

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01816210. X

[51] Int. Cl.

C07C 317/44 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 100500651C

[22] 申请日 2001.7.27 [21] 申请号 01816210. X

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 27 [33] US [31] 60/221,110

[32] 2000. 8. 18 [33] US [31] 60/226,491

[32] 2000. 8. 30 [33] US [31] 60/229,160

[32] 2000. 9. 5 [33] US [31] 60/230,088

[32] 2001. 1. 2 [33] US [31] 60/259,332

[86] 国际申请 PCT/US2001/023689 2001.7.27

[87] 国际公布 WO2002/010125 英 2002.2.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.24

[73] 专利权人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 C·辛格尔 N·格尔松

A·切奥苏 A·利伯曼

J·阿伦希梅

[56] 参考文献

US5719168A 1998.2.17

US4177290A 1979.12.4

审查员 王 影

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟凡宏

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 6 页

[54] 发明名称

晶体和纯莫达非尼及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种制备莫达非尼的改进方法，其中通过一次结晶可将其以高纯度分离。该方法生成无过度氧化产生的砒产物和其它副产物的莫达非尼。本发明进一步提供了莫达非尼的新晶型 II-VI 及它们的制备方法。各种新晶型通过独特的粉末 X-射线衍射花样进行区分。本发明进一步提供了含有莫达非尼的 II-IV 和 VI 新晶型的药用组合物。

1. 一种制备莫达非尼的方法，所述方法包括以下步骤：
 - a) 在水相与有机相的双相混合物中氧化 2-[(二苯基甲基)磺基]乙酰胺，所述水相具有 H_2O_2 、无机酸和醇，所述有机相具有惰性液体有机介质；
 - b) 从所述混合物中沉淀含有莫达非尼的固体；和
 - c) 将上述沉淀出的固体物与所述混合物分离。
2. 权利要求 1 的方法，该方法进一步包括对沉淀固体物进行结晶，以获得纯度大于或等于 99.5% 的莫达非尼。
3. 权利要求 2 的方法，其中所述莫达非尼的纯度大于或等于 99.9%。
4. 权利要求 1 的方法，其中以药学上可接受的纯度分离出莫达非尼。
5. 权利要求 1 的方法，其中通过由采用 225nm 波长光的紫外检测所得的色谱峰的相对面积来测定莫达非尼的纯度。
6. 权利要求 1 的方法，其中所述沉淀固体物为纯度大于或等于 99% 的莫达非尼。
7. 权利要求 6 的方法，其中所述沉淀固体物为其中 2-[(二苯基甲基)磺基]乙酰胺少于 0.01% 的莫达非尼。
8. 权利要求 1 的方法，其中将过氧化氢以 10-50% 重量的水溶液形式加入到所述混合物中。
9. 权利要求 1 的方法，其中所述无机酸选自硫酸、高氯酸和磷酸。
10. 权利要求 1 的方法，其中所述醇选自异丙醇、叔丁醇和 2-甲基-1-丁醇。
11. 权利要求 1 的方法，其中所述惰性液体有机介质选自甲醇、乙醇、乙二醇、丙酮、碳酸二甲酯及其混合物。

12. 权利要求 1 的方法，其中所述氧化包括将 1 当量的 2-[(二苯基甲基)硫基]乙酰胺以 0.07-0.13 克/毫升的量悬浮于惰性液体有机介质中，向该液体有机介质中加入 0.05-0.2 摩尔当量的无机酸、2-4 当量的醇和 1.5-4 摩尔当量的过氧化氢。

13. 权利要求 12 的方法，其中氧化进一步包括加热惰性液体有机介质。

14. 权利要求 1 的方法，其中所述惰性液体有机介质为碳酸二甲酯。

15. 权利要求 6-14 中任一项的方法，其中通过由采用 225nm 波长光的紫外检测所得的色谱峰的相对面积来测定莫达非尼的纯度。

16. 权利要求 1 的方法，其中所述醇的存在量相对于 2-[(二苯基甲基)硫基]乙酰胺为 2-4 当量。

晶体和纯莫达非尼及其制备方法

相关申请的相互参照

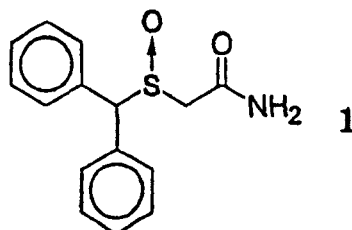
本申请要求下面的美国临时申请号的权益：2000年7月27日申请的 60/221,110、2000年8月18日申请的 60/226,491、2000年8月30日申请的 60/229,160、2000年9月5日申请的 60/230,088 和 2001年1月2日申请的 60/593,332，在此加入它们作为参考。

发明领域

本发明涉及一种制备无杂质的莫达非尼的方法、以及莫达非尼新晶型和它们的制备方法。

发明背景

也称为莫达非尼的式 1 的(±)2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]乙酰胺对人和动物具有促进不眠的效果。



如在美国专利号 4,177,290(“’290 专利”)所述的动物测试和对人类患者的临床实验中证明了莫达非尼的治疗精神病的活性。FDA 批准将莫达非尼消旋体用于治疗发作性睡眠。

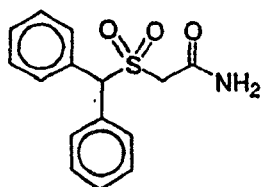
’290 专利描述了莫达非尼的制备。在’290 专利的实施例 1 中，通过使 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰氯与氨反应，分离产物酰胺，然后在乙酸中用过氧化氢氧化它的硫基团(sulfide group)，从而制得莫达非尼。’290 专利的实施例 1a 描述了以工业规模制备莫达非尼的另一种合成方法。使二苯基甲醇与硫脲反应形成一种中间体，然后将其

水解成 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酸。然后在含有氯乙酸和水的混合物中用过氧化氢原位氧化该酸。随后用硫酸二甲酯处理所得的亚砷从而甲基化羧酸基团。用氨衍生化所得的酯得到莫达非尼。

这些方法中的每一种都采用过氧化氢氧化硫基团成亚砷。Drabowicz, J 等人在 *Synthesis*, 1990, 37-38 页中描述了一种氧化位阻硫化物成为亚砷的方法。这种方法使用过氧化氢作为氧化剂, 甲醇作为溶剂, 硫酸和几种支链脂族醇中的一种的混合物作为催化剂。该方法可以很好地用于氧化位阻硫化物。由反应混合物的薄层色谱法未观察到过度氧化的产物。在以前的文献中没有描述过将这种方法用于制备莫达非尼。

也可以采用其它氧化剂如高碘酸钠、次氯酸叔丁酯、次氯酸钙、亚氯酸钠、次氯酸钠、间氯过苯甲酸和过硼酸钠, 将硫化物氧化为亚砷。March J. *Advanced Organic Chemistry* 1201-02 (第 4 版, 1992)。

我们发现'290 专利实施例 1 的方法存在将硫化物过度氧化成砷 2 的问题。

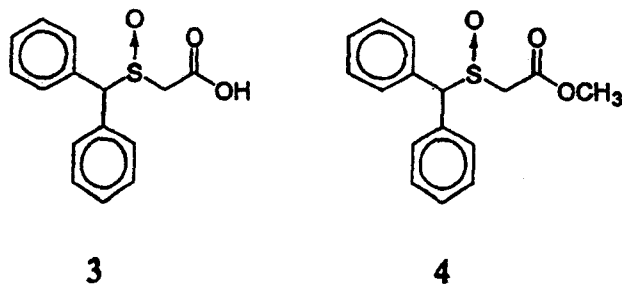


2

通过比较上面所示的化学结构, 可以容易地认识到将这样形成的砷从莫达非尼中分离出来是一项困难的任务。

因此, 需要开发一种选择性氧化法从而在一次或多次重结晶后获得无砷的莫达非尼。

在实施例 1a 所述的方法中, 因为在 Becue, T; Broquaire, M. J. *Chromatography* 1991, 557, 489-494 页的步骤(b)和(c)中的原料的不完全转化, 获得显著量的中间体 2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]乙酸 3 和 2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]乙酸甲酯 4。这些化合物也难于从莫达非尼中分离出来。



