



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 201 22 504 U1** 2006.02.02

(12)

## Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **201 22 504.2**  
(22) Anmeldetag: **27.07.2001**  
(67) aus Patentanmeldung: **PCT/US01/23689**  
(47) Eintragungstag: **29.12.2005**  
(43) Bekanntmachung im Patentblatt: **02.02.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 317/28** (2006.01)  
**C07C 315/02** (2006.01)  
**C07C 315/06** (2006.01)  
**A61K 31/10** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

<b>221110</b>	<b>27.07.2000</b>	<b>US</b>
<b>226491</b>	<b>18.08.2000</b>	<b>US</b>
<b>229160</b>	<b>30.08.2000</b>	<b>US</b>
<b>230088</b>	<b>05.09.2000</b>	<b>US</b>
<b>259332</b>	<b>02.01.2001</b>	<b>US</b>

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:  
**Teva Pharmaceutical Industries Ltd.,**  
**Jerusalem/Jerušalajim, IL**

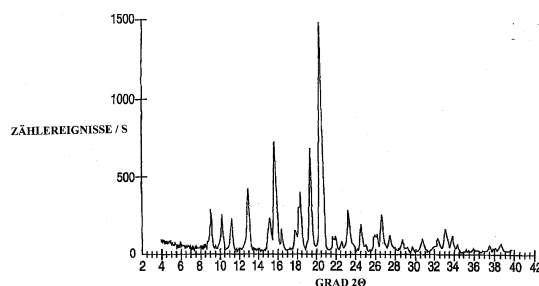
(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:  
**Vossius & Partner, 81675 München**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Kristallines und reines Modafinil**

(57) Hauptanspruch: Modafinil, welches durch ein Verfahren erhältlich ist, umfassend die Schritte:

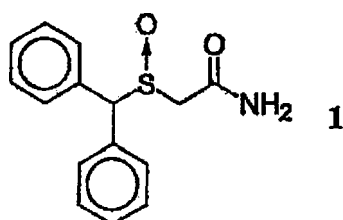
- Oxidieren von 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid mit  $H_2O_2$  in einem Gemisch einer Mineralsäure mit einem Alkohol oder Phasentransferkatalysator,
- Fällen eines Modafinil enthaltenden Feststoffes in dem Gemisch,
- Abtrennen des Gemisches von dem gefällten Feststoff, und
- Isolieren von Modafinil in einer Reinheit von größer als oder gleich 99,9 % von dem gefällten Feststoff durch eine einzige Umkristallisation.



**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Modafinil, welches frei von Verunreinigungen ist. Neue kristalline Formen von Modafinil und Verfahren für ihre Herstellung werden auch beschrieben.

**[0002]**  $(\pm)$ 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]acetamid der Formel 1, welches auch als Modafinil bekannt ist, übt eine Wachheit fördernde Wirkung auf Menschen und Tiere aus.



**[0003]** Die psychotrope Wirkung von Modafinil wurde in Tests an Tieren, wie jenen, welche im U.S. Patent Nr. 4,177,290 („das '290-Patent'“) beschrieben werden, und in klinischen Studien an menschlichen Patienten gezeigt. Modafinil-Racemat ist durch die F.D.A. für die Behandlung von Narkolepsie zugelassen.

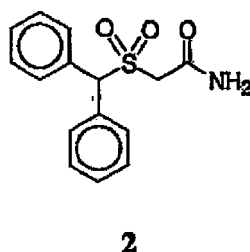
**[0004]** Das '290-Patent beschreibt Herstellungen von Modafinil. In Beispiel 1 des '290-Patents wird Modafinil durch Umsetzen von 2-[(Diphenylmethyl)thio]essigsäurechlorid mit Ammoniak, Isolieren des Amidprodukts und dann Oxidieren seiner Sulfidgruppe mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure hergestellt. Beispiel 1a des '290-Patents beschreibt ein unterschiedliches synthetisches Verfahren für eine Herstellung von Modafinil im Industriemaßstab. Benzhydrol wird mit Thioharnstoff umgesetzt, wobei ein Zwischenprodukt gebildet wird, welches dann zu 2-[(Diphenylmethyl)thio]essigsäure hydrolysiert wird. Die Säure wird dann in situ mit Wasserstoffperoxid in einem Chloressigsäure und Wasser enthaltendem Gemisch oxidiert. Das resultierende Sulfoxid wird dann mit Dimethylsulfat behandelt, wobei die Carbonsäuregruppe methyliert wird. Der resultierende Ester wird mit Ammoniak zu Modafinil derivatisiert.

