



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년09월30일
(11) 등록번호 10-0984571
(24) 등록일자 2010년09월24일

(51) Int. Cl.

C07C 315/02 (2006.01) *C07C 317/44* (2006.01)
C07C 323/14 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7018819

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년05월23일

심사청구일자 2008년05월22일

(85) 번역문제출일자 2004년11월22일

(65) 공개번호 10-2005-0016421

(43) 공개일자 2005년02월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/016379

(87) 국제공개번호 WO 2003/099774

국제공개일자 2003년12월04일

(30) 우선권주장

60/383,173 2002년05월23일 미국(US)

10/443,327 2003년05월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US04066686 A1

US04177290 A1

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 이지민

(54) 술피닐 아세트아미드의 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 벤즈히드릴티올 및 클로로아세트아미드를 반응시키는 단계를 포함하는 모다피닐의 제조방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시키고, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 산화시키는 단계를 포함하는 모다피닐의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 벤즈히드롤을 티오우레아 및 산과 반응시켜 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킨 후, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 염기와 반응시킴으로써, 벤즈히드릴티올을 형성시키는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 단계들이 어떠한 중간체의 단리없이 동일한 반응 용기 내에서 수행되는 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 염기가 금속 수산화물인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 금속 수산화물이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 산이 브롬화수소산, 염산 또는 황산인 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 반응이 물, 및 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, MTBE, 아세토니트릴, 클로로벤젠, 오르토-디클로로벤젠 또는 메틸시클로헥산으로부터 선택되는 유기 용매를 포함하는 용매계 내에서 수행되는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 온도가 약 25 °C 내지 용매계의 환류 온도인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 온도가 약 25 내지 약 75 °C 인 방법.

청구항 11

- (1) 벤즈히드롤을 산 및 티오우레아와 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 염기와 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 벤즈히드릴티올을 클로로아세트아미드와 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴; 및
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 산화제를 이용하여 산화시켜, 모다피닐을 형성시킴
을 포함하는 모다피닐의 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 산이 브롬화수소산 또는 염산으로부터 선택되고; 염기가 수산화칼륨 또는 수산화나트륨로부터 선택되며; 공정 단계들이 물/테트라하이드로푸란 또는 물/클로로벤젠 용매계 중 하나를 이용하여 수행되는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서,

- (1) 약 25 내지 약 75 °C의 온도에서 약 1 내지 약 10 당량의 48% 브롬화수소산 수용액을 약 1 내지 약 10 당량의 티오우레아 및 벤즈히드를에 첨가하여, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시키고;
- (2) 약 25 내지 약 75 °C의 온도에서 약 1 내지 약 10 당량의 수산화칼륨 수용액을 S-벤즈히드릴티오우로늄 염에 첨가하여, 벤즈히드릴티올을 형성시키며;
- (3) 약 25 내지 약 75 °C의 온도에서 분말로서, 혹은 물 또는 물/테트라하이드로푸란 혼합물과의 용액으로서의 약 1 내지 약 10 당량의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 조합하여, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시키는 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 단계 1, 2 및 3 을 위한 온도가 약 50 내지 약 75 °C인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 m-클로로페옥시벤조산, 과요오드산나트륨 또는 과산화수소로부터 선택되는 산화제를 이용하여 산화시키고, 상기 과산화수소는 염산 또는 아세트산으로부터 선택되는 산과 조합될 수 있는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 약 25 내지 약 75 °C의 온도에서 약 1 내지 약 2 당량의 30% 과산화수소 용액을 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드 및 아세트산과 조합하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 모다피닐의 제조를 어떠한 중간체의 단리없이 동일한 반응챔버에서 수행하는 방법.

청구항 18

- (1) 약 70 °C에서 수성 테트라하이드로푸란 중에 약 1 내지 약 3 당량의 티오우레아, 벤즈히드를 및 약 1 내지 약 3 당량의 48% HBr 수용액을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) 약 70 °C에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 약 2 내지 약 5 당량의 수산화칼륨 수용액과 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 약 70 °C에서 테트라하이드로푸란 수용액 중의 약 1.05 내지 약 2 당량의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴; 및
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 약 2 내지 약 5 당량의 아세트산 및 약 1.2 내지 약 2 당량의 30% 과산화수소 수용액과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴

을 포함하는 모다피닐의 제조방법.

청구항 19

- (1) 약 70 °C에서 수성 클로로벤젠 중에 약 1 내지 약 3 당량의 티오우레아, 벤즈히드를 및 약 1 내지 약 3 당량의 48% HBr 수용액을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) 약 70 °C에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 약 2 내지 약 5 당량의 수산화칼륨 수용액과 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 약 70 °C에서 분말 형태의 약 1.05 내지 약 2 당량의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴; 및
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 약 2 내지 약 5 당량의 아세트산 및 약 1.2 내지 약 2 당량의 30% 과산화수소 수용액과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴

을 포함하는 모다피닐의 제조방법.

