

1875/97

77 347

Eljárás 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-
-1,2,4-triazin (lamotrigin) előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) képletű lamotrigin előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy (II) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-klór-3-^{metil-tilo}~~tiometil~~-1,2,4-triazint ammóniával kezelik^{nek}

A találmány kiterjed a szintézis intermediereire is.

jellemző képlet (I), (II)

Gál Melinda

1875/97



A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin (lamotrigin) előállítására

A találmány tárgya eljárás lamotrigin és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására.

A lamotrigin egy (I) általános képletű 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin.

A lamotrigin ismert vegyület, amely a központi idegrendszer rendellenességeinek kezelésére használható, különösen epilepszia kezelésére. Leírása megtalálható az EP-A-0021121 számú európai szabadalmi bejelentésben. Az EPA-0247892 európai szabadalmi bejelentésben leírt lamotrigin izetionát előnyös só parenterális adagolásra.

A jelen találmány tárgya eljárás lamotrigin előállítására oly módon, hogy egy (II) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-klór-3-tiometil-1,2,4-triazint ammóniával reagáltatunk.

A (II) képletű vegyület és az ammónia reakcióját szerves oldószerben hajthatjuk végre. Oldószerként használhatunk 1 - 6 szénatomos alkanolokat, például metanolt, etanolt, propán-1-olt vagy propán-2-olt, előnyösen etanolt. A reakció hőmérséklete szobahőmérséklettől az oldószer forráspontjáig változhat. A reakciót elvégezhetjük nyomás alatt is, az oldószer forráspontja feletti hőmérsékleten, például autoklávban. Ezesetben a megfe-

Aktaszám: 86000-5194-KY/KmO

elő hőmérséklet 180 °C körüli, és a megfelelő nyomás 1930 kPa körüli.

Ahelyett hogy ammóniát használnánk szerves oldószerben, alkalmazhatunk vizes ammóniát, vagy a (II) általános képletű vegyületet közvetlenül is kezelhetjük nyomás alatt folyékony ammóniával, például egy autoklávban. A (II) képletű vegyület új, a találmány kiterjed tehát a 6-(2,3-diklór-fenil)-5-klór-3-tiometil-1,2,4-triazinra is.

A (II) képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogyha a (III) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tiometil-1,2,4-triazint klórozószerrel kezeljük.

Klórozószerként használhatunk foszforoxi-kloridot, tionil-kloridot, foszfor-trikloridot és foszfor-pentakloridot. Különösen előnyös a foszforoxi-klorid. A klórozás a szokásos típusú, és rutin szintetikus körülmények között hajtjuk végre.

A keto-enol tautóméria következtében a (III) képletű vegyület (IIIA) képletű szerkezetű is lehet. A (III) képletű vegyület említésekör bármelyik keto és enol tautomer beleértendő.

A (III) képletű vegyület új. A találmány tehát kiterjed a 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tiometil-1,2,4-triazinra is.

A (III) képletű vegyület úgy állítható elő, hogy a (IV) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tio-1,2,4-triazint metilezőszerrel kezeljük.

Metilezőszerként használhatunk metil-halogenidet, például metil-kloridot, metil-bromidot, metil-jodidot, metil-szulfonátot vagy metil-para-toluol-szulfonátot. Különösen előnyös a metil-jodid. A metilezést ismert körülmények között hajthatjuk végre, például a (IV) képletű vegyületet metil-jodiddal előnyösen lúgos

vizes oldatban, például vizes alkálifém-hidroxid, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid oldatban szobahőmérsékleten reagáltathatjuk.

A (IV) képletű vegyület a (III) képletű vegyülethez hasonlóan keto-enol tautomériát mutat, és ezért (IVA) képletű szerkezettel is rendelkezhet.

A továbbiakban a (IV) képletű vegyületen mindkét keto és enol tautomert is értjük.

A (IV) képletű vegyület új. A találmány tehát kiterjed a (IV) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tio-1,2,4-triazinra is. A (IV) képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogyha az (V) képletű 2,3-diklór-fenil-glioxilsavat tioszemikarbaziddal reagáltatjuk.

