



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79790 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 315/00

C07C 317/28 (2007.01)

C07C 317/44 (2007.01)

C07C 319/00

C07C 323/60 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ МОДАФІНІЛУ

1

(21) 20041210602  
(22) 23.05.2003  
(24) 25.07.2007  
(86) PCT/US03/16379, 23.05.2003  
(31) 60/383.173  
(32) 23.05.2002  
(33) US  
(31) 10/443.327  
(32) 22.05.2003  
(33) US  
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.  
(72) Ларжо Дені, FR, Оддон Жилль, FR  
(73) СЕФАЛОН, ІНК., US  
(56) US, 4177290, А, 04.12.1979  
US, 4927855, А, 22.05.1990  
US, 4066686, А, 03.01.1978  
EP, 1260501, А1, 27.11.2002  
"BEIKSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN  
CHEMIE, 4th Edition, 1st Supplement, Volume 5",  
page 279  
G.S. SKINNER et AL: J.AM. CHEM.SOC., vol.76,  
1954, pages 2776-2780  
E.L. D'OUVILLE ET AL: J. AM. CHEM. SOC., vol.60,  
1938, pages 33-36  
(57) 1. Спосіб одержання модафінілу, що включає  
стадії взаємодії хлорацетаміду з бензгідрилтіолом  
для одержання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду і окис-  
лення 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду.  
2. Спосіб за п. 1, що включає стадії взаємодії хло-  
рацетаміду з бензгідрилтіолом для одержання 2-  
(бензгідрилтііл)ацетаміду, окислення 2-  
(бензгідрилтііл)ацетаміду для одержання модафі-  
нілу і виділення (R)-модафінілу з модафінілу.  
3. Спосіб за п. 1, що включає стадії взаємодії хло-  
рацетаміду з бензгідрилтіолом для одержання 2-  
(бензгідрилтііл)ацетаміду, окислення 2-  
(бензгідрилтііл)ацетаміду для одержання модафі-  
нілу і виділення (S)-модафінілу з модафінілу.  
4. Спосіб за п. 1, де бензгідрилтіол одержаний  
взаємодією бензгідролу з тіосечовиною і прийнят-  
ною кислотою для одержання солі S-  
бензгідрилтіоуронію з подальшою взаємодією солі  
S-бензгідрилтіоуронію з прийнятною основою.

2

5. Спосіб за п. 4, де стадії проводяться в одному і  
тому ж реакторі без виділення будь-яких проміж-  
них продуктів.  
6. Спосіб за п. 4, де прийнятною основою є гідро-  
ксид металу.  
7. Спосіб за п. 6, де гідроксид металу являє собою  
гідроксид натрію або гідроксид калію.  
8. Спосіб за п. 4, де прийнятна кислота являє со-  
бою бромистоводневу кислоту, хлористоводневу  
кислоту або сірчану кислоту.  
9. Спосіб за п. 4, де реакції проводять в системі  
розчинника, що включає воду і органічний розчин-  
ник, вибраний з тетрагідрофурану, 1,2-  
диметоксетану, трет-бутилметилефіру, ацетоніт-  
рилу, хлорбензолу, орто-дихлорбензолу або ме-  
тилциклогексану.  
10. Спосіб за п. 9, де температура знаходиться в  
інтервалі від приблизно від 25°C до температури  
кипіння системи розчинника.  
11. Спосіб за п. 10, де температура знаходиться в  
інтервалі приблизно 25-75°C.  
12. Спосіб одержання модафінілу, що включає:  
(1) взаємодію бензгідролу з прийнятною кислотою  
і тіосечовиною для одержання солі S-  
бензгідрилтіоуронію;  
(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з прий-  
нятною основою для одержання бензгідрилтіолу;  
(3) взаємодію бензгідрилтіолу з хлорацетамідом  
для одержання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду;  
(4) окислення 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду прийня-  
тним окислювачем для одержання модафінілу.  
13. Спосіб за п. 12, що включає:  
(1) взаємодію бензгідролу з прийнятною кислотою  
і тіосечовиною для одержання солі S-  
бензгідрилтіоуронію;  
(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з прий-  
нятною основою для одержання бензгідрилтіолу;  
(3) взаємодію бензгідрилтіолу з хлорацетамідом  
для одержання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду;  
(4) окислення 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду прийня-  
тним окислювачем для одержання модафінілу; і  
(5) виділення (R)-модафінілу з модафінілу.  
14. Спосіб за п. 12, що включає:

(13) C2

(11) 79790

(19) UA

(1) взаємодію бензгідролу з прийнятною кислотою і тіосечовиною для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з прийнятною основою для одержання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію бензгідрилтіолу з хлорацетамідом для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду;

(4) окислення 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду з прийнятним окислювачем для одержання модафінілу; і

(5) виділення (S)-модафінілу з модафінілу.