청구항 20

제2항에 있어서, 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시키고, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 산화시켜 모다피닐을 형성시키며, 모다피닐로부터 (R)-모다피닐을 단리하는 단계들을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 21

제11항에 있어서,

- (1) 벤즈히드롤을 산 및 티오우레아와 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 염기와 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 벤즈히드릴티올을 클로로아세트아미드와 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴;
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 산화제를 이용하여 산화시켜, 모다피닐을 형성시킴; 및
- (5) 모다피닐로부터 (R)-모다피닐을 단리함

을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 22

제18항에 있어서,

- (1) 약 70 °C에서 수성 테트라히드로푸란 중에 약 1 내지 약 3 당량의 티오우레아, 벤즈히드롤 및 약 1 내지 약 3 당량의 48 % HBr 수용액을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) 약 70 °C에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 약 2 내지 약 5 당량의 수산화칼륨 수용액과 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 약 70 °C에서 테트라히드로푸란 수용액 중의 약 1.05 내지 약 2 당량의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴;
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 약 2 내지 약 5 당량의 아세트산 및 약 1.2 내지 약 2 당량의 30 % 과산화수소 수용액과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴; 및
- (5) 모다피닐로부터 (R)-모다피닐을 단리함

을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 23

제19항에 있어서,

- (1) 약 70 °C에서 수성 클로로벤젠 중에 약 1 내지 약 3 당량의 티오우레아, 벤즈히드롤 및 약 1 내지 약 3 당량의 48 % HBr 수용액을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) 약 70 °C에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 약 2 내지 약 5 당량의 수산화칼륨 수용액과 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 약 70 °C에서 분말 형태의 약 1.05 내지 약 2 당량의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴;
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 약 2 내지 약 5 당량의 아세트산 및 약 1.2 내지 약 2 당량의 30 % 과산화수소 수용액과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴; 및
- (5) 모다피닐로부터 (R)-모다피닐을 단리함

을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 24

제2항에 있어서, 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시키

고, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 산화시켜 모다피닐을 형성시키며, 모다피닐로부터 (S)-모다피닐을 단리하는 것을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 25

제11항에 있어서,

- (1) 벤즈히드롤을 산 및 티오우레아와 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 염기와 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 벤즈히드릴티올을 클로로아세트아미드와 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴;
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 산화제를 이용하여 산화시켜, 모다피닐을 형성시킴; 및
- (5) 모다피닐로부터 (S)-모다피닐을 단리함

을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 26

제18항에 있어서,

- (1) 약 70 °C에서 수성 테트라히드로푸란 중에 약 1 내지 약 3 당량의 티오우레아, 벤즈히드롤 및 약 1 내지 약 3 당량의 48 % HBr 수용액을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) 약 70 °C에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 약 2 내지 약 5 당량의 수산화칼륨 수용액과 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 약 70 °C에서 테트라히드로푸란 수용액 중의 약 1.05 내지 약 2 당량의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴;
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 약 2 내지 약 5 당량의 아세트산 및 약 1.2 내지 약 2 당량의 30 % 과산화수소 수용액과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴; 및
- (5) 모다피닐로부터 (S)-모다피닐을 단리함

을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 27

제19항에 있어서,

- (1) 약 70 °C에서 수성 클로로벤젠 중에 약 1 내지 약 3 당량의 티오우레아, 벤즈히드롤 및 약 1 내지 약 3 당량의 48 % HBr 수용액을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;
- (2) 약 70 °C에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 약 2 내지 약 5 당량의 수산화칼륨 수용액과 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;
- (3) 약 70 °C에서 분말 형태의 약 1.05 내지 약 2 당량의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴;
- (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 약 2 내지 약 5 당량의 아세트산 및 약 1.2 내지 약 2 당량의 30 % 과산화수소 수용액과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴; 및
- (5) 모다피닐로부터 (S)-모다피닐을 단리함

을 추가적으로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 벤즈히드롤 및 클로로아세트아미드로부터 모다피닐을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 2-(벤즈히드릴술피닐)아세트아미드 또는 2-[(디페닐메틸)술피닐]아세트아미드로도 알려져 있는 모다피닐 ($C_{15}H_{15}NO_2S$)은 각성 촉진 활성을 갖는 합성 아세트아미드 유도체로서, 그 구조 및 합성법이 프랑스 특히 제 78 05 510 호 및 미국 특히 제 4,177,290 호에 기재되어 있다. 모다피닐은 기면병과 관련한 주간과다수면 (Excessive Daytime Sleepiness, EDS)을 치료하기 위해 사용될 수 있도록 미국식품의약품청에 의해 승인되었고, 상품명 프로비질(Provigil)[®]로 시판되고 있다. 프로비질[®]은 모다피닐 100 mg 또는 200 mg 함유의 정제를 포함하는 약제학적 제품이다.
- [0003] 본 발명은 모다피닐을 상업적으로 제조할 수 있기 위한 효율적인 방법을 제공한다. 본 발명은 벤즈히드릴티올을 클로로아세트아미드와 반응시켜, 대응하는 벤즈히드릴티오아세트아미드를 수득하는 방법을 개시한다.
- [0004] 모다피닐의 합성법은 벤즈히드롤을 클로로아세트산과 반응시키는 미국 특허 제 4,177,290 호에 기재되어 있다.
- [0005] 그와 관련된 모다피닐의 좌선성 이성질체의 합성방법이 미국 특허 제 4,927,855 호 (1990년 5월 22일 허여)에 개시되어 있다.
- [0006] 모다피닐 유도체의 합성방법이 미국특허 제 4,066,686 호 (1978년 1월 3일 허여); 미국 특허 제 4,489,095 호 (1984년 12월 18일 허여); 미국 특허 제 5,719,168 호 (1998년 2월 17일 허여); PCT 공보 제 01/15752 호; 및 미국 특허 출원번호 제 10/014645 호에 개시되어 있다.
- [0007] 벤즈히드릴 할로겐화물 및 2-머캅토아세테이트의 반응을 기재하는 방법들이 미국 특허 제 5,571,825 호; 미국 특허 제 4,964,893 호; EP 특허 제 0 528 172 호; 및 중국의약화학저널 [Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 9, 132]에 기재되어 있다.
- [0008] 모다피닐의 제조방법이 PCT 공보 제 02/10125 호에 기재되어 있다.
- [0009] 본 발명은 모다피닐을 산업적 규모로 제조할 때 상당한 상업적 이점을 제공하는 모다피닐의 효율적인 제조방법을 제공한다. 본 발명은 보다 적은 수의 단계들을 이용하여 증진된 수율로 모다피닐을 제조한다. 본 발명의 두 번째 단계에서 클로로아세트아미드를 사용함으로써, 한 단계에서 원하는 아미드기가 최종 생성물에 직접적으로 부가된다. 본 발명의 또 다른 이점은, 4 개의 반응 단계들을 중간체의 단리 없이 한 반응 용기 내에서 수행할 수 있다는 것이다. 이러한 단계 수의 감소, 및 반응 단계의 효율성은 또한 증진된 수율을 초래한다. 본 발명의 추가적 이익은 바람직하지 못한 폐기물의 감소이다.
- [0010] 본 발명은 또한 모다피닐의 상업적 제조에 있어 상당한 효율을 제공한다. 보다 단순한 기기류들이 사용될 수 있고, 노동이 덜 요구되며, 바람직하지 못한 폐기물이 보다 적게 발생함에 따라, 제조방법의 총 비용 및 위험이 감소되며, 이 모든 측면들은 모다피닐을 상업적 규모로 제조함에 있어 분명한 상업적 이점을 제공한다.

