



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82214

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/35

A61K 31/70

C07H 9/00

C07H 11/00

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

(54) СОЛІ ПРОТИСУДОМНИХ ПОХІДНИХ

1

2

(21) a200507241

(22) 30.12.2003

(24) 25.03.2008

(86) PCT/US03/41732, 30.12.2003

(31) 10/336,435

(32) 03.01.2003

(33) US

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) АБДЕЛЬ-МАГІД АХМЕД, МАР'ЯНОФФ СІНТІЯ

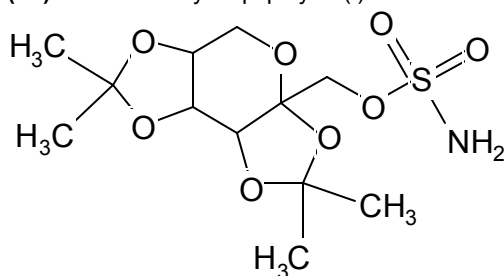
(73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ, ІНК.

(56) WO 03/006467 A 23.01.2003

WO 03/070738 A 28.08.2003

WO 00/50020 A 31.08.2000

(57) 1. Сіль сполуки формули (I)



де зазначена сіль сполуки формули (I) утворена при сульфаматній групі.

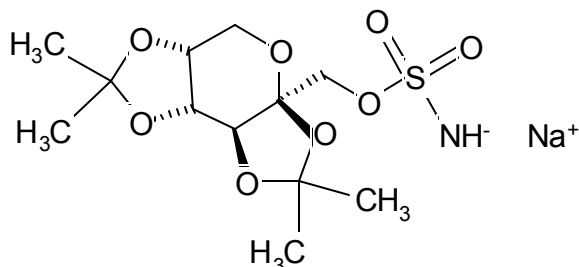
2. Сіль, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що в ній сполука формули (I) являє собою топірамат.

3. Сіль, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що в ній катіон лужного металу або магнію заміщує один атом водню зазначеного сульфамату.

4. Сіль, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що в ній катіон холіну заміщує один атом водню зазначеного сульфамату.

5. Сіль, згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що сіль сполуки формули (I) являє собою натрієву сіль топірамату.

6. Сіль, згідно з п. 5, яка відрізняється тим, що має формулу (II)



(II).

7. Сіль, згідно з п. 6, яка відрізняється тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:

Кут (2θ)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтен
4.500	19.6206	100
9.020	9.7961	70
11.390	7.7625	1.2
12.065	7.3297	22.4
12.690	6.9701	8.5
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	18.6
16.120	5.4939	46.2
16.900	5.2421	0.9
17.510	5.0608	16.8
18.040	4.9133	56.3
18.420	4.8128	2.9
19.065	4.6514	32.4
20.050	4.4250	8.7
20.745	4.2783	15.4
21.160	4.1953	2.7
21.710	4.0903	16.6
22.515	3.9458	17.5
23.600	3.7668	3.7
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
24.985	3.5611	1.7
25.665	3.4682	5.0
26.420	3.3708	7.8
27.315	3.2624	36.8

27.765	3.2105	18.25.665	3.4682	35.7
28.260	3.1554	11.27.305	3.2635	11.4
29.735	3.0021	12.30.060	3.1774	7.4
30.065	2.9699	3.28.860	3.0911	8.6
30.870	2.8943	12.29.555	3.0200	7.3
31.355	2.8506	2.40.495	2.9290	12.2
31.800	2.8117	7.31.740	2.8169	15.0
32.805	2.7279	8.32.450	2.7569	7.4
33.035	2.7094	7.02.980	2.7138	10.1
33.640	2.6620	4.83.980	2.6362	8.8
34.805	2.5755	18.10.980		

8. Сіль, згідно з п. 6, яка **відрізняється** тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:

10. Сіль, згідно з п. 6, яка **відрізняється** тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:

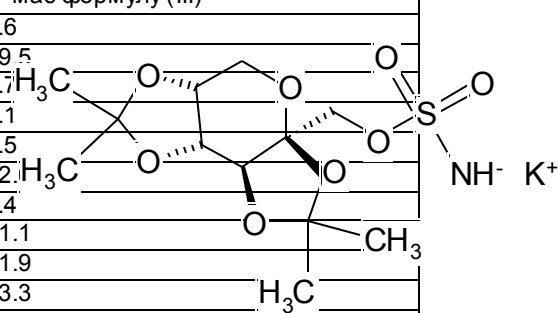
Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.500	19.6206	10.0545	7.6587	89.5
12.065	7.3297	22.42.375	7.1468	42.6
13.530	6.5392	42.83.625	6.4938	11.1
13.655	6.4796	42.85.255	5.8034	71.9
14.975	5.9113	12.67.605	5.0337	53.3
17.510	5.0608	10.97.990	4.9268	13.3
18.040	4.9133	56.88.460	4.8024	15.6
19.065	4.6514	32.49.040	4.6574	14.3
20.745	4.2783	13.19.840	4.4714	100.0
21.710	4.0903	16.21.115	4.2042	11.4
22.515	3.9458	17.21.240	4.1797	29.5
23.925	3.7164	11.22.325	3.9790	19.2
24.445	3.6385	32.22.835	3.8913	12.2
27.315	3.2624	36.25.040	3.5534	15.8
27.765	3.2105	18.25.665	3.4682	17.4
28.260	3.1554	11.27.305	3.2635	35.7
29.735	3.0021	12.30.060	3.1774	11.4
30.870	2.8943	12.29.555	3.0200	7.4
34.805	2.5755	18.10.980	2.7138	10.1

9. Сіль, згідно з п. 6, яка **відрізняється** тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:

11. Сіль, згідно з п. 1, яка **відрізняється** тим, що сіль сполуки формули (I) являє собою калієву сіль топірамау.

Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.450	19.8409	7.6		
5.080	17.3817	89.5		
8.025	11.0084	3.7		
8.805	10.0348	4.1		
9.980	8.8559	2.5		
11.545	7.6587	42.1		
11.980	7.3815	7.4		
12.375	7.1468	11.1		
13.625	6.4938	71.9		
15.255	5.8034	53.3		
17.605	5.0337	13.3		
17.990	4.9268	15.6		
18.460	4.8024	14.3		
19.040	4.6574	100.0		
19.840	4.4714	11.4		
21.115	4.2042	29.5		
21.240	4.1797	19.2		
22.325	3.9790	12.2		
22.835	3.8913	15.8		
23.890	3.7217	9.9		
25.040	3.5534	17.4		

12. Сіль, згідно з п. 11, яка **відрізняється** тим, що має формулу (II)



13. Сіль, згідно з п. 12, яка **відрізняється** тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:

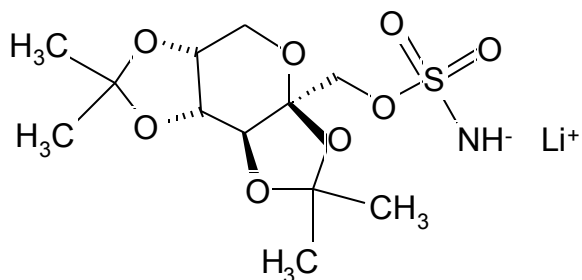
Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.450	19.8409	7.6		
5.080	17.3817	89.5		
8.025	11.0084	3.7		
8.805	10.0348	4.1		
9.980	8.8559	2.5		
11.545	7.6587	42.1		
11.980	7.3815	7.4		
12.375	7.1468	11.1		
13.625	6.4938	71.9		
15.255	5.8034	53.3		
17.605	5.0337	13.3		
17.990	4.9268	15.6		
18.460	4.8024	14.3		
19.040	4.6574	100.0		
19.840	4.4714	11.4		
21.115	4.2042	29.5		
21.240	4.1797	19.2		
22.325	3.9790	12.2		
22.835	3.8913	15.8		
23.890	3.7217	9.9		
25.040	3.5534	17.4		

11.695	7.5608	4.14.940	17.8739	8.1
12.270	7.2077	4.65.785	15.2649	10.2
12.730	6.9483	2.26.275	14.0739	11.9
13.115	6.7452	2.77.020	12.5819	18.9
13.560	6.5248	12.74.835	11.2749	4.4
14.120	6.2673	1.19.430	9.3711	16.4
14.930	5.9290	3.19.915	8.9138	5.1
15.245	5.8072	2.71.1345	7.7932	23.5
15.835	5.5921	2.212.205	7.2460	6.7
16.135	5.4888	1.512.715	6.9565	18.1
17.225	5.1439	3.913.475	6.5658	24.4
17.645	5.0224	7.213.805	6.4095	21.8
17.915	4.9473	1.17.14.090	6.2805	15.5
18.420	4.8128	2.814.875	5.9508	17.9
18.660	4.7514	3.915.220	5.8167	12.4
19.060	4.6526	2.015.505	5.7104	18.5
19.355	4.5823	4.515.770	5.6150	23.8
19.960	4.4448	9.516.495	5.3698	22.2
20.890	4.2490	5.016.920	5.2359	15.6
21.510	4.1279	3.107.355	5.1056	29.9
21.995	4.0379	4.017.920	4.9459	22.9
23.475	3.7866	1.518.495	4.7934	19.3
25.210	3.5298	3.519.150	4.6309	18.7
25.755	3.4563	5.019.795	4.4815	34.9
26.525	3.3577	6.520.200	4.3925	50.1
27.265	3.2682	2.320.780	4.2712	19.3
27.975	3.1869	5.221.485	4.1326	13.2
28.605	3.1181	4.221.975	4.0416	9.9
29.535	3.0220	3.922.320	3.9799	19.1
30.105	2.9661	1.822.705	3.9132	18.7
30.290	2.9484	14.23.455	3.7898	11.1
30.760	2.9044	4.724.040	3.6989	22.0
31.265	2.8586	3.424.720	3.5986	12.5
31.710	2.8195	4.425.070	3.5492	13.7
32.630	2.7421	2.025.555	3.4829	16.2
32.895	2.7206	2.925.995	3.4249	18.9
33.810	2.6490	4.326.570	3.3521	10.8
34.165	2.6223	7.227.240	3.2712	21.1
14. Сіль, згідно з п. 12, яка відрізняється тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:		27.865	3.1992	19.1
		28.330	3.1477	14.7
		28.860	3.0911	12.0
Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	29.285	3.0472	14.7
		30.880	2.8934	15.1
4.975	17.7483	1.091.965	2.7976	14.4
5.830	15.1472	4.532.955	2.7158	9.6
9.940	8.8914	1.734.235	2.6171	9.6
13.560	6.5248	12.74.835	15. Сіль, згідно з п. 12, яка відрізняється тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:	
14.930	5.9290	3.19.915		
15.245	5.8072	2.71.1345		
17.915	4.9473	1.17.14.090	Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем
20.890	4.2490	5.016.920		Відносна інтенсивність (%)
23.475	3.7866	1.518.495	19.9304	100.0
25.210	3.5298	3.519.150	15.2649	10.2
30.105	2.9661	1.822.705	14.0739	11.9
30.290	2.9484	14.23.455	12.5819	18.9
15. Сіль, згідно з п. 12, яка відрізняється тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:		9.430	9.3711	16.4
		11.345	7.7932	23.5
		12.715	6.9565	18.1
Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	13.475	6.5658	24.4
		13.805	6.4095	21.8
4.430	19.9304	14.090	6.2805	15.5