15. Спосіб за п. 12, де прийнятна кислота вибрана з бромистоводневої або хлористоводневої кислоти і прийнятна основа вибрана з гідроксиду калію або гідроксиду натрію, стадії способу проводять з використанням системи розчинника вода/тетрагідрофуран або вода/хлорбензол.

16. Спосіб за п. 12, де

(1) водний 48% розчин бромистоводневої кислоти (приблизно 1-10 еквівалентів) додається до бензгідролу і тіосечовини (приблизно 1-10 еквівалентів) при температурі приблизно 25-75°C для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) водний розчин гідроксиду калію (приблизно 1-10 еквівалентів) додається при температурі приблизно 25-75°C до солі S-бензгідрилтіоуронію для одержання бензгідрилтіолу;

(3) хлорацетамід у вигляді порошку або у вигляді розчину у воді або в суміші вода/тетрагідрофуран (приблизно 1-10 еквівалентів) сполучається з бензгідрилтіолом при температурі приблизно 25-75°C для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду.

17. Спосіб за п. 12, де температура стадій 1, 2 і 3 знаходиться в інтервалі приблизно 50-75°C.

18. Спосіб за п. 12, де 2-(бензгідрил)ацетамід окисляють окислювачем, вибраним з м-хлорпероксибензойної кислоти, періодату натрію або пероксиду водню, де пероксид водню може бути необов'язково об'єднаний з кислотою, вибраною з хлористоводневої або оцтової кислоти.

19. Спосіб за п. 18, де 30% розчин пероксиду водню (приблизно 1-2 еквіваленти) об'єднують з 2-(бензгідрилтіл)ацетамідом і оцтовою кислотою при температурі приблизно 25-75°C.

20. Спосіб за п. 19, де одержання модафінілу проводять в одному реакторі без виділення проміжних продуктів.

21. Спосіб одержання модафінілу, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному тетрагідрофурани при приблизно 70°C для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 еквівалентів) при приблизно 70°C для одержання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) у водному тетрагідрофурановому розчині з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для одержання модафінілу.

22. Спосіб одержання за п. 21, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному тетрагідрофурани при приблизно 70°C для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 еквівалентів) при приблизно 70°C для одержання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) у водному тетрагідрофурановому розчині з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для одержання модафінілу; і

(5) виділення (R)-модафінілу з модафінілу.

23. Спосіб одержання за п. 21, що додатково включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному тетрагідрофурани при приблизно 70°C для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 еквівалентів) при приблизно 70°C для одержання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) у водному тетрагідрофурановому розчині з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для одержання модафінілу; і

(5) виділення (S)-модафінілу з модафінілу.

24. Спосіб одержання модафінілу, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному хлорбензолі при приблизно 70°C для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 еквівалентів) при приблизно 70°C для одержання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) в формі порошку з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для одержання модафінілу.

25. Спосіб за п. 24, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному хлорбензолі при приблизно 70°C для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 екві-

лентів) при приблизно 70°C для одержання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) в формі порошку з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для одержання модафінілу;

(5) виділення (R)-модафінілу з модафінілу.

26. Спосіб за п. 24, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному хлорбензолі

при приблизно 70°C для одержання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 еквівалентів) при приблизно 70°C для одержання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) в формі порошку з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для одержання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для одержання модафінілу;

(5) виділення (S)-модафінілу з модафінілу.

Даний винахід відноситься до способів отримання модафінілу з бензгідролу і хлорацетаміду.

Модафініл,  $C_{15}H_{15}NO_2S$ , відомий також як 2-(бензгідрилсульфініл)ацетамід або [2-(дифенілметил)сульфініл]ацетамід, являє собою синтетичне ацетамідне похідне, що володіє активністю підтримки неспання, структура і синтез якого описані в [патенті Франції №7805510 і в Патенті США №4177290]. Модафініл був затверджений Управлінням по санітарному нагляду за харчовими продуктами і лікарськими засобами США для застосування при лікуванні надмірної сонливості в денний час, пов'язаній з нарколепсією, і продається під назвою Provigil®. Provigil® являє собою фармацевтичний препарат, що включає таблетки, які містять 100мг або 200мг модафінілу.

Даний винахід надає ефективний спосіб промислового виробництва модафінілу. Даний винахід розкриває спосіб, в якому бензгідрилтіол реагує з хлорацетамідом з отриманням відповідного бензгідрилтіоацетаміду.

Синтез модафінілу описаний в [патенті США №4177290], де бензгідрол піддавали взаємодії з хлороцтовою кислотою.

Аналогічний спосіб синтезу лівообертального ізомеру модафінілу розкритий в [патенті США №4927855], виданому 22 травня 1990 року.