由于工业法所用溶剂的体积以及由于处理大量有机溶剂而引起的环境问题，生成基本无杂质并且只需要一次结晶终产物从而获得在检测限制的范围内没有杂质的莫达非尼的工业制备法大大优于需要反复重结晶以获得相当纯度的莫达非尼的其它方法。尽管'290 专利的实施例 1a 描述了一种工业法，但采用两次重结晶以获得白色结晶粉末的产物。没有报导该粉末的组成。

非常需要一种改进的方法来生产基本没有砒 2 的莫达非尼，这样可以由一次结晶即获得高纯度。另外，也非常需要避免使用实施例 1a 中的一种试剂：硫酸二甲酯，因为它是剧毒物。

在追求有效生产高纯度莫达非尼这一目标的过程中，我们发现莫达非尼可以结晶成为几种不同的固态结晶多晶型。化合物的晶型通过固化化合物的晶胞中原子核的位置来区分。这种差别导致了不同的宏观特性如热行为、蒸气渗透性和溶解性，这些特性在药学上具有实际的重要性。化合物的晶型最容易通过 X 射线分析来区分。单晶 X-射线晶形学得到的数据可以用于确定核的位置，它又可以由计算机或力学模型进行可视化，由此提供所述化合物的三维图形。尽管单晶 X-射线研究提供了不匹配的结构信息，但它们是珍贵的并且定性数据有时难于获得。与单晶 X-射线分析相比，粉末 X-射线衍射谱图更多地用于制药工业来表征药物的新晶型。粉末 X-射线衍射花样提供了一种指纹，这种指纹对于晶型是独一无二的并且能够将其与无定形化合物和这种化合物的所有其它晶型区分开来。

存在许多种有可能用于生产化合物的不同晶型的技术。例子包括结晶、晶体溶出(digestion)、升华和热处理。在'290 专利实施例 1 的实验室制备中，首先通过将水加入到含有莫达非尼、水和过量过

氧化氢的混合物中，沉淀出莫达非尼。然后在甲醇中重结晶莫达非尼。在工业制备的实施例 1a 中，通过首先在 1:4 的甲醇和水的混合物中结晶，然后在 1:9 的甲醇/水混合物中再次结晶，获得白色粉末状莫达非尼。在甲醇和 1:9 的甲醇/水混合物中结晶生成多晶型 I 型莫达非尼。莫达非尼 I 型通过在 9.0、10.2、11.2、12.9、15.2、15.8、16.3、17.7、18.2、19.3、20.5、21.6、21.9、23.2、 26.6 ± 0.2 度 2θ 反射的粉末 X-射线衍射(“PXRD”)花样(图 1)进行表征。

美国专利号 4,927,855 描述了通过采用 α -甲苄胺对 2-[(二苯基甲基)亚硫酸基]乙酸进行手性拆分，制备莫达非尼的左旋对映异构体。在回收和酰胺化对映异构体的纯酸后，通过在乙醇中结晶获得白色晶体的(-)莫达非尼。

药用化合物的新晶型的发现为改进药品的性能特征提供了可能。它增加了材料的全部内容，使得制剂技术人员可以设计如具有靶向释放性能或其它所需特性的药物的药用剂型。明显有利的是发现有用化合物的新晶型来增加这些内容。现已发现通过本领域以前所述结晶法不能得到的五种莫达非尼新晶型。

附图简述

图 1 表示 I 型莫达非尼的粉末 X-射线衍射花样。

图 2 表示 II 型莫达非尼的粉末 X-射线衍射花样。

图 3 表示 III 型莫达非尼的粉末 X-射线衍射花样。

图 4 表示 IV 型莫达非尼的粉末 X-射线衍射花样。

图 5 表示 V 型莫达非尼的粉末 X-射线衍射花样。

图 6 表示 VI 型莫达非尼的粉末 X-射线衍射花样。

发明综述

本发明提供了一种制备莫达非尼的方法，由此可以通过一次结晶以高纯度将其分离出来。所述方法包括在无机酸、醇或相转移催

化剂以及任选的惰性液体有机介质的混合物中采用 H_2O_2 氧化 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺。将莫达非尼从反应混合物中沉淀出来,随后以大于等于 99.5%的纯度进行结晶。所述氧化法生成基本没有过度氧化的砒产物的莫达非尼,这使得在两次结晶后可以获得在 UV 检测限内基本无砒的莫达非尼。

本发明进一步提供了莫达非尼的 II-VI 新晶型以及制备它们的方法。这些新晶型的每一种都通过独特的粉末 X-射线衍射花样来区分。

本发明进一步提供了含有莫达非尼 II-IV 和 VI 新晶型的药用组合物。

优选实施方案的详述

在本公开中,将杂质总含量小于 0.1%的莫达非尼称为“高纯”莫达非尼。通过在 $\lambda=225\text{nm}$ 处的 UV 吸收定纯度。含有苯环的化合物在 UV 光谱的该区域中具有强烈吸收。莫达非尼和存在问题的杂质 2-4 各自具有两个苯基 UV 发色团。含有小于 0.01%的杂质如砒 2 的莫达非尼称为“基本无”杂质,在纯度分析检测限内没有杂质或含有小于 0.0001%杂质的莫达非尼称为“无”杂质。

本发明提供了一种改进的莫达非尼合成制备法,由此可在一次重结晶后以 $\geq 99.5\%$, 优选 $\geq 99.9\%$ 的纯度分离出莫达非尼。在这种改进的方法中,将 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺氧化成莫达非尼。然后从用于氧化的试剂中分离出固体形式的莫达非尼,此后通过一次重结晶将其以高纯度分离出来。

在氧化步骤中,在无机酸和直链、支链或环状醇或者相转移催化剂的存在下,任选在惰性液体有机介质中,使过氧化氢与 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺反应。Drabowicz, J 等人在 *Synthesis*, 1990, 37-38 页中对氧化条件进行了综述。加入美国专利号 4,177,290 作为参考,它描述了制备 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺。

优选提供的过氧化氢为 10-50%(重量)的水溶液,更优选约 30-

33%(重量)的水溶液。这些溶液有商品供应(如 1998-99 Aldrich Chemical Co. Cat. Nos. 42,065-4; 42,066-2 ; 31,698-9 ; 21,676-3)。

可以使用的示例性的无机酸为 H_2SO_4 、 HClO_4 和 H_3PO_4 。

优选的醇衍生自具有 7 个或更少碳原子的除羟基以外无取代基的烃。最优选支链醇。异丙醇、叔丁醇和 2-甲基-1-丁醇为可以使用的示例性的醇。合适的相转移催化剂包括三乙基苄基氯化铵(TEBA)和聚乙二醇。

惰性液体有机介质为一种用于氧化反应的稀释剂，它可以降低氧化速率，但不会阻止 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺的硫基团被氧化成亚砷基团或过度氧化硫基团至砷。优选的惰性液体有机介质为非支链的醇如甲醇、乙醇和乙二醇；酮如可以含有水的丙酮；酯如乙酸乙酯和碳酸二甲酯；以及它们的混合物。

在氧化步骤中，使 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺 (“硫化物”)与过量的过氧化氢，优选约 1.5-约 4 摩尔当量的过氧化氢接触。只需要使用催化量的无机酸，优选为硫化物的约 0.02-约 0.2 摩尔当量，更优选为约 0.05-0.2 摩尔当量。优选使用量为硫化物的约 2-约 4 当量，更优选约 3 当量的醇或相转移催化剂。当使用惰性液体有机介质时，优选在约 0.07-约 0.2 克硫化物/毫升惰性液体有机介质，更优选约 0.07-0.13 克/毫升惰性液体有机介质的硫化物浓度下实施氧化反应。

