

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 972720 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **972720**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D253/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.12.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.06.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.08.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **29.12.1995** PCT/GB1995/003049
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
30.12.1994 GB 9426448

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lee, Grahame Roy, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä lamotrigiinin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av lamotrigin

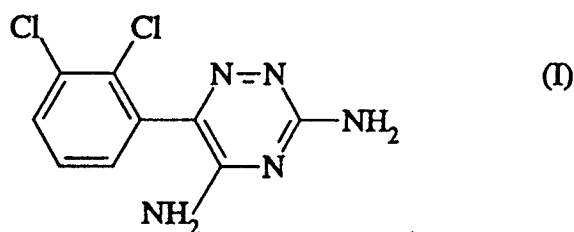
Menetelmä lamotrigiinin valmistamiseksi

Menetelmä

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää lamotrigiinin ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Lamotrigiini on 3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini, jonka kaava on on (I)

10



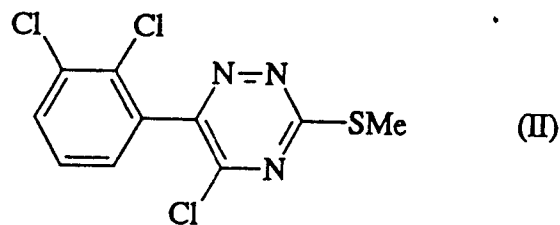
15

Se on tunnettu yhdiste, jota voidaan käyttää keskushermoston häiriöiden käsittelemiseen, varsinkin epilepsian käsittelemiseen, ja se on kuvattu esimerkiksi EP-hakemusjulkaisussa 0 021 121. EP-hakemusjulkaisussa 0 247 892 on esitetty lamotrigiini-isetionaatti edullisena suolana käytettäväksi ruuansulatuskanavan ulkopuoliseen annostukseen.

20

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä lamotrigiinin valmistamiseksi siten, että 6-(2,3-dikloorifenyyli)-5-kloori-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiinia, jonka kaava on (II)

25



30

käsitellään ammoniakilla.

35

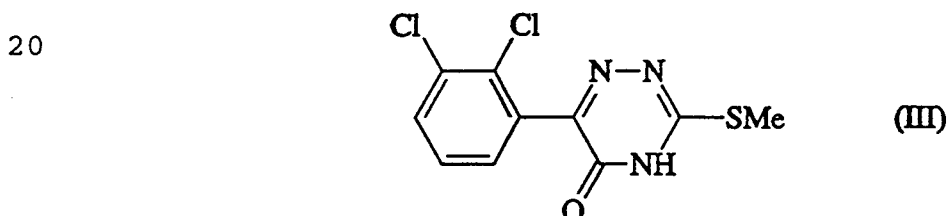
Kaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktio ammoniakin kanssa voidaan suorittaa orgaanisessa liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi C₁₋₆-alkanolit, kuten meta-

noli, etanoli, propan-1-oli tai propan-2-oli, edullisesti etanoli. Reaktiolämpötila voi olla alueella huoneenlämpötilasta liuottimen kiehumispisteeseen. Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan suorittaa paineessa lämpötilassa yli
 5 liuottimen kiehumispisteen, esimerkiksi autoklaavissa. Tässä tapauksessa sopiva lämpötila on noin 180 °C ja sopiva paine noin 1 930 kPa (280 psi).

Sen sijaan, että käytettäisiin ammoniakkaa sopivassa orgaanisessa liuottimessa, voidaan käyttää vesipitoista
 10 ammoniakkaa. Vaihtoehtoisesti kaavan (II) mukaista yhdistettä voidaan käsitellä suoraan nestemäisellä ammoniakilla paineessa, esimerkiksi autoklaavissa.

Kaavan (II) mukainen yhdiste on uusi. Keksinnön kohteena on siten lisäksi 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-kloori-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiini.
 15

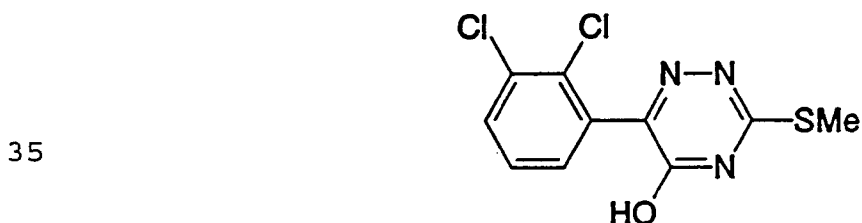
Kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-okso-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiinia, jonka kaava on (III)



kloorausaineella.