발명의 상세한 설명

- [0011] 발명의 개요
- [0012] 본 발명은 다른 질병들 중에서도 기면병의 치료에 유용한 모다피닐의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 한 구현예에는, 벤즈히드릴티올을 클로로아세트아미드와 반응시켜, 대응하는 벤즈히드릴티오아세트아미드를 수득하는 것이다.
- [0013] 발명의 상세한 설명
- [0014] 한 구현예에서, 본 발명은 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시키는 단계를 포함하는 모다피닐의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 추가적 측면으로서, 벤즈히드롤을 티오우레아 및 적당한 산과 반응시켜 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킨 후, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 적당한 염기와 반응시킴으로써 벤즈히드릴티올을 형성시킨다. 반응 단계들을 별도로 수행하여, 이 때 각 중간체를 독립적으로 단리하거나, 또는 그와 다르게는 반응 단계들을 어떠한 중간체의 단리 없이 동일 반응 용기 내에서 수행한다. 적당한 산은 브롬화수소산, 염산 또는 황산일 수 있다. 적당한 염기는 금속 수산화물일 수 있고, 특히 금속 수산화물은 수산화나트륨 또는 수산화칼륨일 수 있다. 반응 단계들 중 임의의 단계 또는 모든 단계들을 물, 및 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, MTBE, 아세토니트릴, 클로로벤젠, 오르토-디클로로벤젠 또는 메틸시클로헥산으로부터 선택되는 유기 용매를 포함하는 용매계 중에서 수행할 수 있다. 온도는 약 25 °C

내지 용매계의 환류 온도의 범위 내일 수 있고, 특히 약 25 내지 75 °C 이다.

[0015] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시키고, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 산화시키는 단계들을 포함하는 모다피닐의 제조방법을 제공한다.

[0016] 한 부가적 구현예에서, 본 발명은

(1) 벤즈히드롤을 적당한 산 및 티오우레아와 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;

[0018] (2) S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 적당한 염기와 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;

[0019] (3) 벤즈히드릴티올을 클로로아세트아미드와 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴; 및

[0020] (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 적당한 산화제를 이용하여 산화시켜, 모다피닐을 형성시킴

[0021] 을 포함하는 모다피닐의 제조방법을 제공한다.

[0022] 특정 측면에서, 적당한 산은 브롬화수소산 또는 염산로부터 선택되고; 적당한 염기는 수산화칼륨 또는 수산화나트륨으로부터 선택되며; 공정 단계들은 물/테트라히드로푸란 또는 물/클로로벤젠 용매계를 이용하여 수행된다. 다른 측면에서 방법은,

[0023] (1) 약 25 내지 75 °C 의 온도에서 48 % 브롬화수소산 수용액 (약 1 내지 10 당량) 을 벤즈히드롤 및 티오우레아 (약 1 내지 10 당량) 에 첨가하여, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;

[0024] (2) 약 25 내지 75 °C 의 온도에서 수산화칼륨 수용액 (약 1 내지 10 당량) 을 S-벤즈히드릴티오우로늄 염에 첨가하여, 벤즈히드릴티올을 형성시킴; 및

[0025] (3) 약 25 내지 75 °C 의 온도에서 분말로서, 혹은 물 또는 물/테트라히드로푸란 혼합물과의 용액 (약 1 내지 10 당량) 으로서의 클로로아세트아미드를 벤즈히드릴티올과 조합하여, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴

[0026] 의 단계들을 포함한다.