Способи синтезу похідних модафінілу розкриті в [патенті США №4066686], виданому 3 січня 1978 року; [патенті США №4489095], виданому 18 грудня 1984 року; [патенті США №5719168], виданому 17 лютого 1998 року; PCT Publication №01/15752 і Заявці на [патент США №10/014646].

Способи взаємодії бензгідрилгалогенідів з 2-меркаптоацетатами були описані в [патенті США №5571825]; [Патенті США №4964893]; [європейському патенті №0528172]; і в [публікації Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 9, 132].

Способи отримання модафінілу були описані в [опублікованій заявці PCT Publication №02/10125].

Даний винахід надає ефективний спосіб отримання модафінілу, який дає значні комерційні переваги при отриманні модафінілу в промисловому масштабі. Даний винахід дозволяє отримувати модафініл з меншою кількістю стадій і з підвище-

ними виходами. Застосування хлорацетаміду у другій стадії даного винаходу приводить до прямого введення необхідної амідогрупи в кінцевий продукт в одну стадію. Додатковою перевагою способів даного винаходу є те, що чотири стадії реакції можуть проводитися в одному реакторі без виділення проміжних продуктів. Дане зниження стадій і ефективність стадій реакцій також приводять до підвищених виходів. Додатковою перевагою даних способів є зниження небажаних відходів виробництва.

Способи даного винаходу додатково забезпечують значну ефективність в процесах промислового виробництва модафінілу. Загальна вартість і ризики способу виробництва знижуються, оскільки може використовуватися більш просте обладнання, потрібні менші трудовитрати і утворюється менша кількість відходів виробництва, що забезпечує особливі комерційні переваги отримання модафінілу в промисловому масштабі.

Даний винахід відноситься до способів отримання модафінілу, який корисний для лікування нарколепсії нарівні з іншими хворобами. Одне втілення даного винаходу являє собою взаємодію бензгідрилтіолу з хлорацетамідом для отримання відповідного бензгідрилтіоацетаміду.

У одному втіленні даний винахід надає спосіб отримання модафінілу, що включає стадію взаємодії хлорацетаміду з бензгідрилтіолом для отримання 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду. У ще одному аспекті винаходу бензгідрилтіол отриманий взаємодією бензгідролу з тіосечовиною і прийнятною кислотою для отримання солі S-бензгідрилтіоуронію і подальшою взаємодією солі S-бензгідрилтіоуронію з прийнятною основою. Стадії реакцій можуть проводитися окремо, коли кожний проміжний продукт незалежно виділяється, або стадії реакцій проводяться в одному реакторі без виділення проміжних продуктів. Прийнятною кислота може являти собою бромистоводневу кислоту, хлористоводневу або сірчану кислоту. Прийнятна основа може являти собою гідроксид металу, зокрема, гідроксид металу може являти собою гідроксид натрію або гідроксид калію. Будь-яка стадія або всі стадії реакцій можуть проводи-

тися в системі розчинників, що включає воду і органічний розчинник, вибраний з тетрагідрофурану, 1,2-диметоксетану, МТБЕ, ацетонітрилу, хлорбензолу, орто-дихлорбензолу або метил циклогексану. Температура може знаходитися в інтервалі від приблизно 25°C до температури кипіння системи розчинників і, зокрема, в інтервалі приблизно 25-75°C.

У ще одному втіленні даний винахід надає спосіб отримання модафінілу, що включає стадії взаємодії хлорацетаміду з бензгідрилтіолом для отримання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду і окислення 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду.

У додатковому втіленні даний винахід надає спосіб отримання модафінілу, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу з прийнятною кислотою і тіосечовиною для отримання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з прийнятною основою для отримання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію бензгідрилтіолу з хлорацетамідом для отримання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду;

(4) окислення 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду прийнятним окислювачем для отримання модафінілу.

У деяких аспектах прийнятна кислота вибрана з бромистоводневої або хлористоводневої кислоти; прийнятна основа вибрана з гідроксиду калію або гідроксиду натрію; стадії способу проводяться з використанням системи розчинників вода/тетрагідрофуран або вода/хлорбензол. У інших аспектах спосіб включає стадії, що включають:

(1) додання водного 48% розчину бромистоводневої кислоти (приблизно 1-10 еквівалентів) до бензгідролу і тіосечовини (приблизно 1-10 еквівалентів) при температурі приблизно 25-75°C для отримання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) додання водного розчину гідроксиду калію (приблизно 1-10 еквівалентів) при температурі приблизно 25-75°C до солі S-бензгідрилтіоуронію для отримання бензгідрилтіолу;

(3) об'єднання хлорацетаміду у вигляді порошку або у вигляді розчину у воді або в суміші вода/тетрагідрофуран (приблизно 1-10 еквівалентів) з бензгідрилтіолом при температурі приблизно 25-75°C для отримання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду.