25 Sopivia kloorausaineita ovat fosforioksidikloridi, tionyylikloridi, fosforitrikloridi ja fosforipentakloridi. Erityisen edullinen on fosforioksidikloridi. Klooraus suoritetaan tavallisella tavalla synteettisen kemian tavanomaisissa olosuhteissa.

30 Keto-enoli tautomerian johdosta kaavan (III) mukaisen yhdisteen rakenne voi olla myös seuraava:

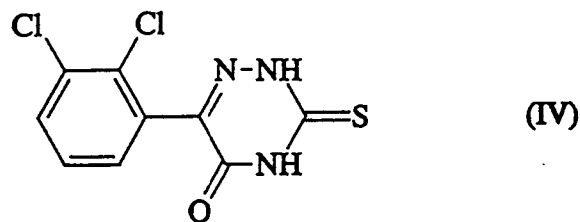


On ymmärrettävä, että kaikki tässä tehdyt viittaukset kaavan (III) mukaiseen yhdisteeseen koskevat jompaa-kumpaa tai molempia keto- ja enolitautomeereista.

5 Kaavan (III) mukainen yhdiste on uusi. Keksinnön kohteena on siten lisäksi 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-okso-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiini.

Kaavan (III) mukainen yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-okso-3-tio-1,2,4-triatsiinia, jonka kaava on (IV)-

10



15

metylointiaineella.

20

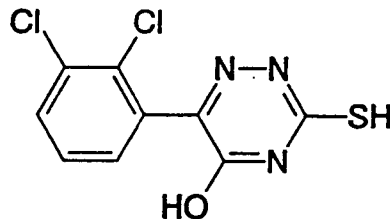
Sopivia metylointiaineita ovat esimerkiksi metyylihalogenidit, kuten MeCl, MeBr ja MeI, metyyli-sulfonaatti ja metyyli-p-tolueenisulfonaatti. Erityisen edullinen on metyylijodidi. Metylointi suoritetaan tavanomaisissa olo-

suhteissa. Esimerkiksi kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reaktio metyylijodidin kanssa suoritetaan edullisesti alkalisisessa vesiliuoksessa, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin vesiliuoksessa huoneenlämpötilassa.

25

Samoin kuin yhdiste (III) kaavan (IV) mukainen yhdiste esiintyy keto-enoli tautomeereina ja voi siten olla seuraavan kaavan mukaisessa muodossa:

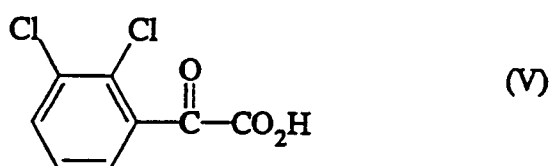
30



On ymmärrettävä, että kaikki tässä tehdyt viittaukset kaavaan (IV) koskevat jompaakumpaa tai molempia ketoja enolitautomeereista.

5 Kaavan (IV) mukainen yhdiste on uusi. Keksin­nön kohteena on siten lisäksi 6-(2,3-dikloorifenyyli)-5-okso-3-tio-1,2,4-triatsiini. Kaavan (IV) mukainen yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä 2,3-dikloorifenyyli­glyoksylihappoa, jonka kaava on (V)

10



tiosemikarbatsidilla.

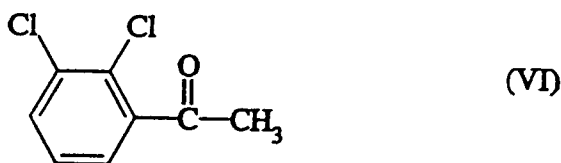
15

Kaavan (V) mukaisen yhdisteen reaktio tiosemikarbatsidin kanssa suoritetaan edullisesti alkalisis­sa vesiliuoksessa, esimerkiksi natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin vesiliuoksessa. Edullisesti reaktio suoritetaan lämpötilassa huoneenlämpötilasta liuottimen palautus­jäähdytyslämpötilaan, edullisemmin palautusjäähdytys­lämpötilassa.

20

Kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan valmistaa hapettamalla 2,3-diklooriasetofenoni, jonka kaava on (VI).

25



30

Sopivia hapettimia ovat seleenidioksidi, kaliumper­manganaatin alkalinen vesiliuos, kaliumdikromaatti ja kromitrioksidi, joita kaikkia käytetään pyridiinin läsnä ollessa. Hapetus suoritetaan tavanomaisissa olosuhteissa.