[0027] 한 부가적 측면에서, 단계 1, 2 및 3 을 위한 온도는 약 50 내지 75 °C 이다. 다른 측면에서, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 m-클로로페옥시벤조산, 과요오드산나트륨 또는 과산화수소로부터 선택되는 적당한 산화제를 이용하여 산화시키며, 이 때 과산화수소는 염산 또는 아세트산으로부터 선택되는 산과 임의적으로 조합될 수 있다. 또 다른 측면에서, 약 25 내지 75 °C 의 온도에서 30 % 과산화수소 용액 (약 1 내지 2 당량) 을 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드 및 아세트산과 조합하여, 모다피닐을 형성시킨다. 반응 단계들을 별도로 수행하여, 이 때 각 중간체를 독립적으로 단리하거나, 또는 그와 다르게는 반응 단계들을 어떠한 중간체의 단리 없이 동일 반응 용기 내에서 수행한다.

[0028] 또 다른 구현예에서 본 발명은,

[0029] (1) 약 70 °C 에서 수성 테트라히드로푸란 중에 벤즈히드롤, 티오우레아 (약 1 내지 3 당량) 및 48 % HBr 수용액 (약 1 내지 3 당량) 을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;

[0030] (2) 약 70 °C 에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 수산화칼륨 수용액 (약 2 내지 5 당량) 과 반응시켜, 벤즈히드릴티올을 형성시킴;

[0031] (3) 약 70 °C 에서 테트라히드로푸란 수용액 중의 클로로아세트아미드 (약 1.05 내지 2 당량) 를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴; 및

[0032] (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 아세트산 (약 2 내지 5 당량) 및 30 % 과산화수소 수용액 (약 1.2 내지 2 당량) 과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴

[0033] 을 포함하는 모다피닐의 제조방법을 제공한다.

[0034] 또 다른 구현예에서 본 발명은,

[0035] (1) 약 70 °C 에서 수성 클로로벤젠 중에 벤즈히드롤, 티오우레아 (약 1 내지 3 당량) 및 48 % HBr 수용액 (약 1 내지 3 당량) 을 반응시켜, S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시킴;

[0036] (2) 약 70 °C 에서 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 수산화칼륨 수용액 (약 2 내지 5 당량) 과 반응시켜, 벤즈히드

릴티올을 형성시킴;

[0037] (3) 약 70 °C에서 분말 형태의 클로로아세트아미드(약 1.05 내지 2 당량)를 벤즈히드릴티올과 반응시켜, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킴; 및

[0038] (4) 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 아세트산(약 2 내지 5 당량) 및 30% 과산화수소 수용액(약 1.2 내지 2 당량)과 반응시켜, 모다피닐을 형성시킴

[0039] 을 포함하는 모다피닐의 제조방법을 제공한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "약"은 특정된 값 ±10%의 값 범위를 가리킨다. 예를 들어, "약 50"이라는 표현은 50 ±10%, 즉 45 내지 55를 포함한다.

[0041] 본원이 청구하는 합성방법의 반응은 유기합성 기술분야의 당업자에 의해 바로 선택될 수 있는 적당한 용매 중에서 수행되고, 상기 적당한 용매는 일반적으로, 반응이 수행되는 온도, 즉 용매의 빙점 내지 용매의 비점 범위 내의 온도에서, 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성인 임의의 용매이다. 주어진 반응은 하나의 용매 중에서, 또는 하나 초과의 용매들의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 특별한 반응에 따라, 특별한 반응 또는 반응에 후속하는 워크업(work-up)을 위한 적당한 용매를 선택할 수 있다. 본원에서 사용되는 그러한 적당한 용매에는, 예를 들어 비제한적으로 염소화 용매, 방향족 용매, 탄화수소 용매, 에테르 용매, 극성 양자성 용매 및 극성 비양자성 용매가 포함될 수 있다.

[0042] 적당한 할로겐화 용매에는, 제한되는 것은 아니나, 사염화탄소, 브로모디클로로메탄, 디브로모클로로메탄, 브로모포름, 클로로포름, 브로모클로로메탄, 디브로모메탄, 염화부틸, 디클로로메탄, 테트라클로로에틸렌, 트리클로로에틸렌, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1-디클로로에탄, 2-클로로프로판, 헥사플루오로벤젠, 1,2,4-트리클로로벤젠, o-디클로로벤젠, 클로로벤젠 또는 플루오로벤젠이 포함된다.

[0043] 적당한 방향족 용매에는, 제한되는 것은 아니나, 벤젠, 톨루엔, 에틸벤젠, 자일렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 트리클로로벤젠, 니트로벤젠, 벤조니트릴, 아니졸 또는 피리딘이 포함된다.

[0044] 적당한 탄화수소 용매에는, 제한되는 것은 아니나, 시클로헥산, 펜탄, 헥산, 시클로헵탄, 메틸시클로헥산, 헵탄, 옥탄, 인단 및 노난이 포함되고, 이에는 벤젠, 톨루엔, 에틸벤젠, m-, o-, 또는 p-자일렌 등과 같은 적당한 방향족 용매를 포함할 수 있다.

[0045] 적당한 에테르 용매에는, 제한되는 것은 아니나, 디에틸 에테르, t-부틸 메틸 에테르("MTBE"), 1,2-디메톡시에탄, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸란, 테트라히드로푸란("THF") 또는 아니졸이 포함된다.

[0046] 적당한 극성 양자성 용매에는, 제한되는 것은 아니나, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, i-부틸 알코올, t-부틸 알코올, 메톡시에탄올, 에톡시에탄올, 펜탄올, 네오-펜틸 알코올, t-펜틸 알코올, 시클로헥산올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 벤질 알코올, 폐놀 및 글리세롤이 포함된다.

