

(1)

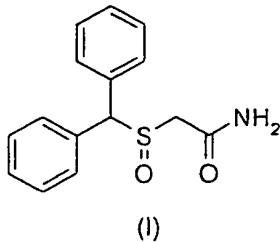
玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

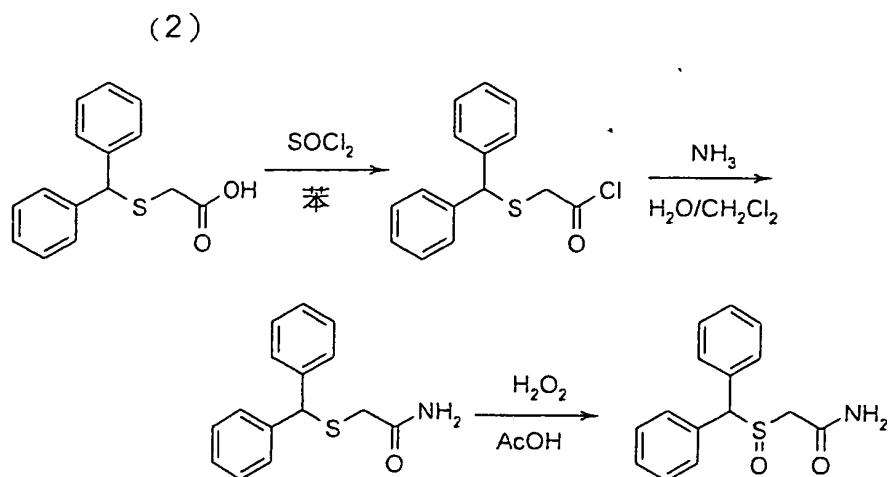
本發明係有關一種製備具有界定的測粒術性質之莫待芬寧的方法。

【先前技術】

具有式 I 的莫待芬寧 (modafinil) ($C_{15}H_{15}NO_2S$)，2-(二苯甲基亞磺醯基)-乙醯胺，為一種擁有警醒促進活性之合成乙醯胺衍生物，其構造業經載於美國專利 4,177,290 號中，且其消旋形式已收到註冊機關對於在麻醉樣昏睡 (narcolepsy) 治療中的用途之認可。

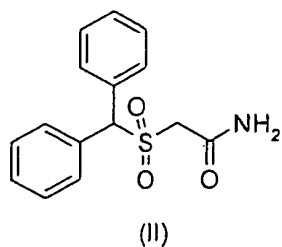


美國專利 4,177,290 (Lafon) 的實施例 1 (反應流程 1) 述及一種製備莫待芬寧之方法，包括於第一步驟中用二苯甲基硫代乙酸與亞磺醯氯反應。然後將所得酸氯化物與氨反應而得對應的乙醯胺。最後將此中間產物的硫原子在氫過氧化物存在中於乙酸內氧化而得莫待芬寧。



反應流程 1

此方法的缺陷在於將 2-[(二苯甲基)硫基]乙醯胺中間產物在氫過氧化物存在中氧化的步驟係難以控制者且可能導致難以與莫待芬寧分離的磺副產物 (II) 之形成。



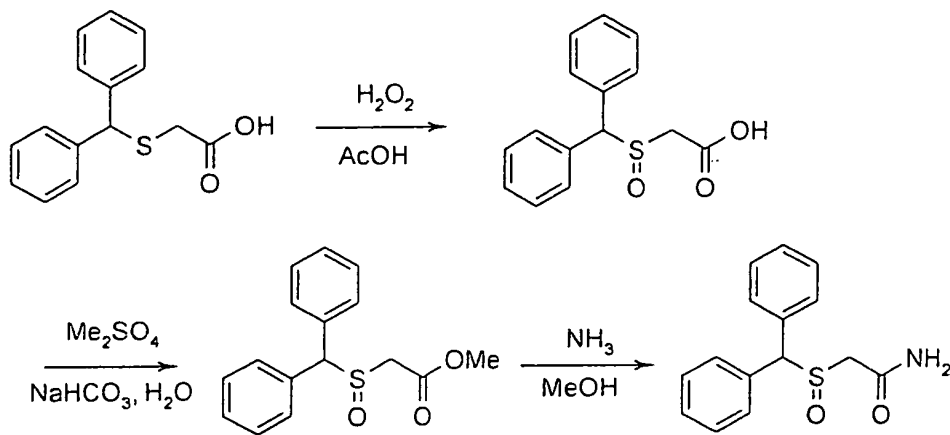
專利申請案 WO 02/10125 (TEVA) 述及一種採取相同類型的作法之製備莫待芬寧的方法。不過，於此申請案中，將 2-[(二苯甲基)硫基]乙醯胺所含硫予以氧化之步驟係使用過氧化氫在磺酸例如 H_2SO_4 、 HClO_4 或 H_3PO_4 ，和一線型、分枝或環狀醇或相轉移催化劑的存在中，在有或無惰性有機溶劑內進行的。

根據作者所述，此等條件特別適合於將立體阻礙硫化物例如莫待芬寧予以氧化且可使氧化步驟受到控制且特別者可避免磺副產物 (II) 之形成。

美國專利 4,177,290 的實施例 1a (反應流程 2) 提出一種頗為不同的作法用於莫待芬寧的工業規模製備。據此，

(3)

係於第一步驟中，在氫過氧化物存在中進行二苯甲基硫基乙酸所含硫原子的氧化。然後將所得中間產物經由與硫酸二甲酯反應而轉化為甲基酯，亦即二苯甲基亞磺基乙酸甲酯（DMSAM）。最後，在將氣體氨泡通到DMSAM/甲醇溶液內一小時之後，將反應混合物保持接觸四小時。再以二個階段離析和再結晶出如此所得莫待芬寧。



反應流程 2

不過，此製備方法也具有缺陷。特別者，其包括眾多對所得莫待芬寧的再結晶化步驟，且呈出平凡的產率。

美國專利 4,927,855 (Lafon) 述及左旋莫待芬寧之合成，包括將 0.3 莫耳/升的 (-)-DMSAM 溶液與氨在周溫下反應。不過，於再結晶化之後，得到產率不大的左旋莫待芬寧。