35

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä 1,2-diklooribentseeniä yhdisteellä, jonka kaava on RM^1 tai RM^2X , jossa R on C_{1-6} -alkyyli ja M^1 on alka-

limetalli, M_2 on maa-alkalimetalli ja X on halogeeni, ja sen jälkeen saattamalla näin saatu yhdiste reagoimaan asetyylikloridin tai etikkahappoanhydridin kanssa. Yhdiste RM^2X voi olla esimerkiksi Grignard-reagenssi, kuten metyy-
5 limagnesiumjodidi. Edullisesti käytetään kaavan RM^1 mukais-
ta yhdistettä, erityisen edullisesti butyyllitiumia, ja sen jälkeen reaktiota etikkahappoanhydridin kanssa. Reak-
tio suoritetaan edullisesti lämpötilassa noin $-70\text{ }^\circ\text{C}$.

10 Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa myös
käsittelemällä 2,3-diklooribentsaldehydiä yhdisteellä RM^1
tai RM^2X , jossa R on metyyli, edullisesti käsittelemällä
metyyylimagnesiumjodidilla, ja hapettamalla näin saatu
 α -metyyli-2,3-diklooribentsyylialkoholi. Sopiva hapetin on
esimerkiksi natriumhypokloriitti. Reaktio suoritetaan
15 edullisesti huoneenlämpötilassa.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa
käsittelemällä 2,3-dikloorijodibentseeniä magnesiumilla ja
saattamalla näin saatu yhdiste reagoimaan asetyylikloridin
kanssa vedettömän ferrikloridin läsnä ollessa. Reaktio
20 suoritetaan edullisesti lämpötilassa noin $-70\text{ }^\circ\text{C}$.

Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä lamotrigiini-
n farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan val-
mistamiseksi.

25 Sopivia lamotrigiinin farmaseuttisesti hyväksyttä-
viä happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi sulfaatti, fos-
faatti, metaanisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, bent-
seenisulfonaatti ja isetionaatti. Lamotrigiini-isetionatti
on erityisen edullinen käytettäväksi annostamiseen ruuan-
sulatuskanavan ulkopuolisesti, koska se on hyvin veteen
30 liukeneva.

Lamotrigiini-isetionaatti voidaan valmistaa saatta-
malla lamotrigiini reagoimaan isetionihapon kanssa. Edul-
lisesti lamotrigiinin ja isetionihapon moolisuhde on 1:3 -
3:1 ja varsinkin noin 1:1.

Isetionihappoa ei ole kaupallisena tuotteena saatavissa, joten se valmistetaan sopivasti in situ. Esimerkiksi alkalimetalli-isetionaatti muutetaan liuoksessa isetionihapoksi esim. johtamalla isetionaatin vesiliuos H^+ -ionin-

5 vaihtohartsikerroksen lävite ja sitten sekoittamalla triatsiini saadun happoliuoksen kanssa. Tyypillisesti reaktiossa käytetään liuottimena vettä ja tällöin reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella 4 - 50 °C, sopivasti huoneenlämpötilassa ja ilman tarvetta lisätä aineita pH:n

10 säätöaineita tai muita lisäaineita.

Muodostettu isetionaattisuola voidaan kiteyttää esim. teollisessa metanolissa, jolloin saadaan hyvin veden liukenevia lamotrigiini-isetionaattikiteitä.

Vaihtoehtoisesti lamotrigiini-isetionaatti voidaan

15 valmistaa saattamalla jokin muu lamotrigiinisuola kuin isetionaatti reagoimaan isetionaattianionin kanssa. Edullisesti suolan ja anionin moolisuhde on 1:50 - 50:1. Edullisimmin suhde on noin 1:10. Reaktio suoritetaan edullisesti eluoimalla suolan metanoliliuos isetionaatti-anionin-

20 vaihtohartsia sisältävän pylvään lävitse. Tässä tapauksessa suolna on edullisesti lamotrigiinimetäänisulfonaatti (mesylaatti).

Lisäksi keksinnön kohteena on menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi muodostamalla lamotrigiinista tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä happoad-

25 ditiosuolasta ja farmaseuttisesti hyväksyttävästä laimentimesta tai kantaja-aineesta farmaseuttinen koostumus.

Keksinnön mukaisesti valmistetuissa koostumuksissa yksikköannosmuodossa lamotrigiinia on läsnä määrä, joka on

30 riittävän tehokas keskushermoston käsittelyyn in vivo.

Keksinnön mukaisesti valmistetuissa koostumuksissa farmaseuttisesti hyväksyttävänä laimentimena tai kantaja-

35 aineena voi olla neste tai kiinteä aine, joka on inertti tai fysiologisesti hyväksyttävä ja yhteensopiva lamotrigiinin tai sen suolan kanssa.