Az (V) képletű vegyületet előnyösen lúgos vizes oldatban reagáltatjuk tioszemikarbaziddal, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid vizes oldatában. A reakciót előnyösen szobahőmérséklettől az oldószer forráspontjáig, még előnyösebben reflux hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az (V) képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogyha a (VI) képletű 2,3-diklór-acetofenont oxidáljuk.

Oxidálószerként használhatunk szelénium-dioxidot, vizes lúgos kálium-permanganátot, kálium-dikromátot és króm-trioxidot piridin jelenlétében. Az oxidációt ismert körülmények között hajthatjuk végre.

A (VI) képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy 1,2-diklór-benzolt RM^1 vagy RM^2X általános képletű vegyülettel kezeljük - ahol

R jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

M^1 jelentése alkálifématom,

M^2 jelentése alkáliföldfématom és

X jelentése halogénatom -

majd az így kapott vegyületet acetyl-kloriddal vagy ecetsavanhidriddel reagáltatjuk. Az RM^1X képletű vegyület például Grignard-reagens, például metil-magnézium-jodid lehet. Előnyösen RM^1 képletű vegyületet használunk, különösen előnyös a butil-lítium, majd a kapott vegyületet ecetsavanhidriddel reagáltatjuk. A reakciót előnyösen $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -on hajtjuk végre.

A (VI) képletű vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy 2,3-diklór-benzaldehydet RM^1 vagy RM^2X általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R jelentése metilcsoport, előnyösen metil-magnézium-jodiddal reagáltatjuk és az α -metil-2,3-diklór-benzil-alkoholt oxidáljuk. Oxidálószerként használhatunk például nátrium-hipokloritot. A reakciót előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A (VI) képletű vegyületet előállíthatjuk úgy is, hogy 2,3-diklór-benzolt magnéziummal kezelünk, és az így kapott vegyületet vízmentes vas-klorid jelenlétében acetokloriddal reagáltatjuk. A reakciót előnyösen $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -on hajtjuk végre.

A találmány kiterjed továbbá egy eljárásra is, amely abból áll, hogy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sókat képezünk lamotriginből.

Gyógyászatilag elfogadható lamotrigin savaddíciós sók lehetnek szulfát, foszfát, metán-szulfonát, para-toluol-szulfonát, benzol-szulfonát és izetionát. A lamotrigin-izetionát különösen előnyös parenterális adagolásra nagy vízoldékonysága következtében.

A lamotrigin-izetionátot úgy állíthatjuk elő, hogy lamotrigint izetionsavval reagáltatunk, előnyösen a lamotrigin és izetionsav mólaránya 1:3 - 3:1, különösen 1:1.

Az izetionsav kereskedelemben nem hozzáférhető, és ezért in situ állíthatjuk elő. Például egy lúgos fém izetionát-oldatot átalakíthatunk izetionsavvá például úgy, hogy az izetionát vizes oldatát H^+ ioncserélő gyantán engedjük keresztül, és a triazint ezután a kapott sav oldattal összekeverjük. A reakció oldószere rendszerint víz, és ha ez így van, akkor a reakciót 4-50 °C-on, előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre anélkül, hogy a pH-t be kellene állítani, vagy más adalékot kellene hozzáadni.

A kapott izetionát-sót például ipari metilezett szeszből átkristályosíthatjuk, így lamotrigin-izetionát kristályokat kapunk, melyek könnyen oldódnak vízben.

A lamotrigin-izetionátot előállíthatjuk úgy is, hogy izetionáttól eltérő lamotrigin sót izetionát-anionnal reagáltatunk. A só és az anion egymáshoz viszonyított aránya előnyösen 1:50 - 50:1. Még előnyösebben az arány 1:10. A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a só metanolos oldatát izetionát anioncserélő gyantán eluáljuk. Ezesetben a só előnyösen lamotrigin-metán-szulfonát, azaz mezilát.

A találmány kiterjed továbbá egy eljárásra, amely abból áll, hogy lamotrigint vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját gyógyászatilag elfogadható hígítóval vagy hordozóval összekeverve gyógyszerkészítményt állítunk elő.

A találmány szerinti készítményben a lamotrigin hatékony egységdózisban van jelen, azaz elegendő mennyiségben ahhoz,

hogy hatékony legyen in vivo a központi idegrendszeri rendellenességek esetében.