[0047] 적당한 극성 비양자성 용매에는, 제한되는 것은 아니나, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMAC), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논(DMPU), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논(DMI), N-메틸피롤리디논(NMP), 포름아미드, N-메틸아세트아미드, N-메틸포름아미드, 아세토니트릴, 디메틸су포시드, 프로피오니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, t-부틸 아세테이트, 술풀란, N,N-디메틸프로파온아미드, 니트로메탄, 니트로벤젠 또는 헥사메틸포스포르아미드가 포함된다.

[0048] 적당한 산에는, 제한되는 것은 아니나, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 및 과염소산과 같은 무기산; 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 에탄산, 프로파온산, 메탄 술폰산, p-톨루엔 술폰산, 벤젠 술폰산 및 카프로산과 같은 유기산; 또는 삼불화붕소, 염화알루미늄, 염화주석 등과 같은 루이스산이 포함된다.

[0049] 적당한 염기에는, 제한되는 것은 아니나, 탄산나트륨, 탄산리튬 및 탄산칼륨; 중탄산나트륨, 중탄산리튬 및 중탄산칼륨; 나트륨, 리튬 및 칼륨의 수산화물 및, tert-부톡시드와 같은 tert-알콕시드를 포함하는 알콕시드; 수산화비륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘; 수산화암모늄과 같은 무기 염기; 및 테트라부틸 암모늄 수산화물, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린과 같은 유기 질소 염기, 또한 메틸 아민, 디메틸 아민, 에틸 아민, 디에틸 아민, 트리에틸 아민, 디이소프로필 아민, 부틸 아민, 아닐린, 벤질 아민 등과 같은 유기 아민이 포함된다.

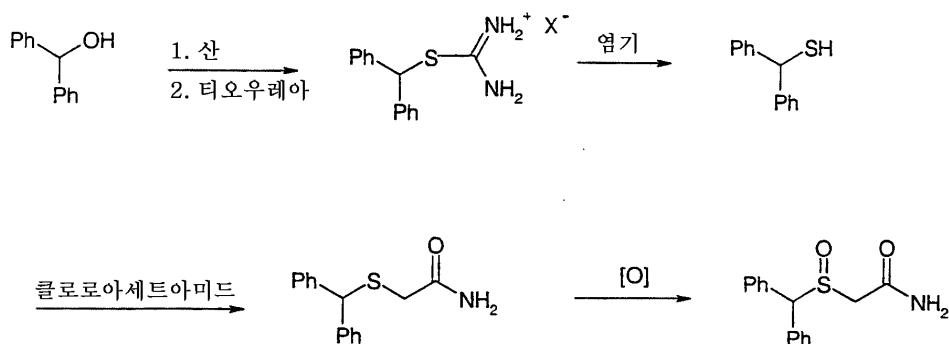
[0050] 적당한 산화제에는, 과산화수소, m-클로로퍼옥시벤조산("m-CPBA"), NaIO₄, t-BuOCl, Ca(OC1)₂, NaClO₂, NaOCl,

HNO_3 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, O_2 , 아실니트레이트, 과붕산나트륨, 벤조일 과산화물과 같은 알킬- 및 아실 과산화물; 및 *t*-부틸 히드로페옥시드와 같은 히드로페옥시드가 포함된다.

[0051] 본 발명은 적어도 멀티그램 규모, 킬로그램 규모, 멀티킬로그램 규모 또는 산업적 규모로 수행될 수 있도록 하기 위한 것이다. 본원에 사용되는 멀티그램 규모는 바람직하게, 하나 이상의 출발 물질이 10 그램 이상, 더욱 바람직하게는 적어도 50 그램 이상, 더욱 더 바람직하게는 적어도 100 그램 이상인 규모이다. 본원에 사용되는 멀티킬로그램 규모는 1 킬로그램 초과의 하나 이상의 출발 물질이 사용되는 규모를 의미하는 것으로 한다. 본원에 사용되는 산업적 규모는, 실험적 규모 이외의 크기로서, 임상 시험에 이용되거나 소비자에게 배포되기에 충분한 생성물을 공급하기에 족한 규모를 의미하는 것으로 한다.

[0052] 본 발명은 모다피닐의 합성을 제공하는, 반응식 1 을 참고로 하여 더욱 더 이해될 수 있다. 반응식은 본 발명을 설명하기 위한 것으로서, 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않는다. 모다피닐의 합성, 단리 및 정제는, 유기합성 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해, 또한 본원에 교시된 방법에 의해 달성될 수 있다.

반응식 1



[0053]

[0054] 단계 1에서, 벤즈히드롤의 알콜기는, 바람직하게 산 첨가에 의해, 바로 분리가능한 이탈기로 전환된다. 수득되는 화합물을 티오우레아와 반응시켜, 대응하는 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 형성시키고, 상기에서 X^- 는 대응하는 산의 짹이온이다.

[0055]

한 구현예에서, 벤즈히드롤을 적당한 용매 중에서 적당량의 티오우레아 및 적당한 산과 조합한다. 벤즈히드롤을 티오우레아와 조합한 후에 산을 첨가할 수 있거나, 혹은 티오우레아를 산과 조합한 후에 벤즈히드롤을 첨가할 수 있다. 반응이 완성되도록 하기 위해, 1 당량 이상의 산을 첨가하는 것이 바람직하다. 산의 양은 약 1 내지 10 당량, 바람직하게는 약 1 내지 3 당량, 더욱 바람직하게는 약 1.2 당량일 수 있다. 유사하게는, 반응이 완성되도록 하기 위해, 1 당량 이상의 티오우레아를 첨가하는 것이 바람직하다. 티오우레아의 양은 약 1 내지 10 당량, 바람직하게는 약 1 내지 3 당량, 더욱 바람직하게는 약 1.2 당량일 수 있다.