再者，研究證明，莫待芬寧的粒度對於該化合物的藥學效力有大幅影響。

因此，根據申請案 WO 96 /11001 (Cephalon)，小的莫待芬寧粒子會誘導出莫待芬寧所具藥學效力之增加，也許是經由相對於較大粒子可促進其吸收之故。

(4)

於該範疇中，該申請案述及包括具有界定測粒術性質（平均（2至19微米），中間（2至60微米））的莫待芬寧粒子之均勻混合物。此等粒子係在將所製備的莫待芬寧以習知方法研磨以期減低聚集體粒子的尺寸，接著將所得粒子篩分得到界定的粒度分布而得者。

再者，可得到具不同多形體形式或此等多形體的混合物之形式之消旋性莫待芬寧，決定於所用的操作條件（WO 02/10125（TEVA））。

由於不同的莫待芬寧多形體可能呈現非常相異的物理、藥學、生理和生物學性質，因此重要的是具有可用到的製備方法以促成可簡單且快速地得到單一多形體。

【發明內容】

本發明諸目標之一為提供一種可促成莫待芬寧以具有界定測粒術性質的粒子之形式直接得到的方法。

本發明另一目標為提供一種可使莫待芬寧以單一多形體得到之方法。此方法特別可促成選擇性地得到不同多形體的莫待芬寧。

本發明又另一目標為提供一種方法，其可於沒有後續純化步驟之下直接得到純度超過99.5%及高產率之莫待芬寧。

[發明詳細說明]

頃發現在消旋莫待芬寧的結晶化程序中有兩種多形體

(6)

於實作中，此三種參數之一；例如，係先將 DMSAM 溶液的濃度固定及將另外兩種參數，亦即溫度和攪拌速度針對合意的莫待芬寧測粒術性質予以預定。

於本發明意義中的程度分布係由測粒術平均值，中間值，模式和分布（profile）予以界定。

所有粒度測量（測粒術）技術都是對構成所謂“居量”（population）的大數目粒子上操作。該居量係經分成諸尺寸類別（橫軸上）而將彼等的相對比例表為頻率（在縱軸上）。

術語“測粒術平均值”於本說明部份的意義中表明所測量的可測量之莫待芬寧粒子居量所具尺寸之和除以所測量的粒子總數所得值。例如，對於測得分別具有 20 微米，23 微米，20 微米，35 微米和 20 微米的直徑之五種可測量粒子，其平均直徑為 23.6 微米。

“測粒術模式值”指在分布中最常出現之粒徑。例如，在上述所列之五種粒子中，模式值為 20 微米。一個分布可有單一模式值或數個模式值。因此，具有單一測粒術模式值之分布為單峰型。具有二個測粒術模式值之分布被稱為雙峰型。

“測粒術中間值”於本說明部份的意義中係對應於累積分布值為 50% 之等效直徑。換言之，此術語表明所測量的可測量粒子居量中有 50% 具有低於所界定的中間直徑之粒子直徑，且有約 50% 所測量的可測量粒子居量係具有大於所界定的中間直徑之直徑者。例如，對於上面所列五種粒

(7)

子，其中間直徑為20微米。

於本說明部份的意義中，“測粒術分布”係有關粒度相對於彼等的相對比例之分布函數，且促成粒子居量數之界定。

中間測量值通常視為比模式或平均值具有更大重要性，係在於該中間值提供所測粒子在所給居量中的分布之指示。

一般而言，本案發明人證明，對於一所給濃度和固定溫度，高攪拌速度可促進兩種粒子居量之形成且傾向於會降低測粒術中間值。

相反地，對於一所給濃度和一固定攪拌速度，高反應溫度，特別是高於24℃者，可促進雙峰型測粒術分布且促成較大尺寸的粒子之居量的成長並因而造成測粒術中間值之增加。另一方面，較低的反應溫度（ $T < 24^{\circ}\text{C}$ ）傾向於促進更均一（單峰型）測粒術分布及較高的模式，其可伴隨著測粒術中間值之增加。

本案發明人事實上證實在DMSAM與氨的反應中對溫度和攪拌速度的控制可促成多形態轉變，於此情況中，係形式III轉換成形式I，且使莫待芬寧的粒度分布獲得控制。

本發明的目的因而為提供一種從DMSAM起始製備具有經界定且經控制的測粒術性質和多形態。

如本文所用者，術語“具有界定的測粒術性質”，於用來指稱莫待芬寧時，係經理解為均勻的粒度分布。雖然不

(8)

一定是對所測居量的一致性之限制反而是指標，中間值：平均值：模式值理想上為 1: 1: 1；不過中間值對平均值的比例為 1: 3 至 1: 0.3 也可接受，且中間值對模式值的比例 1:3 至 1: 0.3 時也可接受。

更特定言之，本發明係有關一種製備莫待芬寧的方法，其包括下列諸步驟：

- a) 製備 DMSAM 在一溶劑內之溶液；
- b) 將所得溶液與 NH_3 在一預定的溫度和預定的攪拌下接觸；及
- c) 離析所形成的莫待芬寧，

其中該溫度和攪拌皆經預定以得到該界定的測粒術性質。

本發明方法較佳者係關於從消旋 DMSAM 製備消旋性莫待芬寧。

DMSAM 的濃度對此方法所得莫待芬寧所具測粒術性質有影響。

一般而言，對於一所給溫度和攪拌速度，介質稀釋愈大，所得莫待芬寧的測粒術中間值愈高。相反地，介質濃度愈大，會使測粒術中間值傾向於更為減低。

於實作中，係將 DMSAM 溶液濃度固定在接近 DMSAM 在標的溶劑中之飽和濃度但不大於該濃度，以防止反應介質固體化。

於此範疇中，DMSAM 溶液具有介於 1 與 1.25 莫耳 / 升之間的 DMSAM 濃度。

本文所宣示的方法之反應係在可由諳於此技者順利選

(9)