A gyógyászatilag elfogadható hordozó vagy hígító lehet folyékony vagy szilárd, amely inert vagy gyógyászatilag elfogadható és kompatibilis a lamotriginnel vagy sójával.

A gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk orálisan vagy parenterálisan, használhatjuk kúpként vagy topikálisan kenőcs, krém vagy por formájában. Előnyös az orális vagy parenterális adagolás. Orális adagolásnál használhatunk finom porokat vagy granulátumot, melyek hígító-, diszpergáló- és/vagy felületaktív anyagot tartalmaznak, és amelyeket előállíthatunk kanalas orvosságban, vízben vagy szirupban, kapszulában vagy zacskóban, száraz állapotban vagy vízmentes szuszpenzióban, amely tartalmazhat szuszpendálószer, vagy előállíthatunk vizes szuszpenziót vagy szirupot. Kívánt esetben ízesítő, konzerváló, szuszpendáló, sűrítő vagy emulgeálószer is alkalmazhatunk. Ha a szuszpenziót vízben állítjuk elő, akkor előnyösen legalább egy ilyen adalékot alkalmazunk.

Parenterális adagolásra a hatóanyagot steril vizes oldat formájában állíthatjuk elő, amely tartalmaz antioxidánst vagy puffert.

A lamotrigint vagy sóját tiszta formában is adagolhatjuk adalék nélkül, ezesetben az előnyös hordozó a kapszula vagy zacskó.

A hatóanyagot előállíthatjuk tiszta formában hatékony egységdózisban, például tablettá vagy egyéb formában.

Alkalmazhatunk továbbá orvosilag inert komponenseket, például szilárd és folyékony hígítókat, például laktózt, keményí-

tőt vagy kalcium-foszfátot tablettákhoz vagy kapszulákhoz, olívaolajat vagy etil-oleátot lágy kapszulákhoz vagy vizet vagy növényi olajat szuszpenziókhoz vagy emulziókhoz, kenőanyagot vagy csúszást elősegítő szert, például talkumot vagy magnézium-sztearátot, gélezőszert, például kolloid anyagokat, sűrítőszerket, például tragantmézgát vagy nátrium-alginátot és más, gyógyászatilag elfogadható segédanyagokat, például nedvesítőszeret, konzerválószeret, puffert, antioxidánst, ezek mind hasznos hordozók lehetnek az ilyen készítményekben.

A tablettákat vagy más formákat olyan különálló egységek formájában állítjuk elő, amelyek a lamotrigint vagy sóját hatékony mennyiségben tartalmazzák ebben a dózisban, vagy többszörös dózisban, például az egységek 5 mg-tól 500 mg-ig, előnyösen 10 mg-tól 250 mg-ig tartalmazzák a hatóanyagot szabad bázisként számítva.

A vizes készítmények általában a lamotrigin gyógyászatilag elfogadható sóját olyan mennyiségben tartalmazzák, amely elég hatékony központi idegrendszeri rendellenességek ellen *in vivo*, és a készítmény egységdózis formájú. Legfeljebb 250 mg/ml só lehet a vizes készítményben a szabad bázisra számítva. Azonban a só koncentrációja az oldatban 10-70 mg/ml, előnyösen 10-50 mg/ml lehet. Parenterális adagolásra a sót steril vizes injekciós oldat formájában állítjuk elő, amely gyógyászatilag elfogadható segédanyagként tartalmazhat például antioxidánst, puffert, az ozmózt beállító segédanyagokat. Előnyösen anionok, például klorid és foszfátok nincsenek jelen az oldatban, minthogy ezek hajlamosak a sót helyettesíteni és csapadékot képezni.

A vizes készítmények úgy állíthatók elő, hogy a söt vizes közegben, előnyösen steril injekciós vízben feloldjuk. Az oldatot használat előtt a kívánt koncentrációra hígíthatjuk.

Az alábbi példák a találmány további részleteit illusztrálják.