可以按所需次序加入所需的试剂并且将所述反应混合物保持在使 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺氧化成莫达非尼的任何条件下。在实践中已经找到下面的方法来生成足够高纯度的莫达非尼：直接从反应混合物中沉淀出来，这样可以在此后通过一次结晶获得 $\geq 99.5\%$ 纯度，更优选大于 99.9% 纯度的莫达非尼。将 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺悬浮在惰性液体有机介质中。然后在室温下加入无机酸和醇或相转移催化剂。随后加入过氧化氢。将反应混合物的温度升至约 30 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌几小时。可以通过 HPLC 监测反应进程。氧化完成后，将反应混合物冷却至室温，用如焦亚硫酸钠、硫代硫化(thiosulfide)钠、硫化钠或硫酸亚铁来分解过量的过氧化氢。

在完成氧化并且分解过量的过氧化氢后，将莫达非尼从反应混合物中沉淀出来。可以通过加入水来加速沉淀。然后通过常规方法如过滤或离心将莫达非尼从反应混合物分离出来。随后优选用有机溶剂和水洗涤莫达非尼。

制备莫达非尼的改进方法生成具有低含量 2-[(二苯基甲基)磺酰基]乙酰胺 2、2-[(二苯基甲基)亚磺酰基]乙酸 3 和 2-[(二苯基甲基)亚磺酰基]乙酸甲酯 4 的莫达非尼，这些杂质可以通过一次结晶去除。从反应混合物沉淀出来的莫达非尼应当具有 98-99%或更高的纯度并且通常含有少于 0.1%的砒 2。将莫达非尼直接从反应混合物中沉淀出来，其含有低于 0.01%的污染物砒 2。氧化反应混合物的组成可以通过 HPLC 进行定量监测从而确认所述反应清楚地进行。可以采用反相 HPLC 法和 $\lambda=225\text{ nm}$ 下的 UV 监测。

尽管通过上述方法氧化获得的莫达非尼可以在各种溶液中以高纯度重结晶，但发现最佳的重结晶溶剂为甲醇、乙醇、碳酸二甲酯、丙酮及其混合物。最佳的多组分溶剂体系为乙醇/碳酸二甲酯、丙酮/碳酸二甲酯、丙酮/水、丙酮/乙酸乙酯、丙酮/碳酸二甲酯/水和甲醇/碳酸二甲酯。尤其优选的重结晶溶剂为碳酸二甲酯。

在结晶后获得的莫达非尼的纯度为 $\geq 99.5\%$ ，优选 $\geq 99.9\%$ 并且含有低于 0.02%，更优选低于 0.01%的砒 2。在优选的重结晶溶剂中结晶后，可以获得无砒 2，即不超过 0.0002%或 0.0001%污染物的莫达非尼。可以理解为这样微量的杂质处于或超过许多分析技术的检测范围。

在第二个方面，本发明提供了莫达非尼新晶型 II-VI 以及它们的制备方法。

导致发现化合物的新晶型的通用技术为本领域技术人员所熟知。事实上，这是一个常用的例子。这些技术包括结晶、晶体溶出、升华、热处理以及 pH 调节。本领域技术人员应该理解在化合物的新的多晶型研究中，这些技术中的任何一种都不会生成化合物的新晶

型。这项研究是实验性工作，涉及不同技术和条件下的试验性实验和误差实验。由于这些原因，不可能确定生成莫达非尼晶型 II-VI 的所有技术和条件。但是可以提供已经成功并且选择性生成成为这些所需晶形之一的莫达非尼的方法。

莫达非尼的新晶型已经通过粉末 X-射线衍射花样进行了表征，所述衍射花样生成特定晶型的指纹。测量 2θ 值通常精确到 ± 0.2 度。

采用 Philips 粉末 X-射线衍射仪获得 X-射线衍射数据。以 2 度/分钟的扫描速度采用 1050/70 型的测角仪， $\text{Cu}_{K\alpha}$ 辐射， $\lambda = 1.5418\text{\AA}$ 。将样品在水平(zero)背景石英板上轻微研磨并且涂抹从而得到薄层。

I 型莫达非尼

本发明提供了制备 I 型莫达非尼的方法。

可以通过在丙酮、乙腈、苄醇、二甲基甲酰胺、甲醇、甲乙酮或 2-吡咯烷酮中结晶来制备 I 型莫达非尼。优选的重结晶溶剂为甲醇和丙酮。可以通过冷却溶液，加入反溶剂或在溶液中用 I 型莫达非尼晶体作晶种来促进结晶。优选的溶剂/反溶剂组合为丙酮/水、DMF/水、乙腈/水、乙醇/水和甲醇/乙酸乙酯。

也可以通过在乙酸乙酯中悬浮 I 型和 II 型莫达非尼足够时间至完成所述转化来制备 I 型莫达非尼。如果初始莫达非尼晶型为 II 型，那么可以用几种其它有机液体代替乙酸乙酯从而促进向 I 型的转化。具体而言，通过将其悬浮于甲基叔丁醚(“MTBE”)、水或乙酸异丁酯中也可以将 II 型莫达非尼转化为 I 型莫达非尼。尤其便利的是通过简单地用乙酸乙酯、乙酸异丁酯或水使莫达非尼(为任何晶型)淤浆化直至完成所述转化来实施这种技术以制备 I 型莫达非尼。

当轻微加热至约 80°C 或更高时，V 和 VI 型可以转变成 I 型莫达非尼。通过加热至约 100°C ，在没有明显分解的条件下可以将 V 和 VI 型转变为 I 型。

常规经过滤或离心，然后干燥可以从溶液中分离出 I 型莫达非

尼。在高至 100℃ 的温度下对 I 型进行干燥，而没有转变为另一种晶体或无定形，并且没有经历明显的化学分解。

II 型莫达非尼

本发明还提供 II 型莫达非尼。II 型莫达非尼在 9.1、10.3、11.1、11.9、14.3、15.2、16.4、17.5、18.4、20.5、21.3、24.6、 26.6 ± 0.2 度 2θ 下反射生成粉末 X-射线衍射花样(图 2)。在 14.3、17.5、20.5 和 21.3 度 2θ 下的强反射是特别明显的特征。在这些当中，14.3、17.5 和 21.3 度 2θ 下的反射是最大的特征。

已证实下面的技术可有效生成 II 型莫达非尼晶体。

悬浮于水中时，III 型莫达非尼转化为 II 型莫达非尼。因此，在水中悬浮 III 型提供了一种制备 II 型莫达非尼的方法。

通过加热至在溶剂中溶解莫达非尼并冷却至重结晶也可以在乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、甲基异丁酮、乙二醇、二氧戊环和二噁烷中选择性地结晶莫达非尼。也可以通过在二氯乙烷中二次淤浆化以及通过快速冷却莫达非尼在甲醇和水的混合物中的溶液来制备 II 型莫达非尼。

III 型莫达非尼

本发明也提供了 III 型莫达非尼。III 型莫达非尼生成粉末 X-射线衍射花样(图 3)，在 7.4、9.0、10.5、12.3、14.2、14.7、15.1、16.4、18.3、20.0、20.5、21.1、22.1、 24.5 ± 0.2 度 2θ 下反射。

在 7.4、10.5、18.3、20.0 和 20.5 度 2θ 下的强反射是特别明显的特征。在这些当中，在 7.4、10.5、18.3 和 20.0 度 2θ 下的反射是对其强度的表征，其它晶型在 PXRD 花样的对应位置缺少反射。

通过在甲苯中结晶生成 III 型莫达非尼。也可以在碳酸二甲酯和乙醇的混合物中结晶 III 型，尽管在这种混合溶剂系统中结晶时，它有时会与 V 型的混合物的形式获得。