**[0005]** Jedes dieser Verfahren verwendet Wasserstoffperoxid, um eine Sulfidgruppe zu einem Sulfoxid zu oxidieren. Drabowicz, J. et al. Synthesis, 1990, 37–38 beschreiben ein Verfahren zur Oxidation von sterisch gehinderten Sulfiden zu Sulfoxiden. Das Verfahren verwendet Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel, Methanol als Lösungsmittel und ein Gemisch von Schwefelsäure und einen von mehreren verzweigten aliphatischen Alkoholen als einen Katalysator. Das Verfahren ist gut für die Oxidation von sterisch gehinderten Sulfiden angepasst. Es wurden keine Überoxidationsprodukte durch Dünnschichtchromatographie der Reaktionsgemische beobachtet. Die Verwendung dieser Methodik zur Herstellung von

Modafinil wurde in der Literatur nicht beschrieben.

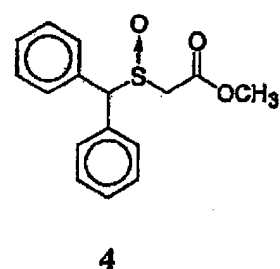
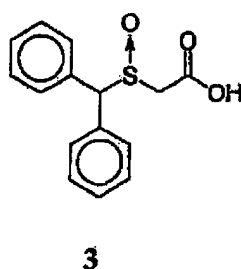
**[0006]** Sulfide können auch mit anderen Oxidationsmitteln, wie Natriumperodat, t-Butylhypochlorit, Calciumhypochlorit, Natriumchlorit, Natriumhypochlorit, meta-Chlorperbenzoesäure und Natriumperborat, zu Sulfoxiden oxidiert werden. March J. Advanced Organic Chemistry 1201–02 (4. Ausgabe 1992).

**[0007]** Wir entdeckten, dass das Verfahren von Beispiel 1 des '290-Patents unter dem Problem der Überoxidation des Sulfids zum Sulfon 2 leidet.



**[0008]** Durch einen Vergleich der vorstehend dargestellten chemischen Strukturen wird man leicht erkennen, dass eine Abtrennung des einmal gebildeten Sulfons vom Modafinil eine schwierige Aufgabe ist. Deshalb ist die Entwicklung von selektiven Oxidationsverfahren erforderlich, um Modafinil frei von Sulfon nach einer oder mehreren Umkristallisationen zu erhalten.

**[0009]** In dem im Beispiel 1a beschriebenen Verfahren werden wegen einer unvollständigen Umwandlung der Ausgangsmaterialien in den Stufen (b) und (c) wesentliche Mengen an den Zwischenprodukten 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]essigsäure 3 und Methyl-2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetat 4 erhalten. Beceu, T; Broquaire, M. J. Chromatography 1991, 557, 489–494. Es ist auch schwierig, diese Verbindungen von Modafinil abzutrennen.



**[0010]** Aufgrund des Volumens des Lösungsmittels, welches bei Verfahren im Industriemaßstab verwendet wird, und der Umweltprobleme, welche durch die Entsorgung von großen Mengen an organischem Lösungsmittel auftreten, ist eine industrielle Herstellung, welche zu Modafinil führt, das im Wesentlichen von Verunreinigungen frei ist und nur eine Kristallisation des Endprodukts erfordert, um Modafinil frei von Verunreinigungen innerhalb der Nachweisgrenze zu erhalten, gegenüber einem alternativen Verfahren,

welches wiederholte Umkristallisationen erfordert, überaus vorteilhaft. Obwohl das Beispiel 1a des '290-Patents als ein industrielles Verfahren beschrieben wird, wurden zwei Umkristallisationen verwendet, um das Produkt als ein weißes kristallines Pulver zu erhalten. Die Zusammensetzung dieses Pulvers ist nicht angegeben.