出的適當溶劑中進行，該適當溶劑通常為與起始物，中間產物和產物在進行反應所用的溫度和壓力下實質上不具反應性之任何溶劑。

該適當溶劑較佳者為可使反應物，DMSAM和 NH_3 ，比使莫待芬寧更為增溶者。

此等溶劑包括明顯極性的質子性溶劑。

適當的極性質子型溶劑包括醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、異丁醇、第三丁醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、戊醇、新戊醇、第三戊醇、環己醇、乙二醇、丙二醇、苯甲醇、苯酚和甘油，其中較佳者為甲醇。

“ NH_3 ”，如本文所用者，可指氣態或液體氨、氫氧化銨及，經由延伸到能夠在反應混合物中產生氨的任何化合物，其中較佳者為氣態氨。

藉由在步驟（b）中對溫度和攪拌速度等參數的調整，本發明方法可對一固定濃度得到具有特定測粒術性質的莫待芬寧批料，其個別的中間值可在1微米至1毫米之間，特別是在1與900微米，1與700微米，1與500微米，1與300微米，1與200微米之間，且較佳者介於2與60微米，更佳者介於15與45微米之間變異。

於實作中，於給定的合意測粒術性質之下，可於攪拌速度之前先設定溫度且再據此調整攪拌速度，或反之亦可。如此，溫度和攪拌速度兩者即決定所得測粒術性質。

溫度可從室溫變異到高達更高溫度，於此溫度下仍可在溶劑中觀察到莫待芬寧粒子的形成。於此方面，本案發

(10)

明人已證明，於所給反應條件下，存在著一限制溫度，於此溫度之上，莫待芬寧的溶解度會變得太高而不能促使粒子形成。據了解此限制值顯著地係決定於溶劑的本質。

溫度要選成足夠地高以促進DMSAM與NH₃的反應動力學，且要不太高使得莫待芬寧在溶劑內具有不良的溶解度。

步驟(b)中的溫度較佳者係維持在15與65℃之間，更佳者在20 °與30℃之間，且最佳者係在23 °與27℃之間。

應該提及者，對本發明的實現為恰當之攪拌速度可特別相對於反應器的幾何和尺寸及攪拌元件的類型而變異。

所以對諳於此技者恰當者為相對於所用設備（特別是相對於裝置的限制及操作的規模）及合意的測粒術性質，於考慮本發明所提指示之下來決定攪拌速度。

於一特別具體實例中，步驟b)中的攪拌速度促成具有從2至60微米，更佳者15至45微米的測粒術中間值的莫待芬寧粒子之獲得。

舉例而言，為了得到具有在2與60微米之間的測粒術中間值之莫待芬寧批料，對於接近飽和度的DMSAM溶液和25℃之溫度，使用容量100升裝備有三枝葉輪型攪拌元件的AE 100型反應器（De Dietrich），較佳者為介於125與175rpm之間，更佳者為150rpm之攪拌速度。

此處葉輪攪拌器表具有三支的攪拌元件，其特徵在於有下列無因次擾流律（turbulent regime）參數：動力值

(11)

$N_p=0.5$; 流動值 $N_q=0.29$; Nusselt.常數 $A=0.36$ 。

於另一例子中，使用容量1升的 Simular 型反應器 (HEL: Hazard Evaluation Laboratory) 及接近飽和的 DMSAM 溶液與 25°C 之溫度，較佳者為使用從 300 至 400rpm，更佳者 350rpm 的攪拌速度來操作而得到其測粒術中間值介於 2 與 60 微米之間的莫待芬寧粒子批料。

DMSAM 溶液係與 3 至 6，更佳者 3.2 至 5，且最佳者接近 3.6 莫耳當量的 NH_3 接觸。

通常，該方法係用氣態氨進行。此可使用能使氨泡通到反應介質內的習用裝置特別地導入。經另外注意到者，於沒有機械攪拌之下，單用泡通對於莫待芬寧的測粒術性質沒有任何影響。

於步驟 b) 中係於足以得到 NH_3 的完全溶解之時間內，較佳者介於 2 小時與 6 小時之間，更佳者介於 3 小時與 4.5 小時之間，導入 NH_3 。

如本文中所用者，“完全溶解”，在針對 NH_3 使用時，意指導入的氨氣量中有 95% 至 100%，更佳者超過 98%，且最佳者超過 99% 之溶解率。

氨在反應介質中的不完全溶解可能對反應產率及所得產物的純度具有不良的影響。

之後得到呈形式 III 的莫待芬寧，特別是具有單峰型測粒術分布者。莫待芬寧可視情況經由直接進行步驟 c) 而離析成此多形體形式。

因此本發明方法可促成莫待芬寧形式 III，特別是單

(12)

峰型者之製備。

於一較佳具體實例中，在導入 NH_3 之後，使步驟b)中的溶液在預定的溫度與預定的攪拌速度下接觸一段充足的時間以促成從形式III至形式I之多形體轉換。

較佳者為採用介於8小時與12小時之間的接觸時間。

此時的中間值係低於在 NH_3 導入結束時所得值。

因此本發明方法可促成莫待芬寧形式I之製備。

於一較佳變異形式中，步驟b)之後所得溶液係繼續保持在低於步驟b)溫度的溫度，較佳者介於 -20°C 與 0°C 之間，一段足以得到使莫待芬寧完全結晶化之期間，較佳者1小時至4小時。

如本文中所用者，“完全結晶化”於針對莫待芬寧時意指溶液中形成的莫待芬寧之量中有85%至100%，更佳者超過90%且最佳者超過92%之結晶率。

莫待芬寧粒子有利地係在步驟c)中從溶液中經由過濾而離析出且接著通常施以乾燥步驟，較佳者係在介於 40 與 50°C 之間的溫度。

此方法也可以在水的存在中實施。

因此，在一特別具體實例中，本發明方法步驟a)中的極性溶劑包括水，較佳者從5至20體積%的水。

於此範疇中， NH_3 係於步驟b)中於較佳者介於4小時與5小時之間的時間內導到溶液中。

於此特別的變異形式中，DMSAM 溶液較佳者係與5至5.5 莫耳當量的 NH_3 接觸。

(13)