IV 型莫达非尼

本发明也提供了 IV 型莫达非尼。IV 型莫达非尼生成粉末 X-射线衍射花样(图 4), 在 6.9、10.4、14.1、17.2、18.5、20.3、20.8、21.6、22.7、25.0、26.5、27.6、 28.5 ± 0.2 度 2θ 下反射。在 6.9、10.4、17.2、20.3 和 22.7 度 2θ 下的强反射是特别明显的特征。

在四氢呋喃和二甲基亚砷中结晶莫达非尼获得 IV 型晶体。

V 型莫达非尼

本发明也提供了 V 型莫达非尼。V 型莫达非尼生成粉末 X-射线衍射花样(图 5), 在 7.4、9.3、10.5、12.4、14.7、16.2、18.2、19.9、21.5、22.0、23.6、24.5、25.2、28.4、29.5、 31.8 ± 0.2 度 2θ 下反射。在 9.3、12.4、18.2、19.9 和 22.0 度 2θ 下的强反射是特别明显的特征。

在碳酸二甲酯, 碳酸二甲酯和乙醇, 碳酸二甲酯和水, 以及碳酸二甲酯和丙酮的混合物中结晶来制备 V 型。

V 型的热重量分析表明在约 100°C 至最高达 150°C 下质量损失为起始的约 12%。该 LOD 与作为莫达非尼与碳酸二甲酯的半溶剂化物的 V 型一致。在 Shimadzu DTG 60 上实施 TGA 分析, 以每分钟约 10°C 的速率, 将约 10mg 的样品从约室温加热至约 300°C 。

VI 型莫达非尼

本发明也提供了 VI 型莫达非尼。VI 型生成粉末 X-射线衍射花样(图 6), 在 9.0、9.3、10.2、12.4、14.2、14.5、15.3、17.5、18.1、20.0、20.5、21.5、22.0、23.5、24.5、 25.0 ± 0.2 度 2θ 下反射。在 9.3、18.1 和 20.5 度 2θ 下的反射是它们强度的明显特征。

可以通过在水、乙醇或水/乙醇混合物中悬浮 V 型莫达非尼足够时间从而完成所述转化来制备 VI 型莫达非尼。优选在约 28°C 的水、乙醇或乙醇/水混合物中淤浆化 VI 型莫达非尼, 然后在 55°C 的真空

下干燥。

无定形莫达非尼

通过在邻二甲苯、间二甲苯或对二甲苯中结晶制备无定形的莫达非尼。

已经描述了最适用于实验室和工业设备生产不同的 II-VI 型莫达非尼的技术，本领域技术人员应该理解也可通过其它方法来制备这些晶型。

含有 II-IV 和 VI 型莫达非尼的药用组合物

可以将 II-IV 和 VI 型莫达非尼配制成各种用于促进受 narcolepsy 困扰的患者不眠的药用组合物和剂型。

本发明的药用组合物含有 II-IV 和 VI 型、任选相互混合的莫达非尼。本发明的药用组合物也可以包括与一种或多种 II-IV 和 VI 型莫达非尼混合的其它莫达非尼晶型、无定形莫达非尼和/或其它活性成分。除了活性成分外，本发明的莫达非尼药用组合物可以含有一种或多种赋形剂。加入各种赋形剂用于各种目的。

稀释剂增加固体药用组合物的体积并且可以使含有所述组合物的药物剂型易于被患者和护理者处理。用于固体组合物的稀释剂包括如微晶纤维素(如 Avicel®)、超细纤维素、乳糖、淀粉、预胶凝淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、dextrates、糊精、葡萄糖、二代磷酸钙二水合物、三代磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露糖醇、聚甲基丙烯酸酯(如 Eudragit®)、氯化钾、粉末纤维素、氯化钠、山梨糖醇和滑石。

压制成一种剂型如片剂的固体药用组合物可以包括各种赋形剂，它们的功能包括在压制后将活性成分和其它赋形剂粘结在一起。用于固体药用组合物的粘结剂包括金合欢、海藻酸、carbomer(如卡波泊尔)、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、氢

化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(如 Klucel®)、羟丙甲基纤维素(如 Methocel®)、液体葡萄糖、硅酸铝镁、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(如 Kollidon®、Plasdone®)、预胶凝淀粉、海藻酸钠和淀粉。

可以通过将崩解剂加入组合物中来增加压制固体药用组合物在患者胃中的溶解速率。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(如 Ac-Di-Sol®、Primellose®)、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(如 Kollidon®、Polyplasdone®)、瓜耳胶、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素、polacrilin 钾、粉末纤维素、预胶凝淀粉、海藻酸钠、淀粉羟乙酸钠(如 Explotab®)和淀粉。

可以加入助流剂(glidant)以促进非压制固体组合物的流动性并且改进剂量的精确性。可以充当助流剂的赋形剂包括胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉末纤维素、淀粉、滑石和三代磷酸钙。

当通过压制粉末组合物来制备剂型如片剂时,所述组合物受到冲击机和模头(dye)的压力。一些赋形剂和活性成分易于粘附至冲击机和模头的表面,引起产物凹陷和其它表面不规整。可以将润滑剂加入组合物中以减少粘附并易于将产物从模头中释放出来。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、甘油硬脂酸棕榈酸酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

矫味剂和味道改进剂可以使患者感觉剂型更适口。可以包含在本发明组合物中的药品用常规矫味剂和味道促进剂包括麦芽糖醇、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸乙基麦芽糖醇和酒石酸。

也可以使用任何药学上可接受的色料对组合物进行着色以改进它们的外观和/或促进患者区分产品和单元剂量水平。

基于经验和考虑本领域的标准方法和参考文献,制剂人员可以容易地决定对赋形剂的选择和用量。

本发明的固体组合物包括粉末、颗粒剂、聚集体和压制组合物。剂型包括各种适于口服、口腔含化、直肠、胃肠外(包括皮下、肌肉和静脉内)、吸入和眼部给药的剂型。尽管在任何给定情况下的最适给药方式将取决于待治疗症状的性质和严重程度,但本发明的最优选给药方式是口服。剂量可以方便地存在于单元剂型中并且可通过药学领域熟知的任何方法来制备。

剂型包括固体剂型如片剂、粉末剂、胶囊、栓剂、香囊、糖锭和锭剂以及液体糖浆、悬浮剂和酏剂。本发明特别优选的剂型为片剂。

片剂、胶囊、锭剂和其它单元剂型优选含有的莫达非尼的剂量水平为约 50-约 300mg,更优选约 100-约 200mg。

已参考某些优选的实施方案对本发明进行了描述,提供下面的实施例用于解释说明,而不是用于限制本发明。

实施例

实施例 1-8

(高纯莫达非尼的制备)

实施例 1: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将二苯基甲基硫代-2-乙酰胺(50 g)悬浮于甲醇(550ml)中。加入溶于 46.7ml 异丙醇中的 1.2ml 硫酸的溶液(44ml)。加入 30%的 H_2O_2 (45ml)溶液,使得温度升至 30℃。将温度保持在 30℃下 3.5 小时。将反应物冷却至 25℃并用 450ml 水进行稀释。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 中和过量的未反应的 H_2O_2 ,并另外加入 50ml 的水。过滤分离莫达非尼并用 210ml 水重新淤浆化。干燥后得到 40.2 g 莫达非尼(收率: 75.7%)。

实施例 2: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将二苯基甲基硫代-2-乙酰胺(50 g)悬浮于碳酸二甲酯(550ml)中。加入溶于 46.7ml 异丙醇中的 1.2ml 硫酸的溶液(44ml)。加入 15%

的过氧化氢(85ml)溶液,使得温度升至 30℃。将温度保持在 30℃下 30 小时。将反应物冷却至 25℃并用 450ml 水进行稀释。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 中和过量的未反应的过氧化氢并另外加入 50ml 的水。过滤分离莫达非尼并用 210ml 水重新淤浆化。干燥后得到 45.1 g 莫达非尼(收率: 85%)。