Кут (2θ)	Постійна Ангстрем	дифф.решітки d, Å	Хімічна формула, (%)
14.875	5.9508	12.4	
15.220	5.8167	18.5	
15.505	5.7104	23.8	
15.770	5.6150	22.2	
16.495	5.3698	15.6	
16.920	5.2359	19.3	
17.355	5.1056	50.1	
17.920	4.9459	19.3	
18.495	4.7934	13.2	
19.150	4.6309	9.9	
19.795	4.4815	18.9	
20.200	4.3925	21.1	
20.780	4.2712	19.1	
21.485	4.1326	14.7	
21.975	4.0416	12.0	
22.320	3.9799	23.4	
22.705	3.9132	18.1	
23.455	3.7898	15.1	
24.040	3.6989	13.7	
24.720	3.5986	13.7	
25.070	3.5492	18.9	
25.555	3.4829	21.1	
25.995	3.4249	19.1	
26.570	3.3521	14.7	
27.240	3.2712	12.0	
27.865	3.1992	23.4	
28.330	3.1477	18.1	
28.860	3.0911	15.1	
29.285	3.0472	13.7	
30.880	2.8934	13.7	
31.965	2.7976	18.9	
32.955	2.7158	21.1	
34.235	2.6171	19.1	

17. Сіль, згідно з п. 1, яка **відрізняється** тим, що сіль сполуки формули (I) являє собою літєву сіль топірамату.

18. Сіль, згідно з п. 17, яка **відрізняється** тим, що має формулу (IV)



(IV).

19. Сіль, згідно з п. 1, яка **відрізняється** тим, що сіль сполуки формули (I) являє собою магнієву сіль топірамату.

20. Сіль, згідно з п. 19, яка **відрізняється** тим, що має формулу (V)

Кут (2θ)	Постійна Ангстрем	дифф.решітки d, Å	Відносна інтенс.
3.033	29.1304		1.41
3.495	25.2817		0.87
4.600	19.2102		0.83
5.120	17.2604		2.36
6.518	13.5604		0.46
9.260	9.5511		2.02
10.241	8.6376		91.44
13.079	6.7694		5.45
14.019	6.3175		2.29
15.372	5.7643		18.62
16.098	5.058		5.18
17.061	5.1973		4.38
17.360	5.1084		5.79
18.540	4.7859		7.05
20.531	4.3260		100.00
22.904	3.8829		3.19
24.733	3.5997		1.67
25.723	3.4634		6.70
26.318	3.3864		2.02
27.919	3.1957		0.99
28.959	3.0833		1.07
31.054	2.8800		2.44
32.412	2.7623		0.95

24. Сіль, згідно з п. 22, яка **відрізняється** тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:

Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	32. Спосіб одержання літєвої солі сполуки формули (I), що включає реакцію сполуки формули (I)
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
15.372	5.7643	18.18
16.098	5.058	5.18
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.01
20.531	4.3260	100.00
25.723	3.4634	6.70

25. Сіль, згідно з п. 22, яка **відрізняється** тим, що може бути цілком охарактеризована за наступною рентгенівською дифрактограмою:

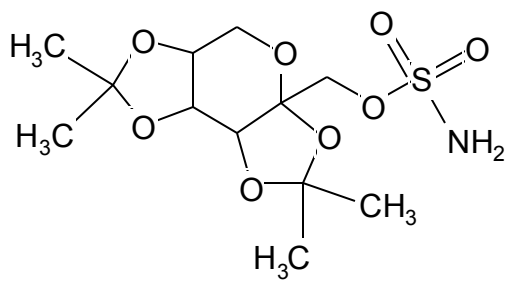
Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	33. Спосіб одержання літєвої солі сполуки формули (I), що включає реакцію сполуки формули (I)
10.241	8.6376	91.44
15.372	5.7643	18.18
20.531	4.3260	100.00

26. Фармацевтична композиція, що містить сіль згідно з п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

27. Фармацевтична композиція, що створена шляхом комбінування солі згідно з п. 1 та фармацевтично прийнятного носія.

28. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає комбінування солі згідно з п. 1 та фармацевтично прийнятного носія.

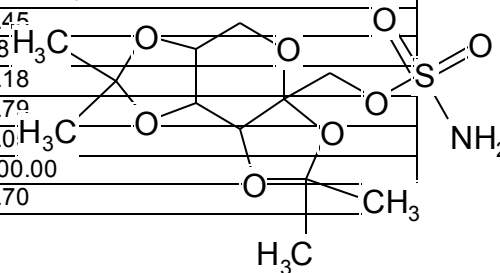
29. Спосіб одержання солі лужного металу сполуки формули (I), що включає реакцію сполуки формули (I)



з гібридом лужного металу за безводних умов; з гідроксидом лужного металу; з нижчим алкоксидом лужного металу або з амідом лужного металу за безводних умов, в органічному розчиннику, та осадження даного продукту.

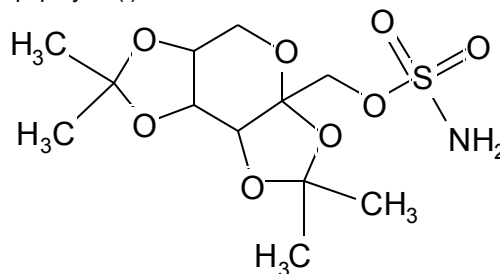
30. Спосіб, згідно з п. 29, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначений гібрид лужного металу являє собою гібрид натрію, зазначений гідроксид лужного металу являє собою гідроксид натрію, зазначений нижчий алкоксид лужного металу являє собою нижчий алкоксид натрію або зазначений амід лужного металу являє собою амід натрію.

31. Спосіб, згідно з п. 29, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначений гібрид лужного металу являє собою гібрид калію, зазначений гідроксид лужного металу являє собою гідроксид калію, зазначений нижчий алкоксид лужного металу являє собою нижчий алкоксид калію або зазначений амід лужного металу являє собою амід калію.



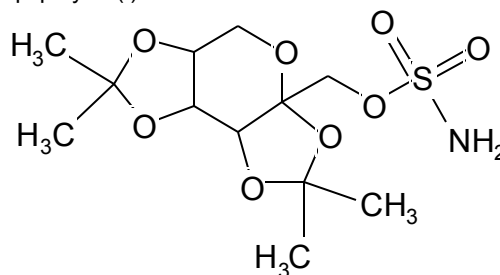
з гібридом літію за безводних умов; з гідроксидом літію; з нижчим алкоксидом літію, алкіллітієм за безводних умов або з амідом літію за безводних умов, в органічному розчиннику, та осадження даного продукту.

33. Спосіб одержання магнезії солі сполуки формули (I), що включає реакцію сполуки формули (I)



з нижчим алкоксидом магнезії, за безводних умов, в органічному розчиннику, та осадження даного продукту.

34. Спосіб одержання холінової солі сполуки формули (I), що включає реакцію сполуки формули (I)



з холін гідроксидом, в органічному розчиннику, та осадження даного продукту.

35. Спосіб, згідно з п. 29, який **відрізняється** тим, що в ньому сполукою формули (I) є топірамат.

36. Спосіб, згідно з п. 30, який **відрізняється** тим, що в ньому сполукою формули (I) є топірамат.

37. Спосіб, згідно з п. 31, який **відрізняється** тим, що в ньому сполукою формули (I) є топірамат.

38. Спосіб, згідно з п. 32, який **відрізняється** тим, що в ньому сполукою формули (I) є топірамат.

39. Спосіб, згідно з п. 33, який **відрізняється** тим, що в ньому сполукою формули (I) є топірамат.

40. Спосіб, згідно з п. 34, який **відрізняється** тим, що в ньому сполукою формули (I) є топірамат.

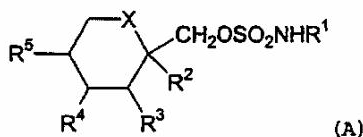
Дана заявка є заявою у часткове продовження основної заявки США за серійним номером 10/188924 від 03 липня 2002р., котра оголошує пріоритет попередньої заявки США за серійним номером 60/303962 від 09 липня 2001р., на яку у даному тексті робиться посилання.

Даний винахід стосується нових фармацевтично прийнятних солей протисудомних похідних, способів їх одержання та фармацевтичних композицій, що містять зазначені солі.

У патенті США за номером 4513006, на який у даному тексті робиться посилання, розкрито новий клас протиепілептичних сполук. Одна із цих сполук, сульфамі 2,3,4,5-біс-О-(1-метилетиліден)- β -D-фруктопіранози, відома як топірамат, як було показано у клінічних дослідженнях епілепсії у людей, є ефективною як допоміжна терапія або мототерапія при лікуванні простих епілептичних нападів та нападів епілептичного автоматизму, і вторинних генералізованих епілептичних нападів [E. Faught, B.J. Wilder, R.E. Karim, et al., *Epilepsia*, 36 (S4) 33, (1995); S.K. Sachdeo, R.C. Sachdeo, R.A. Reife, P. Lim and G. Pledger, *Epilepsia*, 36 (S4) 33, (1995)]. У патентах США за номерами 4513006, 5242942 та 5384327, на які у даному тексті робиться посилання, розкрито способи одержання цих нових протиепілептичних сполук.

Топірамат у теперішній час продається для лікування простих епілептичних нападів і а нападів епілептичного автоматизму з вторинними генералізованими епілептичними випадками або без них у Великобританії, Фінляндії, США та Швеції, і заявки на регулятивне затвердження у теперішній час розглядаються у багатьох країнах світу.

Ehrenberg et al. у патенті США за номером 5998380 розкриває фармацевтично прийнятні похідні наступної формули (A)



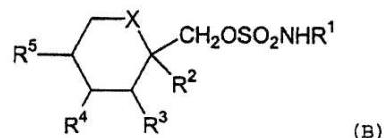
де замісники є такими, як описано у патенті США за номером 5998380. Під фармацевтично прийнятною похідною мається на думці будь-який фармацевтично прийнятний ефір або сіль такого ефіру сполук формули (A), або будь-яких інших сполук, котрі при призначенні реципієнту здатні утворити (безпосередньо або опосередковано) сполуку формули (A) або її активний (проти мігрені) метаболіт чи залишок.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (A) включають солі, що одержані із фармацевтично прийнятних неорганічних та органічних кислот і основ. Приклади придатних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, сірчану, азотну, хлорну, фумарову, малеїнову, фосфорну, гліколеву, молочну, саліцилову, бурштинову, толуол-р-сульфонову, винну, оцтову, лимонну, мурашину,

бензойну, малонову, нафталін-2-сульфонову та бензолсульфонову кислоти. Інші кислоти, такі як щавлева кислота, хоча самі по собі не є фармацевтично прийнятними, можуть бути корисними у приготуванні солей, що застосовуються як проміжні сполуки при одержанні сполук, корисних у способі даного патенту, та їх фармацевтично прийнятних кислих солей приєднання.

