

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.03.02	(73) Titular(es): ORTHO-MCNEIL-JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. 1125 TRENTON-HARBOURTON ROAD TITUSVILLE, NJ 08560	US
(30) Prioridade(s): 2003.03.04 US 451863 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2005.11.30		
(45) Data e BPI da concessão: 2009.01.21 066/2009	(72) Inventor(es): JOACHIM ERNST BERKNER SCOTT DUNCAN JOHN MILLS	US US US
	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

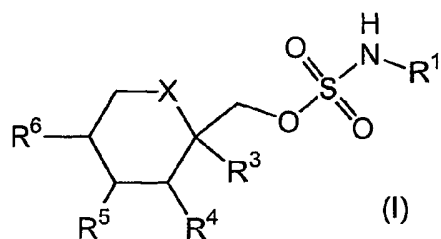
(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS DE TOPIRAMATO**

(57) Resumo:

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS DE TOPIRAMATO"

A presente invenção é dirigida a um processo de um passo para a preparação de derivados de sulfamato de fructopirranose de fórmula geral (I), em que X, R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como descritos na descrição.



DESCRIÇÃO

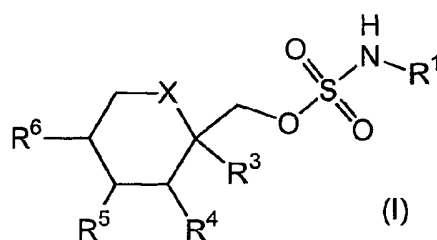
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS DE TOPIRAMATO"

Referência cruzada a Pedido Relacionado

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. 60/451863, apresentado a 4 de Março de 2003 que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Campo da Invenção

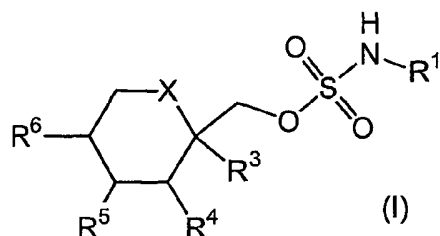
A presente invenção refere-se a um processo de um passo para a preparação de compostos da fórmula (I)



em que X, R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como aqui definidos adiante. Os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento da epilepsia.

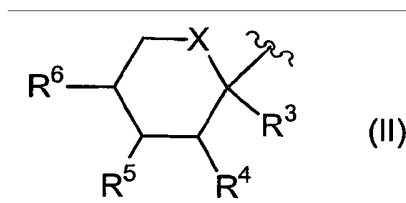
Antecedentes da Invenção

Os compostos de fórmula (I)



em que R^1 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4} e em que X , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como aqui definidos adiante, são compostos conhecidos que se verificou apresentarem actividade anticonvulsiva e são, deste modo, úteis no tratamento de estados, tal como a epilepsia. Estes compostos são divulgados na Patente U.S. Nº 4582916 e na Patente U.S. Nº 4513006 que também divulgam processos para a preparação dos referidos compostos; e que são aqui incorporadas por referência.

Um processo divulgado nas patentes acima referenciadas é um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) compreendendo fazer reagir um álcool de fórmula RCH_2OH com um clorossulfamato da fórmula $ClSO_2NH_2$ ou $ClSO_2NHR^1$ na presença de uma base, tais como t-butóxido de potássio ou hidreto de sódio a uma temperatura de cerca de $-20\text{ }^{\circ}C$ a $25\text{ }^{\circ}C$ e num solvente, tais como tolueno, tetra-hidrofurano ou dimetilformamida, em que R é uma unidade de fórmula (II)



Este processo tem duas importantes desvantagens. Uma desvantagem é que o processo requer uma combinação de NaH e DMF que tem uma exotérmica incontrolável e é, deste modo, potencialmente explosiva. Ver J. Buckley *et al.*, Chemical & Engineering News, 12 de Julho de 1982, página 5; e G. DeWail, Chemical & Engineering News, 13 de Setembro de 1982. Uma outra desvantagem é que o processo utiliza também isocianato de clorossulfonilo (CSI) altamente tóxico e corrosivo para preparar o cloreto de sulfamilo (ClSO_2NH_2) comercialmente indisponível. Não só é difícil de trabalhar com CSI, por causa da sua toxicidade e corrosividade, mas está também apenas disponível a partir de fornecedores limitados.

Um outro processo para a preparação do composto de fórmula (I) divulgado na Patente U.S. N° 4513006, acima mencionada, compreende fazer reagir um álcool de fórmula RCH_2OH com cloreto de sulfurilo de fórmula SO_2Cl_2 na presença de uma base, tais como trietilamina ou piridina, a uma temperatura de cerca de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$ num solvente de éter dietílico ou cloreto de metileno para produzir um clorossulfato da fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$. O clorossulfato da fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$ pode depois ser feito reagir com uma amina da fórmula R^1NH_2 a uma temperatura de cerca de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$ num solvente de cloreto de metileno ou acetonitrilo para produzir o composto de fórmula (I). Este processo que utiliza solventes de éter dietílico, cloreto de metileno e acetonitrilo produz rendimentos relativamente baixos do produto final desejado de fórmula (I).

Um terceiro processo divulgado nas duas patentes acima mencionadas compreende fazer reagir o clorossulfato de fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$, formado como anteriormente descrito, com uma azida

de metal, tal como azida de sódio, num solvente, tais como cloreto de metileno ou acetonitrilo, para produzir um azidossulfato da fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_3\text{N}_3$. O azidossulfato é depois reduzido no composto de fórmula I, em que R^1 é hidrogénio, por hidrogenação catalítica.

A desvantagem com este processo é que podem ocorrer explosões ao manipular-se os compostos de azida. Além disso, o processo contém uma transformação química adicional envolvendo a redução da azida à unidade NH_2 .

Maryanoff *et al.* no documento U.S. 5387700 divulgam um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) que compreende fazer reagir um álcool de fórmula RCH_2OH com cloreto de sulfurilo na presença de uma base, num solvente seleccionado do grupo consistindo de tolueno, éter t-butilmetílico e tetra-hidrofurano, para formar um intermediário de clorossulfato da fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$. O clorossulfato de fórmula $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}_2$ é feito reagir com uma amina de fórmula R^1NH_2 , num solvente seleccionado do grupo consistindo de tetra-hidrofurano, éter t-butilmetílico e alcanol inferior (e. g., metanol ou etanol) para formar o composto de fórmula (I).

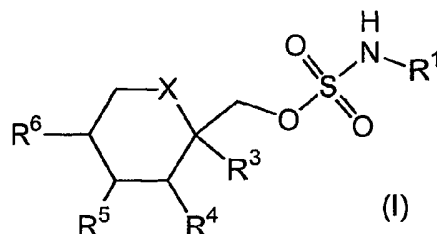
Uma desvantagem deste processo é que o composto de fórmula (I) é preparado num processo descontínuo em que a primeira reacção é realizada, o solvente é removido, o produto é isolado, o produto isolado é redissolvido num segundo solvente e depois feito reagir para formar o produto final. Isto resulta num processo que requer o isolamento de um intermediário de ROSO_2Cl semi-estável, termicamente lábil. Adicionalmente, este processo requer a manipulação de solventes múltiplos e processos de recuperação de solventes múltiplos para a reciclagem ou

eliminação, resultando num processo que é dispendioso e trabalhoso.

É um objectivo da presente invenção proporcionar um processo de um passo para a preparação dos compostos de fórmula (I), um processo que utiliza materiais prontamente disponíveis, pode ser realizado sem isolamento de intermediários e/ou produz rendimentos relativamente elevados, permitindo assim a produção comercial dos compostos de fórmula (I).