1. Példa

(VI) képletű vegyület előállítása

A Módszer

300ml, 0,474 mól butil-lítium hexános oldatát hozzácsepegtetjük lassan keverés közben 104,58 g, 0,711 mól 1,2-diklór-benzol 2 liter vízmentes tetrahidrofurános oldatához, melyet -60 °C-on tartunk nitrogénáramban. A kapott oldatot 1 óra hosszát -70 °C-on keverjük, ezt az oldatot, amely még mindig -70 °C-os, hozzáadjuk 290,35 g, 2,84 mól ecetsavanhidrid 1 liter vízmentes tetrahidrofurános oldatához nitrogénáramban egy kétvégű tű segítségével. Az adagolás befejezése után a kapott oldatot -70 °C-on még 1 óra hosszát keverjük, és szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni.

A reakcióelegyet 5 liter jégre öntjük, majd jó alaposan keverjük, és éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A vizes elegyet 3x1,5 liter éterrel extraháljuk. Az éteres fázisokat egyesítjük, 3x750 ml vízzel, 3x750 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 1x750 ml konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk. Sárga, folyékony anyagot kapunk. A nyers-terméket magas vákuumban forró vizes fürdőn tartjuk a maradék 1,2-diklór-benzol és ecetsavanhidrid eltávolítására. 67,2 g, 75 % 2,3-diklór-acetofenont kapunk. Az IR, NMR és vékonyréteg-kromatográfia (SiO₂, CHCl₃) azt mutatja, hogy a kapott anyag

kevés szennyeződést tartalmaz, ezért további tisztításra nincs szükség.

B Módszer

324,89 g, 2,288 mól jód-metánt hozzácsepegtetünk keverés közben 54,88 g, 2,288 mól magnéziumforgács 1 liter vízmentes éteres elegyéhez metil-magnézium-jodid képzése céljából. 200 g, 1,144 mól 2,3-diklór-benzaldehydet 1 liter benzol és dietil-éter 50:50 arányú elegyében feloldunk, és az oldatot hozzácsepegtetjük keverés közben a Grignard-reagenshez. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, majd az oldatot 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, és hagyjuk lehűlni. A reakcióelegyet 5 liter telített ammónium-klorid-oldatba öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 3x2 liter éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 1 x 2 liter telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk. Sárga olaj formájában 196,4 g, 90 % α -metil-2,3-diklór-benzil-alkoholt kapunk, amely állás közben halványsárga szilárd anyag formájában kristályosodik. A vékonyréteg-kromatográfia (SiO_2 , CHCl_3) nem mutat szennyeződést, így további tisztítást nem végzünk. Szükség esetén azonban az alkoholt 40-60 °C-on forró petroléterből átkristályosíthatjuk, így 53 °C-on olvadó fehér prizmákat kapunk.

5,0 g, 0,026 mól α -metil-2,3-diklór-benzil-alkoholt feloldunk 24 ml ecetsavban, és lassan hozzácsepegtetünk keverés közben 23,26 ml, 0,0314 mól 12 tömeg/térfogat%-os nátrium-hipoklorit oldatot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 óra hosszat keverjük, ameddig a keményítő

jodid teszt pozitív eredményt nem ad. A reakcióelegyhez addig adunk telített nátrium-hidrogén-szulfid-oldatot, ameddig a keményített jodid teszt negatív. Az elegyet jég és telített konyhasó 100 ml-es elegyére öntjük, és dietil-éterrel 3x75 ml térfogatban extraháljuk. Az éteres fázisokat egyesítjük, 3x75 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, ameddig a vizes mosófolyadék lúgossá nem válik. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát fellett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 3,2 g, 65 % 2,3-diklór-acetofenont kapunk halványsárga olaj formájában. A vékonyréteg-kromatográfia (SiO_2 , CHCl_3) és az NMR azt mutatja, hogy az anyag nem mutat szennyeződést.

