

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4725976号
(P4725976)

(45) 発行日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)

(24) 登録日 平成23年4月22日 (2011. 4. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 11/00 (2006. 01)

C O 7 H 11/00 C S P

A 6 1 K 31/7024 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7024

A 6 1 P 25/08 (2006. 01)

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/10 (2006. 01)

A 6 1 P 25/10

A 6 1 P 25/12 (2006. 01)

A 6 1 P 25/12

請求項の数 27 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2006-508970 (P2006-508970)
 (86) (22) 出願日 平成16年3月2日 (2004. 3. 2)
 (65) 公表番号 特表2006-519860 (P2006-519860A)
 (43) 公表日 平成18年8月31日 (2006. 8. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/006263
 (87) 国際公開番号 W02004/078769
 (87) 国際公開日 平成16年9月16日 (2004. 9. 16)
 審査請求日 平成18年9月29日 (2006. 9. 29)
 (31) 優先権主張番号 60/451, 863
 (32) 優先日 平成15年3月4日 (2003. 3. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 598093026
 オーソーマクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 69-0602ラリタン・ユーエスルート
 ナンバー202
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 バークナー, ヨアヒム・エルンスト
 アメリカ合衆国ニューハンプシャー州30
 024スワニー・ムーアズウオークレーン
 1061

最終頁に続く

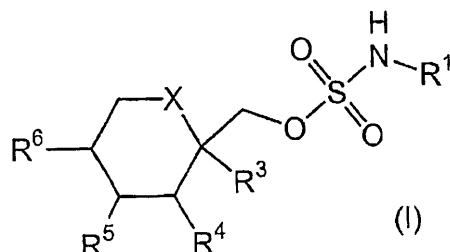
(54) 【発明の名称】 トピラメートの抗痙攣性誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

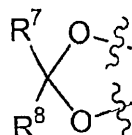
【化 1】



[式中、

X は、O であり、R¹ は、水素 であり、R³ と R⁴、および R⁵ と R⁶ は、それぞれ、一緒に なって式：

【化 2】



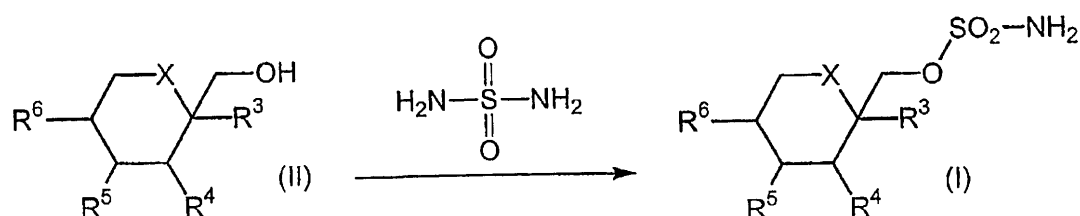
(式中、

R^7 および R^8 は、同一もしくは異なり、水素、低級アルキル、またはアルキルでありそして連結してシクロペンチルもしくはシクロヘキシル環を形成している)

で表されるメチレンジオキシ基である]

で表される化合物を製造する方法であって、

【化 3】



式 (I I) で表される化合物とスルフリルジアミドとを、存在する水の量を 0 から 10 % にして 90 から 170 の範囲内である高温で反応させることで、対応する式 (I) で表される化合物を生じさせることを含んで成る方法。

【請求項 2】

前記式 (I I) で表される化合物がジアセトンフルクトースである請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記スルフリルジアミドを 0.9 当量より多い量で存在させる請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記スルフリルジアミドを 1.5 から 3 当量に相当する量で存在させる請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記式 (I I) で表される化合物とスルフリルジアミドを非水性有機もしくは無機塩基の存在下で反応させる請求項 2 記載の方法。

【請求項 6】

前記非水性有機もしくは無機塩基が第三級アミン塩基である請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記第三級アミン塩基がピリジンである請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記非水性有機もしくは無機塩基を 1 当量より多い量で存在させる請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

前記非水性有機もしくは無機塩基を 3 から 5 当量に相当する量で存在させる請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記式 (I I) で表される化合物とスルフリルジアミドを非プロトン性有機溶媒中で反応させる請求項 2 記載の方法。

【請求項 11】

前記非プロトン性有機溶媒が非水性有機塩基である請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

前記非水性有機塩基がピリジンである請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

前記高温が 120 から 140 の範囲内である請求項 1 記載の方法。

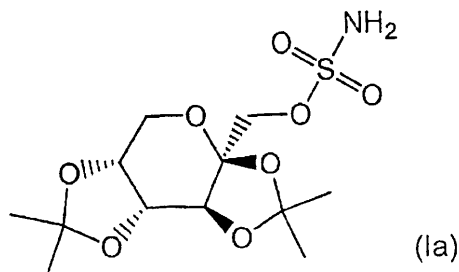
【請求項 14】

前記式 (II) で表される化合物とスルフリルジアミドを存在する水の量を 0 から 3 % にして反応させる請求項 2 記載の方法。

【請求項 15】

式 (Ia)

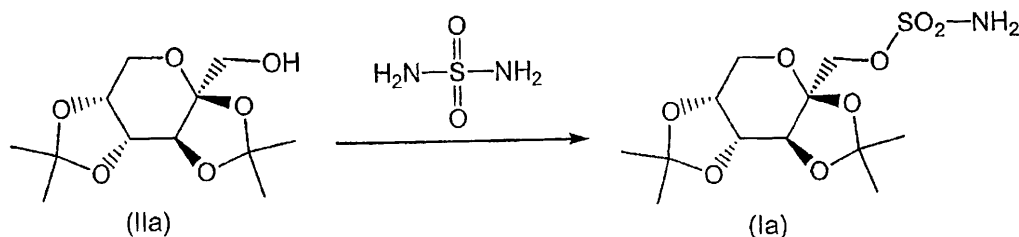
【化 4】



10

で表される化合物を製造する方法であって、

【化 5】



20

式 (IIa) で表される化合物とスルフリルジアミドとを、存在する水の量を 0 から 10 % にして 90 から 170 の範囲内である高温で反応させることで、対応する式 (Ia) で表される化合物を生じさせることを含んで成る方法。

【請求項 16】

前記スルフリルジアミドを 0.9 当量より多い量で存在させる請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

前記スルフリルジアミドを 1.5 から 3 当量に相当する量で存在させる請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

前記式 (IIa) で表される化合物とスルフリルジアミドを非水性有機もしくは無機塩基の存在下で反応させる請求項 15 記載の方法。

【請求項 19】

前記非水性有機もしくは無機塩基が第三級アミン塩基である請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

前記第三級アミン塩基がピリジンである請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

前記非水性有機もしくは無機塩基を 1 当量より多い量で存在させる請求項 18 記載の方法。

【請求項 22】

前記非水性有機もしくは無機塩基を 3 から 5 当量に相当する量で存在させる請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

前記式 (IIa) で表される化合物とスルフリルジアミドを非プロトン性有機溶媒中で反応させる請求項 15 記載の方法。

40

50

【請求項 2 4】

前記非プロトン性有機溶媒が非水性有機塩基である請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

前記非水性有機塩基がピリジンである請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

前記高温が 1 2 0 から 1 4 0 の範囲内である請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 2 7】

前記式 (I I a) で表される化合物とスルフリルジアミドを存在する水の量を 0 から 3 % にして反応させる請求項 1 5 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願に対する相互参照)

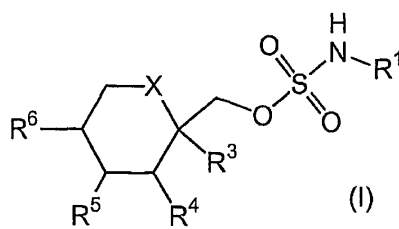
本出願は 2 0 0 3 年 3 月 4 日付けで出願した米国仮出願 6 0 / 4 5 1 , 8 6 3 (これは引用することによって全体が本明細書に組み入れられる) の利点を請求するものである。

【0 0 0 2】

本発明は、式 (I)

【0 0 0 3】

【化 1】



20

【0 0 0 4】

[式中、X、R¹、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は、本明細書の以下に定義する通りである]

で表される化合物を 1 段階で製造する方法に関する。前記式 (I) で表される化合物はてんかんの治療で用いるに有用である。

30

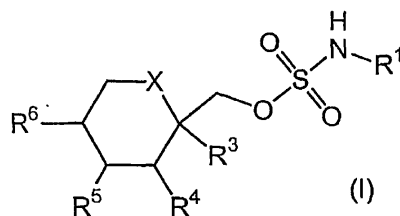
【背景技術】

【0 0 0 5】

式 (I)

【0 0 0 6】

【化 2】



40

【0 0 0 7】

[式中、R¹ は、水素および C₁ - 4 アルキルから成る群から選択され、そして X、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は、本明細書の以下に定義する通りである]

で表される化合物は抗痙攣活性を示すことが確認されており、従って、てんかんの如き状態の治療で用いるに有用である公知化合物である。このような化合物は特許文献 1 および 2 (これらにもまた前記化合物の製造方法が開示されており、引用することによって本明細書に組み入れられる) に開示されている。

