

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年3月17日(2005.3.17)

【公表番号】特表2004-509080(P2004-509080A)

【公表日】平成16年3月25日(2004.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2004-012

【出願番号】特願2002-516257(P2002-516257)

【国際特許分類第7版】

C 07C 315/06

C 07C 315/02

C 07C 317/44

【F I】

C 07C 315/06

C 07C 315/02

C 07C 317/44

【手続補正書】

【提出日】平成15年4月16日(2003.4.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) アルコールまたは相転移触媒を伴う鉱酸の混合物中で2-[(ジフェニルメチル)チオ]アセトアミドをH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で酸化し、

b) この混合物からモダフィニルを含有する固体を沈殿させ、そして、

c) この混合物を沈殿した固体から分離する、

工程を含む、モダフィニルを製造する方法。

【請求項2】

沈殿した固体から1回の結晶化によって99.5%より高いまたはこれに等しい純度でモダフィニルを単離することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

沈殿した固体から1回の再結晶によって99.9%より高いまたはこれに等しい純度でモダフィニルを単離する、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

モダフィニルを薬学上許容し得る純度で単離する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

モダフィニルの純度を、225nm波長の光を用いる紫外外部検出により得られるクロマトグラフィーの相対ピーク面積によって測定する、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

沈殿した固体が99%より高いまたはこれに等しい純度のモダフィニルである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

沈殿した固体が99.5%より高いまたはこれに等しい純度のモダフィニルである、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を10-50重量パーセント水溶液として該混合物に加える、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

鉛酸が、硫酸、過塩素酸、および磷酸より成る群から選ばれる、請求項1に記載の方法。

**【請求項 10】**

アルコールが、イソプロパノール、tert-ブタノール、および2-メチル-1-ブタノールより成る群から選ばれる、請求項1に記載の方法。

**【請求項 11】**

該混合物がさらに不活性液体有機媒質を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 12】**

不活性液体有機媒質が、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトン、炭酸ジメチル、およびそれらの混合物より成る群から選ばれる、請求項11に記載の方法。

**【請求項 13】**

酸化が、2-[(ジフェニルメチル)チオ]アセトアミド1当量を0.07ないし約0.13グラム／ミリリットルの量で不活性液体有機媒質に懸濁し、鉛酸約0.05ないし約0.2モル当量、アルコール約2ないし4当量、およびH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>約1.5ないし約4モル当量をこの液体有機媒質に添加することを含む、請求項11に記載の方法。

**【請求項 14】**

酸化が不活性液体有機媒質を加熱することをさらに含む、請求項13に記載の方法。

**【請求項 15】**

請求項2に記載の方法によって製造したモダフィニル。

**【請求項 16】**

0.02%未満の2-[(ジフェニルメチル)スルホニル]アセトアミドを含有するモダフィニル。

**【請求項 17】**

2-[(ジフェニルメチル)スルホニル]アセトアミドを本質上含まない、請求項16に記載のモダフィニル。

**【請求項 18】**

2-[(ジフェニルメチル)スルホニル]アセトアミドを含まない、請求項17に記載のモダフィニル。

**【請求項 19】**

0.02%未満の2-[(ジフェニルメチル)スルフィニル]酢酸を含有するモダフィニル。

**【請求項 20】**

0.02%未満のメチル2-[(ジフェニルメチル)スルフィニル]酢酸塩を含有するモダフィニル。

**【請求項 21】**

モダフィニルを精製するための方法であって、

- a) モダフィニルを用意し、
- b) 該モダフィニルをアセトンと水との混合物に少なくとも部分的に溶解し、そして
- c) モダフィニルを該混合物から沈殿させる、

工程を含む方法。

**【請求項 22】**

前記用意したモダフィニルが0.5モル%超の2-[(ジフェニルメチル)スルホニル]アセトアミドを含み、そして前記沈殿したモダフィニルが0.5モル%以下の2-[(ジフェニルメチル)スルホニル]アセトアミドを含む、請求項21記載の方法。