C Módszer

350 g, 1,282 mól 2,3-diklór-jód-benzolt 1250 ml vízmentes éterben oldunk, és lassan keverés közben hozzáadjuk 30,77 g, 1,282 mól magnézium-forgács 300 ml vízmentes dietil-éteres elegyéhez, és nitrogén-áramban ily módon 2,3-diklór-fenilmagnézium-jodidot képezünk. A Grignard-reagenst keverés közben hozzácsepegtetjük 301,91 g, 3,846 mól acetyl-klorid 1 liter vízmentes dietil-éterrel és 1,925 g, 0,0118 mól vízmentes vas-kloriddal képezett oldatához nitrogénáramban -70°C -on. Az adagolás befejezése után a kapott elegyet további 5 percig -70°C -on keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet 5 liter jégre öntjük, és alaposan keverjük. A vizes elegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, szobahőmérsékleten egész éjjel állni hagyjuk. A vizes oldatot 3x2 liter dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és szárazra pároljuk. 235,7 g nyers 2,3-diklór-acetofenont kapunk sárga folyadék formájában.

A nyersanyagot vákuumban desztilláljuk. 147,0 g 2,3-diklór-acetofenont kapunk, amely 2 Hgmm nyomáson 100 °C-on forr. Kitermelés: 60,66 %, NMR és vékonyréteg-kromatográfia (SiO_2 , CHCl_3) azt mutatja, hogy a desztillált termék nem tartalmaz szennyeződést.

2. Példa

Az (V) képletű vegyület előállítása

33,33 g, 0,21 mól kálium-permanganát 1500 ml vízzel készített oldatát keverés közben hozzácsepegtetjük 2 óra alatt 12,5 g, 0,066 mól 2,3-diklór-acetofenon, 8,33 g, 0,148 mól kálium-hidroxid 330 ml vízzel és 833 ml piridinnel készített oldatához 10-15 °C-on. A kapott elegyet 1 óra hosszat keverjük, a permanganát feleslegét nátrium-metabiszulfít hozzáadásával elbontjuk. A kapott oldatot Hyflo-n keresztül leszűrjük. A szűrletet koncentrált sósavval megsavanyítjuk, szobahőmérsékleten egész éjjel állni hagyjuk. A savas oldatot éterrel extraháljuk, az éteres fázisokat egyesítjük, leszűrjük, bepároljuk. A kapott terméket foszfor-pentoxid felett szárítjuk, majd (V) képletű 2,3-diklór-fenil-glioxilsavként azonosítjuk vékonyréteg-kromatográfián (SiO_2 :DIPE: HCO_2H : H_2O). Nyerstermelés = 67,8 %.

3. Példa

(IV) képletű vegyület előállítása

12 g, 0,155 mól (V) képletű 2,3-diklór-fenil-glioxilsavat feloldunk 165 ml, 0,165 mól meleg 1 n nátrium-hidroxid-oldatban. 10,12 g, 0,11 mól $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}_2$ képletű tioszemikarbazidot feloldunk 175 ml meleg vízben. A két oldatot ezután keverjük, és 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt keverjük. A reakció-

elegyet hagyjuk egész éjjel hűlni, majd 0,5 °C-on koncentrált sósavval megsavanyítjuk. A kapott szuszpenziót 30 percig keverjük, a szilárd anyagot leszűrjük és szárítjuk.

(IV) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tio-1,2,4-triazint kapunk 48 %-os termeléssel. A terméket infravörös spektroszkópián és vékonyréteg-kromatográfián azonosítjuk.

4. Példa

(III) képletű vegyület előállítása

16,5 g, 0,06 mól 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tio-1,2,4-triazint, azaz a 3. példa szerint előállított (IV) általános képletű vegyületet feloldjuk 33,32 ml 2 N nátrium-hidroxid-oldatban. Ehhez 25,55 g, 0,18 mól metil-jodidot adunk 50 ml vízben. A kapott oldatot egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten, a keletkezett szilárd anyagot leszűrjük, 2 n nátrium-hidroxidban feloldjuk és koncentrált sósavval megsavanyítjuk. A kapott csapadékot vákuumszivattyúval leszűrjük, foszfor-pentoxid felett szárítjuk, a kapott vegyület (III) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tiometil-1,2,4-traizin. Kitermelés: 10,85 g (63 %). Olvadáspont: 131,6 °C.