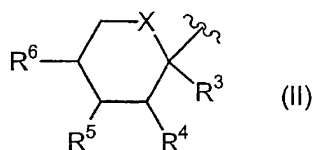
50

【 0 0 0 8 】

特許文献 1 および 2 に開示されている 1 つの方法は、式 RCH_2OH [式中、R は、式 (I I)

【 0 0 0 9 】

【 化 3 】



10

【 0 0 1 0 】

で表される部分である] で表されるアルコールと式 $ClSO_2NH_2$ または $ClSO_2NHR^1$ で表されるクロロスルファメートを塩基、例えばカリウム *t*-ブトキサドまたは水素化ナトリウムなどの存在下で約 - 20 から 25 の温度の溶媒、例えばトルエン、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなど中で反応させることを含んで成る式 (I) で表される化合物の製造方法である。

【 0 0 1 1 】

このような方法は 2 つの主要な欠点を有する。1 つの欠点は、そのような方法では NaH と DMF を組み合わせる必要があるが、それは制御不能な発熱を起こし、従って、潜在的に爆発性である点にある (非特許文献 1 を参照) 。もう 1 つの欠点は、そのような方法ではまた商業的に入手不能な塩化スルファミル ($ClSO_2NH_2$) を生じさせる目的で毒性が高く腐食性のクロロスルホニルイソシアネート (CSI) を用いている点にある。 CSI は毒性がありかつ腐食性であることから処理が困難なばかりでなくまた入手可能であるとしても限定された供給業者のみからである。

20

【 0 0 1 2 】

特許文献 2 に開示されている式 (I) で表される化合物の別の製造方法は、前記式 RCH_2OH で表されるアルコールと式 SO_2Cl_2 で表される塩化スルフリルを塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンなどの存在下で約 - 40 から 25 の温度のジエチルエーテルまたは塩化メチレン溶媒中で反応させて式 RCH_2OSO_2Cl で表されるクロロスルフェートを生じさせることを含んで成る。次に、前記式 RCH_2OSO_2Cl で表されるクロロスルフェートと式 R^1NH_2 で表されるアミンを約 - 40 から 25 の温度の塩化メチレンまたはアセトニトリル溶媒中で反応させることで前記式 (I) で表される化合物を生じさせることができる。ジエチルエーテル、塩化メチレンおよびアセトニトリル溶媒を利用したそのような方法では、もたらされる前記式 (I) で表される所望最終生成物の収率が相対的に低い。

30

【 0 0 1 3 】

特許文献 1 および 2 に開示されている 3 番目の方法は、式 RCH_2OSO_2Cl で表されるクロロスルフェート (この上に記述した如く生じさせた) と金属のアジ化物、例えばアジ化ナトリウムなどを溶媒、例えば塩化メチレンまたはアセトニトリルなど中で反応させて式 $RCH_2OSO_2N_3$ で表されるアジドスルフェートを生じさせることを含んで成る。次に、前記アジドスルフェートに接触水添による還元を受けさせることで、 R^1 が水素である前記式 I で表される化合物を生じさせている。

40

【 0 0 1 4 】

そのような方法の欠点は、アジ化化合物を取り扱っている時に爆発が起こる可能性がある点にある。また、そのような方法には、アジ化物に還元を受けさせて NH_2 部分を生じさせることを伴う追加的的化学変換も含めている。

【 0 0 1 5 】

前記式 (I) で表される化合物を製造する方法が特許文献 3 にも開示されており、その方法は、前記式 RCH_2OH で表されるアルコールと塩化スルフリルを塩基の存在下のトルエン、*t*-ブチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランから成る群から選択される

50

溶媒中で反応させて式 $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ で表されるクロロスルフェート中間体を生じさせることを含んで成る。前記式 $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ で表されるクロロスルフェートと式 R^1NH_2 で表されるアミンをテトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテルおよび低級アルコール（例えばメタノールまたはエタノール）から成る群から選択される溶媒中で反応させて前記式（I）で表される化合物を生じさせている。

【0016】

そのような方法の1つの欠点は、前記式（I）で表される化合物の調製がバッチ式（batch）方法で行われている点にあり、そのようなバッチ式方法では、1番目の反応を実施し、溶媒を除去し、生成物を単離し、その単離した生成物を2番目の溶媒に再溶解させた後、反応させて最終生成物を生じさせる。それは結果として準安定で熱に不安定な ROSO_2Cl 中間体を単離する必要がある方法である。加うるに、そのような方法では、複数の溶媒を取り扱う必要がありかつそれを再利用または処分する目的で複数の溶媒回収工程が要求され、その結果としてもたらされる方法は費用集約的でありかつ労力集約的である。

10

【0017】

本発明の目的は、前記式（I）で表される化合物を1段階で製造する方法、即ち用いる材料が容易に入手可能であり、中間体の単離を行うことなく実施可能でありそして/または比較的高い収率をもたらすことで、前記式（I）で表される化合物の商業的生産を可能にする方法を提供することにある。

20

【特許文献1】

米国特許第4,582,916号

【特許文献2】

米国特許第4,513,006号

【特許文献3】

Maryanoff 他、米国特許第5,387,700号

【非特許文献1】

J. Buckley 他、Chemical & Engineering News、1982年7月12日、5頁

【発明の開示】

【0018】

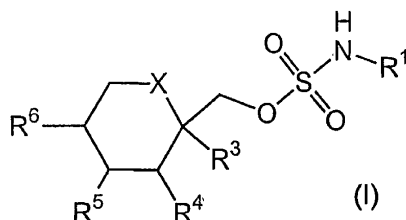
30

（発明の要約）

本発明は、式（I）

【0019】

【化4】



40

【0020】

[式中、

Xは、 CH_2 またはOから選択され、

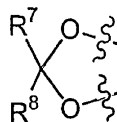
R^1 は、水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立して、水素または低級アルキルから選択され、そしてXが CH_2 の時には、 R^5 と R^6 が連結してベンゼン環を形成しているアルケン基であってもよく、そしてXがOの時には、 R^3 と R^4 および/または R^5 と R^6 が一緒になって式：

【0021】

50

【化 5】



【 0 0 2 2 】

(式中、

R^7 および R^8 は、同一もしくは異なり、水素、低級アルキル、またはアルキルであり、
 して連結してシクロペンチルもしくはシクロヘキシル環を形成している)

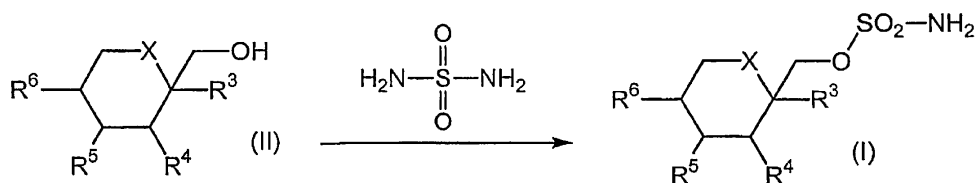
10

で表されるメチレンジオキシ基であってもよい]

で表される化合物を 1 段階で製造する方法に向けたものであり、この方法は、

【 0 0 2 3 】

【化 6】



20

【 0 0 2 4 】

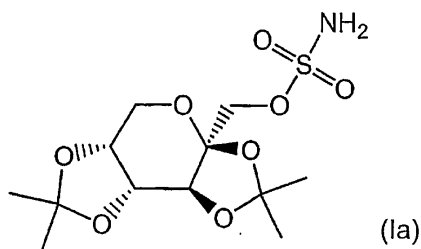
式 (II) で表される化合物とスルフィルジアミド (またスルファミドとしても知られる)
) とを、存在する水の量を 0 から約 10 % にして高温で反応させることで、相当する式 (I)
) で表される化合物を生じさせることを含んで成る。

【 0 0 2 5 】

本発明は、更に、式 (Ia)

【 0 0 2 6 】

【化 7】



30

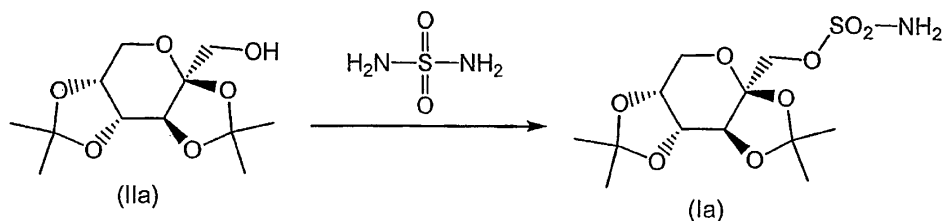
【 0 0 2 7 】

で表される化合物 (またトピラメートとしても知られる) を製造する方法にも向けたもの
 であり、この方法は、

40

【 0 0 2 8 】

【化 8】



【 0 0 2 9 】

50

式 (I I a) で表される化合物 (またジアセトンフルクトースまたは D A F としても知られる) とスルフィリジアミド (またスルファミドとしても知られる) とを、存在する水の量を 0 から約 1 0 % にして高温で反応させることで、相当する式 (I a) で表される化合物を生じさせることを含んで成る。