[0056]

적당한 산은 티오우레아의 존재 하에 벤즈히드롤을 S-벤즈히드릴티오우로늄 염으로 전환시키는 산이다. 큰 거의 산이 허용가능하나, 브롬화수소산, 염산 및 황산을 포함하는 무기산이 바람직하며, 브롬화수소산이 가장 바람직하다. 벤즈히드롤과 브롬화수소산의 반응으로, 대응하는 S-벤즈히드릴티오우로늄 브롬화물이 생성된다. 기타 바람직한 산에는, 트리플루오로아세트산 및 벤젠 술폰산과 같은 유기산이 포함된다.

[0057]

적당한 용매계에는, 물, 및 물과 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 및 MTBE 를 포함하는 에테르와 같은 유기 용매; 아세토니트릴, 염화메틸렌, 에틸 아세테이트 및 아세톤과 같은 극성 유기 용매; 벤젠, 톨루엔, 에틸벤젠, 자일렌, 클로로벤젠 및 오르토디클로로벤젠과 같은 방향족 용매; 및 헥산, 헵탄, 메틸클로로벤젠 및 메틸시클로헥산과 같은 탄화수소 용매의 혼합물이 포함된다. 바람직한 용매에는, 물/테트라하이드로푸란 혼합물, 물/클로로벤젠 혼합물 및 물/MTBE 혼합물이 포함된다.

[0058]

반응 온도는 실온 내지 용매계의 환류 온도의 범위 내일 수 있다. 바람직하게, 반응 혼합물은 약 60 내지 70 °C 로 가온된다.

[0059]

반응 시간은, 출발 물질을 목적 생성물로 최대한 전환시키도록 하는 시간으로서, 약 1 내지 24 시간의 범위 내, 바람직하게는 약 1 내지 5 시간의 범위 내, 더욱 바람직하게는 약 3 시간일 수 있다. 반응은 TLC, HPLC 및 ^1H

NMR 분석법과 같은 표준 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 반응은, 분석이 출발 물질 및 부산물과 비교 시에 최대량의 목적 생성물을 가리킬 때, 완전한 것으로 간주된다.

[0060] 예를 들어, 단계 1에서, 벤즈히드롤을 티오우레아 및 약 48 % HBr과 조합할 수 있고, 반응 혼합물을 약 60 내지 70 °C로 가열하고, 반응이 완성될 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 워크업 또는 정제없이 다음 단계에서 직접 사용할 수 있거나, 혹은 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키거나 냉조에 둠으로써, S-벤즈히드릴티오우로늄 브로마이드를 석출시킬 수 있고, 이를, 원활 경우, 다음 단계를 위해 여과, 세정 및 정제시킬 수 있다.

[0061] 단계 2 및 3에서, 단계 1에서 형성된 S-벤즈히드릴티오우로늄 브로마이드를 대응하는 티올로 전환시킨 후, 이를 클로로아세트아미드와 반응시켜 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 형성시킨다. 예를 들어, 티오우레아를 적당한 염기와의 반응에 의해 티올로 전환시킬 수 있다. 반응 단계 2 및 3을, 어떠한 중간체의 단리없이, 단계 1에서 사용된 것과 동일한 반응 용기 내에서 수행할 수 있다.

[0062] 적당한 염기는 S-벤즈히드릴티오우로늄 염을 대응하는 벤즈히드릴티올로 전환시키는 염기로서, 그 예는 나트륨, 리튬 및 칼륨의 수산화물 및 tert-부톡시드와 같은 tert-알콕시드를 포함하는 알콕시드이다. 기타 적당한 염기에는, 탄산나트륨, 탄산리튬 및 탄산칼륨이 포함된다. 바람직한 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨이다. 임의의 한 단계를 위한 반응 온도는 실온 내지 용매계의 환류 온도의 범위 내일 수 있다. 바람직하게, 반응 혼합물을 약 60 내지 70 °C로 가온한다. 용매계는 전 단계에서 사용된 것과 동일한 용매계일 수 있거나, 혹은 부가적으로 적당한 유기 용매, 예를 들어 알콜, 방향족 용매 또는 에테르 용매와 같은 극성 양자성 용매를 포함할 수 있다. 알콜에는, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 시클로헥산올이 포함될 수 있고; 방향족 용매에는 벤젠, 툴루엔, 클로로벤젠이 포함될 수 있으며; 에테르에는 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 및 MTBE 이 포함될 수 있다.

[0063] 예를 들어, 티오우레아를 수성 염기, 바람직하게는 NaOH 또는 KOH로 처리할 수 있다. 반응 혼합물을, 반응이 완성될 때까지, 통상 실온에서 교반한다. 통상적으로 반응 혼합물을 (통상 약 70 내지 80 °C로) 가온시키고, 클로로아세트아미드를 첨가한다. 클로로아세트아미드를, 테트라하이드로푸란과 같은 부가적 유기 용매와 함께, 분말로서, 또는 수성, 유기 또는 부분 수성의 용액으로서 첨가할 수 있다. 반응이 완성되도록 하기 위해, 1 당량 이상의 클로로아세트아미드를 첨가하는 것이 바람직하다. 클로로아세트아미드의 양은 약 1 내지 10 당량, 바람직하게는 약간의 과량 (약 1.05 내지 2.0 mol 과량), 더욱 바람직하게는 약 1.2 당량일 수 있다. 이어서, 반응이 완성될 때까지, 적절한 시간 동안 반응 혼합물을 승온 (일부 경우에 약 100 내지 110 °C까지 달하는 경우 있으나, 통상은 약 70 내지 80 °C)에서 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 냉각시킬 수 있고, 부가적 물을 첨가할 수 있으며, 수성층을 유기층으로부터 분리시킨다. 이어서 물 층을 적당한 유기 용매로 세정할 수 있고, 유기 추출물을 유기층과 조합할 수 있다. 유기 부분을 워크업하고 조생성물을 다음 단계에서 사용하기 위해 단리할 수 있거나, 혹은 그것을 다음 단계에서 직접 사용할 수 있다.