Farmaseuttiset koostumukset voidaan antaa lääkkeeksi suun kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, peräpuikkoina tai paikallisesti, kuten voiteena tai jauheena. Edullisesti koostumus annetaan kuitenkin suun kautta tai

5 ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti.

Suun kautta annostamiseen voidaan käyttää hienoja jauheita tai rakeita, jotka sisältävät laimennus-, dispergointi- ja/tai pinta-aktiivisia aineita ja jotka voivat olla vesipitoisia nesteitä tai siirappeja, kuivassa muodossa olevia kapseleita tai jauhepakkauksia tai vedettömiä

10 suspensioita, jotka sisältävät suspendointiainetta, tai vesi- tai siirappisuspensioita. Haluttaessa tai tarvittaessa ne voivat sisältää maku-, säilöntä-, suspendointi-, paksunnos- tai emulgointiaineita. Kun keksinnön mukaisesti

15 valmistetaan vesipitoinen suspensio, niin se sisältää edullisesti ainakin yhtä näistä aineista.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolisessa annostuksessa aktiivinen aine on steriilin vesipitoisen injektiooliuksen muodossa, joka voi sisältää antioksidantteja tai puskureita.

20

Lamotrigiini tai se suola voidaan antaa lääkkeeksi puhtaassa muodossa ilman mukana olevia lisäaineita, jolloin edullisena kantajana on kapseli tai jauhepakkkaus.

Vaihtoehtoisesti aktiivinen aine voi olla puhtaassa

25 muodossa tehokkaana yksikköannoksena esim. puristettuna tablettiksi ym.

Muita koostumuksiin mahdollisesti sisällytettäviä aineita ovat esimerkiksi fysiologisesti vaikuttamattomat aineosat, esim. kiinteät tai nestemäiset laimentimet, kuten laktoosi, tärkkelys tai kalsiumfosfaatti tabletteihin tai kapseleihin; oliiviöljy tai etyylioleaatti pehmeisiin kapseleihin; ja vesi tai kasviöljyt suspensioihin tai emulsioihin; luistoaineet, kuten talkki tai magnesiumsteraatti; geeliyttävät aineet, kuten kolloidiset savet;

30

35 paksunnosaineet, kuten traganttikumi tai natriumalginaat-

ti; ja muut terapeuttisesti hyväksyttävät apuaineet, kuten kosteuttavat aineet, säilöntäaineet, puskurit ja antioksidantit, joita voidaan käyttää kantaja-aineina tällaisissa koostumuksissa.

5 Tabletit ja muut erillisinä yksikköinä esitetyt valmistemuodot voivat sopivasti sisältää sellaisen määrän lamotrigiinia tai sen suolaa, joka sinä annoksena tai sen monikertana on tehokas, esim. yksikköinä, jotka sisältävät 5 - 500 mg, edullisesti noin 10 - 250 mg lamotrigiinia
10 vapaana emäksenä laskettuna.

Vesipitoiset koostumukset sisältävät yleensä lamotrigiinin farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa riittävän määrän, joka on tehokas keskushermoston häiriötä vastaan in vivo, ja koostumus voi olla yksikköannosmuodossa. Vesi-
15 pitoinen koostumus voi sisältää jopa noin 250 mg/ml suolaa vapaana emäksenä laskettuna. Kuitenkin tyyppillisiä suolakonsentraatioita ovat 10 - 70 mg/ml, edullisesti 10 - 50 mg/ml. Ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annostettavaksi suola voi olla steriilinä injektoitavana vesiliuoksena,
20 joka voi sisältää terapeuttisesti hyväksyttäviä apuaineita, kuten antioksidantteja, puskureita ja liuoksen osmoottisuutta sääteleviä aineita. Edullisesti liuoksessa ei ole läsnä anioneja, kuten kloridia ja fosfaatteja, koska näillä on taipumus ioninvaihtoon suolan kanssa, jolloin muodostuu sakkaa.
25

Vesipitoinen koostumus voidaan valmistaa liuottamalla suola vesipitoiseen väliaineeseen, sopivasti steriiliin injektioon sopivaan veteen. Liuos voidaan laimentaa sopivaan konsentraatioon ennen käyttöä.

30 Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisen menetelmän reaktiovaiheita.