У додатковому аспекті температура стадій 1, 2 і 3 знаходиться в інтервалі приблизно 50-75°C. У інших аспектах 2-(бензгідрил)ацетамід зазнає окислення прийнятним окислювачем, вибраним з м-хлорнадбензойної кислоти, періодату натрію або пероксиду водню, де пероксид водню може необов'язково об'єднують з кислотою, вибраною з хлористоводневої або оцтової кислоти. У додаткових аспектах 30% водний розчин пероксиду водню (приблизно 1-2 еквіваленти) об'єднують з 2-(бензгідрилтііл)ацетамідом і оцтовою кислотою при температурі приблизно 25-75°C для отримання модафінілу. Стадії реакцій можуть здійснюватися роздільно, коли кожний проміжний продукт незалежно виділяється, або стадії реакції проводяться в одному реакторі без виділення проміжних продуктів.

У іншому втіленні даний винахід надає спосіб отримання модафінілу, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному тетрагідрофурані при приблизно 70°C для отримання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 еквівалентів) при приблизно 70°C для отримання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) у водному тетрагідрофурановому розчині з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для отримання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для отримання модафінілу.

У ще одному втіленні даний винахід надає спосіб отримання модафінілу, що включає:

(1) взаємодію бензгідролу, тіосечовини (приблизно 1-3 еквіваленти) і водного 48% розчину HBr (приблизно 1-3 еквіваленти) у водному хлорбензолі при приблизно 70°C для отримання солі S-бензгідрилтіоуронію;

(2) взаємодію солі S-бензгідрилтіоуронію з водним розчином гідроксиду калію (приблизно 2-5 еквівалентів) при приблизно 70°C для отримання бензгідрилтіолу;

(3) взаємодію хлорацетаміду (приблизно 1,05-2 еквіваленти) в формі порошку з бензгідрилтіолом при приблизно 70°C для отримання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду;

(4) взаємодію 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду з оцтовою кислотою (приблизно 2-5 еквівалентів) і 30% водним розчином пероксиду водню (приблизно 1,2-2 еквіваленти) для отримання модафінілу.

Термін «приблизно» в даному описі відноситься до інтервалу значень  $\pm 10\%$  від вказаного значення. Наприклад, фраза «приблизно 50» включає значення в інтервалі  $50 \pm 10\%$  або від 45 до 55.

Реакції заявлених в даному винаході способів синтезу проводяться у прийнятних розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцями в галузі органічного синтезу, причому прийнятним розчинником звичайно є будь-який розчинник, який по суті інертний відносно вихідних речовин (реагентів), проміжних продуктів або продуктів в інтервалах температур, при яких проводяться взаємодії, тобто при температурах, які можуть знаходитися в інтервалі від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може проводитися в одному розчиннику або в суміші декількох розчинників. Прийнятні розчинники можуть підбиратися для кожної конкретної реакції або обробки, що проводиться після реакції. Прийнятні розчинники відповідно до даного винаходу можуть включати, наприклад, але без обмеження, хлоровані розчинники, ароматичні розчинники, вуглеводневі розчинники, прості ефірні розчинники, полярні протонні розчинники і полярні апротонні розчинники.

Прийнятні галогеновані розчинники включають, але без обмеження, тетрахлорид вуглецю, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформу, бромхлорметан, дибромме-

тан, бутилхлорид, дихлорметан, тетрахлоретилен, трихлоретилен, 1,1,1-трихлоретан, 1,1,2-трихлоретан, 1,1-дихлоретан, 2-хлорпропан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, о-дихлорбензол, хлорбензол або фторбензол.

Прийнятні ароматичні розчинники включають, але без обмеження, бензол, толуол, етилбензол, ксилол, хлорбензол, дихлорбензол, трихлорбензол, нітробензол, бензонітріл, анізол або піридин.

Прийнятні вуглеводневі розчинники включають, але без обмеження, циклогексан, пентан, гексан, циклогептан, метилциклогексан, гептан, октан, індан, нонан і можуть включати прийнятні ароматичні розчинники, такі як бензол, толуол, етилбензол, м-, о- або п-ксилол і т.д.

Прийнятні прості ефірні розчинники включають, але без обмеження, діетиловий ефір, трет-бутилметилефір (MTBE), 1,2-диметоксетан, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, фуран, тетрагідрофуран (ТГФ) або анізол.

Прийнятні полярні протонні розчинники включають, але без обмеження, метанол, етанол, пропанол, бутанол, бутанол, ізобутиловий спирт, трет-бутиловий спирт, метоксетанол, етоксетанол, пентанол, нео-пентильовий спирт, трет-пентильовий спирт, циклогексанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бензиловий спирт, фенол і гліцерин.