**【請求項 23】**

前記沈殿したモダフィニルが0.1モル%以下の2-[(ジフェニルメチル)スルホニル]アセトアミドを含む、請求項22記載の方法。

**【請求項 24】**

前記混合物が50%以上の量でアセトンを含む、請求項21記載の方法。

**【請求項 25】**

前記混合物がアセトンと水を約95:5の比で含む、請求項24記載の方法。

**【請求項 26】**

a) アセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、メタノール、メチルエチルケトン、ピロリドンおよびそれらの混合物より成る群から選ばれる液体にモダフィニルを溶解し、

b) 該液体からモダフィニルを結晶化し、そして、

c) 該液体を分離してモダフィニルI型を得る、

工程を含む、モダフィニルI型を製造する方法。

【請求項 27】

該液体がメタノールまたはアセトンである、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

a) モダフィニルを、これがモダフィニルI型に変換するに充分な時間酢酸エチルに懸濁し、そして、

b) この酢酸エチルを分離してモダフィニルI型を得る、

工程を含む、モダフィニルI型を製造する方法。

【請求項 29】

a) II型結晶形モダフィニルを、モダフィニルII型がモダフィニルI型に変換するに充分な時間、メチルt-ブチルエーテル、水、酢酸イソブチルおよびそれらの混合物より成る群から選ばれる液体に懸濁し、そして、

b) この液体を分離してモダフィニルI型を得る、

工程を含む、モダフィニルI型を製造する方法。

【請求項 30】

V型モダフィニルがI型モダフィニルに変換するに充分な時間、V型モダフィニルを約80またはこれより高い温度に加熱することによってモダフィニルIを製造する方法。

【請求項 31】

V型モダフィニルがI型モダフィニルに変換するに充分な時間、VI型モダフィニルを約80またはこれより高い温度に加熱することによってモダフィニルIを製造する方法。

【請求項 32】

14.3、17.5、20.5および $21.3 \pm 0.2$ 度の2°における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらすモダフィニルの結晶形。

【請求項 33】

モダフィニルII型と命名された請求項32に記載の結晶性モダフィニル。

【請求項 34】

14.3、17.5、20.5および $21.3 \pm 0.2$ 度の2°における反射が、強い強度を持つ反射の最初の集合を含み、該結晶形がさらに、9.1、10.3、11.9、15.2、18.4、24.6および $26.6 \pm 0.2$ 度の2°におけるより低い強度の反射を特徴とする、請求項32に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 35】

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度の2°における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらす、請求項32に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 36】

a) III型モダフィニルが請求項32に記載のモダフィニルに変換するに充分な時間、III型モダフィニルを水に懸濁し、そして、

b) この水を分離して請求項32に記載のモダフィニルを得る、

という工程を含む、請求項32に記載のモダフィニルを製造する方法。

【請求項 37】

a) エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、メチルイソブチルケトン、エチレングリコール、ジオキソラン、ジオキサンおよびそれらの混合物より成る群から選ばれる液体にモダフィニルを溶解し、

b) この液体からモダフィニルを結晶化し、そして、

c) この液体を分離して請求項32に記載のモダフィニルを得る、

という工程を含む、請求項32に記載のモダフィニルを製造する方法。

【請求項 38】

7.4、10.5、20.0および $20.5 \pm 0.2$ 度の2において反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらす、モダフィニルの結晶形。

【請求項 39】

モダフィニルIII型と命名された請求項38に記載の結晶性モダフィニル。

【請求項 40】

7.4、10.5、20.0および $20.5 \pm 0.2$ 度の2において反射が、強い強度を持つ反射の最初の集合を含み、該結晶形がさらに、9.0、12.3、22.1および $24.5 \pm 0.2$ 度の2におけるより低い強度の反射を特徴とする、請求項38に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 41】

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 $\pm 0.2$ 度の2における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらす、請求項40に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 42】

a) トルエンならびにエタノールおよび炭酸ジメチルの混合物より成る群から選ばれる液体にモダフィニルを溶解し、

b) この液体からモダフィニルを結晶化し、そして、

c) この液体を分離して請求項38に記載のモダフィニルを得る、

という工程を含む、請求項38に記載のモダフィニルを製造する方法。

【請求項 43】

6.9、10.4、17.2、20.3および $22.7 \pm 0.2$ 度の2における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらすモダフィニルの結晶形。