Sumário da Invenção

A presente invenção é dirigida a um processo de um passo para a preparação dos compostos de fórmula (I)

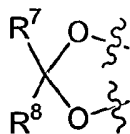


em que

X é seleccionado de CH₂ ou O;

R¹ é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquiloC₁₋₄;

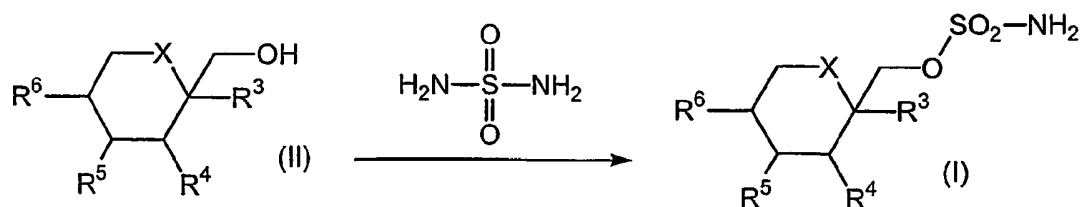
R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são cada independentemente seleccionados de hidrogénio ou alquilo inferior e, quando X for CH₂, R⁵ e R⁶ podem ser grupos alceno ligados para formar um anel de benzeno e, quando X for O, R³ e R⁴ e/ou R⁵ e R⁶ conjuntamente podem ser um grupo metilenodioxilo da fórmula:



em que

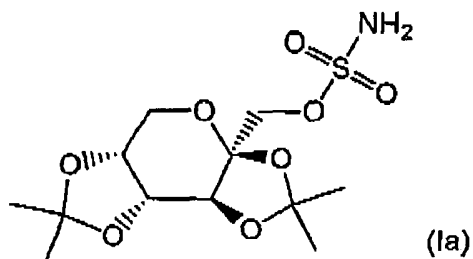
R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e são hidrogénio, alquilo inferior ou são alquilo e estão ligados para formar um anel ciclopentilo ou ciclo-hexilo;

compreendendo

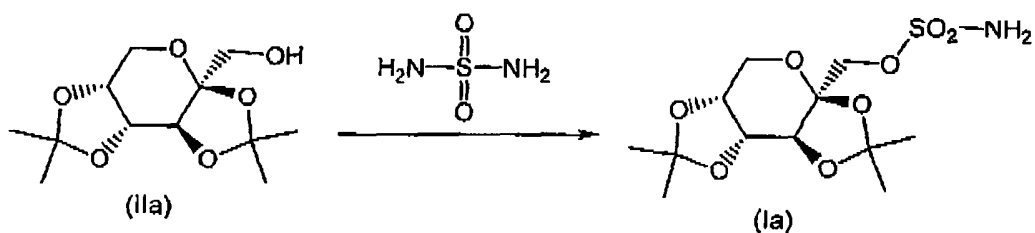


fazer reagir um composto de fórmula (II) com sulfurildiamida (também conhecida como sulfamida), a uma temperatura elevada, na presença de desde 0 a cerca de 10% de água, para produzir o composto correspondente de fórmula (I).

A presente invenção é ainda dirigida a um processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia),



também conhecido como topiramato, compreendendo



fazer reagir um composto de fórmula (IIa) (também conhecida como diacetona-frutose ou DAF) com sulfurildiamida (também conhecida como sulfamida), a uma temperatura elevada, na presença de desde 0 a cerca de 10% de água, para produzir o composto correspondente de fórmula (Ia).

Uma utilização ilustrativa de compostos preparados de acordo com a invenção é a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto preparado de acordo com qualquer dos processos acima descritos.

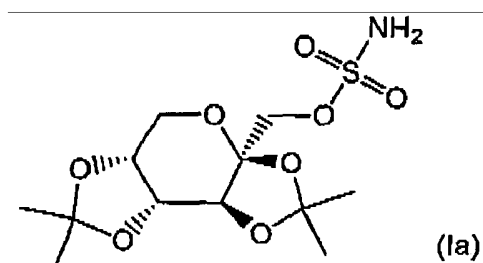
Uma utilização ilustrativa de compostos preparados de acordo com a invenção é a preparação de uma composição farmacêutica produzida por mistura de um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto preparado de acordo com qualquer dos processos acima descritos.

Os compostos preparados de acordo com a invenção podem ser utilizados num processo para produzir uma composição farmacêutica, compreendendo a mistura de um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto preparado de acordo com os processos acima descritos.

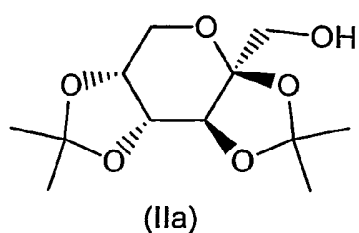
Os compostos preparados de acordo com qualquer dos processos da invenção aqui descritos podem também ser utilizados na preparação de um medicamento para o tratamento da epilepsia.

Descrição Detalhada da Invenção

Numa forma de realização da presente invenção, o composto de fórmula (I) é topiramato, um composto da fórmula (Ia)



Como aqui utilizados, os termos “diacetona-frutose” e “**DAF**” deverão significar diacetona-β-D-frutose, um composto da fórmula (IIa)



Como aqui utilizado, o termo “**alquilo**”, utilizado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias de carbono lineares e ramificadas. Por exemplo, os grupos alquilo incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isopbutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo e semelhantes. Salvo indicação em contrário, o termo “**inferior**” quando utilizado com alquilo,

significa composições de cadeia de carbono de um a quatro átomos de carbono.

Como aqui utilizado, a notação “*” denota a presença de um centro estereogénico.

Como aqui utilizado, o termo “**temperatura elevada**” deverá significar uma temperatura superior a cerca de 90 °C, de um modo preferido, uma temperatura superior ou igual à temperatura de refluxo do solvente da mistura reaccional, de um modo mais preferido, uma temperatura na gama de cerca de 90 °C a cerca de 170 °C, de um modo ainda mais preferido, a uma temperatura na gama de cerca de 110 °C a cerca de 160 °C, de um modo ainda mais preferido, a uma temperatura na gama de cerca de 120 °C a cerca de 140 °C.

Como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, o termo “**na presença de desde 0 a cerca de 10% de água**” significa que a quantidade molar total de água relativamente à quantidade molar de DAF está na gama de desde 0 a cerca de 10%.

Como aqui utilizado, o termo “**solvente orgânico aprótico**” significa qualquer solvente orgânico que não produza um protão sob as condições reacionais. Os exemplos adequados incluem, mas não estão limitados a, xileno (por exemplo, *o*-xileno, *p*-xileno, *m*-xileno ou uma sua mistura), etilbenzeno, mesitileno, tetra-hidronaftaleno, piridina, 1-metil-2-pirrolidinona, tolueno, 4-metil-2-pentanona, benzonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, éter difenílico e semelhantes.

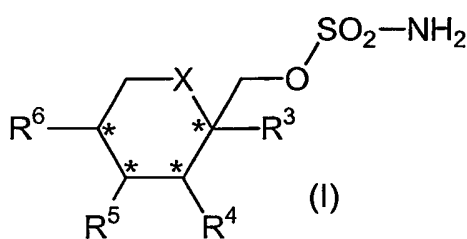
Como aqui utilizado, o termo “**indivíduo**” refere-se a um animal, de um modo preferido, um mamífero, de um modo mais

preferido, um humano que é ou foi o objecto de tratamento, observação ou experiência.

Como aqui utilizado, o termo **“quantidade terapeuticamente eficaz”** significa aquela quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que induzirá a resposta biológica ou medicinal num sistema de tecido, animal ou humano que está ser procurada por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

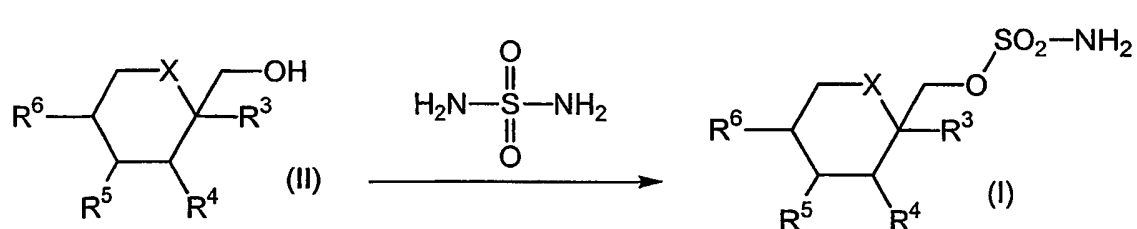
Como aqui utilizado, o termo **“composição”** pretende abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como quaisquer produtos que resultem, directamente ou indirectamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Um especialista na técnica reconhecerá que os compostos de fórmula (I) têm diversos centros estereogénicos como denotado pelos asteriscos abaixo.



Um especialista na técnica reconhecerá ainda que os processos da presente invenção podem ser utilizados para preparar misturas racémicas de um composto da fórmula (I) ou qualquer dos estereoisómeros de um composto de fórmula (I), por selecção e substituição de misturas racémicas apropriadas ou estereoisómeros dos reagentes.

A presente invenção é dirigida a um processo de um passo para a preparação de um composto de fórmula (I) como delineado no Esquema 1.