特定言之，步驟b)中反應介質的溫度和攪拌速度對於用水的方法中之測粒術中間值具有遠更為敏感的影響。

有利者，本發明方法可促成經由控制多形體轉換而控制所得莫待芬寧的測粒術分布。

有益處者為，本發明方法可能得到單一多形體而毋需在步驟c)之後進行再結晶化。

如此，在步驟b)結束時以中間產物得到的形式III可直接離析出或者保持與氨接觸一段足以得到形式I之期間後才離析出。

有利者，本發明方法可用來在沒有研磨或篩分的任何後續步驟之下，得到具有依所用操作條件而定的控制測粒術中間值之粒子。

當然，也可以進行後續的研磨步驟以更進一步減低本發明方法所得粒子之尺寸及因而得到奈米尺寸的粒子。

特別者，本發明方法可促成具有特定測粒術中間值，較佳者介於2與60微米之間，特別是介於15與45微米之間的莫待芬寧形式I粒子批料之簡單且直接的製備。

於一較佳具體實例中，該預定的攪拌和溫度係經選擇成使得在步驟c)中離析出之所製備的形式I莫待芬寧中至少有50%具有小於45微米之直徑，至少80%具有小於110微米之直徑且至少有95%具有小於220微米之直徑。

於前文中以製備消旋莫待芬寧的製備之特定方式示範說明之本發明方法也可以用來製備左旋莫待芬寧。後者在美國專利4,927,855中有特別說明，且經鑑定為顯示出絕

(14)

對構型 R。於本範疇中，在步驟 c) 中係使用左旋鏡像異構形式的 DMSAM，其可特別地根據 US 4,927,855 予以製備。

本發明方法也可以用來製備右旋莫待芬寧。於此範疇中，在步驟 a) 中係以其右旋鏡像異構形式使用 DMSAM，其可特別地根據 US 4,927,855 予以製備。

本發明也有關可由此方法得到之莫待芬寧，其業經證明會顯示出特性且可再現之粒度分布與與純度型態。

【實施方式】

實施例

裝置與方法

雷射繞射測粒儀，Beckman-Coulter model LS 100:

- 一次分析 0.4 微米至 800 微米
- 72 種粒度類別
- 126 偵檢器

乾燥使用。

1. 有水之莫待芬寧合成方法

A. 1-升規模

實施例 1: 1-升規模程序

於裝有一葉輪攪拌器和一氣體導入管的 SIMULAR 型 1-升反應器 (Hazard Evaluation Laboratory, HEL) 中給入 150 克 DMSAM，450 毫升甲醇和 35 毫升水。以 100rpm 與 20℃ 攪拌該懸浮液 10 分鐘後加熱到 35℃ 以溶解固體。隨後

(15)

以 200rpm 攪拌該溶液 10 分鐘，再冷卻到 25℃ 並以 350rpm 且於此溫度下攪拌 20 分鐘。

然後於 25℃ 下，4.5 小時期間導入 46.8 克的氨。

將反應介質保持在 25℃，350rpm 攪拌下接觸 10 小時，最後冷卻到 -10℃，再濾過孔率 3 的玻璃漏斗。

然後將濕產物置於 45℃ 真空下乾燥。

產率 = 89%，中間粒度 = 34.1 微米。

實施例 2 至 5：溫度和攪拌速度對測粒術性質之影響

實施例 2：標準（零點）實驗與再現性

標準實驗的條件與實施例 1 所用者相同。

注射氨之點，套管溫度，冷卻速度和在 -10℃ 下的接觸時間於各實驗中都保持固定，係因為此等參數對於控制所合成的莫待芬寧所具測粒術性質很少或沒有影響之故。

宜於有一標準實驗以得到最後測粒術中間值，其係位於 15-45 微米範圍內且因此構成後續實驗比較所用之零點。

此尋找隨即達到下列最後條件：

- 反應溫度 $T = 25^{\circ}\text{C}$ ，
- 攪拌速度 $SS = 350\text{rpm}$ ，
- 氨導入時間 $t = 4.5$ 小時。

於此等條件下，所得測粒術中間值， G 為 34 微米。

然後重複此標準實驗以評估其再現性；亦即，在 $T = 25^{\circ}\text{C}$ （包括透過物質溫度調節的 2 個實驗和一個透過管套溫

(16)

度調節的1個實驗)，SS=350rpm，和t=4.5小時下進行三個實驗。

得到在3微米帶內及相似測粒術分布之相同結果。

實驗	溫度調節	測粒術中間值 G	95 % C.F.	% < 220 微米
H980503	物質	34.14 微米	0-171	98.1
H980504	套管	34.09 微米	0-174	98.3
H980505	物質	31.31 微米	0-160	98.9

CF: 表信任區間

此等條件因而代表可用為任何比較的基準之標準實驗。反應系統（裝置+合成）的再現性也獲得確證。再者，此等實驗證實溫度控制的選擇於此方法中的作用微小：因此結晶放熱的控制對於最後測粒術結果不具關鍵性。

實施例3:攪拌速度的影響之研究

變異此參數以評估其對粒度分布的影響。選擇位於標準實驗所測值任一側之兩個值，其他參數則保持為彼等的標準值。

所得結果如下：

實驗	攪拌 速度	中間值 G	平均值	95 % C.F.	% < 220 微米
標準	350	33.18	55-60.1	0至160-174	98.1-98.9
H980502	300	49.12	81.48	0至231.8	94.4
H980601	400	28.18	47.5	0至140.3	99.4

(17)

CF: 信任區間

此等值顯示攪拌速度對於所得產物的粒度分布具有顯著的影響。速度愈高，測粒術中間值愈低。粒度曲線於此顯示出在超過60微米處的一第二較小族群。

相反地，較低的攪拌速度可促進大粒子的形成。

所以，增加攪拌速度可促成更容易地得到低且均勻的粒度。

實施例 4: 反應溫度的影響

此因素在許多層次上對於完全莫待芬寧的成功合成和對其最後測粒術性質都具關鍵性：

- － 對於在 DMSAM 與氨之間的反應之化學動力學的影響，
- － 經由偏移莫待芬寧在甲醇中的溶解度曲線及超飽和曲線而影響晶體的成核動力學，
- － 對於所形成的晶體之成長動力學之影響。

如前文，經由變異此因素在標準值任一側上的值，同時將有其他參數保持相同，而進行兩個實驗。

所得結果如下：

(19)