5. Példa

(II) képletű vegyület előállítása

2 g, 0,0069 mól 6-(2,3-diklór-fenil)-5-oxo-3-tiometil-1,2,4-triazint [amely (III) képletű vegyület] és 40 ml foszfor-oxi-kloridot egy lombikba helyezünk, és visszafolyató hűtő alatt 2 óra hosszat melegítünk. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, és a foszforoxi-klorid feleslegét lepároljuk. A maradékot kloroformban feloldjuk, és ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. 30 percig állni hagyjuk, a kapott elegyet vízzel mossuk, leszűrjük és



lepároljuk. (II) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-klór-3-tiometil-1,2,4-triazint kapunk 80 %-os termeléssel, a tisztaságot vékonyréteg-kromatográfiásan igazoljuk.

6. Példa

Lamotrigin előállítása

Az 5. példa szerint előállított 6-(2,3-diklór-fenil)-5-klór-3-tiometil-1,2,4-triazint 100 ml ammóniagázzal telített etanolban oldjuk, és autoklávban 180 °C-on 1930 kPa nyomáson egy lezárt üvegcsőben melegítjük 72 óra hosszat.

A cső össz tartalmát bepárolva sötétbarna nyersterméket kapunk, ezt metanolból átkristályosítjuk és (I) képletű 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazinként (azaz lamotriginként) azonosítjuk vékonyréteg-kromatográfiásan ($R_f = 0,20$). Olvadáspont: 218 °C.

7. Példa

3,5-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionát előállítása

148 g, 1,0 mól nátrium-izetionát 4,9 liter vízzel készített oldatát IR 120 (H+) ioncserélő gyantaoszlopon engedjük keresztül, és vízzel eluáljuk. 256 g, 1,0 mól 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint feloldjuk a kapott izetionsavban, és az oldatot leszűrjük, vákuumban lepároljuk. A maradékot ipari metilezett szeszből átkristályosítva 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot kapunk.

Kitermelés: 273,3 g (72 %). Olvadáspont: 242 °C.

8. Példa

3,5-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionát előállítása

50 mmól Amberlite IR-45 (OH)-t összekeverünk 15 mmól, 10 ml vizes izetionsavval, és a kapott anyagot oszlopra töltjük. Az oszlopot ezután metanollal mossuk, és az oszlopon 0,7 g, 2 mmól 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-mezilát metanolos oldatot eluáljuk. Az eluálószeret vákuumban lepároljuk, és a maradékot ipari metilezett szeszből átkristályosítva 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot kapunk 300 mg mennyiségben, 40 %-os kitermeléssel. Olvadáspont: 242-243 °C.

9. Példa

74,625 g, 0,195 mól 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot hozzáadunk és feloldunk 900 ml injekciós BP vízben és 1000 ml-re hígítjuk további injekciós vízzel, és így 50 mg/ml 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin bázissal ekvivalens izetionát-sót tartalmazó vizes oldatot kapunk, az oldat tonicitás szempontjából megfelelő.

10. Példa

14,925 g, 0,039 mól 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot hozzáadunk 43,8 g, 0,221 mól dextróz-monohidrát 900 ml injekciós vízzel készített oldatához, és további BP injekciós vízzel 1000 ml-re hígítva 10 mg/ml 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin bázissal ekvivalens izetionátsót tartalmazó vizes oldatot kapunk, amely a tonicitás szempontjából megfelelő.

11. Példa

A következő összetételű gyógyszerkészítményt állítjuk elő:

3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin 150 mg)

Laktóz 200 mg)

Kukoricakeményítő 50 mg)

Polivinil-pirrolidon 4 mg)

Magnézium-sztearát 4 mg)

) - tablettánkénti tartalom

A gyógyszert összekeverjük a laktózzal és a keményítővel és polivinil-pirrolidon vizes oldatával granuláljuk. A kapott granulákat szárítjuk, magnézium-sztearáttal összekeverjük és átlagosan 408 mg-os tablettákká préseljük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) képletű lamotrigin előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) képletű 6-(2,3-diklór-fenil)-5-klór-3-tiometil-1,2,4-triazint ammóniával kezelünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (III) képletű vegyületet klórozószerrel kezeljük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) képletű vegyületet (IV) képletű vegyület metilezőszerrel történő kezelésével állítjuk elő.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) képletű vegyületet az (V) képletű vegyület tioszemikarbaziddal történő kezelésével állítjuk elő.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű vegyületet (VI) képletű vegyület oxidálásával állítjuk elő.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (VI) képletű vegyületet (i) 1,2-diklór-benzol butil-lítiummal történő kezelésével, majd a kapott vegyület ecetsavanhidrides kezelésével állítjuk elő, vagy (ii) 2,3-diklór-benzaldehidet metil-magnézium-jodiddal kezelünk, és az α -metil-2,3-diklór-benzil-alkoholt oxidáljuk, vagy (iii) 2,3-diklór-jód-benzolt magnéziummal kezelünk, és az így kapott vegyületet vízmentes vas-klorid jelenlétében acetil-kloriddal kezeljük.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a lamotrigin gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját képezzük.