Прийнятні полярні апротонні розчинники включають, але без обмеження, диметилформамід (DMFA), диметилацетамід (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(Н)-піримідинон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіролідінон (NMP), формамід, N-метилацетамід, N-метилформамід, ацетонітріл, диметилсульфоксид, пропіонітріл, етилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетону, етилметилкетон, етилацетат, ізопропілацетат, трет-бутилацетат, сульфолан, N, N-диметилпропіонамід, ніторметан, нітробензол або гексаметилфосфоамід.

Прийнятні кислоти включають, але без обмеження, мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і перхлорна кислота; органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, етанова кислота, пропіонова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота і капронова кислота; або кислоти Льюїса, такі як трифторид бору, хлорид алюмінію, хлорид олова і т.д.

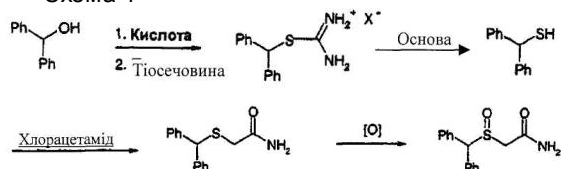
Прийнятні основи включають, але без обмеження, неорганічні основи, такі як карбонати натрію, літію і калію; гідрокарбонати натрію, літію і калію; гідроксиди і алкоксиди натрію, літію і калію, включаючи третинні алкоксиди, такі як трет-бутоксид; гідроксиди барію, кальцію і магнію; гідроксид амонію; і органічні азотовмісні основи, такі як гідроксид тетрабутиламонію, піридин, піперидин, піперазин, морфолін, а також органічні аміни, такі як метиламін, диметиламін, етиламін, діетиламін, трет-етиламін, діізопропіламін, бутиламін, анілін, бензиламін і т.д.

Прийнятні окислювачі включають пероксид водню, м-хлорнадбензойну кислоту (м-ХНБК),  $\text{NaIO}_4$ ,  $t\text{-BuOCl}$ ,  $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ ,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{O}_2$ , ацилнітрати, перборат натрію, алкіл- і ацилпероксиди, такі як бензоїлпероксид; і гідропероксиди, такі як трет-бутилгідропероксид.

Мається на увазі, що даний винахід може практично здійснюватися в масштабі щонайменше декількох грамів, в масштабі кілограма і в масштабі декількох кілограмів або в промисловому масштабі. Масштаб декількох грамів в даному винаході переважно означає масштаб, при якому щонайменше одна вихідна речовина присутня в кількості 10 грамів або більше, більш переважно, в кількості щонайменше 50 грамів або більше, ще більш переважно, щонайменше 100 грамів або більше. Масштаб декількох кілограмів, як мається на увазі в даному описі, означає масштаб, при якому щонайменше одна вихідна речовина використовується в кількості більше за один кілограм. Промисловий масштаб, як мається на увазі в даному описі, означає масштаб, який відрізняється від лабораторного і який достатній для отримання продукту в кількості, достатній або для проведення клінічних випробувань, або для постачання споживачам.

Даний винахід може додатково пояснюватися за допомогою схеми 1, на якій представлений синтез модафінілу. Схема призначена для пояснення даного винаходу і не повинна розглядатися як його обмеження. Синтез, виділення і очищення модафінілу можуть здійснюватися способами, добре відомими фахівцям в галузі органічного синтезу, або способами, представленими в даному описі.

Схема 1



На стадії 1 спиртову групу безгідролу піддають перетворенню у відхідну групу, що легко відщеплюється, переважно при доданні кислоти. Отриману сполуку піддають взаємодії з тиосечовиною для отримання прийнятної солі S-бензгідрилтіоуронію, де X являє собою протион, отриманий з відповідної кислоти.

В одному втіленні бензгідрол об'єднують з прийнятною кількістю тиосечовини і прийнятною кислоти у прийнятному розчиннику. Бензгідрол можна об'єднати з тиосечовиною з подальшим доданням кислоти або тиосечовину можна об'єднати з кислотою з подальшим доданням бензгідролу. Бажано додавати щонайменше один еквівалент кислоти для забезпечення повноти протікання реакції. Кількість кислоти може складати від приблизно 1 до 10 еквівалентів, переважно приблизно 1-3 еквіваленти і більш переважно 1,2 еквіваленти. Аналогічно, бажано додавати щонайменше один еквівалент тиосечовини для забезпечення повноти протікання реакції. Кількість тиосечовини може складати від приблизно 1 до 10 еквівалентів, переважно 1-3 еквіваленти, більш переважно, 1,2 еквіваленти.