【 0 0 3 0 】

本発明は、更に、本明細書に記述する方法のいずれかに従って調製した化合物にも向けたものである。

【 0 0 3 1 】

本発明の具体例は、薬学的に受け入れられる担体とこの上に記述した方法のいずれかに従って調製した化合物を含んで成る製薬学的組成物である。

10

【 0 0 3 2 】

本発明の具体例は、薬学的に受け入れられる担体とこの上に記述した方法のいずれかに従って調製した化合物を混合することで生じさせた製薬学的組成物である。

【 0 0 3 3 】

本発明の具体例は、薬学的に受け入れられる担体とこの上に記述した方法に従って調製した化合物を混合することを含んで成る製薬学的組成物製造方法である。

【 0 0 3 4 】

本発明の別の例は、本明細書に記述する方法のいずれかに従って調製した化合物をてんかん治療用薬剤の製造で用いる例である。

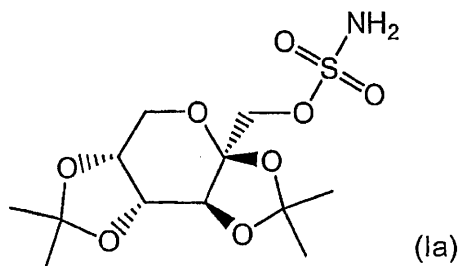
(発明の詳細な説明)

20

本発明の 1 つの態様における式 (I) で表される化合物はトピラメート、即ち式 (I a)

【 0 0 3 5 】

【 化 9 】



30

【 0 0 3 6 】

で表される化合物である。

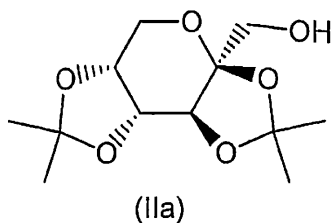
【 0 0 3 7 】

本明細書で用いる如き用語「ジアセトンフルクトース」および「D A F」は、ジアセトン - β - D - フルクトース、即ち式 (I I a)

【 0 0 3 8 】

【 化 1 0 】

40



【 0 0 3 9 】

で表される化合物を意味する。

【 0 0 4 0 】

50

本明細書で用いる如き用語「アルキル」は、これを単独で用いるか或は置換基の一部として用いるかに拘らず、直鎖および分枝炭素鎖を包含する。例えば、アルキル基にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチルなどが含まれる。特に明記しない限り、アルキルに関して用語「低級」を用いる場合、これは炭素原子数が1から4の炭素鎖組成を意味する。

【0041】

本明細書で用いる如き記号「*」は、立体幾何中心 (stereogenic center) の存在を表す。

【0042】

本明細書で用いる如き用語「高温」は、約90 を超える温度、好適には反応混合物に入っている溶媒の還流温度に等しいか或はそれ以上の温度、より好適には約90 から約170 の範囲の温度、更により好適には約110 から約160 の範囲の温度、更により好適には約120 から約140 の範囲の温度を意味する。

【0043】

本明細書で用いる如き用語「存在する水の量を0から約10%にして」は、特に明記しない限り、DAFのモル量を基準にした水の総モル量が0から約10%の範囲であることを意味する。

【0044】

本明細書で用いる如き用語「非プロトン性有機溶媒」は、反応条件下でプロトンをもたらさない有機溶媒のいずれかを意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、キシレン（例えばo - キシレン、p - キシレン、m - キシレンまたはこれらの混合物）、エチルベンゼン、メシチレン、テトラヒドロナフタレン、ピリジン、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、トルエン、4 - メチル - 2 - ペンタノン、ベンゾニトリル、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジフェニルエーテルなどが含まれる。

【0045】

本明細書で用いる如き用語「被験体」は、治療、観察または実験の対象であるか或は対象であった動物、好適には哺乳動物、より好適には人を指す。

【0046】

本明細書で用いる如き用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織系、動物または人に生物学的もしくは医薬的反応（治療を受けさせる病気または障害の症状の軽減を包含）を引き出す量を意味する。

【0047】

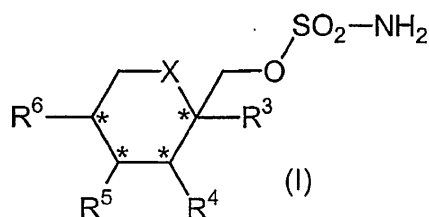
本明細書で用いる如き用語「組成物」は、これに、指定材料を指定量で含んで成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も包含させることを意図する。

【0048】

本分野の技術者は、式(I)で表される化合物が以下の星印で示す如き数個の立体幾何中心を有することを認識するであろう。

【0049】

【化11】



【0050】

本分野の技術者は、更に、本発明の方法を用いて適切なラセミ混合物または反応体の立体異性体を選択しそして代わりに用いることで前記式(I)で表される化合物のラセミ混

10

20

30

40

50

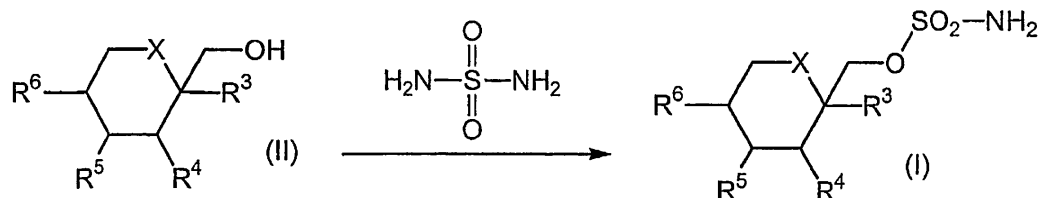
合物または式 (I) で表される化合物の立体異性体のいずれかを生じさせることができることも認識するであらう。

【 0 0 5 1 】

本発明は、スキーム 1 に概略を示すように、式 (I) で表される化合物を 1 段階で製造する方法に向けたものである。

【 0 0 5 2 】

【 化 1 2 】



10

スキーム 1

【 0 0 5 3 】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (I I) で表される適切に置換されている化合物とスルフルルジアミド (またスルファミドとしても知られる) の反応を、

20

前記スルフルルジアミドを好適には約 0 . 9 当量に等しいか或はそれ以上の量、より好適には約 1 . 5 から約 3 当量の範囲の量、更により好適には約 2 当量に等しい量で存在させ

、好適には非水性有機塩基、例えば第三級有機アミン、例えばピリジン、4 - ピコリン、イソキノリン、ジメチルブチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、4 - t - ブチルピリジン、イミダゾール、トリブチルアミン、ジメチルベンジルアミンなど、または非水性無機塩基、例えば K_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ などを存在させ、より好適には非水性第三級有機アミンを存在させ、更により好適にはピリジンを存在させ

、前記非水性有機もしくは無機塩基を好適には約 1 当量より多い量、より好適には約 3 から約 6 当量の範囲の量、更により好適には約 4 当量に等しい量で存在させ、

30

存在する水の量を 0 % から約 10 %、好適には水の量を 0 % から約 5 %、より好適には水の量を 0 % から約 3 % にし、

好適には非プロトン性有機溶媒、例えばキシレン (例えば o - キシレン、p - キシレン、m - キシレンまたはこれらの混合物)、エチルベンゼン、メシチレン、テトラヒドロナフタレン、ピリジン、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、トルエン、4 - メチル - 2 - ペンタノン、ベンゾニトリル、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジフェニルエーテルなど、または非プロトン性有機溶媒の混合物、例えばジフェニルエーテル：ピフェニル、キシレン：トルエン、工業品質の混合キシレンなど、より好適には o - キシレン、p - キシレン、m - キシレン、これらの混合物または工業品質の混合キシレンなど中から、

40

別法として、溶媒を非水性有機塩基、例えば第三級有機アミン、例えばピリジン、4 - ピコリン、イソキノリン、ジメチルブチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、4 - t - ブチルピリジン、イミダゾール、トリブチルアミン、ジメチルベンジルアミンなどから選択してもよく、好適には非水性第三級有機アミン、より好適にはピリジン中から、

さらなる別法として、式 (I I) で表される化合物を非水性有機塩基の存在下で反応させる時には、前記非水性有機塩基を溶媒として作用させてもよく、

高温、好適には約 90 から約 170 の範囲の温度、より好適には約 110 から約 160 の範囲の温度、更により好適には約 120 から約 140 の範囲の温度で、

起こさせることで、相当する式 (I) で表される化合物を生じさせる。

【 0 0 5 4 】

50

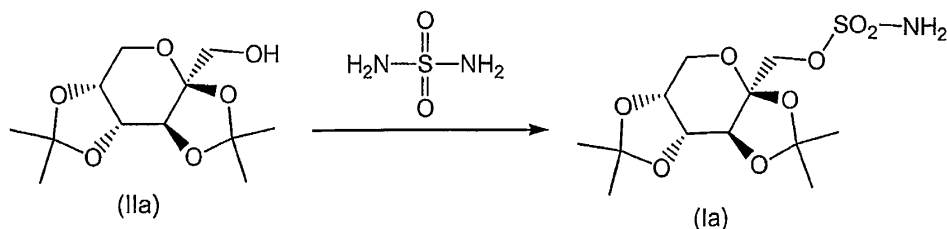
好適には、この上のスキーム 1 に概略を示した方法に従って、前記式 (I I) で表される化合物とスルフリルジアミドを他の如何なるアルコール [即ち、前記式 (I I) で表される化合物以外のアルコール] も存在させないで反応させる。