Esquema 1

Desta forma, um composto apropriadamente substituído de fórmula (II), um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, é feito reagir com sulfurildiamida (também conhecida como sulfamida),

em que a sulfurildiamida está, de um modo preferido, presente numa quantidade superior ou igual a cerca de 0,9 equivalentes; de um modo mais preferido, numa quantidade na gama de cerca de 1,5 a cerca de 3 equivalentes; de um modo ainda mais preferido, numa quantidade igual a cerca de 2 equivalentes;

de um modo preferido, na presença de uma base orgânica não aquosa, tal como uma amina terciária orgânica, tais como piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-t-butilpiridina, imidazole, tributilamina, dimetilbenzilamina e semelhantes; ou uma base inorgânica não aquosa, tais como K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ e semelhantes; de um modo mais preferido, na presença de uma amina terciária orgânica não aquosa; de um modo ainda mais preferido, na presença de piridina;

em que a base orgânica ou inorgânica não aquosa está, de um modo preferido, presente numa quantidade superior a cerca de 1 equivalente; de um modo mais preferido, numa quantidade na

gama de cerca de 3 a cerca de 6 equivalentes; de um modo ainda mais preferido, numa quantidade igual a cerca de 4 equivalentes; na presença de desde 0% a cerca de 10% de água, de um modo preferido, de desde 0% a cerca de 5% de água, de um modo mais preferido, de desde 0% a cerca de 3% de água;

de um modo preferido, num solvente orgânico aprótico, tais como xileno (por exemplo, *o*-xileno, *p*-xileno, *m*-xileno ou uma sua mistura), etilbenzeno, mesitileno, tetra-hidronaftaleno, piridina, 1-metil-2-pirrolidinona, tolueno, 4-metil-2-pentanona, benzonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, éter difenílico e semelhantes; ou uma mistura de solventes orgânicos apróticos, tais como éter difenílico, xileno:tolueno, xilenos mistos de grau técnico e semelhantes; de um modo mais preferido, em *o*-xileno, *p*-xileno, *m*-xileno, uma sua mistura ou xilenos mistos de grau técnico;

alternativamente, o solvente pode ser seleccionado de uma base orgânica não aquosa, tal como uma amina terciária orgânica, por exemplo, piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-*t*-butilpiridina, imidazole, tributilamina, dimetilbenzilamina e semelhantes; de um modo preferido, uma amina terciária orgânica não aquosa; de um modo mais preferido, piridina;

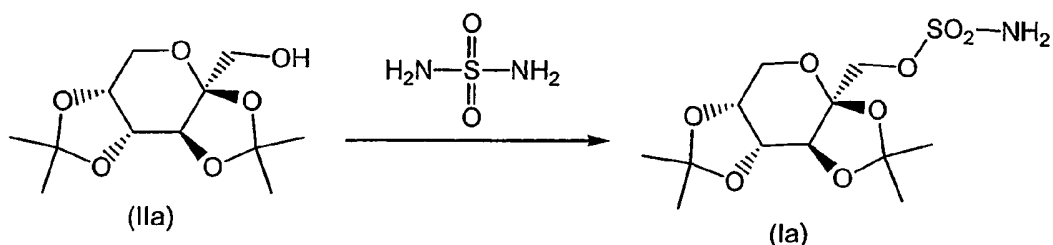
ainda alternativamente, quando o composto de fórmula (II) é feito reagir na presença de uma base orgânica não aquosa, a base orgânica não aquosa pode agir como o solvente;

a uma temperatura elevada, de um modo preferido, a uma temperatura na gama de desde cerca de 90 °C a cerca de 170 °C; de um modo mais preferido, a uma temperatura na gama de desde cerca de 110 °C a cerca de 160 °C; de um modo ainda mais preferido, a uma temperatura na gama de desde cerca de 120 °C a cerca de 140 °C;

para produzir o composto correspondente de fórmula (I).

De um modo preferido, o composto de fórmula (II) é feito reagir com sulfurildiamida, de acordo com o processo delineado no Esquema 1 acima, na ausência de qualquer outro álcool (*i. e.*, um álcool à exceção do composto de fórmula (II)).

O composto de fórmula (Ia) pode ser preparado de acordo com o processo delineado no Esquema 2.



Esquema 2

Desta forma, um composto de fórmula (IIa), um composto conhecido também conhecido como frutose-diacetona (DAF), é feito reagir com sulfurildiamida (também conhecida como sulfamida), em que a sulfurildiamida está, de um modo preferido, presente numa quantidade superior ou igual a cerca de 0,9 equivalentes; de um modo mais preferido, numa quantidade na gama de cerca de 1,5 a cerca de 3 equivalentes; de um modo ainda mais preferido, numa quantidade igual a cerca de 2 equivalentes; de um modo preferido, na presença de uma base orgânica não aquosa, tal como uma amina terciária orgânica, tais como piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-t-butilpiridina, imidazole, tributilamina, dimetilbenzilamina e semelhantes; ou uma base inorgânica não aquosa, tais como K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ e semelhantes; de um modo mais preferido, na presença de uma amina

terciária orgânica não aquosa; de um modo ainda mais preferido, na presença de piridina;

em que a base orgânica ou inorgânica não aquosa está, de um modo preferido, presente numa quantidade superior a cerca de 1 equivalente; de um modo mais preferido, numa quantidade na gama de cerca de 3 a cerca de 6 equivalentes; de um modo ainda mais preferido, numa quantidade igual a cerca de 4 equivalentes; na presença de desde 0% a cerca de 10% de água, de um modo preferido, de desde 0% a cerca de 5% de água, de um modo mais preferido, de desde 0% a cerca de 3% de água;

de um modo preferido num solvente orgânico aprótico, tais como xileno (por exemplo, *o*-xileno, *p*-xileno, *m*-xileno ou uma sua mistura), etilbenzeno, mesitileno, tetra-hidronaftaleno, piridina, 1-metil-2-pirrolidinona, tolueno, 4-metil-2-pentanona, benzonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, éter difenílico e semelhantes; ou uma mistura de solventes orgânicos apróticos, tais como éter difenílico, xileno:tolueno, xilenos mistos de grau técnico e semelhantes; de um modo mais preferido, em *o*-xileno, *p*-xileno, *m*-xileno, uma sua mistura ou xilenos mistos de grau técnico;

alternativamente, o solvente pode ser seleccionado de uma base orgânica não aquosa, tal como uma amina terciária orgânica, por exemplo, piridina, 4-picolina, isoquinolina, dimetilbutilamina, 4-dimetilaminopiridina, 4-*t*-butilpiridina, imidazole, tributilamina, dimetilbenzilamina e semelhantes; de um modo preferido, uma amina terciária orgânica não aquosa; de um modo mais preferido, piridina;

ainda alternativamente, quando o composto de fórmula (II) é feito reagir na presença de uma base orgânica não aquosa, a base orgânica não aquosa pode agir como o solvente;

a uma temperatura elevada, de um modo preferido a uma temperatura na gama de desde cerca de 90 °C a cerca de 170 °C;

de um modo mais preferido, a uma temperatura na gama de desde cerca de 110 °C a cerca de 160 °C; de um modo ainda mais preferido, a uma temperatura na gama de desde cerca de 120 °C a cerca de 140 °C;
para produzir o composto correspondente de fórmula (Ia).

De um modo preferido, o composto de fórmula (IIa) é feito reagir com sulfurildiamida, de acordo com o processo delineado no Esquema 2 acima, na ausência de qualquer outro álcool (*i. e.*, um álcool à excepção do composto de fórmula (IIa)).

No caso em que os compostos preparados pelos processos da presente invenção têm, pelo menos, um centro quiral (ou estereogénico), estes podem, desta forma, existir como enantiómeros. No caso em que os compostos possuem dois ou mais centros quirais (ou estereogénicos), estes podem ainda existir como diastereómeros. É para ser entendido que todos estes isómeros e as suas misturas, estão dentro do âmbito da presente invenção. Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos e, como tal, pretendem estar incluídos na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (*i. e.*, hidratos) ou solventes orgânicos comuns e esses solvatos também pretendem estar dentro do âmbito desta invenção.

No caso em que os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção originam uma mistura de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados por técnicas convencionais, tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racémica ou os enantiómeros individuais podem ser preparados por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser

resolvidos nos seus enantiómeros componentes por técnicas convencionais, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguida por cristalização fraccionária e regeneração da base livre. Os compostos podem também ser resolvidos por formação de ésteres ou amidas diastereoméricas, seguida por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos utilizando uma coluna de HPLC quiral.