Esimerkki 1**Yhdisteen (VI) valmistus****Menetelmä A**

Butyylilitiumia heksaanissa (300 ml, 0,474 mol) lisättiin typpikehässä sekoittaen -70 °C:ssa hitaasti ti-
 5 poittain 1,2-diklooribentseenin (104,58 g, 0,711 mol) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (2 l). Saatua liuosta sekoitettiin -70 °C:ssa tunnin ajan. Sitten liuos lisättiin kaksipäisen neulan avulla typpikehässä edelleen
 10 -70°C:ssa etikkahappoanhydridin (290,35 g, 2,84 mol) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (1 l) -70 °C:ssa. Lisäyksen päätyttyä saatua liuosta sekoitettiin -70 °C:ssa noin tunnin ajan, sitten liuos sai lämmetä huoneenlämpötilaan.

15 Reaktioseos kaadettiin jäälle (5 l), sitä sekoitettiin hyvin ja sen annettiin sitten seistä yön yli. Vesipi-
 toinen seos uutettiin eetterillä (3 x 1,5 l). Eetterifaa-
 sit yhdistettiin, pestiin vedellä (3 x 750 ml), kylläste-
 tyllä NaHCO₃-liuoksella (3 x 750 ml) ja kyllästetyllä NaCl-
 20 liuoksella (1 x 750 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin ve-
 dettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdu-
 tettiin, jolloin saatiin keltainen neste. Raakatuotetta
 käsiteltiin suurvakumissa kuumavesihauteessa mahdollisen
 1,2-diklooribentseenin ja etikkahappoanhydridin poistami-
 seksi. Saatiin 2,3-diklooriasetofenonia (67,2 g, 75 %:n
 25 saanto). IR, NMR ja TLC (SiO₂, CHCl₃) osoittivat materiaa-
 lin sisältävän vähän epäpuhtauksia, joten lisäpuhdistami-
 seen ei ryhdytty.

Menetelmä B

30 Jodimetaania (324,89 g, 2,288 mol) lisättiin ti-
 poittain ja sekoittaen magnesiumlastuille (54,88 g, 2,288
 mol) vedettömässä eetterissä (1 l) metyyylimagnesiumjodi-
 din muodostamiseksi. Saatua Grignard-yhdisteeseen lisät-
 tiin tipoittain ja sekoittaen 2,3-diklooribentsaldehydin
 35 (200 g, 1,144 mol) liuos bentseeni/dietyylieetteriseokses-

sa (1 l, 50:50). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia, sitten liuoksen annettiin jäähtyä. Reaktioseos kaadettiin kyllästettyyn NH_4Cl -liuokseen (5 l) ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerros uutettiin eetterillä (3 x 2 l). Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl -liuoksella (1 x 2 l), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. α -metyyli-2,3-diklooribentsyylialkoholi (196,4 g, 90 %:n saanto) saatiin keltaisena öljynä, joka seisotettaessa kiteytyi vaaleankeltaisina kiteinä. TLC (SiO_2 , CHCl_3) osoitti, ettei epäpuhtauksia ollut eikä tuotetta näin ollen enempää puhdistettu. Kuitenkin tarvittaessa alkoholi voidaan kiteyttää uudelleen 40 - 60 °C:ssa petrolieetteristä, jolloin saadaan valkoisia prismoja, sp. 53 °C.

α -metyyli-2,3-diklooribentsyylialkoholi (5,0 g, 0,026 mol) liuotettiin etikkahappoon (24 ml) ja liuokseen lisättiin hitaasti tipoittain lämpötilassa 15 - 25 °C sekoittaen 12-%:sta (p/vol-%) natriumhypokloriittiliuosta (23,26 ml, 0,0314 mol). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa noin 1,5 tuntia kunnes tärkkelys/jodikoe antoi positiivisen tuloksen. Reaktioseokseen lisättiin kyllästettyä natriumbisulfiittiliuosta kunnes tärkkelys/jodikoe antoi negatiivisen tuloksen. Seos kaadettiin jää/suolaliuosseokseen (100 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (3 x 75 mml). Eetterifaasit yhdistettiin ja pestiin 2 M NaOH -liuoksella (3 x 75 ml) kunnes pesuvesi oli alkalista. Eetterifaasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. 2,3-diklooriasetofenoni (3,2 g, 65 %:n saanto) saatiin vaaleankeltaisena öljynä. TLC (SiO_2 , CHCl_3) ja NMR osoittivat, ettei tämä materiaali sisältänyt epäpuhtauksia.