Солі, отримані із відповідних основ, включають солі лужних металів (наприклад, натрію), лужноземельних металів (наприклад, магнію), амонію та NR_4 (де R являє собою C_{1-4} алкіл).

McElroy, S.L. у PCT заявці WO 00/50020 розкриває фармацевтично прийнятні солі сполук наступної формули (B)



де замісники є такими, як описано у PCT заявці WO 00/50020. Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (B) включають, наприклад, солі лужних металів, таких як натрій та калій; амонійні солі, солі моноалкіламонію; солі діалкіламонію; солі триалкіламонію; солі тетраалкіламонію; та триметамінові солі. В обсяг даних сполук включені також гідрати та інші сольвати сполуки формули (B).

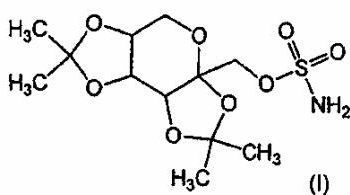
Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (B) можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (B) з відповідною основою та відновленням солі.

Dewey et al., у PCT заявці WO 00/07583 розкриває фармацевтично прийнятні солі топірамату. Як визначено у специфікації, фармацевтично прийнятні солі включають солі таких солетворних кислот та основ, котрі суттєво не підвищують токсичність даної сполуки. Деякі приклади придатних солей включають солі мінеральних кислот, таких як хлористоводнева, йодистоводнева, бромистоводнева, фосфорна, метафосфорна, азотна та сірчана кислоти, так само як і солі органічних кислот, таких як винна, оцтова, лимонна, яблучна, бензойна, гліколева, глюконова, гулонова, бурштинова, арилсульфонова, наприклад, р-толуолсульфонові кислоти, і таке подібне.

Тепер будуть описані нові сольові форми протисудомних похідних, включаючи нові сольові форми топірамату, які придатні для використання у приготуванні фармацевтичних препаратів.

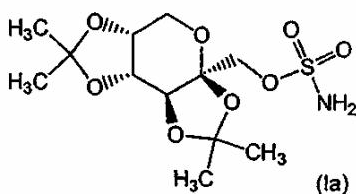
Стислий виклад винаходу

Даний винахід стосується нових сольових форм сполуки формули (I)



де зазначені солі утворені при сульфаматній групі сполуки формули (I). Краще, коли дані солі утворені шляхом заміщення принаймні одного водню на сульфаматній групі сполуки формули (I). Ще краще, коли дані солі утворені шляхом заміни одного водню на сульфаматній групі сполуки формули (I).

В одному із варіантів даний винахід спрямований на нові сольові форми топірамату. сполуки формули (Ia)



де дані солі утворені при сульфаматній групі сполуки формули (Ia).

В одному із варіантів даного винаходу солі лужних металів та магнію сполуки формули (I) утворені при сульфаматній групі сполуки формули (I). Краще, коли сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ia).

В одному із варіантів даного винаходу даною сіллю є натрієва сіль сполуки формули (I). В іншому варіанті даного винаходу даною сіллю є калієва сіль сполуки формули (I). Ще в одному варіанті даного винаходу даною сіллю є магнієва сіль сполуки формули (I).

В одному із варіантів даного винаходу даною сіллю є натрієва сіль топірамату (сполуки формули (Ia)). В іншому варіанті даного винаходу даною сіллю є калієва сіль топірамату (сполуки формули (Ia)). Ще в одному варіанті даного винаходу даною сіллю є літєва сіль топірамату (сполуки формули (Ia)). Ще в одному варіанті даного винаходу даною сіллю є магнієва сіль топірамату (сполуки формули (Ia)).

В одному із варіантів даного винаходу даною сіллю є холінова сіль сполуки формули (I). В іншому варіанті даного винаходу даною сіллю є холінова сіль топірамату (сполуки формули (Ia)).

В одному із аспектів даний винахід стосується способу одержання зазначених солей сполуки формули (I). В іншому аспекті даний винахід стосується способу одержання зазначених солей топірамату (сполуки формули (Ia)).

Ще в один аспект даного винаходу входять нові кристалічні форми натрієвих, калієвих та хол і нових солей топірамату, сполуки формули (Ia).

Ілюстрацією даного винаходу є фармацевтична композиція, що включає будь-яку із солей, описаних вище, та фармацевтично прийнятний носій.

Прикладом даного винаходу слугує фармацевтична композиція, створена шляхом комбінування будь-яких солей, що описані вище, та фармацевтично прийнятного носія.

Прикладом даного винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає комбінування будь-яких солей, що описані вище, та фармацевтично прийнятного носія.

Ще одним прикладом даного винаходу слугує використання будь-якої із описаних тут солей у виготовленні ліків для лікування епілепсії у суб'єкта, що потребує такого лікування.

Як застосовується у даному тексті, коли не зазначено інше, вираз "анти-розчинник" стосується розчинника, котрий не розчиняє специфічну речовину і додається до розчину зазначеної речовини, щоб спричинити її осадження.

Як застосовується у даному тексті, вираз "алкіль", незалежно від того, чи використовується він окремо або як частина групи замісника, включає прямі та розгалужені вуглецеві ланцюги. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, побутіл, втор-бутіл, t-бутіл, пентил і таке подібне. Коли не зазначено інше, "нижчий", при застосуванні з алкілом, відповідає складу вуглецевого ланцюга із 1-4 вуглецевих атомів.

Як застосовується у даному тексті, коли не зазначено інше, вираз "алкокси" відповідає кисневому ефірному радикалу описаних вище алкільних груп з прямими або розгалуженими ланцюгами. Наприклад, метокси, етокси, n-пропокси, втор-бутокси, t-бутокси, n-гексилокси і таке подібне. Коли не зазначено інше, "нижчий", при застосуванні з алкокси відповідає кисневому ефірному радикалу зі складом вуглецевого ланцюга із 1-4 вуглецевих атомів.

Нові кристалічні сольові форми сполуки формули (Ia) даного винаходу аналізувались за їх відповідними рентгенівськими порошковими дифрактограмами (XRD) із застосуванням рентгенівського порошкового дифрактометра типу Philips PW3710 та довго- і гострофокусного джерела випромінювання Cu K α і наступних системних параметрів:

a) Cu K α випромінювання, 1,5406 Å, 40кВ, 30мА

b) Оптика: щілина з дивергенцією 1/12°
вхідна щілина 0,2мм

c) ксеноновий газонаповнений пропорційний детектор

d) Сканування від 2 до 35° 2 θ при швидкості сканування 0,0163°2 θ /с (крок 0,020°2 θ)

e) звичайний тримач зразка типу Philips

Даний винахід спрямований на нові солі сполуки формули (I), краще, нові сольові форми сполуки (Ia); нові кристалічні форми натрієвих, калієвих та холінових солей сполуки формули (Ia); та способи одержання солей сполуки формули (I). Зокрема, нові солі сполуки формули (I) є солями лужних металів, магнію та холіну, де катіон лужного металу, катіон магнію або холіновий катіон заміщує принаймні один атом водню,

краще, один атом водню, на сульфаматній частині сполуки формули (I). Більш конкретно, даними солями є натрієві, калієві, літієві, магнієві та холінові солі сполуки формули (I), де катіон натрію, калію, літію, магнію або холіну заміщує принаймні один атом водню, краще, один атом водню, на сульфаматній частині сполуки формули (I).

У варіанті даного винаходу, якому віддається перевага, сполука формули (I) є сполукою формули (Ia).

В одному із варіантів даного винаходу спосіб одержання солей лужних металів сполуки формули (Ia) включає:

a.) реакцію сполуки формули (I) з гідридом лужного металу, гідроксидом лужного металу, нижчим алкоксидом лужного металу, амідом лужного металу, або, якщо лужним металом є літій, як альтернатива, з алкіллітієм; та

b.) осадження продукту.

Більш конкретно, сполука формули (I) піддається реакції з гідридом лужного металу, за безводних умов; або з гідроксидом лужного металу; або з нижчим алкоксидом лужного металу, краще, за безводних умов; або з амідом лужного металу, за безводних умов; в органічному розчиннику; або, коли даним лужним металом є літій, як альтернатива, з алкіллітієм, за безводних умов; і даний продукт осаджується з утворенням відповідної солі лужного металу.

В одному із варіантів даного винаходу спосіб одержання магнієвих солей сполуки формули (I) включає:

a.) реакцію сполуки формули (I) з нижчим алкоксидом магнію; за безводних умов; та

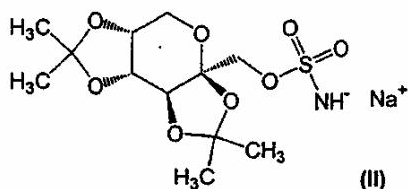
b.) осадження даного продукту.

Більш конкретно, сполуку формули (I) піддають реакції з нижчим алкоксидом магнію, за безводних умов; в органічному розчиннику; і даний продукт осаджується з утворенням відповідної магнієвої солі.

В одному із варіантів даного винаходу даною сіллю є натрієва сіль сполуки формули (I). Краще, коли дана натрієва сіль сполуки формули (I) є сіллю, де катіон натрію заміщує один із атомів водню сульфамату сполуки формули (I).

Краще, коли дана натрієва сіль сполуки формули (I) являє собою натрієву сіль топірамату, сполуки формули (Ia).

Краще, коли натрієва сіль топірамату є сполукою формули (II)



де катіон натрію заміщує один із атомів водню сульфамату сполуки формули (Ia).

Ще в одному варіанті даного винаходу спосіб одержання натрієвої солі сполуки формули (I), краще, топірамату, сполуки формули (Ia), включає

a.) реакцію сполуки формули (I) з гідридом натрію, гідроксидом натрію, нижчим алкоксидом натрію або амідом натрію; в органічному розчиннику; або, як альтернатива, коли сполука формули (I) піддається реакції з гідроксидом натрію чи нижчим алкоксидом натрію у спирті; та

b.) осадження даного продукту.

Більш конкретно, сполука формули (I) піддається реакції з гідридом натрію, за безводних умов, в інертному органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, толуол, t-бутил метиловий ефір (MTBE) і таке подібне, краще, THF; і даний продукт осаджується.

Як альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з гідроксидом натрію, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE, етилацетат, ізопропілацетат, метанол, етанол і таке подібне; або у суміші органічних розчинників, такий як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/ізопропілацетат і таких подібних; і даний продукт осаджується.