实施例 3: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将 3 g 实施例 1 制备的莫达非尼悬浮于 32ml 含有 5%水的丙酮中。在氮气气氛下将所述混合物加热至回流(~58℃)。将由此得到的溶液冷却至 42℃,在此温度下结晶开始。将悬浮物进一步冷却至 25℃并过滤。干燥后,得到 1.95g 基本无砷的高纯莫达非尼(收率: 65%)。

实施例 4: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将 1g 实施例 2 制备的莫达非尼悬浮于 10.5ml 乙醇中。在氮气气氛下将所述混合物加热至回流。将悬浮物冷却至 25℃并过滤。干燥后,得到 0.83g 高纯莫达非尼(收率: 83%)。

实施例 5: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将二苯基甲基硫代-2-乙酰胺(50 g)悬浮于碳酸二甲酯(550ml)中。加入溶于 46.7ml 异丙醇中的 1.2ml 硫酸的溶液(44ml)。另外加入 49ml 的 30%过氧化氢,温度升至 30℃并保持恒定 8 小时。将反应物冷却至 25℃并用 450ml 水进行稀释。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 中和过量的未反应的过氧化氢并另外加入 50ml 水。过滤分离莫达非尼并用 210ml 水重新淤浆化。干燥后得到 45.1 g 莫达非尼(收率: 85%)。

实施例 6: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将 3 g 实施例 5 制备的莫达非尼悬浮于包含 100ml 丙酮和 20ml 碳酸二甲酯的混合物中。在氮气气氛下将所述混合物加热至回流(~58℃)。将由此得到的溶液冷却至 47℃,在此温度下结晶开始。将悬浮

物进一步冷却至 25℃并过滤。干燥后,得到 2.52 g 基本无砒的高纯莫达非尼(收率: 84%)。

实施例 7: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将 3.7g 实施例 6 制备的未干燥莫达非尼悬浮于包含 123.5ml 丙酮和 24.7ml 碳酸二甲酯的混合物中。在氮气气氛下将所述混合物加热至回流(~58℃)。将所得溶液冷却至 25℃并过滤。干燥滤饼并再次悬浮于 94.5ml 丙酮和 19ml 碳酸二甲酯的混合物中,在氮气气氛下加热至回流。将所得溶液冷却至 25℃并过滤。干燥后,得到 2.32g 基本无砒的高纯莫达非尼(收率: 62.7%)。

实施例 8: 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将 3 g 实施例 5 制备的莫达非尼悬浮于包含 1ml 丙酮和 20ml 碳酸二甲酯的混合物中。在氮气气氛下将所述混合物加热至回流(~58℃)。将所得溶液冷却至 25℃并过滤。将湿滤饼再次悬浮于 100ml 丙酮和 20ml 碳酸二甲酯的混合物中,在氮气气氛下加热至回流。将所得溶液冷却至 25℃并过滤。干燥后,得到 2.1g 无砒的高纯莫达非尼(收率: 70.5%)。

实施例 9-13

(I 型莫达非尼的制备)

实施例 9: 通过将 IV 型莫达非尼悬浮于水中。将 IV 型莫达非尼(0.4g)悬浮于 pH 约为 5.9 的蒸馏水(50ml)中。在约 37℃下,搅拌所述悬浮物约 24 小时,然后过滤。通过 X-射线粉末衍射分析滤液,确定为 I 型莫达非尼。

实施例 10: 通过加热 V 或 VI 型莫达非尼。在约 100℃的烘箱中,分别加热小的等分量的 V 和 VI 型莫达非尼约 30 分钟。随后通过 X-射线粉末衍射对 V 和 VI 型莫达非尼进行分析,确定两者都为 I 型。

实施例 11: 在乙腈中结晶 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中, 将莫达非尼 (3 g) 悬浮于乙腈(23 ml)中。将所述混合物加热至回流(约 80℃)。将所得溶液冷却至约 63℃, 此时开始结晶。将悬浮物进一步冷却至约 25℃, 然后过滤。干燥后, 得到 I 型结晶莫达非尼(1.96 g)(收率: 65%)。

实施例 12: 在二甲基甲酰胺中结晶 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中, 将莫达非尼(3g)悬浮于二甲基甲酰胺(5.5ml)中。将所述混合物加热至回流(约 60℃)。得到澄清溶液。将水(5ml)滴加至所述溶液中, 使莫达非尼开始沉淀。通过将所述混合物冷却至约 25℃完成沉淀。过滤分离产物。干燥后, 得到 I 型结晶莫达非尼(2.54 g)(收率: 84.7%)。

实施例 13: 在乙酸乙酯中结晶 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中, 将莫达非尼(3g)悬浮于乙酸乙酯(50ml)中。将所述混合物加热至回流(约 77℃)并保持约 1 小时。将所述混合物冷却至约 25℃, 然后过滤。干燥后, 得到 I 型结晶莫达非尼(1.9g)(收率: 63%)。

实施例 14-15

(II 型莫达非尼的制备)

实施例 14: 在异丙醇中结晶 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中, 将莫达非尼(3g)悬浮于异丙醇(34ml)中。将所述混合物加热至回流(约 85℃)。将所得溶液冷却至约 58℃, 此时开始结晶。将所述悬浮物冷却至约 25℃, 然后过滤。干燥后, 得到 II 型结晶莫达非尼(2.32g)(收率: 77.3%)。

实施例 15: 从 III 型莫达非尼的水悬浮液中制备 将 III 型莫达非尼(0.4g)悬浮于 pH 约 5.9 的蒸馏水(50ml)中。在约 37℃下搅拌所述

悬浮物约 24 小时，然后过滤。通过粉末 X-射线衍射分析滤液，确定为 II 型莫达非尼。

实施例 16

(III 型莫达非尼的制备)

实施例 16: 在甲苯中结晶 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中，将莫达非尼(3g)悬浮于甲苯(90ml)中。将所述混合物加热至回流(约 110℃)。将所得溶液冷却至约 35℃，此时开始结晶。将所述悬浮体在约 25℃保持约 17 小时，冷却至约 5℃，然后过滤。干燥后，得到 III 型结晶莫达非尼(0.6g)(收率：19.6%)。

实施例 17

(IV 型莫达非尼的制备)

实施例 17: 在四氢呋喃中结晶 在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中，将莫达非尼(3g)悬浮于四氢呋喃(90ml)中。将所述混合物加热至回流(约 63℃)。将所得溶液冷却至约 53℃，此时开始结晶。将悬浮体冷却至约 25℃，然后过滤。干燥后，得到 IV 型结晶莫达非尼(2.4g)(收率：80%)。

实施例 18

(V 型莫达非尼的制备)

实施例 18: 在碳酸二甲酯中结晶 将莫达非尼(3g)悬浮于碳酸二甲酯(105 ml)中。在装配有回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中，将所述混合物加热至回流(约 90℃)。在约 2 小时回流后，将所得溶液冷却至约 79℃，此时开始结晶。将所述悬浮物冷却至约 25℃，然后过滤。干燥后，得到约(3g)的 V 型结晶莫达非尼(收率：约 90%)。

实施例 19

(VI 型莫达非尼的制备)

实施例 19: 从 V 型的乙醇悬浮液中制备 在装配有下行冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中, 将 V 型莫达非尼(3.5g)悬浮于乙醇(10ml)中。在约 25℃ 下将所述混合物搅拌约 4.5 小时, 然后过滤。干燥后, 得到(2.9g)的 VI 型结晶莫达非尼(收率: 82%)。

实施例 20

(无定形莫达非尼的制备)

实施例 20: 在二甲苯中结晶 在装配有下行冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中, 将莫达非尼(5g)悬浮于二甲苯(150ml)中。将所述混合物加热至约 110℃, 在此温度下保持约 30 分钟。将所得溶液冷却至约 35℃, 此时开始结晶。将所述悬浮液在约 25℃ 保持约 17 小时, 然后冷却至约 5℃, 随后过滤。干燥后, 得到(1.83g)无定形莫达非尼 (收率: 36.6%)。