Прийнятними кислотами є кислоти, які дозволяють перетворювати бензгідрол в присутності тіосечовини в сіль S-бензгідрилтіоуронію. Хоч прийнятними є велика група кислот, переважні мінеральні кислоти, включаючи бромистоводневу, хлористоводневу і сірчану кислоти, найбільш переважна бромистоводнева кислота. Взаємодія бензгідролу з бромистоводневою кислотою приводить до отримання прийнятного броміду S-бензгідрилтіоуронію. Інші переважні кислоти включають органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота і бензолсульфонова кислоти.

Прийнятні системи розчинників включають воду і суміші води з органічними розчинниками, такими як простий ефір, наприклад діетиловий ефір, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксietан і МТБЕ; полярні органічні розчинники, наприклад ацетонітрил, метиленхлорид, етилацетат, ацетон; і ароматичні розчинники, наприклад бензол, толуол, етилбензол, ксилол, хлорбензол, ортодихлорбензол; і вуглеводневі розчинники, такі як гексан, гептан, метилхлорбензол і метилциклогексан. Переважні розчинники включають суміші вода/тетрагідрофуран, суміші вода/хлорбензол і суміші вода/МТБЕ.

Температура реакції може знаходитися в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння системи розчинників. Переважно реакційна суміш нагрівається до температури приблизно 60-70°C.

Час реакції є часом, при якому отримують максимальне перетворення вихідних речовин в цільовий продукт, і може знаходитися в інтервалі приблизно 1-24 години, переважно приблизно 1-5 годин, більш переважно становить приблизно 3 години. Реакцію можна контролювати стандартними методами, такими як аналізи ТШХ, ВЕРХ і <sup>1</sup>H ЯМР. Реакція вважається завершеною, коли аналіз показує максимальну кількість цільового продукту в порівнянні з вихідними речовинами і побічними продуктами.

Наприклад, на стадії 1 бензгідрол можна об'єднувати з тіосечовиною і приблизно 48% HBr і реакційну суміш нагрівати до приблизно 60-70°C і перемішувати до завершення реакції. Реакційну суміш можна використовувати безпосередньо на наступній стадії без обробки або очищення або реакційну суміш можна охолодити до кімнатної температури або вмістити на крижану баню для осадження броміду S-бензгідрилтіоуронію, який можна відфільтрувати, промити і очистити, якщо треба, для наступної стадії.

На стадіях 2 і 3, бромід S-бензгідрилтіоуронію, отриманий на стадії 1, зазнає перетворення у відповідний тіол, який потім взаємодіє з хлорацетамідом для отримання 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду. Наприклад, тіосечовина може зазнавати перетворення в тіол при взаємодії з прийнятною основою. Стадії реакцій 2 і 3 можуть проводитися в тому ж реакторі, який застосовувався на стадії 1, без виділення проміжних продуктів.

Прийнятними основами є основи, які перетворюють сіль S-бензгідрилтіоуронію у відповідний бензгідрилтіол, такі як гідроксиди натрію, літію і калію і алкоксиди, включаючи третинні алкоксиди,

такі як трет-бутоксид. Інші прийнятні основи включають карбонати натрію, літію і калію. Переважними основами є гідроксид натрію і гідроксид калію. Температура реакції будь-якої стадії може знаходитися в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння системи розчинників. Переважно, реакційна суміш нагріта приблизно до 60-70°C. Система розчинників може бути такою ж, як і на попередній стадії, або може додатково включати прийнятний органічний розчинник, наприклад, полярний протонний розчинник, такий як спирт, ароматичний розчинник або простий ефірний розчинник. Спирти можуть включати метанол, етанол, ізопропанол, циклогексанол; ароматичні розчинники можуть включати бензол, толуол, хлорбензол; і простий ефір може включати тетрагідрофуран, 1,2-диметоксietан і МТБЕ.

Наприклад, тіосечовину можна обробити водною основою, переважно NaOH або KOH. Реакційну суміш перемішують, звичайно при кімнатній температурі, до завершення реакції. Реакційну суміш звичайно нагрівають (як правило, приблизно до 70-80°C) і додають хлорацетамід. Хлорацетамід можна додавати або у вигляді порошку, або у вигляді водного, органічного або частково водного розчину з додатковим органічним розчинником, таким як тетрагідрофуран. Бажано додавати щонайменше один еквівалент хлорацетаміду для забезпечення повноти протікання реакції. Кількість хлорацетаміду може складати від приблизно 1 до 10 еквівалентів, причому переважний невеликий надлишок (приблизний надлишок 1,05 до 2,0 моль), більш переважно 1,2 еквівалента. Після цього реакційну суміш перемішують при підвищеній температурі (звичайно приблизно 70-80°C, хоч в деяких випадках температура може становити приблизно 100-110°C) протягом прийнятного проміжку часу до завершення реакції. Потім реакційну суміш можна охолодити, можна додати додаткову кількість води і водний шар відділити від органічного шару. Водний шар можна після цього промити прийнятним органічним розчинником, і органічні екстракти можна об'єднати з органічним шаром. Органічну частину можна обробити і виділити неочищений продукт для застосування на наступній стадії, або використати його відразу на наступній стадії.