Як ще одна альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з нижчим алкоксидом натрію, таким як метоксид натрію, етоксид натрію, пропоксид натрію, t-бутоксид натрію і таке подібне: краще, етоксид натрію, краще, за безводних умов, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE, етилацетат, ізопропілацетат, метанол, етанол і таке подібне, або у суміші органічних розчинників, такий як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/ізопропілацетат і таке подібне, краще, у суміші метанол/ізопропілацетат; і даний продукт осаджується.

Як ще одна альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з амідом натрію, за безводних умов, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O і таке подібне; і даний продукт осаджується.

Продукт натрієвої солі може бути осаджений з допомогою такого анти-розчинника як гексан, пентан, гептан, циклогексан і таке подібне, краще, гексан, краще, при зниженій температурі в межах від приблизно 25 до приблизно -20°C. Як альтернатива, даний продукт натрієвої солі може бути осаджений шляхом випарювання даного розчинника.

Зазначений продукт натрієвої солі може бути кристалізований або рекристалізований із органічного розчинника, такого як етилацетат, метилацетат, ізопропілацетат і таке подібне, або із суміші спирту та органічного розчинника, такої як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат і таке подібне, краще, і і етилацетату або ізопропілацетату; з нагріванням, при потребі, для повного розчинення твердої речовини; додаванням води, краще, у кількості, що дорівнює або перевищує приблизно 2 еквіваленти, ще краще, у кількості, що дорівнює приблизно 3-5 еквівалентам, найкраще, у кількості, що дорівнює приблизно 3 еквівалентам; та охолодженням.

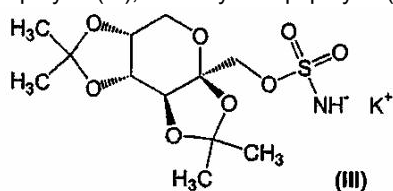
Як альтернатива, продукт натрієвої солі може бути кристалізований або рекристалізований із

органічного розчинника, такого як етилацетат, метилацетат, ізопропілацетат і таке подібне, або із суміші спирту та органічного розчинника, такої як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат і таке подібне, краще, із етилацетату; при нагріванні для повного розчинення твердої речовини та наступного охолодження.

В іншому варіанті даного винаходу даною сіллю є калієва сіль сполуки формули (I). Краще, коли калієва сіль сполуки формули (I) являє собою сіль, де катіон калію заміщує один атом водню сульфамату сполуки формули (I).

Краще, коли калієва сіль сполуки формули (I) являє собою калієву сіль топірамату, сполуки формули (Ia).

Краще, коли калієва сіль топірамату, сполука формули (Ia), є сполукою формули (III)



де катіон калію заміщує один атом водню сульфамату сполуки формули (Ia).

Ще в одному варіанті даного винаходу спосіб одержання калієвої солі сполуки формули (I), краще, топірамату, сполуки формули (Ia), включає

a.) реакцію сполуки формули (I) з гідридом калію, гідроксидом калію, нижчим алкоксидом калію або амідом калію; в органічному розчиннику; або, як альтернатива, коли сполука формули (I) піддається реакції з гідроксидом калію чи нижчим алкоксидом калію у спирті; та

b.) осадження даного продукту.

Більш конкретно, сполука формули (I) піддається реакції з гідридом калію, за безводних умов, в інертному органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE, толуол, і таке подібне, краще, THF; і даний продукт осаджується.

Як альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з гідроксидом калію, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE, етилацетат, ізопропілацетат, метанол, етанол і таке подібне; або у суміші органічних розчинників, такий як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/ізопропілацетат і таких подібних; краще, у спирті; і даний продукт осаджується.

Як ще одна альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з нижчим алкоксидом калію, таким як метоксид калію, етоксид калію, пропоксид калію, t-бутоксид калію і таке подібне, краще, етоксид калію, краще, за безводних умов, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE, метанол, етанол і таке подібне, або у суміші органічних розчинників, такий як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/ізопропілацетат і таке подібне, краще, в етанолі; і даний продукт осаджується.

Як ще одна альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з амідом калію, за безводних

умов, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O і таке подібне; і даний продукт осаджується.

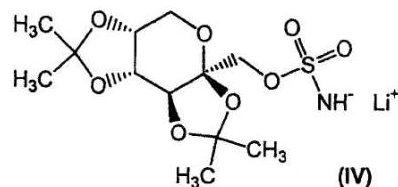
Продукт калієвої солі може бути осаджений з допомогою такого анти-розчинника як гексан, пентан, гептан, циклогексан і таке подібне, краще, гексан, краще, при зниженій температурі в межах від приблизно 25 до приблизно -20°C. Як альтернатива, даний продукт калієвої солі може бути осаджений шляхом випарювання даного розчинника.

Зазначений продукт калієвої солі може бути кристалізований або рекристалізований із органічного розчинника, такого як етилацетат, метилацетат, ізопропілацетат, метанол, етанол, ізопропіловий спирт, і таке подібне, або із суміші органічних розчинників, такої як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/гексанацетат і таке подібне, краще, із суміші етилацетат/метанол або етанолу; з нагріванням для повного розчинення твердої речовини та охолодженням.

В іншому варіанті даного винаходу даною сіллю є літєва сіль сполуки формули (I). Краще, коли літєва сіль сполуки формули (I) являє собою сіль, де катіон літію заміщує один атом водню сульфамату сполуки формули (I).

Краще, коли літєва сіль сполуки формули (I) являє собою літєву сіль топірамату, сполуки формули (Ia).

Краще, коли літєва сіль топірамату є сполукою формули (IV)



де катіон літію заміщує один атом водню сульфамату сполуки формули (Ia).

Ще в одному варіанті даного винаходу спосіб одержання літєвої солі сполуки формули (I), краще, топірамату, сполуки формули (Ia), включає

a.) реакцію сполуки формули (I) з гідридом літію, гідроксидом літію, нижчим алкоксидом літію, алкіллітієм або амідом літію; в органічному розчиннику; або, як альтернатива, коли сполука формули (I) піддається реакції з гідроксидом літію чи нижчим алкоксидом літію, у спирті; та

b.) осадження даного продукту.

Більш конкретно, сполука формули (I) піддається реакції з гідридом літію, за безводних умов, в інертному органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE і таке подібне, краще, THF; і даний продукт осаджується.

Як альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з гідроксидом літію, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE, етилацетат, ізопропілацетат, метанол, етанол і таке подібне; або у суміші органічних розчинників, такий як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/ізопропілацетат і таких подібних; краще, за безводних умов; і даний продукт осаджується.

Як ще одна альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з нижчим алкоксидом літію, таким як метоксид літію, етоксид літію, пропоксид літію, t-бутоксид літію і таке подібне; краще, за безводних умов, в органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE, метанол, етанол і таке подібне, або у суміші органічних розчинників, такій як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/ізопропілацетат і таке подібне, і даний продукт осаджується.

Як ще одна альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з алкіллітієм, таким як метиллітій, етиллітій, n-бутиллітій і таке подібне, краще, з n-бутиллітієм; за безводних умов, в інертному органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O, MTBE і такому подібному; і даний продукт осаджується.

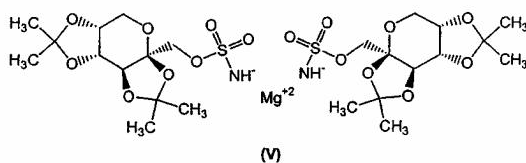
Як ще одна альтернатива, сполука формули (I) піддається реакції з амідом літію, за безводних умов, в інертному органічному розчиннику, такому як THF, Et₂O і таке подібне; і даний продукт осаджується.

Продукт літєвої солі може бути осаджений шляхом випарювання розчинника.

В іншому варіанті даного винаходу даною сіллю є магнієва сіль сполуки формули (I). Краще, коли магнієва сіль сполуки формули (I) являє собою сіль, де катіон магнію заміщує один атом водню сульфамату сполуки формули (I).

Краще, коли магнієва сіль сполуки формули (I) являє собою магнієву сіль топірамату, сполуки формули (Ia).

Краще, коли магнієва сіль топірамату є сполукою формули (V):



де катіон магнію заміщує один атом водню сульфамату двох молекул сполуки формули (Ia).

Ще в одному варіанті даного винаходу спосіб одержання магнієвої солі сполуки формули (I), краще, топірамату, сполуки формули (Ia), включає

a.) реакцію сполуки формули (I) з нижчим алкоксидом магнію; за безводних умов; в органічному розчиннику; та

b.) осадження даного продукту.

Більш конкретно, сполука формули (I) піддається реакції з нижчим алкоксидом магнію, таким як метоксид магнію, етоксид магнію, t-бутоксид магнію і таке подібне; краще, метоксид магнію; за безводних умов, в органічному розчиннику, такому як етилацетат, ізопропілацетат, THF, Et₂O, MTBE, метанол, етанол і таке подібне, або у суміші органічних розчинників, такій як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/ізопропілацетат і таке подібне, краще, у метанолі; і даний продукт осаджується.

Продукт магнієвої солі може бути осаджений з допомогою такого анти-розчинника як гексан, пентан, гептан, циклогексан і таке подібне, краще, гексан, краще, при зниженій температурі в межах

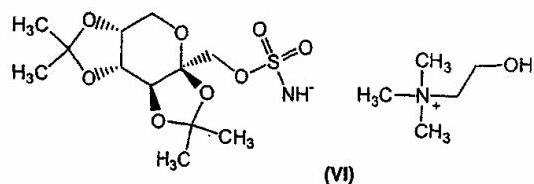
від приблизно 25 до приблизно -20°C. Як альтернатива, продукт магнієвої солі може бути осаджений шляхом охолодження даного розчину до температури у межах від приблизно 0 до приблизно -20°C. Як ще одна альтернатива, даний продукт магнієвої солі може бути осаджений шляхом випарювання даного розчинника.

Як застосовується у даному тексті, вираз "холін" означає холіновий катіон, більш конкретно, (2-гідроксиетил)триметиламоній (C₅H₁₄NO). Вираз "холін гідроксид" відповідає (2-гідроксиетил)триметиламоній гідроксиду (C₅H₁₅NO₂).

В іншому варіанті даного винаходу даною сіллю є холінова сіль сполуки формули (I). Краще, коли холінова сіль сполуки формули (I) являє собою сіль, де холіновий катіон заміщує один атом водню сульфамату сполуки формули (I).

Краще, коли холінова сіль сполуки формули (I) являє собою холінову сіль топірамату, сполуки формули (Ia).

Краще, коли холінова сіль топірамату є сполукою формули (VI):



де холіновий катіон заміщує один атом водню сульфамату сполуки формули (Ia).