[0064] 단계 4에서, 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드를 적당한 용매 중에서 적당한 산화제를 이용하여 산화시켜, 모다피닐을 생성시킨다. 적당한 산화제는 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드의 술피드기가 술피드로 과산화되는 것을 최소화하면서, 술피드로 산화시키는 산화제이다. 산화 단계를 전 단계에서 사용된 것과 동일한 반응 용기에서 수행할 수 있다. 대응하는 생성물을 당업계에 공지된 방법으로 단리 및 정제할 수 있다.

[0065] 적당한 산화제에는 m-CPBA; 과요오드산나트륨; 또는 과산화수소, 벤조일 과산화물, t-부틸하이드로페온시드가 포함될 수 있고, 여기에서 각 과산화물은 적당한 산화과 임의적으로 조합된다. 적당한 산에는, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 벤조산 또는 n-부티르산과 같은 카르복실산; 염산, 브롬화수소산 또는 황산과 같은 무기산의 수용액; 또는 적당한 루이스산이 포함된다. 예를 들어, 단계 4에서, 아세트산을 반응 용기에 첨가한 후, 과산화수소를 천천히 첨가할 수 있다. 아세트산의 양은 약 1 내지 10 당량, 바람직하게는 약 2 내지 5 당량, 더욱 더 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5 당량일 수 있다. 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드의 술피드가 대응하는 술피드로 산화되도록 하기 위해, 1 당량 이상의 과산화수소를 첨가하는 것이 바람직하다. 술피드가 대응하는 술피드로 과산화되지 않도록 주의하면서, 과산화수소의 양은 약간 과량 (약 1.2 내지 2 당량)으로 첨가될 수 있다. 시약의 부가적 가용화를 원할 경우, 부가적 용매를 반응 혼합물에 임의적으로 첨가할 수 있다. 그러한 용매에는 테트라하이드로푸란, 메탄올 또는 아세톤이 포함된다. 반응 온도는 실온 내지 용매계의 환류 온도의 범위 내일 수 있다. 바람직하게, 반응 혼합물을 실온에서, 혹은 약 50 내지 60 °C로 약간 가온되어 이용된다. 과산화수소의 첨가에 이어, 반응 혼합물을 원하는 양의 산화를 수득할 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 냉각시킬 수 있고, 또한 비술피트와 같은 켄칭제를 첨가함으로써 켄칭할 수 있다. 대안적으로는, m-CPBA를 2-(벤즈히드릴티일)아세트아미드의 냉각된 용액 (바람직하게는 약 -15 °C 내지 -25 °C)에 천천히 첨가할 수 있다. 반

응이 완성될 때까지 반응 혼합물을 냉각 온도에서 교반하고, 통상적 기법으로 워크업할 수 있다.

[0066] 생성물을 침전 또는 추출과 같은 당업계에 공지된 방법으로 단리할 수 있다. 생성물을 재결정화 또는 크로마토그래피와 같은 당업계에 공지된 방법으로 정제할 수 있다. 통상적 재결정화 용매에는, 메탄올, 및 메탄올/물 용액이 포함된다.

[0067] 본 발명의 생성물인 모다피닐은 거울이성질체 형태로 존재할 수 있음이 인지된다. 약학적 제제의 거울이성질체가 관련 원자의 특별한 형상에 기초하는 상이한 생물학적 및 약물학적 활성을 가질 수 있음과, 또한 하나의 거울이성질체가 다른 거울이성질체에 비해 의약 징후를 치료하는데 더욱 유용할 수 있음이 인지된다. 따라서, 모다피닐을 라세미체로서 정상적으로 제조하여 편리하게 그대로 사용할 수 있을지도, 개별적인 거울이성질체, 즉 (R)-모다피닐 및 (S)-모다피닐을, 원활 경우, 통상적 기법으로 단리할 수 있다. 모다피닐의 라세미체, 개별적인 R- 및 S-거울이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 부분을 구성한다.