**[0011]** Es wäre sehr wünschenswert, ein verbessertes Verfahren zur Verfügung zu haben, welches Modafinil im Wesentlichen frei von Sulfon 2 herstellt, so dass es in hoher Reinheit durch eine einzige Kristallisation erhalten werden kann. Zusätzlich wäre es auch sehr wünschenswert, eine Verwendung von Dimethylsulfat, eines der Reagenzien in Beispiel 1a, zu vermeiden, da es hoch toxisch ist.

**[0012]** Während wir das Ziel verfolgten, Modafinil in hoher Reinheit effizient herzustellen, entdeckten wir, dass Modafinil in mehreren unterschiedlichen kristallinen polymorphen Formen des festen Zustandes kristallisiert werden kann. Kristalline Formen einer Verbindung werden durch die Positionen der Atomkerne in der Elementarzelle der verfestigten Verbindung unterschieden. Die Unterschiede erzeugen unterschiedliche makroskopische Eigenschaften wie thermisches Verhalten, Dampfpermeabilität und Löslichkeit, welche in der Pharmazie praktische Konsequenzen haben. Kristalline Formen einer Verbindung werden am einfachsten durch Röntgenanalyse unterschieden. Einkristall-Röntgenkristallographie führt zu Daten, welche zur Bestimmung der Positionen der Kerne verwendet werden können, die ihrerseits mit Computer- oder mechanischen Modellen visualisiert werden können, wobei so ein dreidimensionales Bild der Verbindung bereitgestellt wird. Obwohl Einkristall-Röntgenuntersuchungen unübertroffene Strukturinformationen bereitstellen, sind sie teuer und es kann manchmal schwierig sein, Qualitätsdaten zu gewinnen. Pulver-Röntgenbeugungsspektroskopie wird in der pharmazeutischen Industrie zur Charakterisierung von neuen kristallinen Formen von Arzneistoffen häufiger verwendet als Einkristall-Röntgenanalyse. Pulver-Röntgenbeugungsspektroskopie führt zu einem Fingerprint, welcher für die kristalline Form einmalig ist und durch welchen es möglich ist, sie von der amorphen Verbindung und allen anderen kristallinen Formen der Verbindung zu unterscheiden.

**[0013]** Es gibt eine große Vielzahl an Techniken, welche das Potential zur Herstellung von unterschiedlichen kristallinen Formen einer Verbindung haben. Beispiele schließen Kristallisation, Kristalldigestion, Sublimation und thermische Behandlung ein. Bei der Laborherstellung in Beispiel 1 des '290-Patents wird Modafinil zuerst durch Zugeben von Wasser zu einem Reaktionsgemisch, welches Modafinil, Wasser und überschüssiges Wasserstoffperoxid enthält, gefällt. Modafinil wird dann in Methanol umkristallisiert. Bei der Herstellung von Beispiel

1a im Industriemaßstab wird Modafinil als ein weißes Pulver durch zuerst Kristallisieren in einem 1:4-Gemisch von Methanol und Wasser und dann nochmaliges Kristallisieren in einem 1:9 Methanol/Wasser-Gemisch erhalten. Eine Kristallisation in Methanol und in einem 1:9 Methanol/Wasser-Gemisch stellt Modafinil in der polymorphen Form I her. Modafinil Form I ist durch ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster („PXRD“) mit Reflexionen bei 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  $\pm$  0,2 Grad 2 $\theta$  charakterisiert.

**[0014]** U.S. Patent Nr. 4,927,855 beschreibt die Herstellung des linksdrehenden Enantiomers von Modafinil durch chirale Trennung der 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]essigsäure mit  $\alpha$ -Methylbenzylamin. Nach der Rückgewinnung und Amidierung der enantiomerenreinen Säure wurde (-)-Modafinil durch Kristallisation in Ethanol als weiße Kristalle erhalten.

