувався після нейтралізації, додавали додаткову воду: в експерименті №15 додавали 350мл води; в експерименті №16 додавали 390мл води; в експерименті №17 додавали 120мл води. Коли продукт кристалізувався, його відфільтровували та сушили, одержуючи топірамат.

#### Експеримент 11:

ДАФ, сульфамід, піридин та о-ксилол в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали до вибраної температури, утримували при цій температурі протягом вибраного часу (див. Таблиці 9 та 10) та потім швидко охолоджували до 65°C. Реактор охолоджували, додавали 3,5М NaOH, щоб розділити реакційну суміш на дві роздільні фази, верхню органічну та нижню водну. Нижній водний шар відбирали та поміщали в чистий реактор. Створювали вакуум та нагрівали, що призводило до відгонки частини водної рідини. Реактор нагрівали до 60°C та додавали кислоту (6М HCl), щоб нейтралізувати реакційну суміш до pH7. Реактор охолоджували до 15°C та потім додавали воду до утворення кристалів. Продукт, який кристалізувався, потім відфільтровували та сушили, одержуючи топірамат.

#### Експерименти 12-14:

ДАФ та сульфамід в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали до вибраної температури. Реактор утримувався при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблиці 9 та 10) та потім швидко охолоджували до кімнатної температури. Реактор охолоджували,

додавали 3,5М NaOH, щоб розділити реакційну суміш на дві роздільні фази, верхню органічну та нижню водну. Нижній водний шар відбирали та поміщали в чистий реактор. Додавали кислоту (6М HCl), щоб нейтралізувати реакційну суміш до приблизно pH7. Продукт, який кристалізувався при нейтралізації, потім відфільтровували та сушили, одержуючи топірамат.

#### Експеримент 18:

ДАФ, сульфамід, піридин та о-ксилол в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузжали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали до вибраної температури. Реактор утримували при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблиці 9 та 10) та потім швидко охолоджували до 65°C. Реактор охолоджували, додавали 3,5М NaOH, щоб розділити реакційну суміш на дві роздільні фази, верхню органічну та нижню водну. Нижній водний шар відбирали та поміщали в чистий реактор. Створювали вакуум та нагрівали, щоб відігнати приблизно половину водної рідини. Водний розчин, що залишився, відбирали та переміщали в мензурку. Додавали 6М HCl (60мл), щоб очистити реактор. Реакційну суміш та додаткову 6М HCl дозували в реактор, щоб підтримувати приблизно pH7. Додавали воду, щоб викликати кристалізацію. Продукт, який кристалізувався, потім відфільтровували та сушили, одержуючи топірамат.

#### Експеримент 19:

ДАФ, сульфамід та піридин в кількостях, як перераховано в Таблиці 9 нижче, загрузжали в 1-літровий реактор. Реактор нагрівали до вибраної температури. Реактор утримували при вибраній температурі протягом вибраного часу (див. Таблиці 9 та 10) та потім швидко охолоджували. Реактор охолоджували до 22°C, додавали 3,5М NaOH, щоб розділити реакційну суміш на дві роздільні фази. Три п'ятих водного шару відбирали та поміщали в чистий реактор. Потім додавали кислоту (6М HCl), щоб нейтралізувати реакційну суміш до приблизно pH7. До реакційної суміші додавали 100мл води. Продукт, який кристалізувався, потім відфільтровували та сушили, одержуючи топірамат.

Таблиця 9

Серія №	ДАФ (г) (ммоль)	Сульфа-мід (г) (ммоль)	Піридин (г) (ммоль)	О-кси-лол (мл)	Темп, рубаш-ки, (°C)
2	29,97	22,26	36,50	40,0	155
	115,17	231,63	461,44		
3	100,01	73,86	121,40	134,0	145
	384,31	768,57	1534,77		
4	99,98	73,85	121,78	134,0	145
	384,20	768,47	1539,57		
5	100,04	78,21	121,82	133,0	145
	384,43	813,84	1540,08		
6	99,98	73,80	121,49	132,5	145
	384,20	767,95	1535,90		
7	99,99	73,93	121,66	134,0	145
	384,24	769,30	1538,05		
8	99,94	72,52	121,43	132,0	145
	384,04	754,63	1535,15		