【請求項 44】

モダフィニルIV型と命名された請求項43に記載の結晶性モダフィニル。

【請求項 45】

6.9、10.4、17.2、20.3および $22.7 \pm 0.2$ 度の2における反射が、強い強度を持つ反射の最初の集合を含み、該結晶形がさらに、14.1、18.5、20.8、21.6および $25.0 \pm 0.2$ 度の2におけるより低い強度の反射を特徴とする、請求項43に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 46】

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 $\pm 0.2$ 度の2における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらす請求項45に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 47】

a) テトラヒドロフランおよびジメチルスルホキシドより成る群から選ばれる液体にモダフィニルを溶解し、

b) この液体からモダフィニルを結晶化し、そして、

c) この液体を分離して請求項43に記載のモダフィニルを得る、

という工程を含む、請求項43に記載のモダフィニルを製造する方法。

【請求項 48】

モダフィニルと炭酸ジメチルの結晶性半溶媒和物。

【請求項 49】

9.3、12.4、18.2、19.9および $22.0 \pm 0.2$ 度の2における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらす、請求項48に記載のモダフィニルと炭酸ジメチルの結晶性半溶媒和物。

【請求項 50】

モダフィニルV型と命名された、請求項48に記載のモダフィニルと炭酸ジメチルの結晶性半溶媒和物。

【請求項 51】

9.3、12.4、18.2、19.9および $22.0 \pm 0.2$ 度の2における反射が、強い強度を持つ反射の最初の集合を含み、該結晶形がさらに、7.4、24.7、26.2、21.5、23.6、24.5および25.2

± 0.2度の2 におけるより低い強度の反射を特徴とする、請求項49に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 5 2】

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度の2 における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらす請求項51に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 5 3】

- a) 炭酸メチル、エタノールと炭酸ジメチルの混合物、水と炭酸ジメチルの混合物およびアセトンと炭酸ジメチルの混合物より成る群から選ばれる液体にモダフィニルを溶解し、
- b) この液体からモダフィニルを結晶化し、そして、
- c) この液体を分離して請求項48に記載のモダフィニルを得る、

という工程を含む、請求項48に記載のモダフィニルを製造する方法。

【請求項 5 4】

9.3、18.2、および20.5 ± 0.2度の2 における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらすモダフィニルの結晶形。

【請求項 5 5】

モダフィニルVI型と命名された請求項54に記載の結晶性モダフィニル。

【請求項 5 6】

9.3、18.2、および20.5 ± 0.2度の2 における反射が、強い強度を持つ反射の最初の集合を含み、該結晶形がさらに、9.0、10.2、12.4、15.3、および20.0 ± 0.2度の2 におけるより低い強度の反射を特徴とする、請求項54に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 5 7】

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度の2 における反射を伴う粉末X線回折パターンをもたらす請求項56に記載のモダフィニルの結晶形。

【請求項 5 8】

- a) 水、エタノールおよびエタノールと水の混合物より成る群から選ばれる液体に、V型モダフィニルを、このV型モダフィニルが請求項49に記載のモダフィニルに変換するに充分な時間懸濁し、そして、

- b) この液体を分離して請求項54に記載のモダフィニルを得る、  
という工程を含む、請求項54に記載のモダフィニルを製造する方法。

【請求項 5 9】

請求項32に記載のモダフィニルおよび薬学上許容し得る賦形剤を含む薬用組成物。

【請求項 6 0】

請求項59に記載の組成物を含む薬用投与型。

【請求項 6 1】

請求項38に記載のモダフィニルおよび薬学上許容し得る賦形剤を含む薬用組成物。

【請求項 6 2】

請求項61に記載の組成物を含む薬用投与型。

【請求項 6 3】

請求項43に記載のモダフィニルおよび薬学上許容し得る賦形剤を含む薬用組成物。

【請求項 6 4】

請求項63に記載の組成物を含む薬用投与型。

【請求項 6 5】

請求54に記載のモダフィニルおよび薬学上許容し得る賦形剤を含む薬用組成物。

【請求項 6 6】

請求項65に記載の組成物を含む薬用投与型。