— 氮導入時間 $t=4.5$ 小時。

所得曲線顯示出下列特性：

— 中間值 $=32.92$ 微米

— 平均值 $=42.11$ 微米

— $95\% C.F. = 0$ 至 106.6 微米

— $\% < 220$ 微米 $= 100$ 。

粒度分布為高度均勻且中間值非常令人滿意。

結論：

此等實驗展現出兩項關鍵操作參數及彼等的影響，亦即：

— 反應溫度 T = 將其降低可得到低且均勻的粒度，

— 攪拌速度 SS = 將其增加可得到低且均勻的粒度。

此兩項參數係經個別地或組合地變異以得到具有均勻地低、中等或高特定粒度之批料。舉例而言，可用此方式製成其中間值在 2 與 60 微米， 60 與 120 微米， 120 與 200 微米， 200 與 300 微米， 300 與 500 微米， 500 與 700 微米， 700 與 900 微米之間的批料。

B. 100-升規模

實施例 6: 100-升規模之程序

於容量 100 升，裝配有一葉輪攪拌器 (De Dietrich) 和一氣體導入管的 AE 100 型領試規模 (pilot-scale) 反應器 (De Dietrich) 中給入 15 仟克 DMSAM， 45 升甲醇和 33

(20)

毫升水。以 100rpm 和 20℃ 攪拌懸浮液 10 分鐘後，加熱到 35℃ 以溶解固體。隨後以 150rpm 攪拌溶液 15 分鐘，再冷卻到 25℃ 並在此溫度下以 150rpm 攪拌 30 分鐘。

然後於 25℃ 下，4.5 小時期間導入 4.68 千克的氨。

將反應介質保持在 25℃ 下以 150rpm 攪拌接觸 10 小時後，冷卻到最後之 -10℃，接著排流出且用 20 升冰冷的甲醇予以澄清。

接著將濕產物置於 45℃ 真空下乾燥。

產率 = 87%，中間值 = 46.6 微米。

實施例 7 至 9：操作參數之研究

實施例 7：標準實驗（零點）和再現性

為了評估該方法在領試規模上之再現性，乃在相同條件下進行三個實驗，彼等對於其餘研究係經定義為“標準”者：

- $T = 25^{\circ}\text{C}$ ，
- $SS = 150\text{rpm}$ ，
- $t = 4.5$ 小時，
- 透過物質溫度調節，
- $D = 12$ 立方米 / 小時。

所得結果如下：

(21)

實驗	測粒術中間值	族群數	最明確的模式
標準	46.6微米	2	27.6微米
H980502	51.2微米	2	22.28微米
H980601	49.9微米	2	22.28微米

此得到下列基於計算平均值的標準實驗之定義：

標準	49.2微米	2	24微米
----	--------	---	------

因而確定該方法在領試規模（100升）上的再現性，係因為所得結果皆均一之故。此等條件代表用為研究的其餘部份中所作任何比較的基準之標準實驗。

實施例8:攪拌速度的影響之研究

為了驗證此項參數們重要性，以兩種不同的攪拌速度進行實驗：100rpm和150rpm（標準值）。其他參數都保持在彼等的標準值。

所得結果如下：

實驗	攪拌速度SS	中間值G	族群數
標準	150	49.2微米	2
P980906	100	119.3微米	2

此參數對於終端產物的造粒術性質之影響與在1-升規模所展現者相同：增加攪拌速度可更容易得到較低的中間

(23)

得到其平均值或中間值集中在介於兩限值1微米與1 毫米之間的值之具有特定且均勻地低，中或高粒度之成品批料。

實施例10：對結晶化的附加研究

爲了完成對終端產物所具粒度分布的控制之研究且爲了對本方法所涉及的結晶現象得到更佳的了解，乃於多個實驗過程中採取反應介質樣品。此等樣品，係在結晶化所產生的放熱結束時採取者（標爲（（Ex））或在與氨接觸10小時，離析和乾燥結束時採取者（標爲EP，意爲終端產物），且接受粒度分析及以X-射線散射進行晶體分析。

(24)

No.	樣品項	T °C	S (rpm)	模式 (模式)	中間值 (微米)	平均值 (微米)	族群 數	多形 體
1	P980907 EX	25	150	211.6	143.9	144.4	1	III
2	P980907 EP	25	150	27.61*	46.65	69.94	2	I
3	P980908 EX	23	150	170.8	147.7	138.3	1	III
4	P980908 EP	23	150	47.19*	48.91	61.42	2	I
5	P981001 EX	26	150	235.6	222.1	215.4	1	III
6	P981001 EP	26	150	24*	70.13	111.5	2	I
7	P981002 EX	25	150	211.6	193.1	188.8	1	III
8	P981002 EP	25	150	22.3*	68.06	101.9	2	I
9	P981003 EX	25	150	262.3*	243.1	233.3	1	III
10	P981003 EP	25	150	22.28*	51.23	101.2	2	I
11	P981004 EX	25	150	291.9	255.1	246.0	1	III
12	P981004 EP	25	150	22.3*	49.93	99.54	2	I
13	P981005 EX	25	150	190.1	180.3	176.5	1	III
14	P981005 EP	25	150	22.3*	48.56	94.80	2	I
15	P981006 EX	24	150	190.1	178.1	173.3	1	III
16	P981006 EP	24	150	22.8*	52.87	90.03	2	I
17	P981007 EX	25	150	190.1	189.9	183.9	1	III
18	P981007 EP	25	150	22.3*	46.90	98.63	2	I

* 最明確模式

此等結果顯示出，在氮導入結束時，於事實上係對應

(25)