Ще в одному варіанті даного винаходу спосіб одержання холінової солі сполуки формули (I), краще, топірамату, сполуки формули (Ia), включає c.) реакцію сполуки формули (I) з холін гідроксидом; в органічному розчиннику; та d.) осадження даного продукту.

Більш конкретно, сполука формули (I) піддається реакції з холін гідроксидом, в органічному розчиннику, такому як етилацетат, ізопропілацетат, THF, Et₂O, MTBE, метанол, етанол і таке подібне; або у суміші органічних розчинників, такій як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, етанол/ізопропілацетат і таких подібних; краще, у суміші етилацетат/метанол; і даний продукт осаджується.

Продукт холінової солі може осаджуватись шляхом випарювання даного розчинника.

Продукт холінової солі може бути кристалізований або рекристалізований із органічного розчинника, такого як етилацетат, метилацетат, ізопропілацетат, метанол, етанол, ізопропіловий спирт, і таке подібне, або із суміші органічних розчинників, такої як метанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, і таких подібних, краще, із суміші етилацетат/метанол, при нагріванні для повного розчинення твердої речовини, та охолодженні.

Даний винахід також стосується нових кристалічних форм сполуки формули (II), сполуки формули (III) і сполуки формули (VI); та аморфних форм сполуки формули (II), сполуки формули (III),

сполуки формули (IV), сполуки формули (V) та сполуки формули (VI).

До одного із варіантів даного винаходу входять нові кристалічні форми сполуки формули (II), більш конкретно, Форма Na1 та Форма Na2; і аморфна Форма Na4.

Аморфна Форма Na4 сполуки формули (II) може бути охарактеризована за своїм фізичним виглядом (пінява тверда речовина) та за відсутністю вузьких піків на XRD (дифрактограми XRD відсутні).

Аморфна Форма Na4 може бути одержана за реакцією сполуки формули (II) з гідроксидом натрію, в органічному розчиннику, та осадженням даного продукту шляхом обробки розчину анти-розчинником або випарювання даного розчинника під зниженим тиском.

Кристалічна Форма Na1 сполуки формули (II) може бути охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що містить наступні піки:

Таблиця 1: Піки рентгенівських дифрактограм, Na сіль, Форма Na1

Кут (°2θ)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивн. (%)
4.500	19.6206	100.0
9.020	9.7961	7.2
11.390	7.7625	1.2
12.065	7.3297	22.4
12.690	6.9701	8.5
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
16.120	5.4939	4.8
16.900	5.2421	0.9
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
18.420	4.8128	2.9
19.065	4.6514	32.4
20.050	4.4250	8.7
20.745	4.2783	13.2
21.160	4.1953	2.7
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.600	3.7668	3.7
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
24.985	3.5611	1.7
25.665	3.4682	5.0
26.420	3.3708	7.8
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.065	2.9699	3.7
30.870	2.8943	12.2
31.355	2.8506	2.4
31.800	2.8117	7.3
32.805	2.7279	8.9
33.035	2.7094	7.0
33.640	2.6620	4.8
34.805	2.5755	18.2

Кристалічна Форма Na1 сполуки формули (II) може бути додатково охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що включає наступні основні піки:

--

Кут (°2θ)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.500	19.6206	100.0
12.065	7.3297	22.4
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
19.065	4.6514	32.4
20.745	4.2783	13.2
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.870	2.8943	12.2
34.805	2.5755	18.2

Кристалічна Форма Na1 може бути одержана згідно зі способом, що окреслений вище, шляхом реакції сполуки формули (Ia) з гідридом натрію, гідроксидом натрію або нижчим алкоксидом натрію, в органічному розчиннику або їх суміші; з випарюванням, при погребі, розчинника для осадження даного продукту; та кристалізації чи рекристалізації в органічному розчиннику, такому як етилацетат, ізопропілацетат і такому подібному, або суміші органічних розчинників, таких як метанол/етилацетат, етанол/етилацетат, метанол/ізопропілацетат, етанол/ізопропілацетат, краще, метанол/ізопропілацетат, з нагріванням, при потребі, для повного розчинення твердої речовини, і потім додаванням води, краще, у кількості, що дорівнює або перевищує приблизно 2 еквіваленти, ще краще, у кількості, що дорівнює приблизно 3-5 еквівалентам, найкраще, у кількості, що дорівнює приблизно 3 еквівалентам; іа охолодженням.

Як альтернатива, кристалічна Форма Na1 може бути одержана шляхом піддавання аморфної форми Na4 дії підвищеної вологості.

Кристалічна Форма Na2 сполуки формули (II) може бути охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що містить наступні піки:

Таблиця 3: Піки рентгенівських дифрактограм, Na сіль, Форма Na2

Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність, (%)
4.450	19.8409	7.6
5.080	17.3817	89.5
8.025	11.0084	3.7
8.805	10.0348	4.1
9.980	8.8559	2.5
11.545	7.6587	42.6
11.980	7.3815	7.4
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
23.890	3.7217	9.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
28.060	3.1774	7.4
28.860	3.0911	8.6
29.555	3.0200	7.3
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0

32.450	2.7569	7.4
32.980	2.7138	10.1
33.980	2.6362	8.8

Кристалічна Форма Na2 сполуки формули (II) може бути додатково охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що включає наступні основні піки:

Таблиця 4: Піки рентгенівських дифрактограм, На сіль, Форма Na2

Кут ($^{\circ}2\theta$)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність, (%)
5.080	17.3817	89.5
11.545	7.6587	42.6
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0
32.980	2.7138	10.1

Кристалічна Форма Na2 може бути одержана шляхом рекристалізації кристалічної Форми Na1 із безводного органічного розчинника, такого як етилацетат, метилацетат, ізопропілацетат, і таке подібне, краще, етилацетат, без додавання води, шляхом нагрівання та охолодження.

Кристалічна форма сполуки формули (II), конкретно, Форми Na1, являє собою тригідрат, годі як кристалічна форма сполуки формули (II), конкретно, Форми Na2, не є гідратом, як визначено

вимірюваннями Карла-Фішера (Karl-Fischer) вагового відсотку води, як показано у Таблиці 5.

Таблиця 5: Значення Карла-Фішера, На солі

Форма	Вимір. % води	% води теор.	Гідратна форма
Na1	13,0-14,2%	13%	Три гідрат
Na2	1,64%	0%	Не гідрат

У ще один варіант даного винаходу входять нові кристалічні форми сполуки формули (III), більш конкретно, Форма K1 та Форма K2; і аморфна Форма K3.

Аморфна Форма K3 сполуки формули (III) може бути охарактеризована за своїм фізичним виглядом (змилена тверда речовина) та за відсутністю вузьких піків на XRD (дифрактоїрами XRD відсутні).

Аморфна Форма K3 може бути одержана за реакцією сполуки формули (Ia) з гідроксидом калію, в органічному розчиннику, та осадженням даного продукту шляхом випарювання даного розчинника.

Кристалічна Форма K1 сполуки формули (III) може бути охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що містить наступні піки:

Таблиця 6: Піки рентгенівських дифрактограм, К сіль, Форма К1

Кут (°2θ)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
7.895	11.1893	6.5
9.940	8.8914	17.6

10.460	8.4505	3.1
11.695	7.5608	4.1
12.270	7.2077	4.6
12.730	6.9483	2.2
13.115	6.7452	2.7
13.560	6.5248	12.4
14.120	6.2673	1.1
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
15.835	5.5921	2.2
16.135	5.4888	1.5
17.225	5.1439	3.9
17.645	5.0224	7.2
17.915	4.9473	17.3
18.420	4.8128	2.8
18.660	4.7514	3.9
19.060	4.6526	2.0
19.355	4.5823	4.5
19.960	4.4448	9.5
20.890	4.2490	50.6
21.510	4.1279	3.0
21.995	4.0379	4.0
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
25.755	3.4563	5.0
26.525	3.3577	6.5
27.265	3.2682	2.3
27.975	3.1869	5.2
28.605	3.1181	4.2
29.535	3.0220	3.9
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4
30.760	2.9044	4.7
31.265	2.8586	3.4
31.710	2.8195	4.4
32.630	2.7421	2.0
32.895	2.7206	2.9
33.810	2.6490	4.3
34.165	2.6223	7.2

Кристалічна Форма К1 сполуки формули (III) може бути додатково охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що включає наступні основні піки:

Таблиця 7: Піки рентгенівських дифрактограм, К сіль, Форма К1

Кут (°2θ)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
9.940	8.8914	17.6
13.560	6.5248	12.4
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
17.915	4.9473	17.3
20.890	4.2490	50.6
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4

Кристалічна Форма К2 сполуки формули (III) може бути охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що містить наступні піки:

Таблиця 8: Піки рентгенівських дифрактограм, К сіль, Форма К2

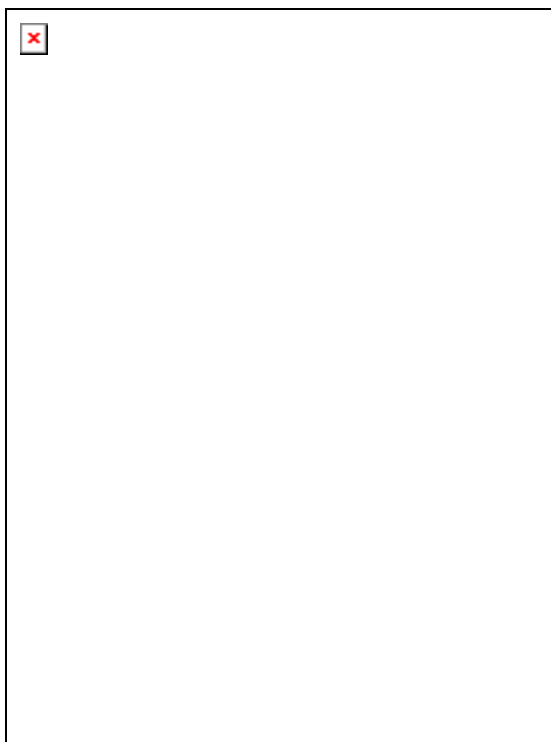
Кут (°2θ)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.430	19.9304	100.0
4.940	17.8739	8.1
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
7.835	11.2749	4.4
9.430	9.3711	16.4
9.915	8.9138	5.1
11.345	7.7932	23.5
12.205	7.2460	6.7
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9
17.920	4.9459	22.9

18.495	4.7934	19.3
19.150	4.6309	18.7
19.795	4.4815	34.9
20.200	4.3925	50.1
20.780	4.2712	19.3
21.485	4.1326	13.2
21.975	4.0416	9.9
22.320	3.9799	19.1
22.705	3.9132	18.7
23.455	3.7898	11.1
24.040	3.6989	22.0
24.720	3.5986	12.5
25.070	3.5492	13.7
25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

Кристалічна Форма К2 сполуки формули (III) може бути додатково охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що включає наступні основні піки:

Таблиця 9: Піки рентгенівських дифрактограм, К сіль, Форма К2

Кут (°2θ)	Постійна дифр. решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
4.430	19.9304	100.0
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
9.430	9.3711	16.4
11.345	7.7932	23.5
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4



Кристалічна Форма K1 та Форма K2 можуть бути одержані шляхом рекристалізації аморфної Форми K3. Більш конкретно, кристалічна Форма K1 може бути одержана шляхом рекристалізації аморфної Форми K3 із органічного розчинника або їх суміші, краще, суміші етилацетат/метанол, де відсоток метанолу перевищує або дорівнює приблизно 5%, з нагріванням та охолодженням.