9	100,01	73,50	12,11	134,0	145
	384,31	764,83	153,10		
10	100,01	73,86	121,84	132,0	145
	384,31	768,57	1540,33		
11	100,07	73,89	121,23	132,0	145
	384,54	768,89	1532,62		
12	100,01	73,87	0,00	0,0	145
	384,31	768,68	0,00		
13	100,02	73,72	0,00	0,0	145
	384,35	767,12	0,00		
14	100,10	73,74	0,00	0,0	145
	384,66	767,33	0,00		
15	99,97	73,79	121,81	133,0	145
	384,16	767,85	1539,95		
16	100,12	73,94	121,49	134,0	145
	384,74	769,41	1535,90		
17	99,99	73,60	121,49	н/з	н/з
	384,24	765,87	1535,90		
18	99,99	73,88	122,00	135,0	145
	384,24	768,78	1542,35		
19	100,04	73,45	121,74	0,0	145
	384,43	764,31	1539,06		
20	100,00	73,87	121,43	134,0	н/з
	384,28	768,68	1535,15		
21	99,95	73,45	121,12	132,0	145
	384,08	764,31	1531,23		

Таблиця 10

Серія №	Rxn Час (хв.)	Rxn Темп. (°C)
2	30	130-134
3	30	130-135
4	45	130-136
5	45	130-134
6	43	130-134
7	45	130-134
8	45	130-135
9	48	130-133
10	45	130-134
11	57	130-134
12	60	130-142
13	45	130-143
14	44	130-142
15	45	130-133
16	45	130-134
17	45	130-н/з
18	45	130-134
19	45	130-133
20	н/г	130 н/з
21	45	130 н/з

н/з вказує, що не було записано повний діапазон температур або часу реакції.

#### Приклад А6

Діацетон фруктозу (ДАФ) (780кг; 780кг, Загрузка 1 та 2), піридин (950,6кг; 950,0кг) та ксилоли (1950л; 1950л) змішували в резервуарі та розчин переносили в реактор з сульфамідом (575кг; 575кг). Суміш нагрівали до 128-133°C за допомогою поступового нагрівання. Більш конкретно, суміш нагрівали з 30 до 65°C протягом 80 хвилин, потім з 65 до 95°C протягом 60 хвилин,

з наступним нагріванням з 95 до 113°C протягом 60 хвилин та зі 113 до 125°C протягом 85 хвилин. Температуру рубашки реактора поступово підвищували на 5°C, щоб нагріти загрузку до 128-133°C протягом 30 хвилин та потім утримували при температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджували зі швидкістю 30°C за годину до 40°C. До суміші потім додавали очищену воду (1243л; 1240л). Суміш охолоджували до 20°C перед тим як додавали 50% розчин NaOH (436кг; 437кг). Органічні та водні шари (шари продукту) відокремлювали та водний шар відфільтровували і переміщали в інший реактор. Органічний шар відкидали. Очищену воду (1400л; 1400л) додавали до водної суміші та залишкові органічні речовини (піридин та ксилол) і воду відганяли під вакуумом. Дистиляцію зупиняли після відгонки відомого об'єму (784л; 784л). Додавали льодяну оцтову кислоту (214,5кг; 224,4кг), щоб нейтралізувати розчин до pH7. В суміш вносили затравку кристалів топірамату (1,0кг; 1,0кг) та охолоджували до 0-5°C, щоб кристалізувався неочищений топірамат. Неочищений вологий топірамат (730кг; 803,8кг) центрифугували та збирали.

Тоді як вищенаведений опис викладає принципи даного винаходу, з прикладами, наведеними з метою ілюстрації, слід розуміти, що застосування винаходу включає всі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації, які входять в межі наступної формули винаходу, та їх еквіваленти.«.