Durante qualquer dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reactivos em qualquer das moléculas em causa. Isto pode ser realizado por meio de grupos protectores convencionais, tais como aqueles descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protectores podem ser removidos numa fase subsequente conveniente utilizando métodos conhecidos da técnica.

Os seguintes exemplos descrevem a invenção em maior detalhe e pretendem ilustrar a invenção, mas não a limitar.

Exemplo A1

Ensaaios Experimentais Nº 101-116:

Um reactor foi carregado com DAF, sulfamida, base e solvente, como descrito na Tabela 1. Enquanto em agitação, a

mistura da reacção foi aquecida e mantida à temperatura desejada e durante a quantidade de tempo seleccionada (como listado na Tabela 2).

Para os ensaios experimentais 101, 102, 103, a mistura foi destilada a 41 °C, sob vácuo, durante 30, 35 e 20 minutos, respectivamente.

As misturas de reacção foram arrefecidas à temperatura ambiente, depois extraídas duas vezes com cerca de 50 mL de uma solução aquosa de NaOH a 1 M (uma solução aquosa de NaOH a 0,3 M foi utilizado para os ensaios experimentais N° 101-108). A solução resultante de produto básico foi neutralizada utilizando uma solução aquosa de HCl a 6 M. Após cristalização, a solução de produto foi filtrada e o bolo molhado foi seco durante 16-20 horas (cerca de 22 horas para os ensaios experimentais N° 106 e 107) a cerca de 50 °C sob vácuo para produzir o produto do topiramato. O produto seco foi analisado por HPLC.

Ensaaios Experimentais N° 117-139:

Um reactor foi carregado com DAF, sulfamida, base e solvente, como descrito na Tabela 1. Enquanto em agitação, a mistura da reacção foi aquecida e mantida durante um período de cerca de 60 minutos à temperatura desejada (como listado na Tabela 2). Após arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura da reacção foi extraída duas vezes com cerca de 75 mL de solução aquosa de NaOH a 1 M. A solução resultante de produto básico foi neutralizada utilizando uma solução aquosa de HCL a 6 M. Após cristalização, a solução de produto foi filtrada e o bolo molhado foi seco durante 16-20 horas (~24 horas para os ensaios

experimentais 129, 134, 137 e ~48 horas para os ensaios experimentais N° 126, 128, 130, 131, 136) a cerca de 50 °C com vácuo para produzir o produto de topiramato. Esperava-se que os ensaios experimentais N° 123, 125 e 135 produzissem produto, mas foram abandonados devido a dificuldades durante a extracção ou cristalização. O produto seco foi analisado por HPLC.

Os processos acima descritos foram completados de acordo com as condições de ensaio listadas na Tabela 1 e 2 abaixo. O produto de topiramato foi produzido em todos os ensaios experimentais, excepto como acima assinalado.

Tabela 1

Ensaio Nº	DAF	Sulfamida	Base	Base	Solvente
101	10,05 g	7,43 g	piridina	12,14 g	xilenos mistos
	38,62 mmol	77,32 mmol		153,48 mmol	100 mL
102	10,0 g	7,39 g	piridina	12,16 g	xilenos mistos
	38,43 mmol	76,9 mmol		153,73 mmol	100 mL
103	10,0 g	7,33 g	piridina	12,18 g	xilenos mistos
	38,43 mmol	76,27 mmol		153,98 mmol	100 mL
104	10,0 g	7,43 g	piridina	12,34 g	xilenos mistos
	38,43 mmol	77,32 mmol		156,01 mol	100 mL
105	10,01 g	7,39 g	piridina	12,17 g	xilenos mistos

(continuação)

Ensaio Nº	DAF	Sulfamida	Base	Base	Solvente
	38,47 mmol	76,9 mmol		153,86 mmol	101 mL
106	10,01 g	7,39 g	piridina	12,45 g	xilenos mistos
	38,47 mmol	76,9 mmol		157,4 mmol	101 mL
107	10,01 g	7,44 g	piridina	12,15 g	xilenos mistos
	38,47 mmol	77,42 mmol		153,6 mmol	51 mL
108	10,02 g	7,38 g	4-pico- lina	12,54 g	Mesi- tileno
	38,50 mmol	76,8 mmol		134,65 mmol	50 mL
109	14,98 g	11,08 g	piridina	18,33 g	xilenos mistos
	57,56 mmol	115,3 mmol		231,73 mmol	150 mL
110	9,99 g	7,39 g	Piridina	12,14 g	O-xileno
	38,39 mmol	76,9 mmol		153,48 mmol	99 mL
111	10,04 g	7,31 g	Piridina	12,14 g	O-xileno
	38,58 mmol	76,07 mmol		153,48 mmol	100 mL
112	10,03 g	7,39 g	Piridina	12,22 g	O-xileno
	38,54 mmol	76,9 mmol		154,49 mmol	100 mL
113	10,02 g	7,39 g	Piridina	12,22 g	O-xileno
	38,50 mmol	76,9 mmol		154,49 mmol	100 mL
114	9,98 g	7,38 g	Piridina	12,25 g	O-xileno
	38,35 mmol	76,8 mmol		154,87 mmol	100 mL
115	10,02 g	7,36 g	piridina	12,4 g	O-xileno
	38,5 mmol	76,59 mmol		156,76 mmol	99 mL
116	10,0 g	7,36 g	Piridina	12,16 g	O-xileno
	38,43 mmol	76,59 mmol		153,73 mmol	100 mL
117	29,92 g	22,31 g	Piridina	36,52 g	O-xileno

(continuação)

Ensaio Nº	DAF	Sulfamida	Base	Base	Solvente
	114,98 mmol	232,15 mmol		461,49 mmol	302 mL
118	30,06 g	22,3 g	Piridina	36,68 g	O-xileno
	115,51 mmol	232,05 mmol		463,72 mmol	150 mL
119	30,07 g	22,34 g	4-pico- lina	42,48 g	1:1 de O-xileno :4-pico- lina
	115,55 mmol	232,47 mmol		456,14 mmol	150 mL
120	30,03 g	22,22 g	Piridina	36,58 g	O-xileno
	115,4 mmol	231,22 mmol		462,45 mmol	75 mL
121	30,04 g	22,23 g	Piridina	36,55 g	O-xileno
	115,44 mmol	231,32 mmol		462,07 mmol	40,0 mL
122	29,98 g	22,18 g	piridina	36,37 g	nenhum
	115,09 mmol	230,8 mmol		459,8 mmol	
123	30,02 g	22,34 g	4-pico- lina	42,91 g	nenhum
	115,36 mmol	232,47 mmol		460,75 mmol	
124	30,09 g	22,24 g	iso- quino- lina	58,11 g	nenhum

(continuação)

Ensaio Nº	DAF	Sulfamida	Base	Base	Solvente
	115,63 mmol	231,43 mmol		449,91 mmol	
125	30,01 g	22,18 g	4-pico- lina	42,92 g	tetra- hidrona- ftaleno
	115,32 mmol	230,8 mmol		460,86 mmol	40 mL
126	30,01 g	22,17 g	4-pico- lina	42,8 g	tetra- hidrona- ftaleno
	115,32 mmol	230,7 mmol		459,57 mmol	41 mL
127	29,99 g	22,34 g	Dimetil- butil- amina	59,95 g	tetra- hidrona- ftaleno
	115,24 mmol	232,47 mmol		757,9 mmol	40 mL
128	30,02 g	22,22 g	piridina	36,56 g	tetra- hidrona- ftaleno
	115,36 mmol	231,22 mmol		462,2 mmol	40 mL
129	29,95 g	22,32 g	piridina	36,45 g	éter difení- lico
	115,09 mmol	232,26 mmol		460,81 mmol	41 mL

(continuação)

Ensaio Nº	DAF	Sulfamida	Base	Base	Solvente
130	30,02 g	22,34 g	4-pico- lina	43,03 g	éter difení- lico
	115,36 mmol	232,47 mmol		462,04 mmol	40,5 mL
131	29,99 g	22,24 g	4-pico- lina	42,94 g	O-xileno
	115,24 mmol	231,43 mmol		461,08 mmol	40 mL
132	30,03 g	22,5 g	piridina	36,12 g	O-xileno
	115,4 mmol	234,31 mmol		456,64 mmol	40 mL
133	10,04 g	7,38 g	Isoqui- nolina	20,05 g	O-xileno
	38,58 mmol	76,8 mmol		155,23 mmol	50 mL
134	30,05 g	22,21 g	4-t- butil- piridina	62,3 g	O-xileno
	115,47 mmol	231,11 mmol		460,76 mmol	40 mL
135	30,08 g	22,45 g	iso- quino- lina	59,65 g	éter difení- lico
	115,59 mmol	233,61 mol		461,83 mmol	40,5 mL
136	60,08 g	44,28 g	4-pico- lina	85,91 g	O-xileno

(continuação)

Ensaio Nº	DAF	Sulfamida	Base	Base	Solvente
	230,87 mmol	460,77 mmol		922,47 mmol	75 mL
137	59,99 g	44,44 g	Piridina	73,04 g	O-xileno
	230,53 mmol	462,43 mmol		923,39 mmol	75 mL
138	30,04 g	22,5 g	4-t- butil- piridina	46,66 g	O-xileno

Tabela 2

Ensaio Nº	Tempo (min)	Temp. (°C)
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	Não disponível	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

(continuação)

Ensaio Nº	Tempo (min)	Temp. (°C)
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
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

Exemplo A2

Ensaaios Experimentais Nº 140–147; Base de Piridina:

Foram realizadas oito experiências para avaliar efeitos combinados de volume de solvente, tempo de reacção e temperatura de reacção na síntese de um passo de topiramato, começando com diacetona-frutose (DAF).