Як альтернатива, кристалічна Форма K1 може бути одержана шляхом рекристалізації аморфної Форми K3, кристалічної Форми K2 або їх суміші, із органічного розчинника, іакого як етилацетат, ізопропілацетат, етанол, метанол, і таких подібних, або із їх суміші, такої як етанол/ізопропілацетат, етанол/етилацетат, і такого подібного, краще, із етанолу, з нагріванням та охолодженням.

Кристалічна Форма K2 може бути одержана шляхом рекристалізації аморфної Форми K3 із органічного розчинника або їх суміші, краще, суміші етилацетат/метанол, де відсоток метанолу менше приблизно 5%, з нагріванням та охолодженням.

Як альтернатива, кристалічна Форма K2 може бути одержана шляхом рекристалізації аморфної Форми K3 із органічного розчинника або їх суміші, краще, суміші етилацетат/метанол, де відсоток метанолу перевищує приблизно 5%, з нагріванням даної суміші для випарювання надлишку метанолу, як визначається за підвищенням температури кипіння до більше приблизно 70°C, та охолодженням.

Кристалічна Форма K1 та Форма K2 сполуки формули (III) не є гідратами, як визначено вимірюваннями Карла-Фішера вагового % води, як показано у Таблиці 10.

Таблиця 10: Значення Карла-Фішера, К солі

Форма	Вимір. % води	% води теор.	Гідратна форма
K1	0,16%	0%	Не гідрат
K2	1,09%	0%	Не гідрат

У ще один варіант даного винаходу входить аморфна форма сполуки формули (IV), більш конкретно, Форма Li1.

Аморфна Форма Li1 сполуки формули (IV) може бути охарактеризована за своїм фізичним виглядом (пінява тверда речовина) та за відсутністю вузьких піків на XRD (дифрактограми XRD відсутні).

Аморфна Форма Li1 може бути одержана за реакцією сполуки формули (Ia) з гідроксидом літію в органічному розчиннику, або з алкіллітієм в інертному органічному розчиннику за безводних умов; та осадженням даного продукту шляхом випарювання даного розчинника.

У ще один варіант даного винаходу входить аморфна форма сполуки формули (V), більш конкретно, Форма Mg1.

Аморфна Форма Mg1 сполуки формули (V) може бути охарактеризована за своїм фізичним виглядом (пінява тверда речовина) та за відсутністю вузьких піків на XRD (дифрактограми XRD відсутні).

Аморфна Форма Mg1 може бути одержана за реакцією сполуки формули (Ia) з нижчим алкоксидом магнію, в органічному розчиннику, та осадженням даного продукту із застосуванням анти-розчинника або шляхом випарювання даного розчинника під зниженим тиском.

У ще один варіант даного винаходу входить кристалічна форма сполуки формули (VI), більш конкретно, Форма CH1.

Кристалічна Форма CH1 сполуки формули (VI) може бути охарактеризована за рентгенівською дифрактограмою, що містить наступні піки:

Таблиця 11: Піки рентгенівських дифрактограм, холімова сіль, Форма CH1

Кут (°2θ)	Постійна диф.решітки d, Ангстрем	Відносна інтенсивність (%)
3.033	29.1304	1.41
3.495	25.2817	0.87
4.600	19.2102	0.83
5.120	17.2604	2.36
6.518	13.5604	0.46
9.260	9.5511	2.02
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
14.019	6.3175	2.29
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.061	5.1973	4.38
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
22.904	3.8829	3.19
24.733	3.5997	1.67
25.723	3.4634	6.70
26.318	3.3864	2.02
27.919	3.1957	0.99
28.959	3.0833	1.07
31.054	2.8800	2.44
32.412	2.7623	0.95

Кристалічна Форма CH1 сполуки формули (VI) може бути додатково охарактеризована за

рентгенівською дифрактограмою, що включає наступні основні піки:

Як застосовується у даному тексті, вираз "суб'єкт" стосується тварини, краще, ссавця, ще краще, людини, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Як застосовується у даному тексті, вираз "терапевтично ефективна кількість" відповідає такій кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну реакцію у тканинній системі, у тварини або людини, котра очікується дослідником, ветеринаром, медичним лікарем або іншим клініцистом, яка включає послаблення симптомів даної хвороби або розладу, що піддаються лікуванню.

Солі даного винаходу можуть призначатись суб'єкту, що потребує цього, на будь-якому дозовому рівні, такому, що дана кількість є терапевтично ефективною. Оптимальні дози, що призначаються, можуть бути легко визначені фахівцями у даній галузі, і варіюють у залежності від конкретної використаної солі, способу уживання, активності препарату та прогресування даного хворобливого стану. Крім того, чинники, що пов'язані з конкретним пацієнтом, який піддається лікуванню, включаючи вік пацієнта, вагу, дієту та час уживання, також спричиняють необхідність підбору доз.

Крім того, даний винахід запроваджує спосіб лікування епілепсії у суб'єкта, що потребує цього, котрий включає призначення будь-якої із солей, визначених тут, у терапевтично ефективній кількості. Краще, коли для лікування епілепсії зазначені солі призначаються у дозах від приблизно 10 до 650мг/добу, ще краще, у межах від приблизно 16 до 325мг/один раз або двічі на добу.

Солі даного винаходу можуть застосовуватись у будь-який придатний спосіб, як це очевидно фахівцеві у даній галузі. Більш конкретно, солі сполуки формули (I) можуть застосовуватись у будь-який парентеральний спосіб, включаючи, але не обмежуючись цим, пероральну, легеневу, інтраперитонеальну (ip), внутрішньом'язову (im), внутрішньовенну (iv), підшкірну (sc), транедермальну, букальну, назальну, сублінгвальну, окулярну, ректальну та вагшальну схеми застосування. Солі сполуки формули (I) можуть також застосовуватись безпосередньо до нервової системи з використанням інтрацеребральної, інтравентрикулярної, інтрацеребровентрикулярної, внутрішньооболонкової, інтрацистернальної, інтраспінальної та/або періспінальної схем, із застосуванням або без застосування помпових пристроїв. Як зрозуміло фахівцям у даній галузі, будь-яка доза або частота уживання, що запроваджують бажаний терапевтичний ефект, придатні для застосування у даному винаході.

Для виготовлення фармацевтичних композицій даного винаходу одна або кілька солей, що описані у даному тексті, ретельно змішуються з фармацевтичним носієм згідно зі звичайними способами, де зазначений носій може

приймати широкий різновид форм, у залежності від форми препарату, потрібної для уживання, наприклад, пероральної, як супозиторій або парентеральної. При виготовленні композицій перорального призначення можуть використовуватись будь-які звичайні фармацевтичні середовища. Так, для рідких пероральних препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири та розчини, придатні носії та добавки включають воду, гліколи, олії, спирти, консерванти, барвники, ароматизатори і таке подібне; для твердих пероральних препаратів, таких як, наприклад, порошки, капсули та таблетки, придатні носії та добавки включають крохмалі, цукри, розріджувачі, гранулятори, мастила, зв'язувальні речовини, дезінтегратори і таке подібне. Завдяки легкості уживання, таблетки та капсули являють собою найбільш вигідні пероральні лікарські форми, і в цьому випадку використовуються, очевидно, тверді фармацевтичні носії. При потребі, таблетки можуть бути покриті цукром або ентросолюбильним покриттям з використанням відомих методів. Можуть бути виготовлені супозиторії, де як носій використовується кокосове масло. Для парентеральних препаратів носій звичайно включає стерильну воду, але можуть використовуватись й інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності або для кращого зберігання. Можуть також виготовлятися розчини для ін'єкцій, і в цьому випадку застосовуються відповідні рідкі носії, суспензуючі агенти і таке подібне.

Фармацевтичні композиції, що описані у даному тексті, містять, на дозову одиницю, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, чайну ложку, супозиторій і таке подібне, від приблизно 10 до приблизно 500мг активного інгредієнта.

Наступні приклади описують даний винахід більш детально і мають на меті проілюструвати винахід, проте без будь-яких обмежень.

Приклад 1

Калієва сіль - Форма K2

Топірамат (853,6мг) розчиняли у THF (2,5мл). Даний розчин охолоджували на льодяній бані. Потім до даного розчину по краплях додавали 1М бутоксид калію у THF (2,5мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин. Утворився осад. Даний осад фільтрували та поміщали у вакуумну піч при 34°C з одержанням калієвої солі як Форми K2 у вигляді твердої речовини.

Приклад 2

Калієва сіль - Форма K2

Топірамат (1,0007г, 2,95ммоль) розчиняли у діетиловому ефірі (20мл). Даний розчин охолоджували на льодяній бані під N2. Потім до даного розчину по краплях додавали 1М трет-бутоксид калію у THF (2,95мл, 2,95ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хвилин, і в результаті утворився осад. Даний осад фільтрували під N2, промивали додатковою кількістю діетилового ефіру та висушували у вакуумній печі при навколишній температурі з одержанням продукту

калієвої солі як Форми K2 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3

Калієва сіль - Форма K3

Топірамат (0,7512г) розчиняли у толуолі (15мл). Додавали гідроксид калію (0,1440г), і даний розчин перемішували при 360 обертах/хвилину. Приєднували пастку Dean Stark, і температуру гарячої пластини підвищували до швидкої відгонки толуолу (приблизно при 185°C). Даний розчин продовжували нагрівати зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Потім розчин повільно охолоджували та фільтрували. Решту розчинника вилучали шляхом роторного випарювання на водяній бані при 30°C. Тверду речовину, що залишилась у колбі, розчиняли в етилацетаті (2мл). Потім до даного розчину додавали гексани (15мл), що спричинило утворення осаду. Даний осад збирали методом вакуумної фільтрації та промивали діетиловим ефіром (30мл) з утворенням калієвої солі як Форми K3 у вигляді твердої речовини. Дану тверду речовину зберігали над P₂O₅.