8. 6-(2,3-Diklór-fenil)-5-klór-3-tiometil-1,2,4-triazin.
9. 6-(2,3-Diklór-fenil)-5-oxo-3-tiometil-1,2,4-triazin.
10. 6-(2,3-Diklór-fenil)-5-oxo-3-tio-1,2,4-triazin.

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

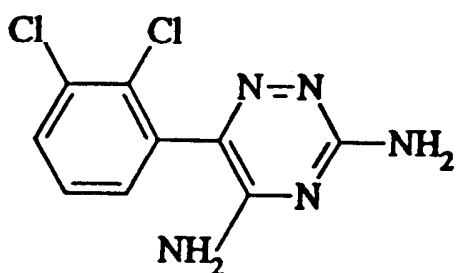


Kerény Judit

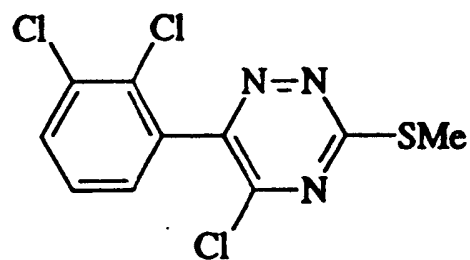
szabadalmi ügyvivő

1 lap rajz

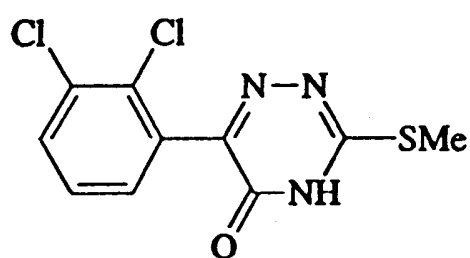
Jól helyes



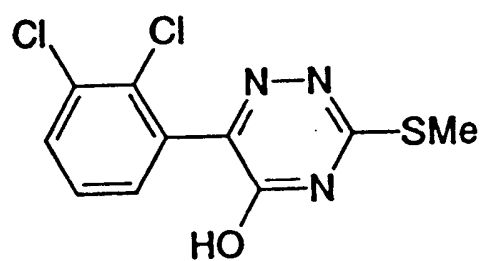
(I)



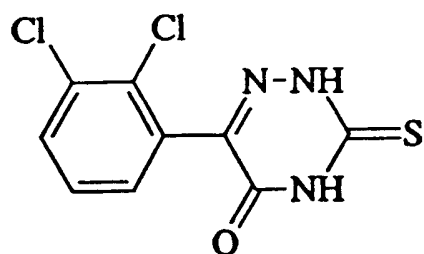
(II)



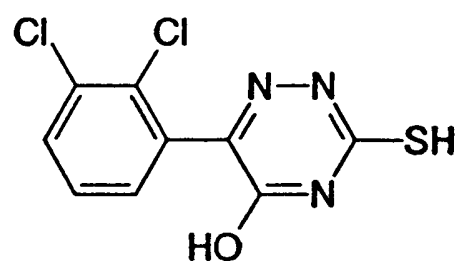
(III)



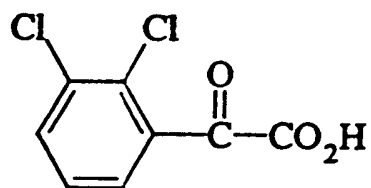
(III A)



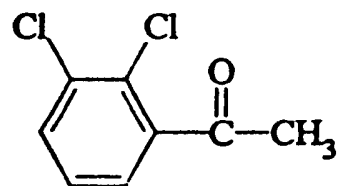
(IV)



(IV A)



(V)



(VI)