【 0 0 5 5 】

前記式 (I a) で表される化合物の調製はスキーム 2 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【 0 0 5 6 】

【 化 1 3 】



10

スキーム 2

【 0 0 5 7 】

従って、公知化合物である式 (I I a) で表される化合物 [またジアセトンフルクトース (D A F) としても知られる] とスルフリルジアミド (またスルファミドとしても知られる) の反応を、

20

前記スルフリルジアミドを好適には約 0 . 9 当量に等しいか或はそれ以上の量、より好適には約 1 . 5 から約 3 当量の範囲の量、更により好適には約 2 当量に等しい量で存在させ

、
好適には非水性有機塩基、例えば第三級有機アミン、例えばピリジン、4 - ピコリン、イソキノリン、ジメチルブチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、4 - t - ブチルピリジン、イミダゾール、トリブチルアミン、ジメチルベンジルアミンなど、または非水性無機塩基、例えば K_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ などを存在させ、より好適には非水性第三級有機アミンを存在させ、更により好適にはピリジンを存在させ

30

、
前記非水性有機もしくは無機塩基を好適には約 1 当量より多い量、より好適には約 3 から約 6 当量の範囲の量、更により好適には約 4 当量に等しい量で存在させ、

存在する水の量を 0 % から約 10 %、好適には水の量を 0 % から約 5 %、より好適には水の量を 0 % から約 3 % にし、

好適には非プロトン性有機溶媒、例えばキシレン (例えば o - キシレン、p - キシレン、m - キシレンまたはこれらの混合物)、エチルベンゼン、メシチレン、テトラヒドロナフタレン、ピリジン、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、トルエン、4 - メチル - 2 - ペンタノン、ベンゾニトリル、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジフェニルエーテルなど、または非プロトン性有機溶媒の混合物、例えばジフェニルエーテル：ピフェニル、キシレン：トルエン、工業品質の混合キシレンなど、より好適には o - キシレン、p - キシレン、m - キシレン、これらの混合物または工業品質の混合キシレンなど中から、

40

別法として、溶媒を非水性有機塩基、例えば第三級有機アミン、例えばピリジン、4 - ピコリン、イソキノリン、ジメチルブチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、4 - t - ブチルピリジン、イミダゾール、トリブチルアミン、ジメチルベンジルアミンなどから選択してもよく、好適には非水性第三級有機アミン、より好適にはピリジン中から、

さらなる別法として、式 (I I) で表される化合物を非水性有機塩基の存在下で反応させる時には、前記非水性有機塩基を溶媒として作用させてもよく、

高温、好適には約 90 から約 170 の範囲の温度、より好適には約 110 から約 160 の範囲の温度、更により好適には約 120 から約 140 の範囲の温度で、

起こさせることで、相当する式 (I a) で表される化合物を生じさせる。

50

【 0 0 5 8 】

好適には、この上のスキーム 2 に概略を示した方法に従って、前記式 (I I a) で表される化合物とスルフリルジアミドを他の如何なるアルコール [即ち、前記式 (I I a) で表される化合物以外のアルコール] も存在させないで反応させる。

【 0 0 5 9 】

本発明に従う化合物がキラル (または立体幾何) 中心を少なくとも 1 つ有する場合、それらはそれに応じて鏡像異性体として存在し得る。本化合物がキラル (または立体幾何) 中心を 2 つ以上有する場合、それらは追加的にジアステレオマーとしても存在し得る。そのような異性体およびこれらの混合物の全部を本発明の範囲内に包含させると理解されるべきである。その上、本化合物の結晶形態の数種は同質異像として存在する可能性があり、このように、それらも本発明に包含させることを意図する。加うるに、本化合物の数種は水と一緒に溶媒和物 (即ち水化物) または通常の有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、そのような溶媒和物もまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

10

【 0 0 6 0 】

本発明に従う化合物調製方法によって立体異性体の混合物がもたらされる場合、そのような異性体は通常技術、例えば調製用クロマトグラフィーなどで分離可能である。そのような化合物はラセミ混合物の形態で調製可能であるか或は鏡像特異的合成または分割のいずれかを用いて個々の鏡像異性体を生じさせることも可能である。そのような化合物を、標準技術、例えば光学活性酸、例えば (-) - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸および / または (+) - ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸などを用いて塩を生じさせることでジアステレオマー対を生じさせた後に分別結晶を行いそして遊離塩基を再生させることなどで、それらの成分である鏡像異性体に分割することができる。また、ジアステレオマーエステルまたはアミドを生じさせた後にクロマトグラフィーで分離しそしてキラリティーを持つ補助剤を除去することで、そのような化合物の分割を行うことも可能である。別法として、キラル H P L C カラムを用いて化合物の分割を行うことも可能である。

20

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物調製方法のいずれかを実施している時、関係している分子のいずれかが有する敏感なまたは反応性基を保護する必要があるしそして / またはその方が望ましい可能性がある。これは通常の保護基、例えば J . F . W . M c O m i e 編集「 P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c C h e m i s t r y」、Plenum Press、1973、そして T . W . G r e e n e および P . G . M . W u t s、「P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」、John Wiley & Sons、1991 などに記述されている如き保護基を用いて達成可能である。そのような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

30

【 0 0 6 2 】

以下の実施例で本発明をより詳細に記述するが、本実施例は本発明の説明を意図したものであり、本発明を限定するものでない。

【 実施例 】

【 0 0 6 3 】

(実施例 A 1)

実験番号 1 0 1 - 1 1 6 :

反応槽に D A F、スルファミド、塩基および溶媒を表 1 に記述する如く仕込んだ。この反応混合物を攪拌しながら加熱しそして所望温度に選択した時間 (表 2 に挙げる如き) 保持した。

40

【 0 0 6 4 】

実験番号 1 0 1、1 0 2、1 0 3 では、混合物に真空下の蒸留を 4 1 でそれぞれ 3 0、3 5 および 2 0 分間受けさせた。

【 0 0 6 5 】

その反応混合物を室温に冷却した後、約 5 0 m L の 1 M N a O H 水溶液 (実験番号 1

50

01 - 108では0.3MのNaOH水溶液を用いた)で2回抽出した。その結果として得た塩基性生成物溶液を6MのHCl水溶液で中和した。その生成物溶液に結晶化を受けさせた後、濾過を行ない、そして湿った状態のケーキを真空下約50で16 - 20時間(実験番号106および107では約22時間)乾燥させることでトピラメート生成物を得た。この乾燥させた生成物をHPLCで分析した。

実験番号117 - 139:

反応槽にDAF、スルファミド、塩基および溶媒を表1に記述する如く仕込んだ。この反応混合物を攪拌しながら加熱しそして所望温度(表2に挙げる如き)に約60分間保持した。その反応混合物を室温に冷却した後、約75mLの1M NaOH水溶液で2回抽出した。その結果として得た塩基性生成物溶液を6MのHCl水溶液で中和した。その生成物溶液に結晶化を受けさせた後、濾過を行ない、そして湿った状態のケーキを真空下約50で16 - 20時間(実験番号129、134、137では~24時間そして実験番号126、128、130、131、136では~48時間)乾燥させることでトピラメート生成物を得た。実験番号123、125および135も生成物をもたらしたと予測するが、抽出または結晶化が困難なことから廃棄した。その乾燥させた生成物をHPLCで分析した。

10

【0066】

この上に記述した手順を以下の表1および2に挙げる実験条件に従って完了させた。この上に示した以外はあらゆる実験でトピラメート生成物をもたらされた。

【0067】

20

【表1】

表 1

実験番号	DAF	スルファミド	塩基	塩基	溶媒
101	10.05 g	7.43 g	ピリジン	12.14 g	混合キシレン
	38.62 ミリモル	77.32 ミリモル		153.48 ミリモル	100 mL
102	10.0 g	7.39 g	ピリジン	12.16 g	混合キシレン
	38.43 ミリモル	76.9 ミリモル		153.73 ミリモル	100 mL
103	10.0 g	7.33 g	ピリジン	12.18 g	混合キシレン
	38.43 ミリモル	76.27 ミリモル		153.98 ミリモル	100 mL
104	10.0 g	7.43 g	ピリジン	12.34 g	混合キシレン
	38.43 ミリモル	77.32 ミリモル		156.01 mol	100 mL
105	10.01 g	7.39 g	ピリジン	12.17 g	混合キシレン
	38.47 ミリモル	76.9 ミリモル		153.86 ミリモル	101 mL
106	10.01 g	7.39 g	ピリジン	12.45 g	混合キシレン
	38.47 ミリモル	76.9 ミリモル		157.4 ミリモル	101 mL
107	10.01 g	7.44 g	ピリジン	12.15 g	混合キシレン
	38.47 ミリモル	77.42 ミリモル		153.6 ミリモル	51 mL
108	10.02 g	7.38 g	4-ピコリン	12.54 g	メシチレン
	38.50 ミリモル	76.8 ミリモル		134.65 ミリモル	50 mL
109	14.98 g	11.08 g	ピリジン	18.33 g	混合キシレン
	57.56 ミリモル	115.3 ミリモル		231.73 ミリモル	150 mL
110	9.99 g	7.39 g	ピリジン	12.14 g	オーキシレン