Приклад 4

Натрієва сіль - Форма Na1

Гідрид натрію (71.1мг) (60% дисперсія у мінеральному маслі) промивали три рази пентаном та висушували під N₂ протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин топірамату (500мг) у THF (3мл). Потім ще додавали розчин топірамату (103мг) у THF (2мл). Даний розчин перемішували на льодяній бані під N₂ протягом ночі. До даного розчину додавали гексан (4мл), і даний розчин знову перемішували протягом ночі, з утворенням в результаті каламутного осаду. Розчин помішували у холодильник і потім у морозильник на ніч. Розчин вилучали із морозильника і потім перемішували при навколишній температурі протягом приблизно 3 годин. Утворений в результаті осад збирали шляхом вакуумної фільтрації та висушували на повітрі з одержанням натрієвої солі як Форми Na1 у вигляді твердої речовини.

Приклад 5

Натрієва сіль - Форма Na3

Гідрид натрію (0,1076г) (60% дисперсія у мінеральному маслі) промивали гексанами (30мл) під N₂. Верхній шар даного розчину вилучали за допомогою сухої піпетки. Решту гексанів випарювали методом швидкого випаровування під N₂ протягом близько 1 години. Потім до суспензії гідриду натрію додавали THF (2мл), і утворену в результаті суспензію охолоджували на бані з льодяною водою. До холодної суспензії гідриду натрію по краплях додавали розчин топірамату (853,8мг) у THF (2,5мл). Потім до даної суміші додавали гексани (25мл), що спричинило утворення осаду. Даний осад відфільтровували у вакуумі, промивали додатковою кількістю гексанів і потім помішували у вакуумну піч при 34°C приблизно на 1 годину.

Утворену в результаті тверду речовину змішували з діетиловим ефіром (40мл) та обробляли ультразвуком. Даний розчин піддавали вакуумній фільтрації, і осад висушували у

вакуумній печі при 34°C з одержанням натрієвої солі як Форми Na3 у вигляді твердої речовини.

Приклад 6

Натрієва сіль - Форма Na4

Гідрид натрію (507мг) споліскували 4 рази пентаном (10мл) і потім висушували під струменем N₂. Потім до гідриду натрію додавали розчин топірамату (3.5г) у THF (10мл) та перемішували при кімнатній температурі. Даний розчин охолоджували на бані з сумішшю сухий лід/ізопропіловий спирт і потім підігрівали до кімнатної температури. Розчин фільтрували через 0,2м нейлоновий фільтр. Потім даний розчин витримували під струменем N₂ протягом ночі для повільного випаровування розчинника. До залишку додавали гексани (15мл). Утворену в результаті суміш обробляли ультразвуком, і склянку шкрябали збоку для індукування осадження продукту. Додавали THF (1,5мл), і дану суспензію перемішували при навколишній температурі, і потім витримували під N₂ протягом двох діб. Утворений в результаті осад збирали методом вакуумної фільтрації, споліскували 3 рази гексанами (5мл) і помішували на 6 годин у вакуумну піч при навколишній температурі, з одержанням натрієвої солі як Форми Na4 у вигляді твердої речовини. Перед випробуванням дану тверду речовину злегка розтирали в агатовій ступці агатовим товкачем.

Приклад 7

Одержання натрієвої солі у Формі Na4

Топірамат (3,4г, 10ммоль) розчиняли у THF (40мл) при кімнатній температурі, потім обробляли 50% аq NaOH (0,6г, 10ммоль). Наприкінці додавання утворився прозорий розчин. THF випарювали під зниженим тиском, і маслянистий залишок помішували під вакуум для вилучення будь-яких залишків розчинника або води. Даний продукт утворився у вигляді білої піни, як аморфне тверде тіло. XRD аналіз підтвердив, що даний продукт був аморфним.

Приклад 8

Одержання натрієвої солі у Формі Na1

Топірамат (3,39г, 10ммоль) у THF (50мл) обробляли етоксидом натрію (21ваг.%, 3,24г, 10ммоль), і дану суміш перемішували при кімнатній температурі. Етанол випарювали, залишок розчиняли у t-бутил метиловому ефірі (100мл) та обробляли H₂O (~0,4г), в результаті чого утворилась кристалічна тверда речовина. Дану тверду речовину збирали фільтрацією та висушували на повітрі (3,9г за два рази). Тверду речовину суспендували в етилацетаті (30мл) та нагрівали, лише для того, щоб розчинити дану тверду речовину без втрати будь-якої кількості води. Даний розчин швидко фільтрували через невеликий бавовняний тампон та витримували при кімнатній температурі. Продукт кристалізувався протягом приблизно 20 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали невеликою кількістю етилацетату та висушували на повітрі.

Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 14,2%.

Приклад 9

Одержання натрієвої солі у Формі Na1

Гідрид натрію (95%, 0,51г, 20ммоль) суспендували у THF (100мл) при кімнатній температурі. До даної суспензії порціями додавали топірамат (6,78г, 20ммоль). Наприкінці додавання утворився майже прозорий розчин. Даний розчин швидко фільтрували через невеликий бавовняний тампон, і THF випарювали під зниженим тиском. Залишок розчиняли в етилацетаті (50мл) та воді (1г). Розчин витримували при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту, потім охолоджували на льодяній бані. Отриману тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали невеликою кількістю етилацетату та висушували на повітрі.

Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 13,5%.

Приклад 10

Одержання натрієвої солі у Формі Na1 та Na2

Топірамат (13,56г, 40ммоль) розчиняли у THF (120мл) при кімнатній температурі, потім обробляли 50% аq NaOH (3,2г, 40ммоль). Наприкінці додавання утворився прозорий розчин. THF випарювали під зниженим тиском, і залишок розчиняли в етилацетаті (150мл). До даного розчину при перемішуванні додавали воду (приблизно 2г). Трохи пізніше даний продукт почав кристалізуватись. Дану суміш витримували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім охолоджували на льодяній бані до приблизно 5°C. Продукт, як Форму Na1, збирали шляхом фільтрації, промивали етилацетатом та висушували на повітрі.

Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 13,58%.

Рекристалізація для одержання Форми Na2:

Пробу продукту (3г, 7,2ммоль) змішували з етилацетатом (50мл) та нагрівали на паровій бані до розчинення твердої речовини. Каламутний розчин фільтрували у гарячому стані і потім витримували при кімнатній температурі. Продукт кристалізувався у вигляді білої твердої речовини; дану суміш додатково охолоджували на льодяній бані. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації та споліскували холодним етилацетатом (10мл), потім висушували на повітрі з одержанням продукту, як Форми Na2.

Вода 1,64ваг.% за аналізом Карла-Фішера

Приклад 11

Одержання калієвої солі у Формі K1

Гідроксид калію (85%, 0,66г, 10 ммоль) перемішували в етанолі (50мл) при кімнатній температурі разом з топіраматом (3,39г, 10ммоль). Усі тверді речовини розчинились за кілька хвилин. Розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок розчиняли в етилацетаті (50мл) та воді (0,4г) і витримували. Потім даний розчин охолоджували на льодяній бані, випав білий кристалічний осад. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали невеликою кількістю етилацетату та висушували на повітрі.

Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 1,7%.

Приклад 12

Одержання калієвої солі у Формі K1

Гідроксид калію (85%, 0,132г, 20ммоль) розчиняли у воді (2мл) при кімнатній температурі. До КОН додавали топірамат (6,78г, 20мл) в етилацетаті (75мл), і дану суміш перемішували

при кімнатній температурі з утворенням прозорого розчину. Даний розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок повторно розчиняли в етилацетаті (150мл) та витримували. Потім даний розчин охолоджували на льодяній бані, викристалізувалась біла тверда речовина. Дану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали етилацетатом та висушували на повітрі.

Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 0,24%.

Рекристалізація:

Пробу продукту (2г, 5,3ммоль) суспендували в етилацетаті (50мл) та метанолі (5мл), і дану суміш нагрівали на паровій бані до розчинення твердої речовини. Нагрівання продовжували для випаровування деякої кількості метанолу, і утворений в результаті розчин витримували при кімнатній температурі. Продукт кристалізувався у вигляді білої твердої речовини, яку збирали шляхом фільтрації та висушували на повітрі. Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 0,23%.

Приклад 13

Одержання калієвої солі у Формі K1

Калій трет-бутоксид (1М у THF, 30ммоль) додавали до розчину топірамату (10,2г, 30ммоль) у THF (75мл), і дану суміш перемішували при кімнатній температурі з одержанням прозорого розчину. Розчинник випарювали під зниженим тиском, і залишок розчиняли в етилацетаті (150мл) та метанолі (20мл). Даний розчин нагрівали для випаровування деякої кількості метанолу (спостерігали підвищення точки кипіння від 64 до 70°C). Розчин витримували, і частина продукту викристалізувалась. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали етилацетатом та висушували на повітрі. Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 0,24%.

Фільтрат концентрували і витримували при кімнатній температурі з утворенням другої порції продукту.

Приклад 14

Одержання калієвої солі у Формі K1 та K2

Гідроксид калію (85%, 7,26г, 110ммоль) додавали при кімнатній температурі до розчину топірамату (39г, 115ммоль) у THF (250мл) та метанолі (50мл). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин до розчинення всього КОН і утворення прозорого розчину. Розчинник випарювали під зниженим тиском, і маслянистий залишок (51,2г) змішували з етилацетатом (300мл) та метанолом (115мл), і потім нагрівали на паровій бані. Залишок перетворився у тверду речовину білого кольору, потім повністю розчинився з утворенням прозорого розчину. Даний розчин охолоджували до кімнатної температури, робили затравку кількома кристалами К-солі та полишали при кімнатній температурі на ніч. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали етилацетатом та висушували на повітрі з отриманням Форми K1 у вигляді твердої речовини. Ваг.% води за Карлом-Фішером: 0,16%.

Даний фільтрат нагрівали для вилучення метанолу (точка кипіння зросла від 64 до 75°C. і загальний об'єм знизився до 300мл). Розчин

витримували при кімнатній температурі протягом приблизно 1 години, при цьому випав щільний білий осад, котрий розбивали перед фільтрацією. Тверду речовину споліскували етилацетатом та висушували на повітрі з одержанням K2 як твердої речовини. Дана тверда речовина малу спочатку гіроскопічні властивості (стала липкою) перед висушуванням на повітрі; після висушування гіроскопічні властивості зникли. Ваг.% води за Карлом-Фішером: 1,09%.

Приклад 15

Одержання калієвої солі у Формі K3

Гідроксид калію (85%, 13,2г, 200ммоль) розчиняли у воді (25мл) та додавали при кімнатній температурі до розчину топірамату (68,6г, 292ммоль) у THF (500мл), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник випарювали під зниженим тиском з утворенням пінявої твердої речовини (80,9г). XRD аналіз підтвердив аморфний стан даної твердої речовини.

Приклад 16

Одержання літєвої солі у Формі Lil

n-бутил літій (10мл 2М розчину у циклогексані, 20ммоль) додавали повільно до розчину топірамату (7,0г, 20,6ммоль) у THF (50мл) при температурі у межах 25-35°C. Розчинник випарювали під зниженим тиском з одержанням пінявої, світло-жовтої аморфної твердої речовини. XRD аналіз підтвердив аморфний стан даної твердої речовини.