На 4 стадії 2-(бензгідрилтііл)ацетамід піддають окисленню прийнятим окислювачем у прийнятному розчиннику для отримання модифінілу. Прийнятим окислювачем є окислювач, який окислює сульфідну групу 2-(бензгідрилтііл)ацетаміду до сульфоксиду з мінімальним надмірним окисленням до сульфону. Стадію окислення можна провести в тому ж реакторі, який використовувався на попередніх стадіях. Відповідний продукт можна виділяти і очищати методами, добре відомими в даній галузі техніки.

Прийнятні окислювачі можуть включати м-ХНБК; періодат натрію; або пероксид водню, пероксид бензоїлу, трет-бутилгідропероксид, де кожний пероксид необов'язково взятий в поєднанні з прийнятною кислотою. Прийнятна кислота включає карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, бензойна кислота або n-масляна кислота; водні розчини неорганічної кислоти, такої

як хлористоводнева, бромистоводнева або сірчана кислота; або прийнятна кислота Льюїса. Наприклад, на стадії 4 в реактор можна додавати оцтову кислоту з подальшим повільним додаванням пероксиду водню. Кількість оцтової кислоти може полягати в інтервалі від приблизно 1 до 10 еквівалентів, переважно 2-5 еквівалентів і більш переважно приблизно 2,5-3,5 еквівалентів. Бажано додавати щонайменше один еквівалент пероксиду водню для забезпечення окислення сульфідної групи в 2-(бензгідрилтіл)ацетаміді до відповідного сульфоксиду. Пероксид водню можна додавати в кількості, яка складає невеликий надлишок (від приблизно 1,2 до 2 еквівалентів) для гарантованого виключення надмірного окислення сульфоксиду до відповідного сульфону. Додаткові розчинники можна необов'язково додавати в реакційну суміш, якщо необхідна додаткова солюбілізація реагентів. Такі розчинники включають тетрагідрофуран, метанол або ацетон. Температура реакції може знаходитися в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння системи розчинників. Переважно, реакційна суміш зазнає реакції при кімнатній температурі або при невеликому нагріванні приблизно до 50-60°C. Після додавання пероксиду водню реакційну суміш перемішують до досягнення потрібного окислення. Реакційну суміш можна охолодити, а також гасити додаванням добавки, яка гасить, такої як бісульфіт. Альтернативно, в охолоджений розчин 2-(бензгідрилтіл)ацетаміду (переважно від приблизно -15 до -25°C) можна повільно додавати м-ХПБК. Реакційну суміш можна перемішувати при температурі охолодження до завершення реакції і обробляти стандартними методами.

Продукт можна виділяти методами, добре відомими в даній галузі техніки, такими як осадження або екстракція. Продукт можна очищати методами, відомими в даній галузі техніки, такими як перекристалізація або хроматографія. Звичайні розчинники для перекристалізації включають метанол і розчини метанол/вода.

Як відомо, продукт даного винаходу, модафініл, може існувати в енантіомерних формах. Відомо також, що енантіомери фармацевтичних засобів можуть мати різну біологічну і фармакологічну активність в зв'язку з особливою конфігурацією атомів і що один енантіомер може бути більш корисним для лікування медичного показання в порівнянні з іншим і навпаки. Відповідно, хоч модафініл звичайно отримують у вигляді рацемату і він може зручно використовуватися в цій формі, якщо необхідно, (R)-модафініл і (S)-модафініл можна виділити стандартними методами. Рацемат модафінілу, окремі R- і S-енантіомери і їх суміші становлять частину даного винаходу.

У даній галузі техніки добре відомо, як виділяти оптично активні енантіомери. Специфічні енантіомери модафінілу можуть бути виділені при розділенні рацемічної суміші методами, відомими в даній галузі техніки, такими як розділення рацемічних форм хроматографією, хроматографією із оберненою фазою і хіральною хроматографією. Широко застосовується пряме розділення енантіомерів хроматографією, зокрема рідинною хрома-