Menetelmä C

2,3-dikloorifenyyli­magnesiumjodidin valmistamiseksi 2,3-dikloorijodibentseenin (350 ml, 1,282 mol) liuos ve-

dettömässä eetterissä (1 250 ml) lisättiin typpikehässä hitaasti samalla sekoittaen Mg-lastuille (30,77 g, 1,282 mol) vedettömässä dietyylieetterissä (300 ml). Grignard-yhdiste lisättiin typpikehässä tipoittain -70 °C:ssa sekoittaen asetyylikloridin (301,91 g, 3,846 mol) liuokseen vedettömässä dietyylieetterissä (1 l), joka sisälsi vedetöntä ferrikloridia (1,925 g, 0,0118 mol). Lisäyksen päätyttyä saatua seosta sekoitettiin typpikehässä -70 °C:ssa vielä 5 minuuttia, sitten seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Reaktioseos kaadettiin jäälle (5 l) ja sitten sekoitettiin hyvin. Vesikerros tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja reaktioseoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Vesiliuos uutettiin dietyylieetterillä (3 x 2 l) ja eetterifaasit yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Epäpuhdas 2,3-diklooriasetofenoni (235,7 grammaa) saatiin keltaisena nesteenä. Raakamateriaali tislattiin vakuuissa, jolloin saatiin puhdasta 2,3-diklooriasetofenonia (147,0 g, kp. 100 °C/2 mm Hg, 60,66 %:n saanto). NMR ja TLC (SiO₂, CHCl₃) osoittivat, ettei tämä materiaali sisältänyt epäpuhtauksia.

Esimerkki 2

Yhdisteen (V) valmistus

KMnO₄:n (33,33 g, 0,21 mol) liuos vedessä (1 100 ml) lisättiin tipoittain ja sekoittaen 2 tunnin aikana 2,3-diklooriasetofenonin (12,5 g, 0,066 mol), KOH:n (8,33 g, 0,148 mol), veden (330 ml) ja pyridiinin (33 ml) seokseen 10 - 15 °C:ssa. Sekoittamista jatkettiin vielä tunnin ajan. Ylimääräinen permanganaatti hajotettiin lisäämällä natriummetabisulfiittia ja saatu liuos suodatettiin hyfollolla. Suodos tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhappolla ja sen annettiin sitten seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Hapan liuos uutettiin eetterillä ja eetteriuutteet yhdistettiin, suodatettiin, haihdutettiin ja jäännös kuivattiin P₂O₅:n yllä, jolloin saatiin yhdiste, joka tun-

nistettiin 2,3-dikloorifenyyli glykoksyylihapoksi (kaava V) TLC-analyysillä ($\text{SiO}_2:\text{DIPE}:\text{HCO}_2\text{H}:\text{H}_2\text{O}$). Raakatuotteen saanto: 67,8 %.

Esimerkki 3

5 **Yhdisteen (IV) valmistus**

Kaavan (V) mukainen yhdiste, 2,3-dikloorifenyyli glykoksyylihapo (12,00 g, 0,155 mol) liuotettiin lämpimään 1 M NaOH-liuokseen (165 ml, 0,165 mol). Tiosemikarbatsidi (kaava: $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}_2$) (10,12 g, 0,11 mol) liuotettiin 10 lämpimään veteen (175 ml). Nämä kaksi liuosta sekoitettiin yhteen ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään ja sekoittaen 4 tuntia. Reaktioseos sai jäähtyä yön yli ja tehtiin sitten happameksi väkevällä kloorivetyhapolla 0,5 °C:ssa. Muodostunutta suspensiota sekoitettiin 15 minuuttia, kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin.

Yhdistettä (IV), 6-(2,3-dikloorifenyyli)-5-okso-3-tio-1,2,4-triatsiinia saatiin 48 %:n saannolla. Se tunnistettiin IR-spektrillä ja TLC-analyysillä.

Esimerkki 4

20 **Yhdisteen (III) valmistus**

Esimerkissä 3 valmistettu kaavan (IV) mukainen yhdiste, 6-(2,3-dikloorifenyyli)-5-okso-3-tio-1,2,4-triatsiini (16,5 g, 0,06 mol) liuotettiin 2 M NaOH-liuokseen (33,32 ml). Siihen lisättiin metyylijodidia (25,55 g, 0,18 25 mol) vedessä (50 ml). Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Muodostunut kiinteä aine suodatettiin, liuotettiin 2 M NaOH-liuokseen ja liuos tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla, saatu sakka suodatettiin imulla ja kuivattiin P_2O_5 :n yllä, jolloin saatiin yhdiste (III), 6-(2,3-dikloorifenyyli)-5-okso-3-tiometyyli- 30 1,2,4-triatsiini (10,85 g, 63 %:n saanto). Sp. = 131,6 °C.