已在此参照某些优选的实施方案对本发明进行了描述, 从本说明书和实施例考虑, 其它实施方案对于本领域的技术人员来说是显而易见的。包括实施例的所述说明书只是用于举例说明, 而本发明的范围和精神则由后面的权利要求书所限定。

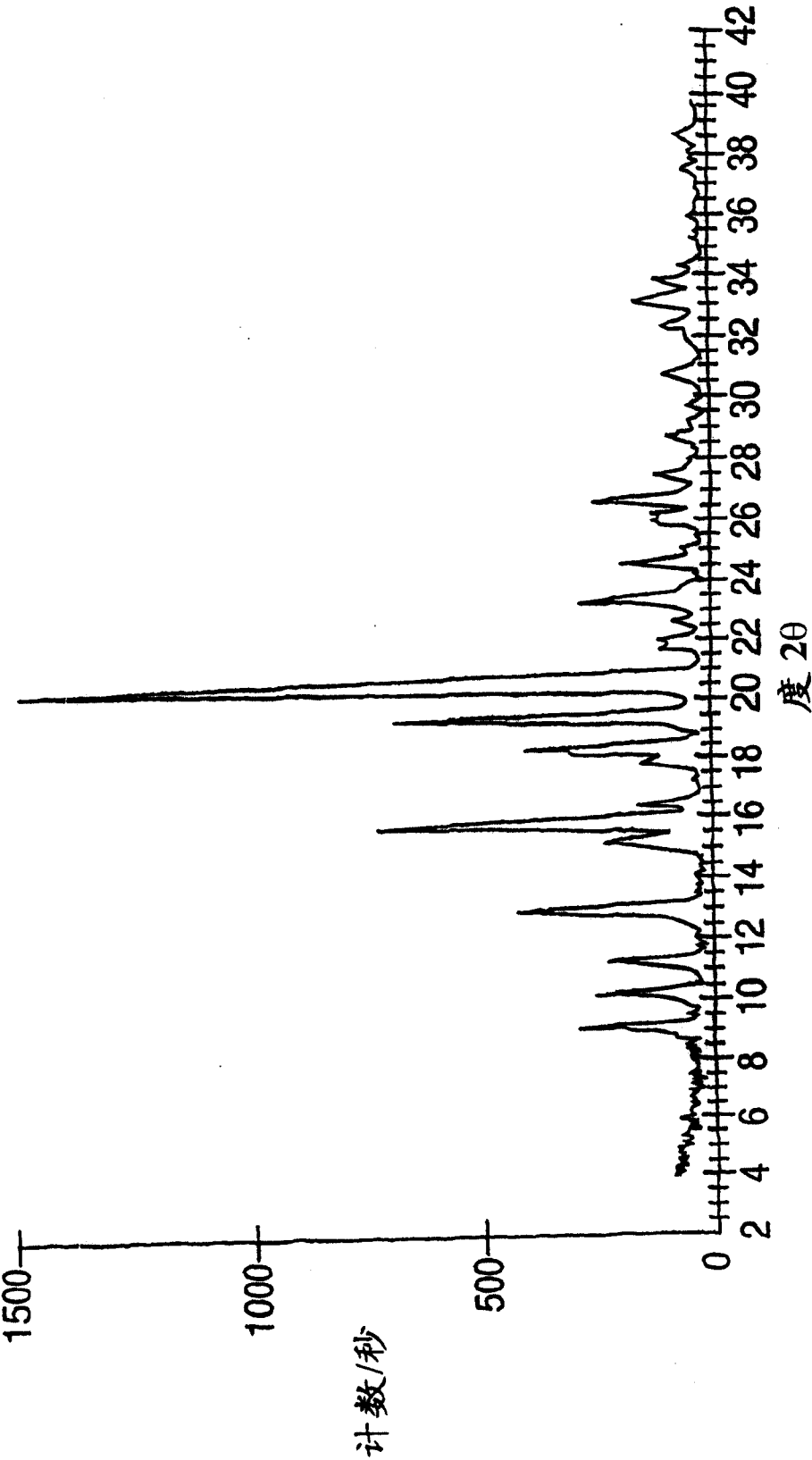