Foi combinada DAF com sulfamida, piridina e com o volume escolhido de solvente o-xileno (nas quantidades listadas na Tabela 3) num balão de fundo redondo de 1 litro. O balão carregado foi depois submerso num banho de óleo pré-aquecido à temperatura externa escolhida, e a mistura de reacção agitada e aquecida à temperatura de reacção escolhida, onde foi mantida durante o tempo escolhido antes do balão ser removido do banho de óleo e arrefecido até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi depois extraída duas vezes com NaOH a 1 M (porções de 75 mL). Os extractos aquosos foram combinados e neutralizados com HCl a 6 M para induzir a cristalização do produto. O produto precipitou como um óleo em todos os casos. O óleo foi agitado de um dia para o outro para se tornar em cristais filtráveis. Os sólidos resultantes foram secos sob vácuo durante 16–18 horas a 50 °C. O produto seco foi analisado por HPLC.

Após o processo acima, as oito experiências foram realizadas com condições experimentais como listadas na Tabela 3 e 4 abaixo. Todos os ensaios experimentais produziram o produto de topiramato.

Tabela 3

Base de Piridina				
Ensaio N°	DAF	Sulfamida	Base	o-Xileno
140	30,01 g	22,24 g	36,56 g	75 mL
	115,32 mmol	231,43 mmol	462,2 mmol	
141	30,03 g	22,37 g	36,78 g	75,5 mL
	115,4 mmol	232,78 mmol	464,98 mmol	
142	30,01 g	22,58 g	36,5 g	75,5 mL
	115,32 mmol	234,96 mmol	461,44 mmol	
143	30,12 g	22,44 g	36,68 g	75 mL
	115,74 mmol	233,51 mmol	463,72 mmol	
144	30 g	22,34 g	36,88 g	40 mL
	115,28 mmol	232,47 mmol	466,25 mmol	
145	30,05 g	22,31 g	36,51 g	40 mL
	115,47 mmol	232,15 mmol	461,57 mmol	
146	30,03 g	22,24 g	36,6 g	40 mL
	115,4 mmol	231,43 mmol	462,71 mmol	
147	30,07 g	22,34 g	36,61 g	40 mL
	115,55 mmol	232,47 mmol	462,83 mmol	

Tabela 4

Ensaio N°	Tempo (min)	Temp. (°C)
140	60	130,0-133,4
141	30	130,0-132,7
142	60	130,0-134,3
143	30	130,0-134,7
144	30	130,0-130,3
145	60	130,0-134,9

(continuação)

Ensaio N ^o	Tempo (min)	Temp. (°C)
146	60	130,0-132,8
147	30	130,0-133,9

Exemplo A3

Ensaaios Experimentais N^o 148-156: Base de t-Butilpiridina:

Foram realizadas nove experiências para avaliar os efeitos combinados de equivalentes de base, temperatura de reacção e tempo de reacção na síntese de um passo de topiramato utilizando 4-terc-butilpiridina e começando com diacetona-frutose (DAF).

Foi combinada DAF com sulfamida, 4-terc-butilpiridina (nas quantidades listadas na Tabela 4) e 40 mL de o-xileno num balão de fundo redondo de 500 mL. A mistura de reacção foi agitada e aquecida à temperatura de reacção escolhida num banho de óleo durante cerca de 19-23 minutos. A mistura de reacção foi mantida à temperatura de reacção escolhida durante o tempo escolhido e, depois, rapidamente arrefecida até 25 °C. A mistura de reacção foi extraída duas vezes com NaOH a 1 M (porções de 75 mL). Os extractos aquosos foram combinados e neutralizados utilizando HCl a 6 M para induzir a cristalização do produto. O produto precipitou como um óleo em todos os casos que foi agitado, de um dia para o outro, para se tornar em cristais filtráveis. Os cristais foram secos sob vácuo durante 16-18 horas a 50 °C. O produto seco foi analisado por HPLC.

Após o processo acima, as nove experiências foram realizadas com condições experimentais como listadas na Tabela 5 e 6 abaixo. Todos os ensaios experimentais produziram o produto de topiramato.

Tabela 5

Base de 4-t-butilpiridina				
Ensaio N°	DAF	Sulfamida	Base	o-Xileno
148	30,16 g	22,42 g	47,07 g	40 mL
	115,9 mmol	231,4 mmol	348,1 mmol	
149	30,20 g	22,21 g	15,67 g	40 mL
	116,05 mmol	231,1 mmol	115,9 mmol	
150	30,12 g	22,16 g	47,03 g	40 mL
	115,7 mmol	230,6 mmol	347,8 mmol	
151	30,23 g	22,12 g	31,19 g	40 mL
	116,2 mmol	230,2 mmol	231,7 mmol	
152	30,10 g	22,75 g	46,76 g	40 mL
	115,7 mmol	236,8 mmol	345,8 mmol	
153	30,03 g	22,42 g	15,76 g	40 mL
	115,4 mmol	233,3 mmol	116,6 mmol	
154	30,23 g	22,24 g	46,83 g	40 mL
	116,2 mmol	231,5 mmol	346,4 mol	
155	30,15 g	22,49 g	46,85 g	40 mL
	115,9 mmol	234,1 mmol	346, mmol	
156	30,08 g	22,24 g	15,60 g	40 mL
	115,6 mmol	231,5 mmol	115,4 mmol	

Tabela 6

Ensaio Nº	Tempo (min)	Temp. (°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

Exemplo A4

Foram realizadas experiências múltiplas para avaliar o efeito do solvente e da base no processo de um passo para a preparação de topiramato. As condições experimentais foram como listadas nas Tabelas 7 e 8, com processos experimentais para os ensaios individuais como descritos abaixo.

Ensaio Nº 157, 158, 160, 164-166:

DAF e sulfamida (nas quantidades como na Tabela 8) foram transferidas para um tubo de ensaio. O solvente escolhido e a base escolhida (nas quantidade como listadas na Tabela 7) foram depois adicionadas à mistura DAF/sulfamida. A mistura de reacção foi depois agitada e aquecida, com a mistura de reacção mantida

à temperatura seleccionada (ver Tabela 8) durante o tempo seleccionado (ver Tabela 8), após o qual a camada superior foi amostrada e analisada por HPLC.

Ensaio Nº 159, 188-198:

DAF, sulfamida, o-xileno e a quantidade especificada da base escolhida (ver Tabelas 7 e 8) foram transferidas para um balão de fundo redondo de 500 mL. A mistura de reacção foi depois agitada e aquecida, com a mistura mantida à temperatura escolhida durante o tempo escolhido (ver Tabela 8) com um banho de óleo. A mistura de reacção foi removida do óleo quente, arrefecida até à temperatura ambiente e depois extraída duas vezes com NaOH a 1 M (porções de 75 mL). Os extractos aquosos foram combinados e neutralizados utilizando HCl a 6 M para induzir a cristalização do produto. Os sólidos resultantes foram secos sob vácuo durante 16-18 horas a 50 °C. O produto seco foi analisado por HPLC.