Esimerkki 5

Yhdisteen (II) valmistus

Yhdistettä (III), 6-(2,3-dikloorifenyyli)-5-okso-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiinia (2,0 g, 0,0069 mol) ja fosfo- 35

rioksikloridia (POCl_3 , 40 ml) lisättiin pulloon ja kuumennettiin siinä palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Reaktioseos sai jäähtyä ja ylimääräinen POCl_3 poistettiin haihduttamalla. Jäännös liuotettiin CHCl_3 :een ja tehtiin alkaliseksi NH_4OH :lla. 30 minuutin seisottamisen jälkeen saatu seos pestiin vedellä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin yhdiste (II), 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-kloori-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiini 80 %:n saannolla. Yhdisteen puhtaus todettiin TLC:llä.

10

Esimerkki 6**Lamotrigiinin valmistus**

Esimerkissä 5 valmistettu 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-kloori-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiini liuotettiin NH_3 :lla kyllästettyyn etanoliin (100 ml) ja liuosta kuumennettiin suljetussa lasiputkessa autoklaavissa $180\text{ }^\circ\text{C}$:ssa/1 930 kPa (280 psi) 72 tuntia.

15

Putken sisältö haihdutettiin, jolloin jäännöksenä saatiin tummanruskea raakatuote. Raakatuote kiteytettiin metanolista ja saatu yhdiste (I), 3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyl)-1,2,4-triatsiini (lamotrigiini) tunnistettiin TLC:llä ($R_f = 0,20$). Sp. = $218\text{ }^\circ\text{C}$.

20

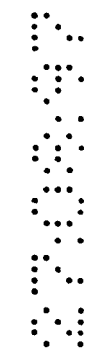
Esimerkki 7**3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyl)-1,2,4-triatsiini-isetionaatin valmistus**

Natriumisetionaatin (148 g, 1,0 mol) liuos vedessä (4,9 l) laskettiin IR 120 (H) ioninvaihtohartsipylvään lävitse ja eluointiin vedellä. 3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyl)-1,2,4-triatsiini (256 g, 1,0 mol) liuotettiin saatuun isetionihappoon, liuos suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös kiteytettiin metanolista (tekni-

25

nen laatu), jolloin saatiin 3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyl)-1,2,4-triatsiini-isetionaatti.

Saanto: 273,3 g (72 %), sp. $242\text{ }^\circ\text{C}$.



Esimerkki 8**3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-isetionaatin valmistus**

50 mmol Amberlite (tavaramerkki) IR-45:tä (OH) sekoitettiin isetionihapon vesiliuoksen (10 ml, 15 mmol) kanssa ja seos pakattiin pylvääseen. Pylväs pestiin metanolilla. Siitä eluoitui 3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiinimesyylaatin (0,7 g, 2 mmol) metanoli-
liuosta. Eluentti haihdutettiin vakuudessa ja jäännös ki-
teytettiin metanolista (tekninen laatu), jolloin saatiin
3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-ise-
tionaatti.

Saanto: 300 mg (40 %), sp. 242 - 243 °C.

Esimerkki 9

3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-isetionaattia (74,625 g, 0,195 mol) lisättiin injektio-
tarkoitukseen sopivaan (BP) veteen (noin 900 ml) ja liuo-
tettiin siihen ja liuos laimennettiin edelleen injektio-
tarkoitukseen sopivalla (BP) vedellä 1 000 ml:ksi, jolloin
saatiin vesiliuos, joka sisälsi isetionaattisuolaa, joka
vastasi 3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triat-
siiniemäksen konsentraatiota 50 mg/ml. Tämä liuos oli too-
nisuutensa perusteella hyväksyttävä.

Esimerkki 10

3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini-isetionaattia (14,925 g, 0,039 mol) lisättiin dekstroo-
simonohydraatin (43,8 g, 0,221 mol) liuokseen injektiotar-
koitukseen sopivassa (BP) vedessä (noin 900 ml) ja liuos
laimennettiin edelleen injektiotarkoitukseen sopivalla
(BP) vedellä 1 000 ml:ksi, jolloin saatiin vesiliuos, joka
sisälsi isetionaattisuolaa, joka vastasi 3,5-diamino-6-
(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiiniemäksen konsentraa-
tiota 10 mg/ml. Tämä liuos oli toonisuutensa perusteella
hyväksyttävä.

Esimerkki 11

Valmistettiin farmaseuttinen koostumus, joka tablettia kohti sisälsi seuraavat aineosat.