於莫待芬寧結晶化所產生的放熱結束之時，樣品有下列特徵：

- － 高測粒術模式，大於 170 微米；
- － 單一族群；及
- － 單一多形體（III），對應於莫待芬寧的動力學形式。

對於終端產物的樣品具有下列特徵：

- － 遠較為低的測粒術中間值（<60 微米）；及
- － 單一多形體 I，其事實上對應於莫待芬寧的熱力學形式。

再者，經確證者，在與氨的 10 小時接觸結束時得到之多形體確實與終端產物 EP 的多形體相同。

補充分析：

對粉末 P981003/EX，P981003/02（10 小時接觸）和 P981003/PF 進行補充分析以區別樣品中所含粒子與黏聚物。

· 於樣品 P981003/EX 中，所有粒子都大於 63 微米。分析表明其為形式 III。

· 對於樣品 P981003/02 和 P981003/PF，進行兩種分析：

- － 對於小於 40 微米的部份（理論上沒有黏聚物），和
- － 對大於 40 微米的部份（理論上含有大比例的黏聚物）。

(26)

結果顯示兩部份都有相同的晶體結構且都沒有黏聚物。

也對樣品 P981004/EX 檢定微量溶劑以驗證結晶形式 III 是否因溶劑合物或水合物的出現結果所促成者。

所觀察到的結果為下面所列者：

水含量	0.105 % m/m
甲醇含量	0.14 % m/m

於此分析中所得低含量值促成溶劑合物或水合物形式之假說受到駁斥。所觀察到的多形體 III 係對應於產物單獨者所因有的結晶構造。

在 100-升規模所得結果提供在實驗室規模（1 升）所得結果於性質上的確定。

C. 2500-升規模

實施例 11: 2500-升規模

對裝配著一葉輪攪拌器和一氣體導入管，具有 2500 升容量的 BE 2500 型反應器（De Dietrich）給入 250 仟克的 DMSAM，750 升的甲醇和 55 升的水。以 100rpm 和 20℃ 攪拌該懸浮液 10 分鐘後加熱到 35℃ 以溶解固體。隨後以 100rpm 攪拌該溶液 35 分鐘，接著冷卻到 25℃，且於此溫度之下以 100rpm 攪拌 30 分鐘。

然後於 25℃ 之下 4.5 小時期間導入 78 仟克的氨。

將反應介質保持於 25℃ 以 100rpm 下接觸 10 小時，最

(27)

後冷卻到 -10°C ，然後排放出且使用 40 升冰冷的甲醇予以澄清。

接著將濕產物置於 45°C 真空下乾燥。

產率 = 89.5%，中間值 = 27 微米。

II. 沒有用到水的莫待芬寧合成方法

A. 1-升規模

實施例 12: -1 升規模程序

對裝配著一葉輪攪拌器和一氣體導入管的 SIMULARM 型 1-升自動反應器 (Hazard Evaluation Laboratory, HEL) 給入 240 仟克的 DMSAM 和 720 升的甲醇。以 200rpm 和 20°C 攪拌該懸浮液 10 分鐘後加熱到 35°C 以溶解固體。隨後以 200rpm 攪拌該溶液 35 分鐘，接著冷卻到 25°C ，且於此溫度之下以 350rpm 攪拌 30 分鐘。

然後於 25°C 之下 3 小時 10 分鐘期間導入 50.9 仟克的氨。

將反應介質保持於 25°C 以 350rpm 攪拌下接觸 10 小時，最後冷卻到 -10°C ，然後濾過孔率 3 的玻璃漏斗。

接著將濕產物置於 45°C 真空下乾燥。

產率 = 94.9%，中間值 = 33.9 微米。

有利者，可以只用 3.6 (而非 4.0) 當量的 NH_3 ，以相同流速添加進行操作，而同樣可得到符合規格的測粒術中間值和測粒術分布。

(28)

B. 100-升規模

實施例 13: 100-升規模程序

對裝配著一葉輪攪拌器 (De Dietrich) 和一氣體導入管的具有 100 升容量之 AE 100 型反應器 (De Dietrich) 給入 24 仟克的 DMSAM 和 72 升的甲醇。以 150rpm 和 20℃ 攪拌該懸浮液 10 分鐘後加熱到 35℃ 以溶解固體。隨後以 150rpm 攪拌該溶液 35 分鐘，接著冷卻到 25℃，且於此溫度之下以 150rpm 攪拌 30 分鐘。

然後於 25℃ 之下 3 小時 10 分鐘期間導入 5.1 仟克的氮。

將反應介質保持於 25℃ 以 150rpm 攪拌下接觸 10 小時，最後冷卻到 -10℃，然後排放出且使用 20 升冰冷的甲醇予以澄清。

接著將濕產物置於 45℃ 真空下乾燥。

產率 = 91.6%，中間值 = 34.4 微米。

實施例 14: 攪拌速度的影響

進行 5 個實驗，其中三個係根據擬案條件 (150rpm 的攪拌速度；3.6 當量 NH_3 於 3 體積 MeOH 中)。

	S (rpm)	中間值 (微米)	平均值 (微米)
P010702 EP	150	36.13	54.94
P010703 EP	150	34.41	57.51
P010706 EP	175	28.49	52.79
P010705 EP	125	39.34	88.99
P010704	150	24.55	49.23

用 125 和 175rpm 的攪拌速度進行之實驗顯示 125rpm 的較慢攪拌速度可導致雖然高於 150rpm 所得者，但仍符合規格之測粒術中間值。

另一方面，在 175 或 150rpm 觀察到很少或沒有差異。

此等實驗滿足合格準則，亦即：

- 大於 90% 的產率；
- 測粒術性質：15/45 微米 & 多形體 I；及
- 低於 0.3% 的 DMSAM 含量。

C. 2500-升規模

實施例 15：程序

對裝配著一葉輪攪拌器和一氣體導入管，具有 2500 升容量的 BE 2500 型反應器（De Dietrich）給入 500 仟克的 DMSAM 和 1500 升的甲醇。以 100rpm 和 20℃ 攪拌該懸浮液 10 分鐘後加熱到 35℃ 以溶解固體。隨後以 150rpm 攪拌該溶液 35 分鐘，接著冷卻到 25℃，且於此溫度之下以 100rpm 攪拌 30 分鐘。

然後於 25℃ 之下 3 小時 10 分鐘期間導入 106 仟克的氨。

將反應介質保持於 25℃ 以 100rpm 攪拌下接觸 10 小時，最後冷卻到 -10℃，然後排放出且使用 80 升冰冷的甲醇予以澄清。

接著將濕產物置於 45℃ 真空下乾燥。

產率 = 91%，中間值 = 23 微米。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：莫待芬寧(modafinil)之合成方法