Ensaio Nº 161-163

DAF, sulfamida, 4-picolina e o solvente escolhido (nas quantidades como na Tabela 7 e 8) foram transferidos num balão de fundo redondo de 250 mL. O balão foi colocado um banho de óleo aquecido e a mistura agitada à temperatura fixa seleccionada, durante o tempo de reacção seleccionado (ver Tabela 8). A mistura de reacção foi depois arrefecida até à temperatura ambiente e extraída duas vezes com NaOH a 1 M (porções de 75 mL). Os extractos aquosos foram neutralizados com HCl a 6 M e depois mantidos à temperatura ambiente, de um dia

para o outro, para permitir o produto cristalizar. Os sólidos cristalinos resultantes foram filtrados e secos durante 16-18 horas num forno de vácuo a 50 °C. O produto foi depois analisado por HPLC.

Nota: Embora fosse esperado produto no ensaio N° 162, o produto não cristalizou e não foi, deste modo, analisado; o produto do ensaio N° 163 foi um sólido pegajoso.

Ensaio N° 167-172:

O solvente seleccionado na quantidade seleccionada (ver Tabela 7) foi transferido para um tubo de ensaio de 125 mL conjuntamente com piridina (nas quantidades como na Tabela 7) e a solução resultante aquecida à temperatura escolhida. Uma mistura pré-pesada de DAF e sulfamida (nas quantidades como na Tabela 8) foram depois adicionadas conjuntamente com lavagens de transferência de solvente (cerca de 2 mL). A mistura de reacção foi agitada à temperatura escolhida durante o tempo escolhido (ver Tabela 8), após o qual a camada superior foi amostrada (algumas misturas formaram uma segunda camada escura, pequena) e analisada por HPLC.

Ensaio N° 173

DAF, sulfamida, piridina e xilenos mistos (nas quantidades como listadas nas Tabelas 7 e 8) foram transferidos para um balão de fundo redondo de 1000 mL num banho de óleo pré-aquecido (140 °C). A mistura de reacção foi agitada à temperatura de reacção, seleccionada durante 90 minutos. O balão foi removido

do banho de óleo e o calor residual utilizado para destilar cerca de 22 g de líquido da mistura de reacção. A mistura de reacção foi extraída com três porções (90 mL, 30 mL e 10 mL) de NaOH a 0,35 M. Foi adicionado HCl a 1 N (50 mL) aos extractos aquosos, resultando na formação de um óleo. A mistura foi agitada para transformar o óleo em cristais filtráveis. Os cristais foram recolhidos por filtração, lavados com água e secos num forno de vácuo durante 16 horas a 50 °C. O produto foi depois analisado por análise de HPLC.

Ensaio Nº 174-180:

DAF, sulfamida, piridina e o solvente escolhido (nas quantidades como listadas nas Tabelas 7 e 8) foram transferidos para um balão de fundo redondo de 500 mL. A mistura de reacção foi depois agitada e aquecida num banho de óleo à temperatura alvo. A mistura de reacção foi mantida a cerca da temperatura alvo (listada na Tabela 8) durante o tempo seleccionado (ver Tabela 8), removida do óleo quente e arrefecida até cerca da temperatura ambiente. À mistura de reacção foi depois adicionada água (100 mL), água e/ou outros solventes (MeOH, NaOH a 0,5 M ou o solvente de reacção) como necessário, para conseguir uma mistura heterogénea consistindo de duas camadas líquidas límpidas. Foi depois realizada análise de GC em ambas as camadas.

Ensaio Nº 181-183

DAF, sulfamida, 4-terc-butilpiridina e o solvente seleccionado (nas quantidades como listadas nas Tabelas 7 e 8)

foram transferidos para um balão de fundo redondo de 500 mL. A mistura de reacção foi depois colocada no banho de óleo e agitada enquanto aquecida à temperatura de reacção seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabela 8). A mistura de reacção foi depois deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi depois extraída com os solventes apropriados para produzir duas camadas líquidas límpidas (para o ensaio 181 os solventes da extracção foram água (125 mL) e xilenos mistos (25 mL); para o ensaio 182 os solventes de extracção foram água (150 mL) e metanol (25 mL); para o ensaio 183 o solvente de extracção foi NaOH a 0,3 M (100 mL)). Foi realizada análise de GC em amostras líquidas de ambas as camadas.

Ensaio N° 184

DAF, sulfamida, dimetilbutilamina e 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (nas quantidades como listadas nas Tabelas 7 e 8) foram transferidos para um balão de fundo redondo de 250 mL. O balão foi colocado num banho de óleo aquecido (136 °C) e a mistura agitada, enquanto aquecida à temperatura seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabela 8). A mistura de reacção foi arrefecida até cerca da temperatura ambiente e depois extraída duas vezes com NaOH a 1 M (porções de 75 mL). Os extractos aquosos foram neutralizados utilizando HCl a 6 M e agitados durante 2 horas para permitir a cristalização. Os cristais foram recolhidos por filtração e depois secos durante cerca de 17 horas e 45 minutos num forno de vácuo a 52 °C. O produto foi depois testado por análise de HPLC.

Ensaio N° 185-187

DAF, sulfamida, isoquinolina e o solvente escolhido (nas quantidades como listadas nas Tabelas 7 e 8) foram transferidos para um balão de fundo redondo de 250 mL. A mistura de reacção foi depois colocada num banho de óleo e agitada enquanto aquecida à temperatura de reacção seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabela 8). A mistura de reacção foi arrefecida até cerca da temperatura ambiente e depois extraída duas vezes com NaOH a 1 M (porções de 75 mL). Os extractos aquosos foram neutralizados com HCl a 6 M e deixados repousar à temperatura ambiente durante vários dias para facilitar a cristalização. Os cristais foram recolhidos por filtração e depois secos durante cerca de 16-18 horas num forno de vácuo a 50 °C. O produto seco foi analisado por análise de HPLC.

Nota: Todos os ensaios experimentais produziram o produto de topiramato, excepto como aqui assinalado. Observou-se a formação de uma emulsão durante a extracção do Ensaio Experimental N° 187 e embora fosse esperado produto de topiramato, não foi recolhido produto. O produto recolhido dos Ensaios Experimentais N° 187, 191, 194 e 197 foi esperado ser topiramato, mas não analisado.

As Tabelas 7 e 8 abaixo listam as condições de ensaio dos processos experimentais acima descritos. Excepto como acima assinalado, todos os ensaios experimentais produziram o produto de topiramato.

Tabela 7

Ensaio Nº	Base	Base (g)	Solvente	Solvente (mL)
157	Imidazole	1,01	p-Xileno	15,1
158	4-(Dimetilamino)- piridina	1,77	p-Xileno	15,2
159	4-(Dimetilamino)- piridina	42,08	o-Xileno	40
160	4-Picolina	1,38	p-Xileno	15
161	4-Picolina	42,48	o-Xileno	150
162	4-Picolina	42,92	Tetra-hidro- naftaleno	40
163	4-Picolina	43,03	Éter Difenílico	40,5
164	2,6-Lutidina	1,55	p-Xileno	15
165	Piridina	1,15	p-Xileno	15
166	Piridina	14,7	piridina	15
167	Piridina	1,17	1-Metil-2- pirrolidinona	15
168	Piridina	1,14	Tolueno	15
169	Piridina	1,15	4-Metil-2- pentanona	15
170	Piridina	1,15	Benzonitrilo	15
171	Piridina	1,15	p-Xileno	15,1
172	Piridina	1,17	Dimetil- formamida	15
173	Piridina	17,29	xilenos mistos	300
174	Piridina	18,23	Mesitileno	150
175	Piridina	18,22	o-Xileno	150

(continuação)

Ensaio Nº	Base	Base (g)	Solvente	Solvente (mL)
176	Piridina	18,22	Tetrametileno- sulfona	150
177	Piridina	18,22	Bifenilo	150g
178	Piridina	18,20	Tetra-hidro- naftaleno	150
179	Piridina	18,23	Éter Difenílico	151
180	Piridina	12,17	3:1 de Éter Difenílico: Bifenilo	100,04g
181	4-terc- Butilpiridina	31,17	xilenos mistos	150
182	4-terc- Butilpiridina	---	4-terc- Butilpiridina	75
183	4-terc- Butilpiridina	20,78	mesitileno	100
184	Dimetilbutilamina	59,95	Tetra-hidro- naftaleno	40
185	isoquinolina	58,11	isoquinolina	---
186	isoquinolina	20,05	o-Xileno	50
187	isoquinolina	59,65	Éter Difenílico	40,5
188	Tributilamina	85,49	o-Xileno	40
189	Dimetil- benzilamina	62,33	o-Xileno	40
190	Dimetildodecil- amina	98,42	o-Xileno	40
191	Hexadecilamina	83,62	o-Xileno	40