3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-

5	triatsiini	150 mg
	Laktoosi	200 mg
	Maissitärkkelys	50 mg
	Polyvinyylipyrrolidoni	4 mg
	Magnesiumstearaatti	4 mg

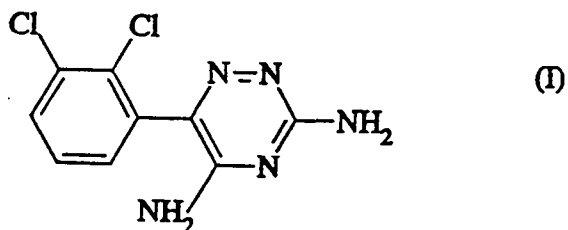
10 Lääkeaine sekoitettiin laktoosin ja tärkkelyksen kanssa ja seos rakeistettiin polyvinyylipyrrolidonin vesiliuoksen kanssa. Saadut rakeet kuivattiin, sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa ja puristettiin tableteiksi, joiden keskimääräinen paino oli 408 mg.



Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lamotrigiinin valmistamiseksi, jonka kaava on (I)

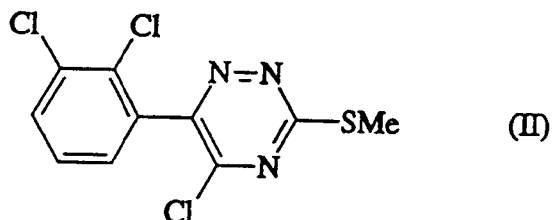
5



10

t u n n e t t u siitä, että 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-kloori-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiinia, jonka kaava on (II)

15

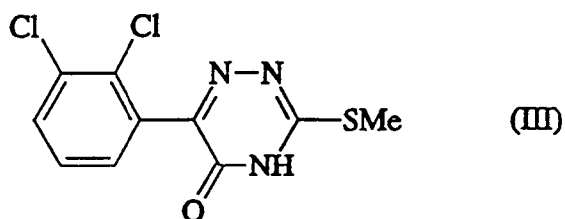


käsitellään ammoniakilla.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste valmistetaan käsittelemällä yhdistettä, jonka kaava on (III)

25

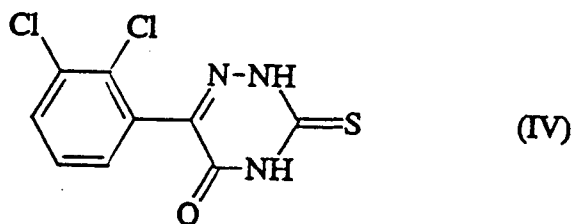


kloorausaineella.

30

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (III) mukainen yhdiste valmistetaan käsittelemällä yhdistettä, jonka kaava on (IV)

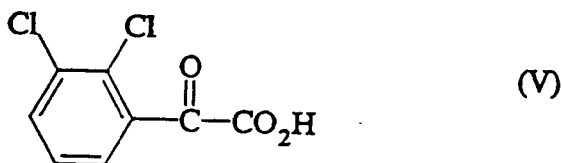
35



metylointiaineella.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (IV) mukainen yhdiste valmistetaan käsittelemällä yhdistettä, jonka kaava on (V)

5

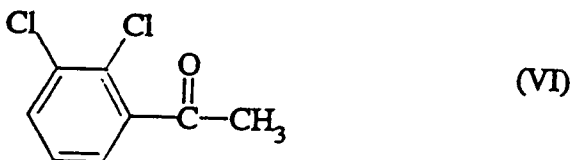


tiosemikarbatsidilla.

10

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (V) mukainen yhdiste valmistetaan hapettamalla yhdiste, jonka kaava on (VI)

15



20

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (VI) mukainen yhdiste valmistetaan (i) käsittelemällä 1,2-diklooribentseeniä butyyllilitiumilla ja käsittelemällä näin saatua yhdistettä etikkahappoanhydridillä; tai (ii) käsittelemällä 2,3-diklooribentsaldehydiä metyyylimagnesiumjodidilla ja hapettamalla näin saatu α -metyyli-2,3-diklooribentsyylialkoholi; tai (iii) käsittelemällä 2,3-dikloorijodibentseeniä magnesiumilla ja käsittelemällä näin saatua yhdistettä asetyylikloridilla vedettömän ferrikloridin läsnä ollessa.

25

30

7. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lamotrigiini lisäksi muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

8. 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-kloori-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiini.

35

9. 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-okso-3-tiometyyli-1,2,4-triatsiini.

10. 6-(2,3-dikloorifenyyl)-5-okso-3-tio-1,2,4-triatsiini.

PATENTTIHAKEMUS NRO 372720	LUOKITUS
--	-----------------

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	GB 750 014 EP 21121 A1	
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys 1.2.2004	Tutkija 