10

20

30

【 0 0 6 8 】

【 表 2 】

	38.39 ミリモル	76.9 ミリモル		153.48 ミリモル	99 mL
111	10.04 g	7.31 g	ピリジン	12.14 g	o-キシレン
	38.58 ミリモル	76.07 ミリモル		153.48 ミリモル	100 mL
112	10.03 g	7.39 g	ピリジン	12.22 g	o-キシレン
	38.54 ミリモル	76.9 ミリモル		154.49 ミリモル	100 mL
113	10.02 g	7.39 g	ピリジン	12.22 g	o-キシレン
	38.50 ミリモル	76.9 ミリモル		154.49 ミリモル	100 mL
114	9.98 g	7.38 g	ピリジン	12.25 g	o-キシレン
	38.35 ミリモル	76.8 ミリモル		154.87 ミリモル	100 mL
115	10.02 g	7.36 g	ピリジン	12.4 g	o-キシレン
	38.5 ミリモル	76.59 ミリモル		156.76 ミリモル	99 mL
116	10.0 g	7.36 g	ピリジン	12.16 g	o-キシレン
	38.43 ミリモル	76.59 ミリモル		153.73 ミリモル	100 mL
117	29.92 g	22.31 g	ピリジン	36.52 g	o-キシレン
	114.98 ミリモル	232.15 ミリモル		461.49 ミリモル	302 mL
118	30.06 g	22.3 g	ピリジン	36.68 g	o-キシレン
	115.51 ミリモル	232.05 ミリモル		463.72 ミリモル	150 mL
119	30.07 g	22.34 g	4-ピコリン	42.48 g	o-キシレン: 4-ピコリンが1:1
	115.55 ミリモル	232.47 ミリモル		456.14 ミリモル	150 mL
120	30.03 g	22.22 g	ピリジン	36.58 g	o-キシレン
	115.4 ミリモル	231.22 ミリモル		462.45 ミリモル	75 mL

10

20

30

40

【 0 0 6 9 】

【 表 3 】

121	30.04 g	22.23 g	ピリジン	36.55 g	オーキシ レン
	115.44 ミリモル	231.32 ミリモル		462.07 ミリモル	40.0 mL
122	29.98 g	22.18 g	ピリジン	36.37 g	なし
	115.09 ミリモル	230.8 ミリモル		459.8 ミリモル	
123	30.02 g	22.34 g	4-ピコリン	42.91 g	なし
	115.36 ミリモル	232.47 ミリモル		460.75 ミリモル	
124	30.09 g	22.24 g	イソキノリン	58.11 g	なし
	115.63 ミリモル	231.43 ミリモル		449.91 ミリモル	
125	30.01 g	22.18 g	4-ピコリン	42.92 g	テトラヒド ロナフタ レン
	115.32 ミリモル	230.8 ミリモル		460.86 ミリモル	40 mL
126	30.01 g	22.17 g	4-ピコリン	42.8 g	テトラヒド ロナフタ レン
	115.32 ミリモル	230.7 ミリモル		459.57 ミリモル	41 mL
127	29.99 g	22.34 g	ジメチルプチ ルアミン	59.95 g	テトラヒド ロナフタ レン
	115.24 ミリモル	232.47 ミリモル		757.9 ミリモル	40 mL
128	30.02 g	22.22 g	ピリジン	36.56 g	テトラヒド ロナフタ レン
	115.36 ミリモル	231.22 ミリモル		462.2 ミリモル	40 mL

【 0 0 7 0 】

【 表 4 】

129	29.95 g	22.32 g	ピリジン	36.45 g	ジフェニル ーエーテル
	115.09 ミリモル	232.26 ミリモル		460.81 ミリモル	41 mL
130	30.02 g	22.34 g	4-ピコリン	43.03 g	ジフェニル ーエーテル
	115.36 ミリモル	232.47 ミリモル		462.04 ミリモル	40.5 mL
131	29.99 g	22.24 g	4-ピコリン	42.94 g	ーキシ レン
	115.24 ミリモル	231.43 ミリモル		461.08 ミリモル	40 mL
132	30.03 g	22.5 g	ピリジン	36.12 g	ーキシ レン
	115.4 ミリモル	234.31 ミリモル		456.64 ミリモル	40 mL
133	10.04 g	7.38 g	イソキノリン	20.05 g	ーキシ レン
	38.58 ミリモル	76.8 ミリモル		155.23 ミリモル	50 mL
134	30.05 g	22.21 g	4-ト-ブチ ルピリジン	62.3 g	ーキシ レン
	115.47 ミリモル	231.11 ミリモル		460.76 ミリモル	40 mL
135	30.08 g	22.45 g	イソキノリン	59.65 g	ジフェニル エーテル
	115.59 ミリモル	233.61 ミリモル		461.83 ミリモル	40.5 mL
136	60.08 g	44.28 g	4-ピコリン	85.91 g	ーキシ レン
	230.87 ミリモル	460.77 ミリモル		922.47 ミリモル	75 mL
137	59.99 g	44.44 g	ピリジン	73.04 g	ーキシ レン
	230.53 ミリモル	462.43 ミリモル		923.39 ミリモル	75 mL
138	30.04 g	22.5 g	4-ト-ブチ ルピリジン	46.66 g	ーキシ レン

10

20

30

40

【 0 0 7 1 】

【 表 5 】

表 2

実験番号	時間(分)	温度(℃)
101	~65	128-140
102	60	135-136
103	65	132-136
104	60	138-139
105	60	134-137
106	65	130-136
107	60	124-133
108	無効	130-140
109	80	99-114
110	55	133-135
111	45	130-133
112	50	130-134
113	60	135-137
114	60	134-136
115	62	133-137
116	60	134-135
117	62	135-139
118	60	134-136
119	62	141-146
120	62	130-135
121	60	131-133
122	69	132-134
123	60	150-156
124	62	142-144
125	62	153-157
126	55	130-140
127	60	109-112
128	61	137-141

10

20

30

40

【 0 0 7 2 】

【 表 6 】

129	58	139-145
130	67	136-140
131	62	134-144
132	60	130-138
133	60	140-135
134	64	133-132
135	57	130-134
136	64	130-138
137	60	130-132
138	34	130-149
139	41	25-120

10

【 0 0 7 3 】

(実施例 A 2)

実験番号 1 4 0 - 1 4 7 ; ピリジン塩基 :

20

ジアセトンフルクトース (D A F) を用いて出発したトピラメートの 1 段階合成に対する溶媒体積と反応時間と反応温度の組み合わせ効果を評価する目的で 8 実験を実施した。

【 0 0 7 4 】

1 リットルの丸底フラスコの中で D A F をスルファミド、ピリジンおよび選択した体積の o - キシレン溶媒 (表 3 に挙げる如き量) と一緒にした。次に、この仕込んだフラスコを選択した外部温度になるように前以て加熱しておいたオイルバスに浸漬して、その反応混合物を攪拌しながら選択した反応温度に加熱し、その温度に選択した時間保持した後、前記フラスコを前記オイルバスから取り出して室温になるまで冷却した。次に、この反応混合物に 1 M の N a O H (7 5 m L ずつ) を用いた抽出を 2 回受けさせた。その水性抽出液と一緒にして 6 M の H C l で中和することで生成物の結晶化を誘発した。あらゆるケースで生成物が油として沈澱した。その油を一晩攪拌すると濾過可能な結晶になった。その結果として生じた固体を真空下 5 0 で 1 6 - 1 8 時間乾燥させた。その乾燥させた生成物を H P L C で分析した。

30

【 0 0 7 5 】

この上に示した手順に従い、以下の表 3 および 4 に挙げる如き実験条件を用いて 8 実験を実施した。あらゆる実験でトピラメート生成物がもたらされた。

【 0 0 7 6 】

【 表 7 】

表 3

ピリジン塩基				
実験番号	DAF	スルファミド	塩基	o-キシレン
140	30.01 g	22.24 g	36.56 g	75 mL
	115.32 ミリモル	231.43 ミリモル	462.2 ミリモル	
141	30.03 g	22.37 g	36.78 g	75.5 mL
	115.4 ミリモル	232.78 ミリモル	464.98 ミリモル	
142	30.01 g	22.58 g	36.5 g	75.5 mL
	115.32 ミリモル	234.96 ミリモル	461.44 ミリモル	
143	30.12 g	22.44 g	36.68 g	75 mL
	115.74 ミリモル	233.51 ミリモル	463.72 ミリモル	
144	30 g	22.34 g	36.88 g	40 mL
	115.28 ミリモル	232.47 ミリモル	466.25 ミリモル	
145	30.05 g	22.31 g	36.51 g	40 mL
	115.47 ミリモル	232.15 ミリモル	461.57 ミリモル	
146	30.03 g	22.24 g	36.6 g	40 mL
	115.4 ミリモル	231.43 ミリモル	462.71 ミリモル	
147	30.07 g	22.34 g	36.61 g	40 mL
	115.55 ミリモル	232.47 ミリモル	462.83 ミリモル	