图 1

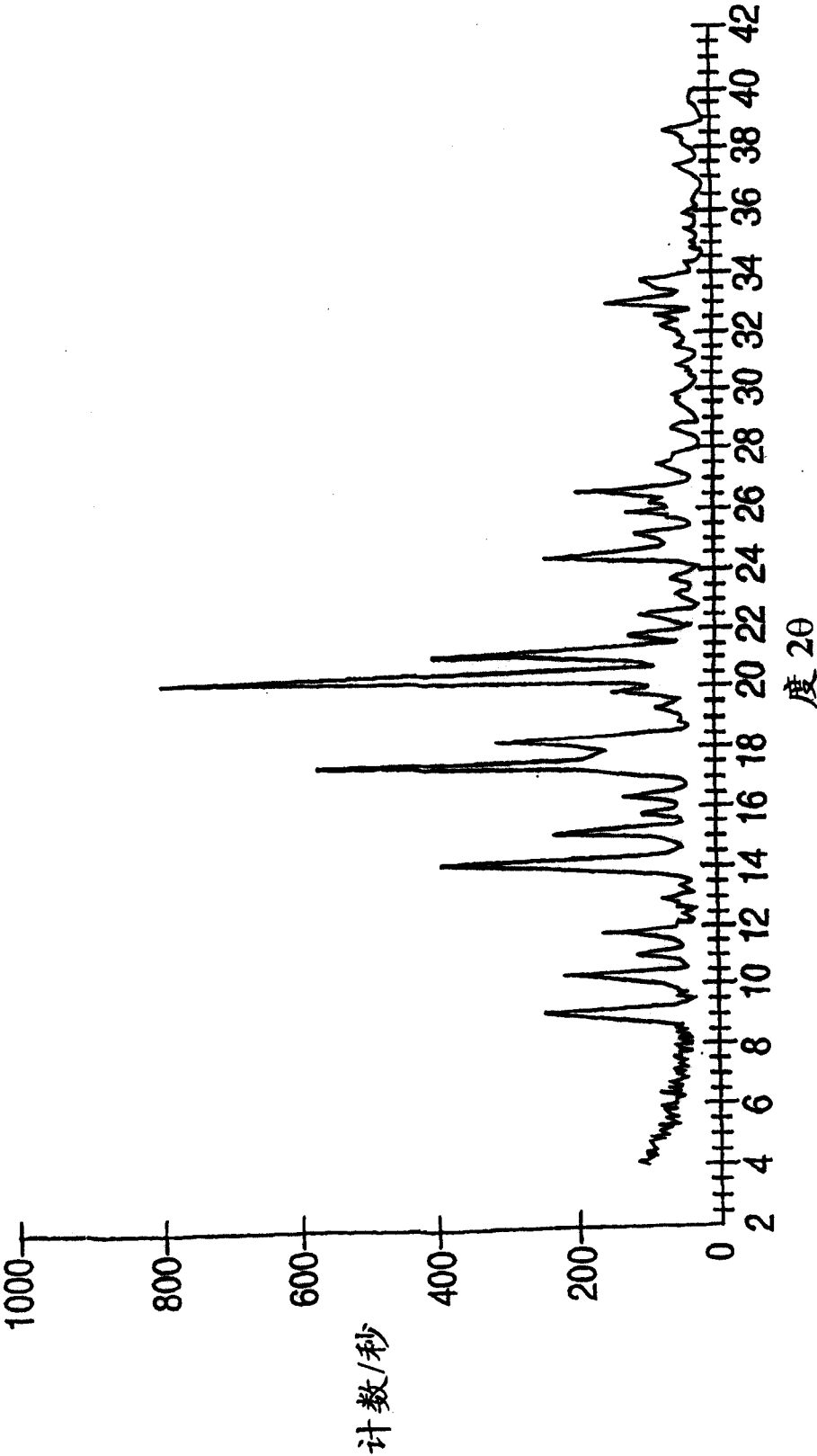


图 2

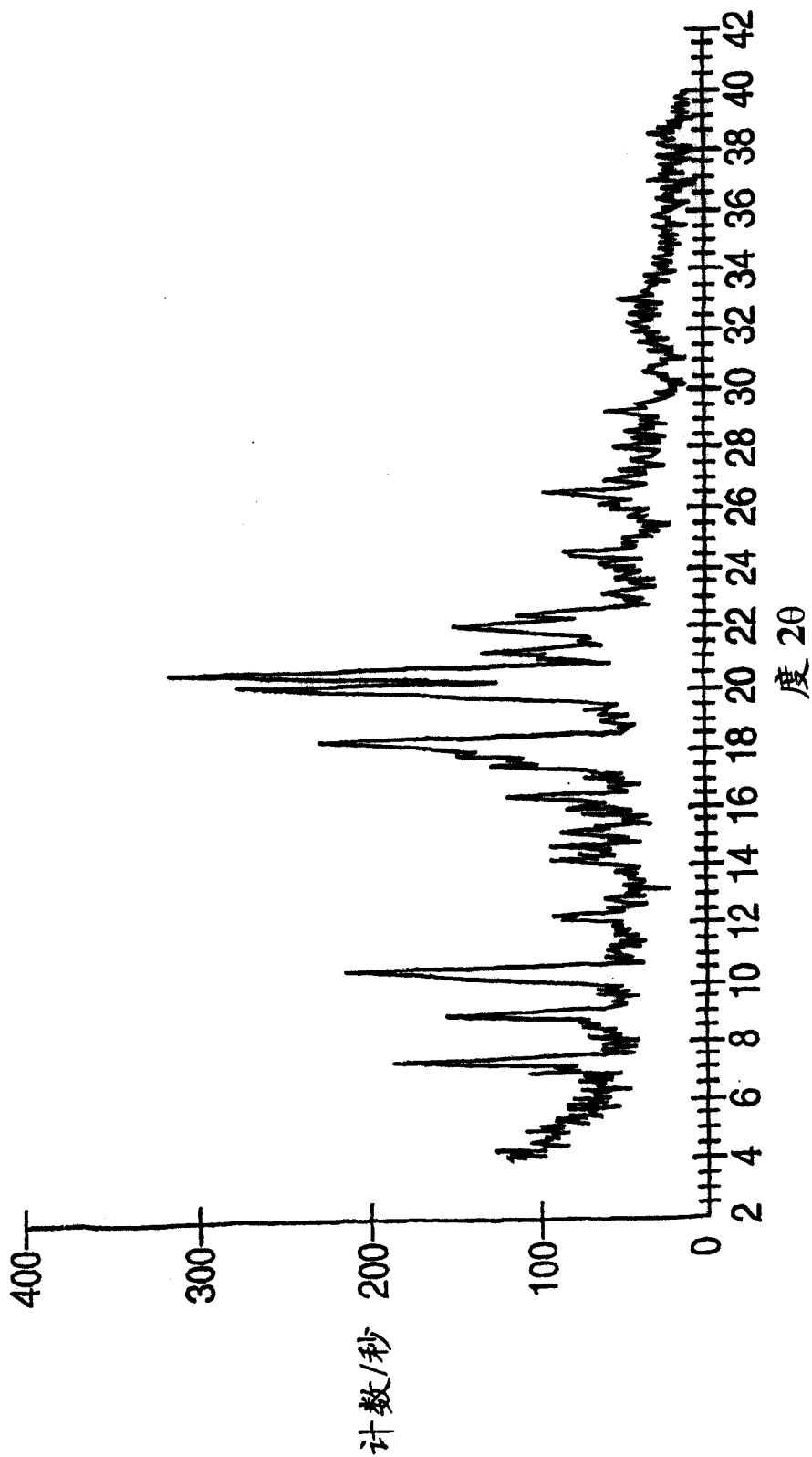


图 3