(continuação)

Ensaio Nº	Base	Base (g)	Solvente	Solvente (mL)
192	Dimetiltetradecil- amina	111,22	o-Xileno	40
193	Dimetil-hexadecil- amina	124,30	o-Xileno	40
194	Dimetiloctadecil- amina	137,13	o-Xileno	40
195	morfolina	30,30	o-Xileno	40
196	pirrolidina	25,74	o-Xileno	40
197	ureia	20,29	o-Xileno	40
198	(nenhuma)	---	o-Xileno	40

Tabela 8

Ensaio Nº	DAF (g)	Sulfamida (g)	Tempo (min)	Temp. Alvo (°C)
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

(continuação)

Ensaio Nº	DAF (g)	Sulfamida (g)	Tempo (min)	Temp. Alvo (°C)
168	0,75	0,85	30	115
169	0,75	0,84	30	115
170	0,76	0,85	30	115
171	0,77	0,85	30	115
172	0,76	0,83	30	115
173	15,02	19,46	90	130
174	15,02	11,08	60	130
175	15,05	11,07	60	130
176	15,01	11,08	60	130
177	15,04	11,08	60	130
178	15,02	11,08	60	130
179	15,03	11,07	60	130
180	10,03	7,38	60	140
181	15,03	11,08	60	130
182	7,49	5,53	60	130
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

(continuação)

Ensaio Nº	DAF (g)	Sulfamida (g)	Tempo (min)	Temp. Alvo (°C)
196	30,01	22,26	30	130
197	30,13	22,32	30	130
198	30,02	22,16	30	130

Exemplo A5

Foi preparado topiramato de acordo com o processo da presente invenção. Estão listados abaixo os processos experimentais para as experiências. As tabelas 9 e 10 que se seguem listam as condições experimentais detalhadas.

Experiência 2:

DAF, sulfamida, piridina e o-xileno, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido a uma temperatura de manga de cerca de 155 °C e mantido nessa temperatura durante 30 minutos. O reactor foi arrefecido até 60 °C e a destilação foi iniciada sob vácuo, com a destilação mantida até não haver líquido restante para destilar. Foi adicionado NaOH a 1 M para separar a mistura de reacção em camadas. A camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um funil de separação. Foi adicionado NaOH a 1 M para separar mais as camadas. Novamente, a camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um reactor limpo. Foi adicionado HCl a 6 M para neutralizar a solução a pH 7. O

produto cristalizado foi filtrado e depois seco para produzir topiramato.

Experiências 3-8, 19-21:

DAF, sulfamida, piridina e o-xileno, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido e mantido à temperatura seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabela 10), depois arrefecido rapidamente até 65 °C. Uma vez arrefecido, foi aplicado vácuo, resultando na destilação de alguma quantidade de líquidos orgânicos. A temperatura durante a destilação foi mantida entre 55 °C e 75 °C. Após destilação, alguma quantidade (0 a 200 mililitros) de NaOH (de força 1 M a 3,5 M) foi adicionada para separar a mistura de reacção em duas fases separáveis, orgânica no topo e aquosa no fundo. A camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um reactor limpo. Foi adicionado ácido (HCl a 6 M) para neutralizar a mistura de reacção a pH 7. O produto cristalizado após neutralização foi filtrado e depois seco para produzir topiramato.

Experiência 9:

DAF, sulfamida, piridina e o-xileno, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido à temperatura seleccionada. O reactor foi mantido à temperatura máxima para a quantidade de tempo seleccionada (ver Tabelas 9 e 10) e depois arrefecido rapidamente até 65 °C. Uma vez arrefecido, foi aplicado vácuo, resultando na destilação de alguns dos líquidos orgânicos. A

temperatura durante a destilação foi mantida entre 55 °C e 75 °C. Após destilação foi adicionado NaOH a 3,5 M para separar a mistura de reacção em duas fases separáveis, orgânica no topo e aquosa no fundo. A camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um reactor limpo. Foi depois adicionado ao reactor piridina (40 mL). Foi adicionado ácido (HCl a 6 M) para neutralizar a mistura de reacção a cerca de pH 7. O produto cristalizado após neutralização foi depois filtrado e seco para produzir topiramato.

Experiências 10, 15-17:

DAF, sulfamida, piridina e o-xileno, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido à temperatura seleccionada. O reactor foi mantido à temperatura seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabelas 9 e 10) e depois arrefecido rapidamente até 65 °C. Uma vez arrefecido, foi adicionado NaOH a 3,5 M para separar a mistura de reacção em duas fases separáveis, orgânica no topo e aquosa no fundo. A camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um reactor limpo. Foram aplicados vácuo e calor para remover por destilação o líquido aquoso. Foi adicionado ácido (HCl a 6 M) para neutralizar a mistura de reacção a cerca de pH 7. Se o produto não cristalizasse após neutralização, era adicionada mais água: para a Experiência N° 15 foram adicionados 350 mL de água; para a experiência N° 16 foram adicionados 390 mL de água; para a Experiência N° 17 foram adicionados 120 mL de água. Quando o produto cristalizou, foi filtrado e seco para produzir topiramato.

Experiência 11:

DAF, sulfamida, piridina e o-xileno, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido à temperatura seleccionada, mantido nesta temperatura durante o tempo seleccionado (ver Tabelas 9 e 10) e depois arrefecido rapidamente até 65 °C. Uma vez arrefecido, foi adicionado NaOH a 3,5 M para separar a mistura de reacção em duas fases separáveis, orgânica no topo e aquosa no fundo. A camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um reactor limpo. Foram aplicados vácuo e calor resultando na destilação de algum líquido aquoso. O reactor foi aquecido a 60 °C e foi adicionado ácido (HCl a 6 M) para neutralizar a mistura de reacção a pH 7. O reactor foi arrefecido até 1,5 °C e depois foi adicionada água até se formarem cristais. O produto cristalizou e foi depois filtrado e seco para produzir topiramato.

Experiências 12-14:

DAF e sulfamida, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido à temperatura seleccionada. O reactor foi mantido à temperatura seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabelas 9 e 10) e depois arrefecido rapidamente até cerca da temperatura ambiente. Uma vez arrefecido, foi adicionado NaOH a 3,5 M para separar a mistura de reacção em duas fases separáveis, orgânica no topo e aquosa no fundo. A camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um reactor limpo. Foi adicionado ácido (HCl a 6 M) para neutralizar a mistura de reacção a cerca de pH 7. O produto cristalizou após

neutralização e foi depois filtrado e seco para produzir topiramato.

Experiência 18:

DAF, sulfamida, piridina e o-xileno, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido à temperatura seleccionada. O reactor foi mantido à temperatura seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabelas 9 e 10) e depois arrefecido rapidamente até 65 °C. Uma vez arrefecido, foi adicionado NaOH a 3,5 M para separar a mistura de reacção em duas fases separáveis, orgânica no topo e aquosa no fundo. A camada aquosa inferior foi drenada e transferida para um reactor limpo. Foram aplicados vácuo e calor para remover por destilação cerca de metade do líquido aquoso. A solução aquosa restante foi drenada e transferida para um copo. Foi adicionado HCl a 6 M (60 mL) ao reactor limpo. A mistura de reacção e HCl a 6 M adicionais foram doseados no reactor para manter o pH cerca de 7. Foi adicionada água para induzir a cristalização. O produto cristalizou e foi depois filtrado e seco para produzir topiramato.

Experiência 19:

DAF, sulfamida e piridina, nas quantidades como listadas na Tabela 9 abaixo, foram carregados num reactor de 1 litro. O reactor foi aquecido à temperatura seleccionada. O reactor foi mantido à temperatura seleccionada durante o tempo seleccionado (ver Tabelas 9 e 10) e depois arrefecido rapidamente. Uma vez arrefecido até 22 °C, foi adicionado NaOH a 3,5 M para separar a

mistura de reacção em fases separáveis. Três quintos da camada aquosa foram drenados e transferidos para um reactor limpo. Foi depois adicionado ácido (HCl a 6 M) para neutralizar a mistura de reacção a cerca de pH 7. Foram adicionados 100 mL de água à mistura de reacção. O produto cristalizou e foi depois filtrado e seco para produzir topiramato.