**[0015]** Die Entdeckung einer neuen kristallinen Form einer pharmazeutisch nützlichen Verbindung stellt eine Möglichkeit zur Verbesserung der Leistungscharakteristika eines pharmazeutischen Produkts bereit. Sie erweitert das Repertoire an Materialien, welches einem Formulierungswissenschaftler für eine Gestaltung, zum Beispiel einer pharmazeutischen Dosierungsform eines Arzneistoffes mit einem zielgerichteten Freisetzungsprofil oder einem anderen gewünschten Charakteristikum, zur Verfügung steht. Es ist klar von Vorteil, wenn dieses Repertoire durch die Entdeckung von neuen kristallinen Formen einer nützlichen Verbindung erweitert wird. Fünf neue kristalline Formen von Modafinil wurden nun entdeckt, welche nicht durch Folgen der bisher auf dem Fachgebiet beschriebenen Kristallisationsverfahren zugänglich sind.

**[0016]** [Fig. 1](#) stellt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster von Modafinil Form I dar.

**[0017]** [Fig. 2](#) stellt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster von Modafinil Form II dar.

**[0018]** [Fig. 3](#) stellt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster von Modafinil Form III dar.

**[0019]** [Fig. 4](#) stellt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster von Modafinil Form IV dar.

**[0020]** [Fig. 5](#) stellt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster von Modafinil Form V dar.

**[0021]** [Fig. 6](#) stellt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster von Modafinil Form VI dar.

**[0022]** Die vorliegende Erfindung stellt ein Modafinil in hoher Reinheit bereit, das durch ein Verfahren erhältlich ist, welches eine Oxidation von 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in einem Gemisch ei-

ner Mineralsäure, einem Alkohol oder Phasentransferkatalysator und gegebenenfalls einem inerten flüssigen organischen Medium ein, Fällen von Modafinil in dem Reaktionsgemisch und dann Kristallisieren in einer Reinheit von  $\geq 99,9\%$  einschließt. Das Oxidationsverfahren stellt Modafinil im Wesentlichen frei von Sulfonprodukten aus einer Überoxidation her, was es ermöglicht, Modafinil zu erhalten, welches nach zwei Kristallisationen innerhalb der UV-Nachweisgrenzen frei von Sulfon ist.

**[0023]** Neue kristalline Formen II bis VI von Modafinil und Verfahren zu deren Herstellung werden beschrieben. Jede der neuen Formen wird durch ein einmaliges Pulver-Röntgenbeugungsmuster unterschieden.

**[0024]** In dieser Offenbarung wird Modafinil mit einem Gesamtverunreinigungsgehalt von weniger als  $0,1\%$  als „hoch reines“ Modafinil bezeichnet. Die Reinheit wird durch UV-Extinktion bei  $\lambda = 225\text{ nm}$  gemessen. Verbindungen, welche Phenylringe enthalten, absorbieren stark in diesem Bereich des UV-Spektrums. Modafinil und die problematischen Verunreinigungen 2 bis 4 weisen jeweils zwei Phenyl-UV-Chromophore auf. Modafinil, welches weniger als  $0,01\%$  einer Verunreinigung wie Sulfon 2 enthält, wird als „im Wesentlichen frei“ von dieser Verunreinigung bezeichnet und Modafinil, welches innerhalb der Nachweisgrenze der Reinheitsanalyse frei an einer Verunreinigung ist oder welches weniger als  $0,0001\%$  der Verunreinigung enthält, wird als „frei“ von dieser Verunreinigung bezeichnet.

**[0025]** Die vorliegende Erfindung stellt ein Modafinil bereit, das durch ein verbessertes Herstellungsverfahren erhältlich ist, wobei Modafinil nach einer einzigen Umkristallisation in einer Reinheit von  $\geq 99,9\%$  isoliert werden kann. In diesem verbesserten Verfahren wird 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid zu Modafinil oxidiert. Das Modafinil wird dann als ein Feststoff von den bei der Oxidation verwendeten Reagenzien abgetrennt und danach durch eine einzige Umkristallisation in hoher Reinheit isoliert.