本發明係有關一種製備具有界定的測粒術性質(granulemetry)之莫待芬寧的方法，其包括下列諸步驟：

- a) 製備 DMSAM 溶液；
 - b) 將所得溶液與 NH_3 在預定的溫度下接觸一預定的攪拌時間；及
 - c) 離析出所形成的莫待芬寧，
- 其中該接觸與該攪拌時間係經預定以得到該界定的測粒術性質者。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：MODAFINIL SYNTHESIS PROCESS

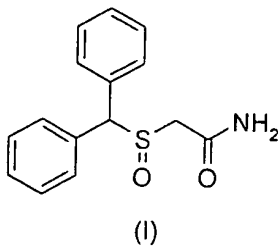
The invention relates to a process for preparing modafinil having a defined granulometry which comprises the steps of:

- a) preparing a solution of DMSAM ;
 - b) contacting the solution obtained with NH_3 at a predetermined temperature and a predetermined stirring; and
 - c) isolating the modafinil formed,
- wherein said temperature and said stirring are predetermined in order to obtain said defined granulometry.

- 柒、 (一)、本案指定之代表圖為：第 _____ 圖
(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I334861

公告本
(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

844218

發明專利說明書

民國 96 年 4 月 修正

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93113198

※申請日期：93 年 05 月 11 日

※IPC 分類：

C07C 315/06 (2006.01)

317/28 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 莫待芬寧 (modafinil) 之合成方法

(英) Modafinil synthesis process

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 瑟法隆法國公司

(英) CEPHALON FRANCE

代表人：(中) 1. 艾連恩 亞拉古斯

(英) 1. ARAGUES, ALAIN

地 址：(中) 法國麥遜艾福特查理馬提尼路二十號

(英) 20, rue Charles Martigny, 94700 Maisons Alfort, France

國籍：(中英) 法國 FRANCE

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 賽巴斯汀 羅斯

(英) ROSE, SEBASTIEN

國 籍：(中) 法國

(英) FRANCE

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ； 2003/05/16 ； 03291152.1 ☒ 有主張優先權

I334861

公告本
(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

844218

發明專利說明書

民國 96 年 4 月 修正

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93113198

※申請日期：93 年 05 月 11 日

※IPC 分類：

C07C 315/06 (2006.01)

317/28 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 莫待芬寧 (modafinil) 之合成方法

(英) Modafinil synthesis process

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 瑟法隆法國公司

(英) CEPHALON FRANCE

代表人：(中) 1. 艾連恩 亞拉古斯

(英) 1. ARAGUES, ALAIN

地 址：(中) 法國麥遜艾福特查理馬提尼路二十號

(英) 20, rue Charles Martigny, 94700 Maisons Alfort, France

國籍：(中英) 法國 FRANCE

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 賽巴斯汀 羅斯

(英) ROSE, SEBASTIEN

國 籍：(中) 法國

(英) FRANCE

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2003/05/16 ; 03291152.1 ☒ 有主張優先權

(5)

99年6月3日修(更)正替換頁

。此兩種多形體雖然具有相同的化學組成，但各擁不同的晶體網絡能及，因而，在所給結晶化溶劑中的不同溶解度。

更特定言之，經證明其中之一多形體具有高成核頻率且因而為動力學理由，先結晶出來。在平衡條件之下，此動力學多形體傾向於消失以利於更具有熱力學穩定性的第二種多形體。

此外也發現動力學形式變成熱力學形式之多形體轉變會伴隨著莫待芬寧所具測粒術性質之改變。

消旋莫待芬寧的動力學形式和熱力學形式於下文中分別稱為形式 III 和 I。此等形式在 WO 2004/014846 中已鑑定過。事實上是形式 I 對應於經註冊機關認可之莫待芬寧多形體。

於針對將莫待芬寧製程最優化的研究之過程中，本案發明人發現出可促成終端產物的測粒術性質和多形性兩者受到控制因而可消除經合成的莫待芬寧之後續處理步驟的操作條件。

因此，經由控制程序中所用操作參數，本案發明人證明可以得到具有明確多形性和尺寸之莫待芬寧粒子。

特定言之，有三項操作參數可促使終端產物的粒度分布受到控制，此等參數為：

- 用為反應物的 DMASM 之濃度；
- 反應溫度；和
- 攪拌速度。

(18)

99年6月3日修(更)正替換頁

實驗	溫度 T	中間值 G	平均值	95% C.F.	% < 220 微米
標準	25	33.18	55-60.1	0 至 160-174	98.1-98.9
H980506	23	33.04	50.69	0 至 139.8	99.8
H980507	27	42.64	69.71	0 至 191.4	97.3

CF: 信任區間

於 23℃ 下，雖然中間值接近在 25℃ 下所得值，但其測粒術分布則不相同：超過 60 微米的第二族群更受到衰減，因而使分布更為高斯氏型 (Gaussian) 。

相反地，在 27℃ 下所得結果則突顯出更高的測粒術中間值及遠更為大的第二族群。

所以，減低反應溫度可促成更容易得到低且均勻的粒度。

實施例 5: 諸效應之組合

上述諸實驗證明攪拌速度增加和反應溫度減低，分開地，係為了得到低尺寸和均勻分布的粒子之兩個有利參數。

接著研究此兩參數對莫待芬寧的最後測粒術性質之組合影響。為此目的，於下列條件下實驗—最後實驗：

- 反應溫度下 T=23℃，
- 攪拌速度 SS=400rpm，

(22)

值。

99年6月3日(變更)正替換頁

實施例 9: 反應溫度的影響之研究

反應溫度經證實會影響實驗室規模之結果。為了驗證其在領試規模之影響，經由變異此因素在標準值任一側的值，而所有其他操作參數保持相同之下，進行三個實驗。

所得結果如下：

實驗	溫度 T	中間值 G	族群數	最明確模式	% < 220 微米
P980908	23	48.9	1	47.2	99.1
P981006	24	52.9	2	22.8	90.3
標準	25	49.2	2	24	89.8
P981001	26	70.1	2	24	81.5