Tabela 9

Ensaio Nº	DAF (g) (mmol)	Sulfamida (g) (mmol)	Piridina (g) (mmol)	O-xileno (mL)	Temp. da Manga (°C)
2	29,97	22,26	36,50	40,0	155
	115,17	231,63	461,44		
3	100,01	73,86	121,40	134,0	145
	384,31	768,57	1534,77		
4	99,98	73,85	121,78	134,0	145
	384,20	768,47	1539,57		
5	100,04	78,21	121,82	133,0	145
	384,43	813,84	1540,08		
6	99,98	73,80	121,49	132,5	145
	384,20	767,95	1535,90		
7	99,99	73,93	121,66	134,0	145
	384,24	769,30	1538,05		
8	99,94	72,52	121,43	132,0	145
	384,04	754,63	1535,15		
9	100,01	73,50	12,11	134,0	145
	384,31	764,83	153,10		
10	100,01	73,86	121,84	132,0	145
	384,31	768,57	1540,33		

(continuação)

Ensaio Nº	DAF (g) (mmol)	Sulfamida (g) (mmol)	Piridina (g) (mmol)	O-xileno (mL)	Temp. da Manga (°C)
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		

Tabela 10

Ensaio Nº	Tempo de Reacção (min)	Temp. de Reacção (°C)
2	30	130-134
3	30	130-135
4	45	130-136
5	45	130-134
6	43	130-134
7	45	130-134
8	45	130-135
9	48	130-133
10	45	130-134
11	57	130-134
12	60	130-142
13	45	130-143
14	44	130-142
15	45	130-133
16	45	130-134
17	45	130-n/r
18	45	130-134
19	45	130-133
20	n/r	130 n/r
21	45	130 n/r
n/r indica que não foi registado a gama total de temperatura ou o tempo total de reacção.		

Exemplo A6

Foram misturados diacetona-fructose (DAF) (780 kg; 780 kg, Lote 1 e 2), piridina (950,6 kg; 950,0 kg) e xilenos (1950 L; 1950 L) num tanque e a solução foi transferida para um reactor com sulfamida (575 kg; 575 kg). A mistura foi aquecida até 128-133 °C por aquecimento progressivo. Mais especificamente, a mistura foi aquecida desde 30 a 65 °C em 80 minutos, depois desde 65 a 95 °C em 60 minutos, seguido por aquecimento desde 95 a 113 °C em 60 minutos e 113 a 125 °C em 85 minutos. A temperatura da manga do reactor foi aumentada com incrementos de 5 °C para aquecer o lote a 128-133 °C durante 30 minutos e depois mantida à temperatura durante 30 minutos. A mistura de reacção foi depois arrefecida a uma velocidade de 30 °C por hora até 40 °C. À mistura foi depois adicionada água purificada (1243 L; 1240 L). A mistura foi arrefecida até 20 °C antes de ser adicionada uma solução de NaOH a 50% (436 kg; 437 kg). As camadas orgânicas e aquosas (camadas de produto) foram separadas e a camada aquosa foi filtrada e transferida para outro reactor. A camada orgânica foi rejeitada. Foi adicionado água purificada (1400 L; 1400 L) à mistura aquosa e os orgânicos residuais (piridina e xileno) e a água foram removidos por destilação sob vácuo. A destilação foi parada após ter-se destilado um volume conhecido (784 L; 784 L). Foi adicionado ácido acético glacial (214,5 kg; 224,4 kg) para neutralizar a solução a pH 7. A mistura foi nucleada com germes cristalinos de topiramato (1,0 kg; 1,0 kg) e foi arrefecida até 0-5 °C para cristalizar o topiramato em bruto. O topiramato em bruto molhado (730 kg; 803,8 kg de rendimento molhado) foi centrifugado e recolhido.

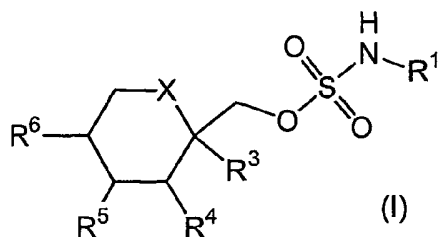
Enquanto a descrição antecedente ensina os princípios da presente invenção, com exemplos proporcionados a título

ilustrativo, será entendido que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações habituais como provenientes do âmbito das seguintes reivindicações e suas equivalentes.

Lisboa, 26 de Março de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I)

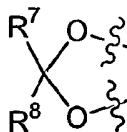


em que

X é seleccionado de CH₂ ou O;

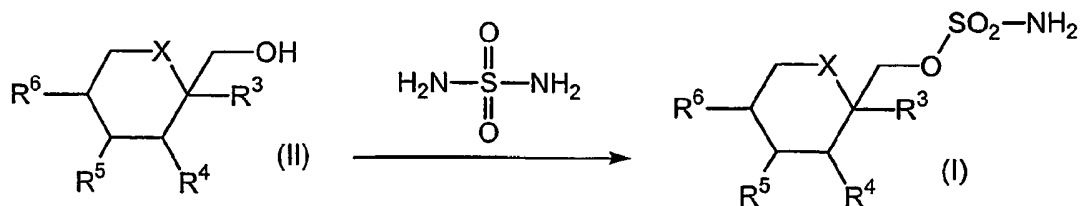
R¹ é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquiloC₁₋₄;

R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são cada independentemente seleccionados de hidrogénio ou alquiloC₁₋₄ e, quando X for CH₂, R⁵ e R⁶ podem ser grupos alceno ligados para formar um anel de benzeno e, quando X for O, R³ e R⁴ e/ou R⁵ e R⁶ conjuntamente podem ser um grupo metilenodioxilo da fórmula:



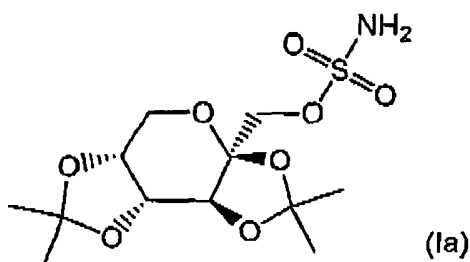
em que

R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e são hidrogénio, alquiloC₁₋₄ ou são alquilo e estão ligados para formar um anel ciclopentilo ou ciclo-hexilo;
compreendendo

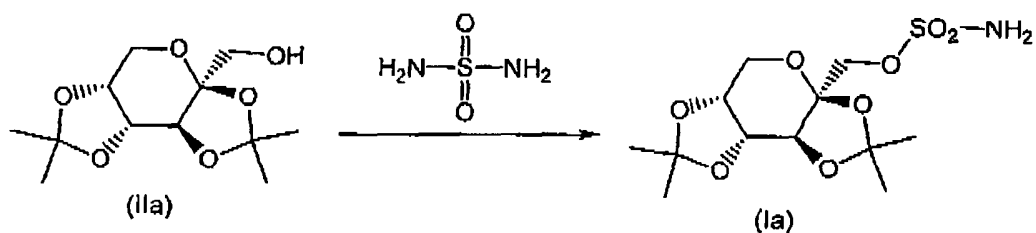


fazer reagir um composto de fórmula (II) com sulfurildiamida, a uma temperatura elevada, na presença de desde 0 a cerca de 10% de água, para produzir o composto correspondente de fórmula (I).

2. Processo da Reivindicação 1, em que o composto de fórmula (II) é diacetona-frutose.
3. Processo da Reivindicação 2, em que o composto de fórmula (II) é feito reagir com sulfurildiamida num solvente orgânico aprótico.
4. Processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia)



compreendendo



fazer reagir um composto de fórmula (IIa) com sulfurildiamida, a uma temperatura elevada, na presença de desde 0 a cerca de 10% de água, para produzir o composto correspondente de fórmula (Ia).

5. Processo da Reivindicação 4, em que a sulfurildiamida está presente numa quantidade superior de 0,9 equivalentes.
6. Processo da Reivindicação 5, em que a sulfurildiamida está presente numa quantidade igual a 1,5 a 3 equivalentes.
7. Processo da Reivindicação 4, em que o composto de fórmula (IIa) é feito reagir com sulfurildiamida num solvente orgânico aprótico.
8. Processo da Reivindicação 7, em que o solvente orgânico aprótico é uma base orgânica não aquosa.
9. Processo da Reivindicação 8, em que a base orgânica não aquosa é piridina.
10. Processo da Reivindicação 4, em que a temperatura elevada está na gama de desde 90 °C a 170 °C.

11. Processo da Reivindicação 4, em que o composto de fórmula (IIa) é feito reagir com sulfurildiamida na presença de desde 0 a 3% de água.

Lisboa, 26 de Março de 2009