Приклад 17

Одержання магнієвої солі у Формі Mg1

Магнієву стружку (0,24г 10 matm) у метанолі (100мл) нагрівали на паровій бані до розчинення магнію. До Mg-метоксидного розчину додавали топірамат (6,78г, 20ммоль), і дану суміш нагрівали на паровій бані протягом близько 5 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Будь-який контакт з водою виключався. Розчинник випарювали під зниженим тиском, і залишок додатково висушували під вакуумом при кімнатній температурі до постійної ваги, з одержанням продукту у вигляді білої пінявої аморфної твердої речовини. XRD аналіз підтвердив аморфний стан даної твердої речовини.

Приклад 18

Одержання натрієвої солі у Формі Na1

Топірамат (50г, 0,147ммоль) розчиняли в ізопропілацетаті (600мл) та обробляли 30% NaOCH₃ у метанолі (28,5мл). Світло-жовтий розчин нагрівали зі зворотним холодильником для дистиляції деякої кількості розчинника (азеотропна суміш етанол/ізопропілацетат, 70,2/29,8. Ткип. 64°C) доти, поки температура у колбі не сягала 85°C. Потім реакційну суміш охолоджували до приблизно 20-25°C. Дану реакційну суміш фільтрували через целіт (для вилучення будь-якого нерозчинного залишку) та споліскували ізопропілацетатом (60мл). Потім розчин нагрівали до 50°C. До даного розчину протягом 1 хвилини додавали воду (7,9мл). Даний продукт кристалізували при 20-25°C протягом ночі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ізопропілацетатом (50мл) та висушували у

вакуумній печі, що містила ємність з водою при 30°C протягом 24 годин. Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 13%.

Приклад 19

Одержання натрієвої солі у Формі Na1

Топірамат (50г, 0,147ммоль) розчиняли в ізопропілацетаті (367мл) (2,5л/ммоль). При кімнатній температурі додавали метоксид натрію 30% у метанолі (27,2мл, 1еквівал.). Дану суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім фільтрували при приблизно 22-25°C. Потім фільтрат нагрівали до 35°C. Потім додавали воду (8мл, 3еквівал.), і після затравлення розпочалась кристалізація. Дану суміш охолоджували до приблизно 22-25°C протягом 30 хвилин, потім додатково охолоджували льодяною водою до приблизно 0-5°C. Осад відфільтровували, промивали ізопропілацетатом (50мл) (0,35л/ммоль) та висушували при 35°C під вакуумом протягом 18 годин.

Приклад 20

Рекристалізація калієвої солі у Формі K1

Тверду калієву сіль топірамату (66г; суміш двох поліморфних форм K2 та K3) суспендували в етанолі (250мл), і дану суміш нагрівали до кипіння до розчинення усієї твердої речовини. Гарячий розчин фільтрували через целіт, і дану суміш розводили до кінцевого об'єму 360мл додатковою кількістю етанолу. Прозорий розчин у гарячому стані затравлювали кількома кристалами Форми K1 і витримували при кімнатній температурі без зовнішнього охолодження. В міру, як розчин почав охолоджуватися, твердий продукт повільно кристалізувався. Кристалізаційну колбу тримали у холодильнику протягом ночі, і дану холодну суміш фільтрували для виділення твердого продукту. Кристалічну тверду речовину споліскували холодним етанолом, потім діетиловим ефіром та висушували на повітрі. Фільтрат концентрували приблизно до 150мл і витримували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Результуючу тверду речовину збирали шляхом фільтрації, споліскували холодним етанолом і потім висушували на повітрі. XRD аналіз виявив Форму K1.

Приклад 21

Одержання калієвої солі у Формі K1

Топірамат (163,8г, 483ммоль) суспендували в етанолі (500мл). Потім до даної суміші додавали етоксид калію в етанолі (24%, 168г, 479ммоль). Наприкінці додавання майже весь топірамат розчинився (загальний об'єм ~750мл). Первинна кристалізація дала пастоподібну тверду речовину. Дану суміш обережно нагрівали на паровій бані до її переходу у рідкий стан. Потім нагрівання продовжували на гарячій пластині при перемішуванні до розчинення усієї твердої речовини. Гарячий розчин фільтрували через целіт та споліскували гарячим етанолом (50мл). Потім даний розчин знов нагрівали до кипіння з утворенням прозорого розчину. Даний розчин у гарячому стані затравлювали кристалами Форми K1, потім витримували при кімнатній температурі протягом ночі. Колбу охолоджували на льодяній бані протягом 2 годин, і отриману тверду речовину

збирали шляхом кристалізації. Тверду речовину споліскували холодним етанолом (100мл), потім діетиловим ефіром, і потім висушували на повітрі. Тверду речовину додатково висушували у вакуумній печі приблизно при 40-50°C протягом ночі. XRD аналіз виявив Форму K1.

Вода (ваг.% за Карлом-Фішером): 0,14%.

Даний фільтрат концентрували до приблизно 200мл. Даний розчин витримували при кімнатній температурі з одержанням другої порції Форми K1.

Приклад 22

Одержання холінової солі у Формі CH1

Топірамат (3,39г, 10ммоль) розчиняли в етилацетаті (100мл), і прозорий розчин обробляли холін гідроксидом (45% розчин у метанолі; 2,7г, 10ммоль). Утворений в результаті прозорий розчин випарювали до сухого стану, і залишок витримували під вакуумом протягом 2 діб. Піняву тверду речовину розчиняли в етилацетаті (приблизно 80мл), що містив приблизно 3-5мл метанолу, і даний розчин витримували при кімнатній температурі протягом ночі. Утворилась біла тверда речовина, котру збирали шляхом кристалізації та висушували на повітрі. Тпл.: 121-123°C. Другу порцію (1,3г, 29%) отримали із маточного розчину.

Елементний аналіз: Розраховано для $C_{17}H_{34}N_2O_9S$: C, 46,14; H, 7,74; N, 6,33; S, 7,25

Знайдено: C, 46,09; H, 7,72; N, 6,28; S, 7,41.

Приклад 23

Одержання холінової солі у Формі CH1

Топірамат (10,36г, 30,5ммоль) розчиняли в етилацетаті (150мл), і даний прозорий розчин обробляли холін гідроксидом (45% розчин у метанолі; 8,2г, 30,5ммоль). Даний розчин нагрівали для випаровування деякої кількості розчинника, підтримуючи об'єм постійним шляхом додавання порціями етилацетату доти, поки температура кипіння не сягнула 75°C. Утворений в результаті прозорий розчин витримували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену кристалічну тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали етилацетатом та висушували на повітрі.

Тпл. 115-118°C

Елементний аналіз: Розраховано для $C_{17}H_{34}N_2O_9S \cdot 0,17 H_2O$: C, 45,83; H, 7,77; N, 6,29; S, 7,20

вода, 0,69%.

Знайдено: C, 45,87; H, 8,09; N, 6,25; S, 7,14

вода, ваг.% за Карлом-Фішером: 0,68%

Приклад 24

Тест на індуковані максимальним електрошоком (MES) напади

Протисудомну активність визначали з використанням MES тесту як описано [Swinyard E.A., Woodhead J.H., White H.S., Franklin M.R. Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. In Levy R.H., et al., eds. Antiepileptic Drugs. 3rd ed. New York: Raven Press, 1989:85-102].

У цій процедурі змінний струм частотою 60Гц (миші 50mA, щури 150mA) подавався протягом 0,2с через рогічкові електроди за допомогою приладу, що забезпечував точне регулювання сили току та

його тривалості. Своїм угнутим боком електроди (діаметром 2мм для мишей; 4мм для щурів) помішувались на кожну рогічку. У всіх гризунів даний струм стабільно викликає окремий судомний напад, що включає, як компонент, тонічне розгинання задньої кінцівки. Безпосередньо перед поміщенням рогічкових електродів на кожен із них наносили краплю сольового розчину (електроліту, що сприяє дисперсії струму та знижує летальність). Під час цієї процедури гризунів утримували рукою і зразу ж відпускали після стимуляції для спостереження судом на протязі всього курсу.

Випробувану сполуку або відповідний наповнювач вводили гризунам, яких витримували без їжі протягом ночі, за пероральною схемою (через зонд). (Випробувана сполука або наповнювач могли, як альтернатива, вводитись за інтраперитонеальною, внутрішньовенною, підшкірною або внутрішньом'язовою схемами). Наступну електростимуляцію щодо гризунів застосовували у момент часу, що відповідав, як припускали, максимальній активності даної випробуваної сполуки. Дане випробування вважалось завершеним, коли спостерігали весь перебіг судом (типово, менше 1 хвилини після електростимуляції), і потім гризуни зразу ж піддавались евтаназії шляхом інгаляції діоксиду вуглецю.

Усунення компоненти тонічного розгинання задньої кінцівки даного нападу вважалось кінцевою точкою цього тесту. Відсутність цієї компоненти вказувала на те, що випробувана сполука має здатність запобігати поширенню розряду нападу через нервову тканину. Величина ED₅₀ випробуваної сполуки складала розрахункову дозу, потрібну для блокування компоненти тонічного розгинання задньої кінцівки MES-індукованого нападу у 50% досліджених гризунів.

Форма K1 калієвої солі топірамату (сполука формули (Ia)) випробувалась на щурах згідно з розглянутою вище процедурою при пероральному введенні. Величини ED₅₀, визначені для двох окремих вимірювань, складали 3,1мг/кг та 8,1мг/кг за дві години після введення.

Форма K1 калієвої солі топірамату (сполука формули (Ia)) випробувалась на мишах згідно з розглянутою вище процедурою при пероральному та IP введенні, і отримані наступні результати:

Пероральне

дозування ED₅₀ @ 2 години = 40,6мг/кг

IP дозування ED₅₀ @ 2 години = 26,8мг/кг

IV дозування ED₅₀ @ 5 хвилин = 41,51мг/кг

Форма Na1 натрієвої солі топірамату (сполука формули (Ia)) випробувалась на щурах згідно з розглянутою вище процедурою при пероральному введенні. Визначена величина ED₅₀ складала 4,8мг/кг за дві години після введення.

Форма Na1 натрієвої солі топірамату (сполука формули (Ia)) випробувалась на мишах згідно з розглянутою вище процедурою при IP та IV введенні, і отримані наступні результати:

IP дозування ED₅₀ @ 30 хвилин = 45,44мг/кг

IV дозування ED₅₀ @ 5 хвилин = 46,18мг/кг

Хоча у попередньому детальному описі викладені принципи даного винаходу, з прикладами, що запроваджені з метою ілюстрації, зрозуміло, що практика даного винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації, котрі входять в обсяг наступних пунктів формули винаходу та їх еквівалентів.