這些結果與在實驗室規模（1 升）時所得者相同：增加反應溫度促成第二較大粒子族群之成長且，因而，增加中間值。

相反地，較低的反應溫度（ $T < 24^{\circ}\text{C}$ ）可得到更均勻的測粒術性質分布。不過，測粒術模式會較高，其可能影響到中間值（有增加的可能性，因為中間值和模式係在完全高斯氏分布情中出現者之故）。

無論如何，為了得到根據規格的測粒術中間值，有需要將攪拌速度提高到 175rpm。

如在前面諸實施例之中者，於此領試規模上，測粒術性質係決定兩種參數的起始界定：溫度和攪拌速度。可以

公告本

拾、申請專利範圍

99年6月3日修(正)原本

附件 5A:

第 93113198 號專利申請案

中文申請專利範圍 無劃線替換本

民國 99 年 6 月 3 日修正

1. 一種製備具有經界定的測粒術性質 (granulometry) 的莫待芬寧 (modafinil) 之方法，其中該莫待芬寧具有中間值：平均值之比例為 1：3 至 1：0.3，且中間值對模式值之比例為 1：3 至 1：0.3，且具有介於 2 與 60 微米之間的測粒術中間值，該方法包括下列諸步驟：

a) 製備二苯基甲基亞磺醯基乙酸甲酯 (DMSAM) 在質子型極性溶劑中之溶液，其具有介於 1 與 1.25 莫耳 / 升之間的 DMSAM 濃度；

b) 將所得溶液與 3 至 6 莫耳當量的 NH_3 在介於 15 °C 與 65 °C 之間的溫度和預定的攪拌之下接觸；及

c) 離析所形成的莫待芬寧，
其中該攪拌係經預定以得到該經界定的測粒術性質。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該溶劑為醇。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該溶劑為甲醇。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 b) 中的預定攪拌速度係經選擇成使得在步驟 c) 中離析出的莫待芬寧具有介於 2 與 60 微米的測粒術中間值。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中在步驟 b) 中的預定攪拌速度係經選擇成使得在步驟 c) 中離析出的莫待芬寧具有介於 15 與 45 微米之間的測粒術中間值。

6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在步驟 b) 中，DMSAM 溶液係與 3.2 至 5 莫耳當量的 NH_3 接觸。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在步驟 b) 中，該 NH_3 係以一段足以得到 NH_3 完全溶解的時間導到該溶液之內。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中，在步驟 b) 中，該 NH_3 係於 2 小時與 6 小時之間的時間導到溶液內。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中，在步驟 b) 中，該 NH_3 係於 3 小時與 4.5 小時之間的時間導到溶液內。

10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，在步驟 b) 中，該溶液係在導入 NH_3 之後接觸一段足以促成形式 III 變成形式 I 的多形體轉換之接觸時間，其中形式 I 產生一 X-射線繞射圖形，其中 d 代表平面間之間距且 I/I_0 代表相對強度：

2θ (度)	d (Å)	I/I_0 (%)
8.99	9.83	42
10.16	8.70	18
11.12	7.95	14
12.85	6.88	24
15.14	5.85	13
15.73	5.63	41
16.32	5.43	13
17.71	5.00	11
18.06	4.91	47
19.23	4.61	50
20.38	4.35	100
21.58	4.12	8
21.84	4.07	10
22.39	3.97	7
23.12	3.84	33
23.63	3.76	7
24.44	3.64	20
25.80	3.450	13
26.04	3.419	8
26.55	3.354	12
27.26	3.268	17
27.69	3.219	5
28.59	3.119	6

，及形式 III 產生一 X-射線繞射圖形，其中 d 代表平面間之距離且 I/I_0 代表相對強度：

2θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
8.95	9.87	72
10.11	8.74	19
10.92	8.09	15
11.84	7.47	20
14.16	6.25	37
15.08	5.87	19
16.25	5.45	15
17.40	5.09	48
17.66	5.02	21
17.97	4.93	51
19.76	4.49	16
20.35	4.36	100
21.10	4.21	40
21.76	4.08	16
22.36	3.97	10
23.61	3.76	9
24.44	3.64	19
25.14	3.54	15
25.74	3.458	12
26.52	3.358	13

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該接觸時間係在 8 與 12 小時之間。

12. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 b) 後所得溶液進一步保持在低於步驟 b) 的該預定溫度之溫度下一段足以獲得莫待芬寧的完全結晶化之時間。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該溶液係經進一步保持在低於步驟 b) 的溫度之溫度下一段從 1 小時至 4 小時之時間。

14. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該溫度係介於 -20°C 與 0°C 之間。

15. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該莫待芬寧係於步驟 c) 中經由過濾離析出。

16. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 a) 中的溶劑包括水。

17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中該溶劑含有從 5 至 20 體積 % 的水。

18. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中該 NH_3 係在步驟 b) 中於介於 4 小時與 5 小時之間的時間內導到該溶液之內。

19. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中，在步驟 b) 中，該 DMSAM 溶液係與 5 至 5.5 莫耳當量的 NH_3 接觸。

20. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 c) 之後不包括一再結晶步驟。

21. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 c) 之後不包括一研磨步驟。

22. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該預定攪拌速度係經選擇成使得在步驟 c) 中離析出的莫待芬寧形式 I (如申請專利範圍第 10 項中所定義者) 粒子中至少有：

- 50% 具有小於 45 微米之直徑，且
- 80% 具有小於 110 微米之直徑，且
- 95% 具有小於 220 微米之直徑。

23. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 b) 中 DMSAM 之溶液係與 NH_3 接觸 2 至 6 小時，且在步驟 c) 中離析出的莫待芬寧為莫待芬寧形式 III (如申請專利範圍第 10 項中所定義者)。

24. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 b) 中 DMSAM 之溶液係與 NH_3 接觸 8 至 12 小時，且在步驟 c) 中離析出的莫待芬寧為莫待芬寧形式 I (如申請專利範圍第 10 項中所定義者)。

25. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 c) 中離析出具有在 1 微米與 1 毫米之間的測粒術中間值之莫待芬寧。

26. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 a) 中採用 DMSAM 的左旋鏡像異構物。

27. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 a) 中採用 DMSAM 的右旋鏡像異構物。