【 0 0 7 7 】

【 表 8 】

表 4

実験番号	時間(分)	温度(°C)
140	60	130.0-133.4
141	30	130.0-132.7
142	60	130.0-134.3
143	30	130.0-134.7

【 0 0 7 8 】

【 表 9 】

144	30	130.0-130.3
145	60	130.0-134.9
146	60	130.0-132.8
147	30	130.0-133.9

【 0 0 7 9 】

(実施例 A 3)

実験番号 1 4 8 - 1 5 6 ; t - ブチルピリジン塩基 :

4 - t - ブチルピリジンを用いかつジアセトンフルクトース (D A F) を用いて出発したトピラメートの 1 段階合成に対する塩基当量と反応温度と反応時間の組み合わせ効果を評価する目的で 9 実験を実施した。

【 0 0 8 0 】

5 0 0 m L の丸底フラスコの中で D A F をスルファミド、4 - t - ブチルピリジン (表 4 に挙げる如き量) および 4 0 m L の o - キシレンと一緒にした。この反応混合物をオイルバスの中で攪拌しながら選択した反応温度に約 1 9 - 2 3 分間加熱した。この反応混合

10

20

30

40

50

物をその選択した反応温度に選択した時間維持した後、25 になるまで急速冷却した。この反応混合物に1 MのNaOH(75 mLずつ)を用いた抽出を2回受けさせた。その水性抽出液を一緒にして6 MのHClで中和することで生成物の結晶化を誘発した。あらゆるケースで生成物が油として沈澱し、それを一晚攪拌すると濾過可能な結晶になった。その結晶を真空下50 で16 - 18時間乾燥させた。その乾燥させた生成物をHPLCで分析した。

【0081】

この上に示した手順に従い、以下の表5および6に挙げる如き実験条件を用いて9実験を実施した。あらゆる実験でトピラメート生成物がもたらされた。

【0082】

【表10】

表 5

4- <i>t</i> -ブチルピリジン塩基				
実験番号	DAF	スルファミド	塩基	o-キシレン
148	30.16 g	22.42 g	47.07 g	40 mL
	115.9 ミリモル	231.4 ミリモル	348.1 ミリモル	
149	30.20 g	22.21 g	15.67 g	40 mL
	116.05 ミリモル	231.1 ミリモル	115.9 ミリモル	
150	30.12 g	22.16 g	47.03 g	40 mL
	115.7 ミリモル	230.6 ミリモル	347.8 ミリモル	
151	30.23 g	22.12 g	31.19 g	40 mL
	116.2 ミリモル	230.2 ミリモル	231.7 ミリモル	
152	30.10 g	22.75 g	46.76 g	40 mL
	115.7 ミリモル	236.8 ミリモル	345.8 ミリモル	
153	30.03 g	22.42 g	15.76 g	40 mL
	115.4 ミリモル	233.3 ミリモル	116.6 ミリモル	
154	30.23 g	22.24 g	46.83 g	40 mL
	116.2 ミリモル	231.5 ミリモル	346.4 モル	
155	30.15 g	22.49 g	46.85 g	40 mL
	115.9 ミリモル	234.1 ミリモル	346. ミリモル	
156	30.08 g	22.24 g	15.60 g	40 mL
	115.6 ミリモル	231.5 ミリモル	115.4 ミリモル	

【0083】

【表11】

10

20

30

表 6

実験番号	時間(分)	温度(°C)
148	44	130.0-150.5
149	60	110.0-126.6
150	60	110.0-129.0
151	28	130.1-146.6
152	29	130.0-151.6
153	15	130.0-141.5
154	30	130.1-143.4
155	15	110.1-117.4
156	30	110.1-113.7

【 0 0 8 4 】

(実施例 A 4)

トピラメートの1段階製造方法に対する溶媒と塩基の効果を評価する目的で多数の実験を実施した。実験条件は表7および8に挙げる如くであり、個々の実験の実験手順は以下に記述する如くであった。

実験番号157、158、160、164 - 166 :

試験管にDAFおよびスルファミド(表8に示す如き量)を移した。次に、このDAF / スルファミド混合物に選択した溶媒および選択した塩基(表7に挙げる如き量)を加えた。次に、この反応混合物を攪拌しながら加熱し、その反応混合物を選択した温度(表8を参照)に選択した時間(表8を参照)に維持した後、上方の層のサンプリングを行って、HPLCで分析した。

実験番号159、188 - 198 :

500 mLの丸底フラスコにDAF、スルファミド、o - キシレンおよび指定量の選択した塩基(表7および8を参照)を移した。次に、この反応混合物を攪拌しながらオイルバスで加熱して、その混合物を選択した温度に選択した時間(表8を参照)維持した。この反応混合物を熱オイルから取り出してほぼ室温になるまで冷却した後、1 MのNaOH(75 mLずつ)で2回抽出した。その水性抽出液を一緒にした後、6 MのHClで中和することで生成物の結晶化を誘発した。その結果として得た固体を真空下50 で16 - 18時間乾燥させた。その乾燥させた生成物をHPLCで分析した。

実験番号161 - 163 :

250 mLの丸底フラスコにDAF、スルファミド、4 - ピコリンおよび選択した溶媒(表7および8に示す如き量)を移した。このフラスコを下げた加熱しておいたオイルバスの中に入れて、その混合物を選択した保持温度で選択した反応時間(表8を参照)攪拌した。次に、この反応混合物を室温になるまで冷却した後、1 MのNaOH(75 mLずつ)で2回抽出した。その水性抽出液を6 MのHClで中和した後、室温に一晩維持することで生成物を結晶化させた。その結果として生じた結晶性固体を濾過した後、真空オープンに入れて50 で16 - 18時間乾燥させた。その生成物をHPLCで分析した。

注：実験番号162でも生成物が生じたと予測するが、その生成物は結晶化せず、従って分析を行わなかった。実験番号163で得た生成物は粘着性のある固体であった。

実験番号167 - 172 :

125 mLの試験管に選択した溶媒を選択した量(表7を参照)でピリジン(表7に示す如き量)と一緒に移した後、その結果として生じた溶液を選択した温度に加熱した。次に、前以て重量を測定しておいたDAFとスルファミドの混合物(表8に示す如き量)を溶媒を移すための洗浄液(約2 mL)と一緒に加えた。この反応混合物を選択した温度で選択した時間(表8を参照)攪拌した時点で上方の層(いくつかの混合物では2番目の小

さな黒色層が生じた)のサンプリングを行って、HPLCで分析した。

実験番号173:

1000 mLの丸底フラスコにDAF、スルファミド、ピリジンおよび混合キシレン(表7および8に挙げる如き量)を移して、前以て加熱しておいた(140 の)オイルバスに入れた。この反応混合物を選択した反応温度で90分間撹拌した。前記フラスコを前記オイルバスから取り出した後、残存する熱を用いて反応混合物から液体を約22 g 留出させた。この反応混合物に0.35 MのNaOHを用いた抽出を3回(90 mL、30 mLそして10 mL)受けさせた。その水性抽出液に1 NのHCl(50 mL)を加えると、結果として油が生じた。この混合物を撹拌すると前記油が濾過可能な結晶に変わった。この結晶を濾過で集め、水で洗浄した後、真空オープンに入れて50 で16時間乾燥させた。次に、その生成物をHPLC分析で分析した。

10

実験番号174 - 180:

500 mLの丸底フラスコにDAF、スルファミド、ピリジンおよび選択した溶媒(表7および8に挙げる如き量)を移した。次に、この反応混合物をオイルバスに入れて撹拌しながら目標温度になるまで加熱した。この反応混合物をそのほぼ目標温度(表8に挙げる)に選択した時間(表8を参照)維持し、前記熱オイルから取り出して、ほぼ室温になるまで冷却した。次に、この反応混合物に水(100 mLの水)および/または必要ならば他の溶媒(MeOH、0.5 MのNaOHまたは反応溶媒)を加えることで、透明な液体の2層で構成されている不均一な混合物を達成した。次に、両方の層に関してGC分析を実施した。

20

実験番号181 - 183:

500 mLの丸底フラスコにDAF、スルファミド、4-t-ブチルピリジンおよび選択した溶媒(表7および8に挙げる如き量)を移した。次に、この反応混合物をオイルバスの中で撹拌しながら選択した反応温度に選択した時間(表8を参照)加熱した。次に、この反応混合物を室温になるまで冷却した。次に、この反応混合物に適切な溶媒を用いた抽出を受けさせることで透明な液体の2層を生じさせた[実験181で用いた抽出用溶媒は水(125 mL)と混合キシレン(25 mL)であり、実験182で用いた抽出用溶媒は水(150 mL)とメタノール(25 mL)であり、実験183で用いた抽出用溶媒は0.3 MのNaOH(100 mL)であった]。両方の層の液体サンプルに関してGC分析を実施した。

30

実験番号184:

250 mLの丸底フラスコにDAF、スルファミド、ジメチルブチルアミンおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(表7および8に挙げる如き量)を移した。このフラスコを加熱しておいたオイルバス(136)に入れて、前記混合物を撹拌しながら選択した温度に選択した時間(表8を参照)加熱した。この反応混合物をほぼ室温になるまで冷却した後、1 MのNaOH(75 mLずつ)で2回抽出した。その水性抽出液を6 MのHClで中和した後、2時間撹拌することで結晶化を起こさせた。その結晶を濾過で集めた後、真空オープンに入れて52 で約17時間45分間乾燥させた。次に、その生成物をHPLC分析で試験した。

実験番号185 - 187:

40

250 mLの丸底フラスコにDAF、スルファミド、イソキノリンおよび選択した溶媒(表7および8に挙げる如き量)を移した。次に、この反応混合物をオイルバスに入れて撹拌しながら選択した反応温度に選択した時間(表8を参照)加熱した。この反応混合物をほぼ室温になるまで冷却した後、1 MのNaOH(75 mLずつ)で2回抽出した。その水性抽出液を6 MのHClで中和した後、室温に数日間放置することで結晶化を助長した。その結晶を濾過で集めた後、真空オープンに入れて50 で約16 - 18時間乾燥させた。その乾燥させた生成物をHPLC分析で分析した。

注: 本明細書に注釈を加えた実験を除いて、あらゆる実験でトピラメート生成物がもたらされた。実験番号187では抽出中に乳液が生じることを観察しそしてトピラメート生成物が生じたと予測するが、生成物は集められなかった。実験番号187、191、194

50

および 197 で集めた生成物はトピラメートであると予測するが、分析は行わなかった。

【 0 0 8 5 】

以下の表 7 および 8 に、この上に記述した実験手順の実験条件を挙げる。この上に述べた実験以外のあらゆる実験でトピラメート生成物がもたらされた。

【 0 0 8 6 】

【表 1 2】

表 7

実験 番号	塩基	塩基(g)	溶媒	溶媒(mL)
157	イミダゾール	1.01	p-キシレン	15.1

10

【 0 0 8 7 】

【表 1 3】

158	4-(ジメチルアミノ)- ピリジン	1.77	p-キシレン	15.2
159	4-(ジメチルアミノ)- ピリジン	42.08	o-キシレン	40
160	4-ピコリン	1.38	p-キシレン	15
161	4-ピコリン	42.48	o-キシレン	150
162	4-ピコリン	42.92	テトラヒドロナフ タレン	40
163	4-ピコリン	43.03	ジフェニルエーテル	40.5
164	2, 6-ルチジン	1.55	p-キシレン	15
165	ピリジン	1.15	p-キシレン	15
166	ピリジン	14.7	ピリジン	15
167	ピリジン	1.17	1-メチル-2-ピロ リジノン	15
168	ピリジン	1.14	トルエン	15
169	ピリジン	1.15	4-メチル-2-ペ ンタノン	15
170	ピリジン	1.15	ベンゾニトリル	15
171	ピリジン	1.15	p-キシレン	15.1
172	ピリジン	1.17	ジメチル-ホルムアミド	15
173	ピリジン	17.29	混合キシレン	300
174	ピリジン	18.23	メシチレン	150
175	ピリジン	18.22	o-キシレン	150
176	ピリジン	18.22	テトラメチレンス ルホン	150
177	ピリジン	18.22	ビフェニル	150g
178	ピリジン	18.20	テトラヒドロナフタレン	150
179	ピリジン	18.23	ジフェニルエーテル	151
180	ピリジン	12.17	ジフェニルエーテル: ビフェニルが3:1	100.04g
181	4-tert-ブチルピリ ジン	31.17	混合キシレン	150
182	4-tert-ブチルピリ ジン	----	4-tert-ブチルピリジン	75
183	4-tert-ブチルピリ ジン	20.78	メシチレン	100

10

20

30

40

【 0 0 8 8 】

【 表 1 4 】

184	ジメチルプチルアミン	59.95	テトラヒドロナフ タレン	40
185	イソキノリン	58.11	イソキノリン	-----
186	イソキノリン	20.05	o-キシレン	50
187	イソキノリン	59.65	ジフェニルエーテル	40.5
188	トリプチルアミン	85.49	o-キシレン	40
189	ジメチルベンジル アミン	62.33	o-キシレン	40
190	ジメチルドデシル アミン	98.42	o-キシレン	40
191	ヘキサデシルアミン	83.62	o-キシレン	40
192	ジメチルテトラデシル アミン	111.22	o-キシレン	40
193	ジメチルヘキサデシル アミン	124.30	o-キシレン	40
194	ジメチルオクタデシル アミン	137.13	o-キシレン	40
195	モルホリン	30.30	o-キシレン	40
196	ピロリジン	25.74	o-キシレン	40
197	尿素	20.29	o-キシレン	40
198	なし	---	o-キシレン	40

【 0 0 8 9 】

【 表 1 5 】

表 8

実験番号	DAF (g)	スルファミド (g)	時間(分)	目標温度 (℃)
157	0.76	0.84	30	115
158	0.74	0.84	30	115
159	30.21	22.21	30	130
160	0.76	0.84	30	115
161	30.07	22.34	62	140
162	30.01	22.18	62	150
163	30.02	22.34	67	140
164	0.75	0.84	30	115
165	0.76	0.84	30	115
166	0.74	0.84	30	115
167	0.73	0.83	31	115
168	0.75	0.85	30	115

【 0 0 9 0 】

【 表 1 6 】

169	0.75	0.84	30	115
170	0.76	0.85	30	115
171	0.77	0.85	30	115
172	0.76	0.83	30	115
173	15.02	19.46	90	130
174	15.02	11.08	60	130
175	15.05	11.07	60	130
176	15.01	11.08	60	130
177	15.04	11.08	60	130
178	15.02	11.08	60	130
179	15.03	11.07	60	130
180	10.03	7.38	60	140
181	15.03	11.08	60	130
182	7.49	5.53	60	130
183	10	7.38	60	150
184	29.99	22.34	60	110
185	30.09	22.24	62	140
186	10.04	7.38	60	140
187	30.08	22.45	57	130
188	30.05	22.31	30	130
189	30.03	22.22	30	140
190	30.17	22.26	30	130
191	30.09	22.04	30	130
192	30.1	22.21	30	130
193	30.11	22.28	30	130
194	30.18	22.33	30	130
195	30.06	22.26	30	130
196	30.01	22.26	30	130
197	30.13	22.32	30	130
198	30.02	22.16	30	130

10

20

30

【0091】

(実施例A5)

本発明の方法に従ってトピラメートの製造を行った。この実験の実験手順を以下に挙げる。以下の表9および10に詳細な実験条件を挙げる。

実験2：

1リットルの反応槽にDAF、スルファミド、ピリジンおよびo-キシレンを以下の表9に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽をジャケットの温度が約155になるまで加熱して、その温度に30分間維持した。この反応槽を60になるまで冷却した後、蒸留を真空下で開始して、残存する液が留出しなくなるまで蒸留を継続した。1MのNaOHを加えると反応混合物が層分離を起こした。下部の水層を排出させて分液漏斗に移した。1MのNaOHを加えて更に層分離を起こさせた。再び、下方の水層を排出させて綺麗な反応槽に移した。6MのHClを溶液に加えて中和することでpHを7にした。結晶化した生成物を濾過した後、乾燥させることでトピラメートを得た。

実験3-8、19-21：

1リットルの反応槽にDAF、スルファミド、ピリジンおよびo-キシレンを以下の表

40

50

9に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽を選択した温度に加熱して選択した時間(表10を参照)保持した後、65 になるまで急冷した。冷却後に真空をかけると、結果として有機液がいくらか留出した。蒸留中の温度を55 から75 の範囲に維持した。蒸留後、NaOH(1Mから3.5Mの濃度)をいくらか(0から200ミリリットル)加えることで反応混合物を分離可能な2相、即ち上部の有機相と下部の水相に分離させた。下部の水層を排出させて綺麗な反応槽に移した。酸(6MのHCl)を反応混合物に加えて中和することでpHを7にした。中和後に結晶化した生成物を濾過した後、乾燥させることでトピラメートを得た。

実験9:

1リットルの反応槽にDAF、スルファミド、ピリジンおよびo-キシレンを以下の表9に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽を選択した温度になるまで加熱した。この反応槽を最大温度に選択した時間(表9および10を参照)保持した後、65 になるまで急冷した。冷却後に真空をかけると、結果として有機液がいくらか留出した。蒸留中の温度を55 から75 の範囲に維持した。蒸留後、3.5MのNaOHを加えることで反応混合物を分離可能な2相、即ち上部の有機相と下部の水相に分離させた。下部の水層を排出させて綺麗な反応槽に移した。次に、この反応槽にピリジン(40mL)を添加した。酸(6MのHCl)を反応混合物に加えて中和することでpHを約7にした。中和後に結晶化した生成物を濾過した後、乾燥させることでトピラメートを得た。

10

実験10、15-17:

1リットルの反応槽にDAF、スルファミド、ピリジンおよびo-キシレンを以下の表9に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽を選択した温度になるまで加熱した。この反応槽を選択した温度に選択した時間(表9および10を参照)保持した後、65 になるまで急冷した。冷却後に3.5MのNaOHを加えることで反応混合物を分離可能な2相、即ち上部の有機相と下部の水相に分離させた。下部の水相を排出させて綺麗な反応槽に移した。真空および熱をかけることで水性液を留出させた。酸(6MのHCl)を反応混合物に加えて中和することでpHを約7にした。中和後にも生成物が結晶化しなかった場合には追加的水を加えた:即ち実験番号15では水を350mL加え、実験番号16では水を390mL加え、実験番号17では水を120mL加えた。生成物が結晶化した後、それを濾過して乾燥させることでトピラメートを得た。

20

実験11:

1リットルの反応槽にDAF、スルファミド、ピリジンおよびo-キシレンを以下の表9に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽を選択した温度になるまで加熱し、この温度に選択した時間(表9および10を参照)保持した後、65 になるまで急冷した。冷却後に3.5MのNaOHを加えることで反応混合物を分離可能な2相、即ち上部の有機相と下部の水相に分離させた。下部の水層を排出させて綺麗な反応槽に移した。真空および熱をかけると結果として水性液がいくらか留出した。反応槽を60 に加熱した後、酸(6MのHCl)を反応混合物に加えて中和することでpHを約7にした。この反応槽を1.5 に冷却した後、水を結晶が生じるまで加えた。次に、結晶化した生成物を濾過した後、乾燥させることでトピラメートを得た。

30

実験12-14:

1リットルの反応槽にDAFおよびスルファミドを以下の表9に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽を選択した温度になるまで加熱した。この反応槽をその選択した温度に選択した時間(表9および10を参照)保持した後、ほぼ室温になるまで急冷した。冷却後に3.5MのNaOHを加えることで反応混合物を分離可能な2相、即ち上部の有機相と下部の水相に分離させた。下部の水層を排出させて綺麗な反応槽に移した。酸(6MのHCl)を反応混合物に加えて中和することでpHを約7にした。中和後に結晶化した生成物を濾過した後、乾燥させることでトピラメートを得た。

40

実験18:

1リットルの反応槽にDAF、スルファミド、ピリジンおよびo-キシレンを以下の表9に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽を選択した温度になるまで加熱した。この反応

50

槽をその選択した温度に選択した時間（表 9 および 10 を参照）保持した後、65 になるまで急冷した。冷却後に 3.5 M の NaOH を加えることで反応混合物を分離可能な 2 相、即ち上部の有機相と下部の水相に分離させた。下部の水層を排出させて綺麗な反応槽に移した。真空および熱をかけることで水性液の約半分を留出させた。残存する水溶液を排出させてピーカーに移した。6 M の HCl（60 mL）を綺麗な反応槽に加えた。この反応槽に反応混合物を入れそして追加的 6 M の HCl を入れることで pH を約 7 に維持した。水を加えることで結晶化を誘発した。次に、結晶化した生成物を濾過した後、乾燥させることでトピラメートを得た。

実験 19：

1 リットルの反応槽に DAF、スルファミドおよびピリジンを経下の表 9 に挙げる如き量で仕込んだ。この反応槽を選択した温度になるまで加熱した。この反応槽をその選択した温度に選択した時間（表 9 および 10 を参照）保持した後、急冷した。22 にまで冷えた時点で 3.5 M の NaOH を加えることで反応混合物を分離可能な相に分離させた。水層の 3/5 を排出させて綺麗な反応槽に移した。次に、酸（6 M の HCl）を加えて反応混合物を中和することで pH を約 7 にした。この反応混合物に水を 100 mL 加えた。次に、結晶化した生成物を濾過した後、乾燥させることでトピラメートを得た。

【0092】

【表 17】

表 9

実験 番号	DAF (グラム) (ミリモル)	スルファミド (グラム) (ミリモル)	ピリジン (グラム) (ミリモル)	o-キシレン (mL)	ジャケット の温度 (°C)
2	29.97	22.26	36.50	40.0	155
	115.17	231.63	461.44		
3	100.01	73.86	121.40	134.0	145
	384.31	768.57	1534.77		
4	99.98	73.85	121.78	134.0	145
	384.20	768.47	1539.57		
5	100.04	78.21	121.82	133.0	145
	384.43	813.84	1540.08		
6	99.98	73.80	121.49	132.5	145
	384.20	767.95	1535.90		
7	99.99	73.93	121.66	134.0	145
	384.24	769.30	1538.05		
8	99.94	72.52	121.43	132.0	145
	384.04	754.63	1535.15		

【0093】

【表 18】

9	100.01	73.50	12.11	134.0	145
	384.31	764.83	153.10		
10	100.01	73.86	121.84	132.0	145
	384.31	768.57	1540.33		
11	100.07	73.89	121.23	132.0	145
	384.54	768.89	1532.62		
12	100.01	73.87	0.00	0.0	145
	384.31	768.68	0.00		
13	100.02	73.72	0.00	0.0	145
	384.35	767.12	0.00		
14	100.10	73.74	0.00	0.0	145
	384.66	767.33	0.00		
15	99.97	73.79	121.81	133.0	145
	384.16	767.85	1539.95		
16	100.12	73.94	121.49	134.0	145
	384.74	769.41	1535.90		
17	99.99	73.60	121.49	n/r	n/r
	384.24	765.87	1535.90		
18	99.99	73.88	122.00	135.0	145
	384.24	768.78	1542.35		
19	100.04	73.45	121.74	0.0	145
	384.43	764.31	1539.06		
20	100.00	73.87	121.43	134.0	n/r
	384.28	768.68	1535.15		
21	99.95	73.45	121.12	132.0	145
	384.08	764.31	1531.23		

10

20

30

【 0 0 9 4 】

【 表 1 9 】

表 10

実験番号	反応時間(分)	反応温度(°C)
2	30	130-134
3	30	130-135
4	45	130-136
5	45	130-134
6	43	130-134

40

【 0 0 9 5 】

【 表 2 0 】

7	45	130-134
8	45	130-135
9	48	130-133
10	45	130-134
11	57	130-134
12	60	130-142
13	45	130-143
14	44	130-142
15	45	130-133
16	45	130-134
17	45	130-n/r
18	45	130-134
19	45	130-133
20	n/r	130 n/r
21	45	130 n/r

10

20

【0096】

n / r は、温度範囲全体も反応時間も記録しなかったことを示している。

(実施例 A 6)

ジアセトンフルクトース (DAF) (780 kg ; 780 kg、バッチ1および2)、
 ピリジン (950.6 kg ; 950.0 kg) およびキシレン (1950 L ; 1950 L)
) をタンクに入れて混合した後、この溶液を反応槽にスルファミド (575 kg ; 575
 kg) と一緒に移した。この混合物を段階的加熱で 128 - 133 になるまで加熱した
 。より具体的には、前記混合物を 30 から 65 になるまで 80 分かけて加熱し、次に
 、65 から 95 になるまで 60 分かけて加熱した後、95 から 113 になるまで
 60 分かけて加熱しそして 113 から 125 になるまで 85 分かけて加熱した。反応
 槽のジャケットの温度を 5 の増分で上昇させることでバッチ (batch) を 128 -
 133 に 30 分間加熱した後、その温度に 30 分間保持した。次に、この反応混合物を
 1 時間当たり 30 の冷却速度で 40 になるまで冷却した。次に、この混合物に精製水
 (1243 L ; 1240 L) を加えた。この混合物を 20 に冷却した後、50% の Na
 OH 溶液 (436 kg ; 437 kg) を加えた。有機層と水層 (生成物層) を分離した後
 、その水層を濾過して、別の反応槽に移した。有機層を廃棄した。その水性混合物に精製
 水 (1400 L ; 1400 L) を加えた後、残存する有機物 (ピリジンおよびキシレン)
 および水を真空下で留出させた。既知体積 (784 L ; 784 L) が留出した後に蒸留を
 止めた。氷酢酸 (214.5 kg ; 224.4 kg) を加えて溶液を中和することで pH
 を 7 にした。この混合物にトピラメート種晶 (1.0 kg ; 1.0 kg) を加えた後、0
 - 5 に冷却することで粗トピラメートを結晶化させた。その湿っている状態の粗トピラ
 メート (湿った状態の収量 : 730 kg ; 803.8 kg) を遠心分離にかけることで集
 めた。

30

40

【0097】

50

この上に示した明細書に説明の目的で与えた実施例を用いて本発明の原理を教示してきたが、本発明の実施は本請求項およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、適応形および／または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(72)発明者 ダンカン, スコット

アメリカ合衆国ウイコンシン州 5 3 7 1 7 マデイソン・ストーンクレストサークル 1 0

(72)発明者 ミルズ, ジョン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 4 0 ハトフィールド・スーアウツドライブ 6 4 3

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特開昭 6 0 - 1 0 9 5 5 8 (J P , A)

特開平 0 5 - 2 3 0 0 1 1 (J P , A)

Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 8 7 年, Vol.30(5), p.880-887

Tetrahedron, 1 9 9 6 年, Vol.52, Iss.32, p.10557-10568

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07H 11/00

CA/REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)