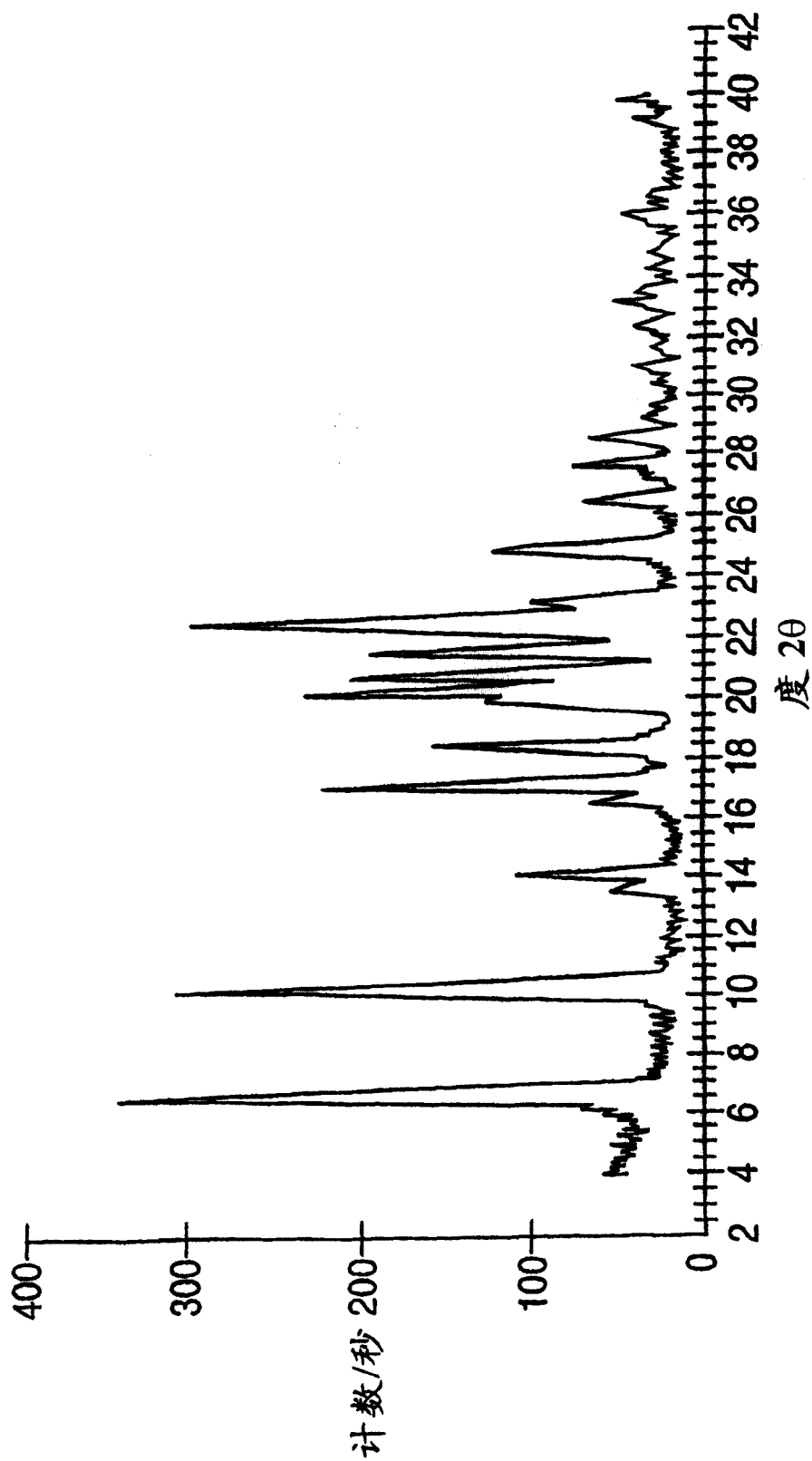


图 4

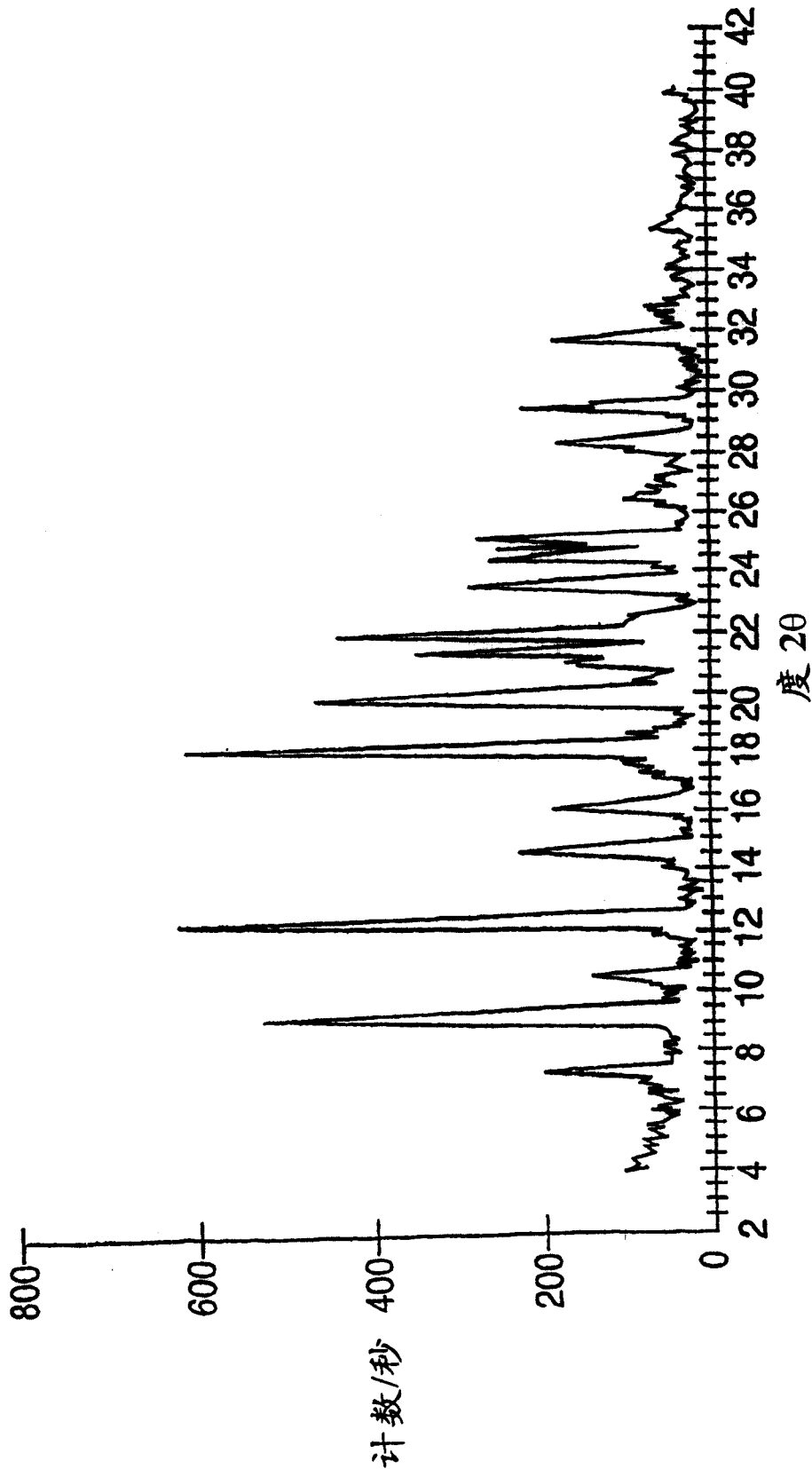


图 5

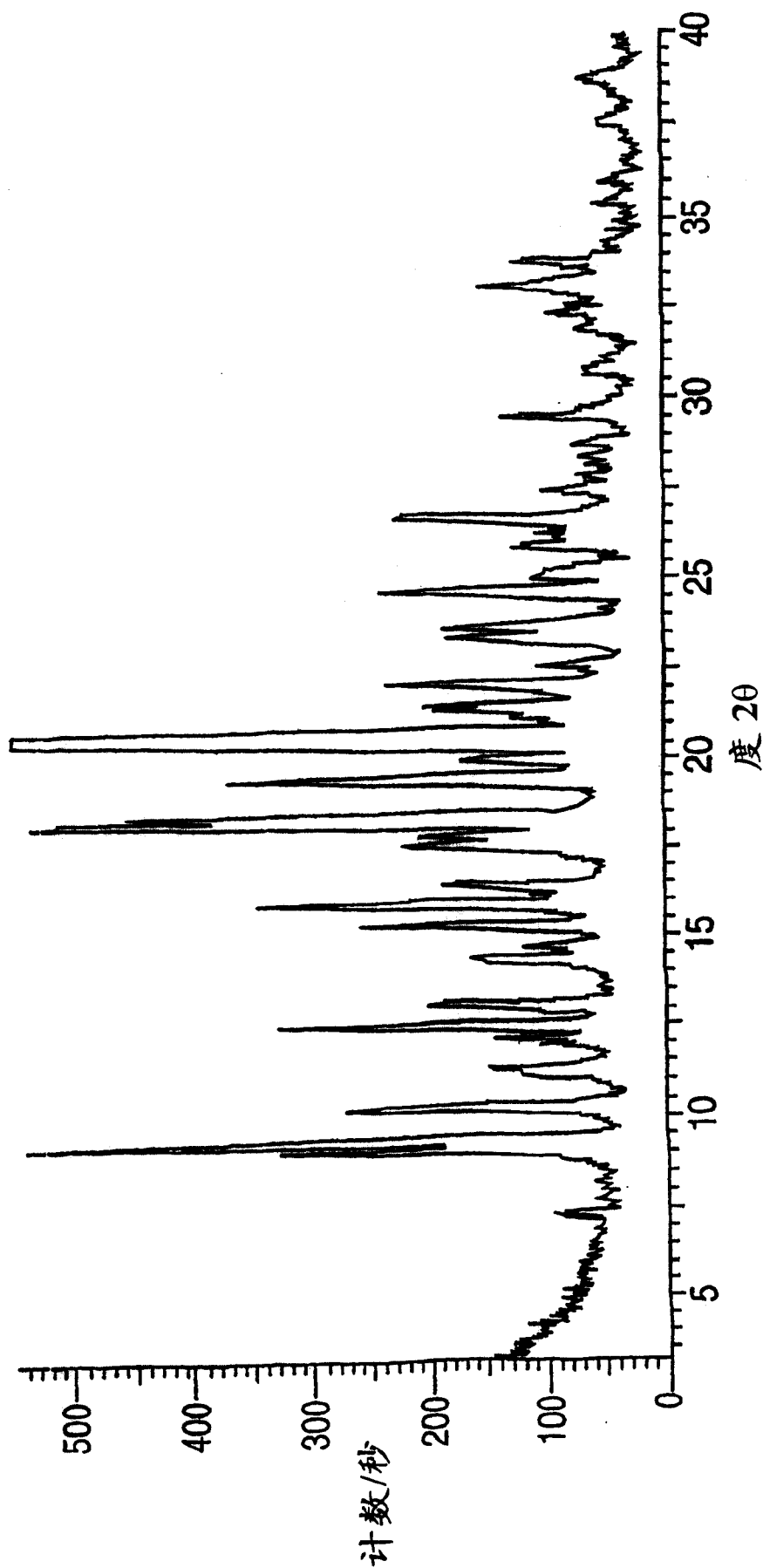


图 6