[0068] 광학 활성 거울이성질체의 단리 방법이 당업계에 공지되어 있다. 모다피닐의 특정 거울이성질체를 라세미체 혼합물로부터 분리시켜, 라세미체 형태의 분리, 정상, 역상 및 키랄 크로마토그래피와 같은 당업계에 공지된 기법으로 회수할 수 있다. 크로마토그래피, 특히 액체 크로마토그래피에 의한 거울이성질체의 직접적 분리가 광범위하게 사용된다. 순수 거울이성질체의 산업적 제조 방법은 직접적인 선택적 결정화, 부분입체이성질체 염의 결정화, 동역학적 분리, 효소적 분리 및 차등 흡수와 같은 방법에 의한 라세미체의 분리를 구성한다. 예를 들어, 2 가지 거울이성질체를, 일반적으로 라세미체를 광학적으로 순수한 산 또는 염기 (분리제)와 반응시켜 부분입체이성질체 염들의 혼합물을 형성시키고, 이어서 이를 결정화로써 분리하는 것을 포함하는 입체이성질체 결정화에 의해 분리할 수 있다. 부분입체이성질체 결정화는 분리제, 예를 들어 캄포어 술폰산, 타르타르산, 말레산, 만델산, 폐녹시 프로피온산, 히드라토프산, 브루신, 퀴닌, 에페드린, 알파-메틸벤질아민, 암페타민, 데옥시에헤드린 및 N-메틸 D-글루카민 등을 이용하여 산업적 규모로 사용된다. 일단, 예를 들어 분별 결정화, 또는 더욱 통상적으로는 크로마토그래피에 의해 분리되면, 부분입체이성질체를 대응하는 거울이성질체로 다시 전환되며, 이에 광학적으로 순수해진다. 특정 입체이성질체를 분리 및 회수하는 유용한 방법들이 각기 전반적으로 본원에 참고로 인용되는 [Eliel, E. L.; Wilen, S. H. 유기 화합물의 입체화학(*Stereochemistry of Organic Compounds*); Wiley: 뉴욕 (1994), 및 Jacques, J 등, 이성질체, 라세미체 및 해리(*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*); Wiley: 뉴욕 (1981)]에 기재되어 있다.

실시예

[0069] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이다. 이 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 제시된 것으로서 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 간주되지도 않는다.

실시예 1:

[0071] 테트라하이드로푸란/물 (35.5 ml/52.5 ml) 중, 벤즈히드롤 (35.00 g, 0.188 mol, 1 당량) 및 티오우레아 (17.40 g, 0.226 mol, 1.20 당량)의 혼탁액에 48 % HBr 수용액 (25.3 ml, 0.226 mol, 1.2 당량) 을 10 분간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가하는 동안, 반응 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 70 °C에서 3 시간 동안 교반한 후에, 9.3 N 수산화칼륨 수용액 (58 ml, 0.542 mol, 2.88 당량) 을 55 분간에 걸쳐 첨가함으로써, 우로늄 중간체를 가수분해시켰다. 70 °C에서 1.5 시간 동안 교반한 후에, 테트라하이드로푸란/물 (80 ml/79 ml) 용액 중, 클로로아세트아미드 (26.6 g, 0.282 mol, 1.5 당량) 를 15 분간에 걸쳐 첨가하였다. 70 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 55 °C로 냉각시키고, 교반을 중단하였다. 하부 수성상을 제거하고, 반응 혼합물을 다시 교반하였다. 아세트산 (34.7 ml, 0.601 mol, 3.2 당량) 을 첨가하였다. 과산화수소 30 % (38.4 ml, 0.376 mol, 2 당량) 를 30 분간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 20 °C로 냉각시키고, 물 (263 ml) 을 첨가하였다. 수득된 혼탁액을 하룻밤 동안 0 °C에서 교반하였다. 이어서, 혼탁액을 여과시키고, 고형분을 물로 세정하고, 건조시켜, 모다피닐 (47.9 g, 80.4 %) 을 수득하였다. 조질의 모다피닐을 메탄올 중 재결정화로써 정제하였다.

실시예 2:

[0073] 모노클로로벤젠/물 (477 ml/300.5 ml) 중, 벤즈히드롤 (200.00 g, 1.075 mol, 1 당량) 및 티오우레아 (99.4 g, 1.293 mol, 1.20 당량)의 혼탁액을 70 °C에서 가열하였다. 이어서, 48 % HBr 수용액 (145 ml, 1.29 mol, 1.2 당량) 을 5 분간에 걸쳐 첨가하였다. 70 °C에서 3 시간 동안 교반한 후, 9.3 N 수산화칼륨 수용액 (321.7 ml, 2.825 mol, 2.63 당량) 을 50 분간에 걸쳐 첨가함으로써, 우로늄 중간체를 가수분해시켰다. 70 °C에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 분말 형태의 클로로아세트아미드 (152.3 g, 1.612 mol, 1.5 당량) 를 15 분간

에 걸쳐 첨가하였다. 70 °C에서 30분간 교반한 후, 반응 혼합물을 55 °C로 냉각시키고, 교반을 중단하였다. 하부 수성상을 제거하고, 물 (600 ml) 을 반응기에 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 45 분 동안 교반하였다. 이어서, 하부 수성상을 제거하였다. 아세트산 (173.3 ml, 3.000 mol, 2.79 당량) 을 첨가하였다. 과산화수소 30 % (175.4 ml, 1.718 mol, 1.6 당량) 을 80 분 동안 천천히 첨가하였다. 55 °C에서 50 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 중아황산나트륨 수용액 (275 g) 으로 켠칭하였다. 하부 수성상을 제거하고, 반응 혼합물을 0 °C 로 냉각시켰다. 모노클로로벤젠 (386 g) 을 첨가하여, 반응 혼합물을 회석시켰다. 이어서, 수득된 혼탁액을 여과하고, 고형분을 물 및 모노클로로벤젠으로 세정하고, 건조시켜, 모다피닐 (216.7 g, 전체 수율 69.3 %, 강도 93.9 wt.%) 을 수득하였다. 조질의 모다피닐을 메탄올 중, 재결정화로써 정제하였다.

[0074] 당업자라면 본 발명의 취지를 벗어나지 않는 한, 본 발명의 구현예에 대해 수많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다. 그러한 모든 변화는 본 발명의 영역 내에 포함되는 것으로 한다.