тографією. Промислові способи отримання чистих енантіомерів включають розділення рацематів такими методами, як пряма кристалізація, кристалізація діастереомерних солей, кінетичне розділення, ферментативне розділення і диференціальна абсорбція. Наприклад, два енантіомери можна розділяти діастереомерною кристалізацією, яка звичайно включає взаємодію рацемату з оптично чистою кислотою або основою (агентом розділення) для отримання суміші діастереомерних солей, яку потім розділяють кристалізацією. Діастереомерна кристалізація широко застосовується в промисловому масштабі з використанням агента розділення, наприклад, камфорсульфонової кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, мигдалевої кислоти, феноксипропіонової кислоти, гідратропової кислоти, бруцину, хініну, ефедрину, альфа-метилбензиламіну, амфетаміну, дезоксифедрину і N-метил-D-глюкаміну і т.д. Розділені, наприклад, фракційною кристалізацією або, частіше, хроматографією, діастереомери знов перетворюються у прийнятні енантіомери, які вже є оптично чистими. Прийнятні способи розділення і виділення специфічних ізомерів описані в [публікаціях Eliel, E.X.; Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: New York; 1994; і Jacques, J. Et al. Enantiomers, Racemates and Resolutions; Wiley: New York; 1981], які введені в опис у всій повноті у вигляді посилань.

#### Приклади

Приведені далі приклади є ілюстративними прикладами даного винаходу. Дані приклади приведені для ілюстрації винаходу, але не призначені для обмеження галузі даного винаходу.

#### Приклад 1:

До суспензії бензгідролу (35,00г, 0,188моль, 1 еквівалент) і тіосечовини (17,40г, 0,226моль, 1,20 еквівалента) в суміші тетрагідрофуран/вода (35,5мл/52,5мл) додають водний 48% розчин HBr (25,3мл, 0,226моль, 1,2 еквівалента) протягом 10 хвилин. У процесі додавання реакційну суміш нагрівають до 70°C. Суміш перемішують протягом 3 годин при 70°C, після чого проміжне уронієве похідне гідролізують додаванням водного 9,3 н розчину гідроксиду натрію (58мл, 0,542моль, 2,88 еквівалента) протягом 55 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 години при 70°C, після чого додають розчин хлорацетаміду (26,6г, 0,282моль, 1,5 еквівалента) в суміші тетрагідрофуран/вода (80мл/70мл) протягом 15 хвилин. Суміш перемішують при 70°C протягом 1 години, після чого охолоджують до 55°C і перемішування припиняють. Нижню водну фазу видаляють і реакційну суміш знов перемішують. Додають оцтову кислоту (34,7мл, 0,601моль, 3,2 еквівалента), потім повільно протягом 30 хвилин додають 30% пероксид водню (38,4мл, 0,376моль, 2 еквіваленти). Суміш перемішують протягом 1 години, потім охолоджують до 20°C і додають воду (263мл). Отриману суспензію перемішують при 0°C протягом ночі. Суспензію фільтрують, твердий осад на фільтрі промивають водою і сушать з отриманням модафінілу (47,9г, 80,4%). Неочищений модафініл очищують перекристалізацією в метанолі.

## Приклад 2:

Суспензію бензгідролу (200,00г, 1,075моль, 1 еквівалент) і тіосечовини (99,4г, 1,293моль, 1,20 еквівалента) в суміші моноклорбензол/вода (477мл/300,5мл) нагрівають до 70°C. Протягом 5 хвилин додають водний 48% розчин НВг (145мл, 1,29моль, 1,2 еквівалента). Суміш перемішують протягом 3 годин при 70°C і проміжне уронієве похідне гідролізують доданням водного 9,3 N розчину гідроксиду калію (321,7мл, 2,825моль, 2,63 еквівалента) протягом 50 хвилин. Суміш перемішують при 70°C протягом 1,5 години, після чого протягом 15 хвилин додають хлорацетамід (152,3г, 1,612моль, 1,5 еквівалента) в формі порошку. Суміш перемішують при 70°C протягом 30 хвилин, потім охолоджують до 55°C і перемішування припиняють. Нижню водну фазу видаляють і воду (600мл) додають в реактор. Реакційну суміш знов перемішують протягом 45 хвилин, після чого нижню водну фазу видаляють. До суміші додають оц-

тову кислоту (173,3мл, 3,000моль, 2,79 еквівалента). До отриманої суміші повільно протягом 80 хвилин додають 30% перексид водню (175,4мл, 1,718моль, 1,6 еквівалента). Суміш перемішують протягом 50 хвилин при 55°C, потім реакцію гасять водним розчином гідросульфїту натрію (275г). Нижню водну фазу видаляють і реакційну суміш охолоджують до 0-5°C. До розбавленої реакційної суміші додають моноклорбензол (386г). Отриману суспензію фільтрують і твердий осад промивають водою і моноклорбензолом і сушать з отриманням модафінілу (216,7г, загальний вихід 69,3%, вміст 93,9 мас.%). Сирий модафініл очищають перекристалізацією в метанолі.

Фахівцєві в даній галузі техніки зрозуміло, що для втілень даного винаходу може бути здійснений ряд змін і модифікацій, що не виходять за рамки даного винаходу. Маєтьсє на увазі, що всі такі зміни входять в об'єм даного винаходу.