**[0026]** Im Oxidationsschritt wird Wasserstoffperoxid mit 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid in Gegenwart einer Mineralsäure und eines linearen, verzweigten oder cyclischen Alkohols oder eines Phasentransferkatalysators, gegebenenfalls in einem inerten flüssigen organischen Medium umgesetzt. Die Oxidationsbedingungen werden allgemein in Drabowicz, J. et al. Synthesis, 1990, 37–38 erörtert. Aufgrund seiner Lehre für eine Herstellung von 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid wird U.S. Patent Nr. 4,177,290 durch Bezugnahme aufgenommen.

**[0027]** Wasserstoffperoxid wird bevorzugt als eine 10 bis 50 Gew.-%ige Lösung in Wasser, stärker bevorzugt als eine etwa 30 bis 33 Gew.-%ige Lösung in

Wasser, bereitgestellt. Solche Lösungen sind kommerziell erhältlich (z.B. 1998–99 Aldrich Chemical Co., Katalog-Nr. 42,065-4; 42,066-2; 31,698-9; 21,676-3).

**[0028]** Beispielhafte Mineralsäuren, welche verwendet werden können, schließen  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$  und  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ein.

**[0029]** Bevorzugte Alkohole sind von Kohlenwasserstoffen mit sieben oder weniger Kohlenstoffatomen abgeleitet und sind nicht substituiert, abgesehen von der Hydroxylgruppe. Verzweigte Alkohole sind am stärksten bevorzugt. Isopropylalkohol, tert-Butanol und 2-Methyl-1-butanol sind beispielhaft für Alkohole, welche verwendet werden können. Geeignete Phasentransferkatalysatoren schließen Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) und Polyethylenglycol ein.

**[0030]** Ein inertes flüssiges organisches Medium ist ein Verdünnungsmittel für die Oxidationsreaktion, welches die Geschwindigkeit der Oxidation verringern kann, aber nicht die Oxidation der Sulfidgruppe von 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid zu einer Sulfoxidgruppe verhindert oder eine Überoxidation der Sulfidgruppe zu einem Sulfon bewirkt. Bevorzugte inerte flüssige organische Medien sind nichtverzweigte Alkohole wie Methanol, Ethanol und Ethylenglycol; Ketone, wie Aceton, welche Wasser enthalten können; Ester, wie Ethylacetat und Dimethylcarbonat; und Gemische davon.

**[0031]** Im Oxidationsschritt wird 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid („das Sulfid“) mit einem Überschuss an Wasserstoffperoxid, bevorzugt von etwa 1,5 bis etwa 4 Moläquivalenten, in Kontakt gebracht. Die Mineralsäure muss nur in einer katalytischen Menge, bevorzugt von etwa  $0,02$  bis etwa  $0,2$  Moläquivalenten in Bezug auf das Sulfid, verwendet werden. Der Alkohol oder der Phasentransferkatalysator werden bevorzugt in einer Menge von etwa 2 bis etwa 4 Äquivalenten in Bezug auf das Sulfid, stärker bevorzugt etwa 3 Äquivalenten, verwendet. Wenn ein inertes flüssiges organisches Medium verwendet wird, wird die Oxidationsreaktion bevorzugt bei einer Sulfidkonzentration von etwa  $0,07$  bis etwa  $0,2$  Gramm Sulfid pro Milliliter inertem flüssigem organischem Medium durchgeführt.

**[0032]** Die erforderlichen Reagenzien können in jedweder gewünschten Reihenfolge zugegeben werden, und das Reaktionsgemisch kann bei jedweder Bedingung gehalten werden, welche eine Oxidation von 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid zu Modafinil bewirkt. Man fand, dass das nachstehende Verfahren in der Praxis Modafinil in einem ausreichend hohen Reinheitszustand direkt durch Fällen in dem Reaktionsgemisch ergibt, so dass Modafinil danach in einer Reinheit von  $\geq 99,9\%$  durch eine einzige Kristallisati-

on erhalten werden kann. 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid wird in dem inerten flüssigen organischen Medium suspendiert. Die Mineralsäure und der Alkohol oder der Phasentransferkatalysator werden dann bei Raumtemperatur zugegeben. Wasserstoffperoxid wird dann zugegeben. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird dann auf etwa 30°C erhöht und es wird für mehrere Stunden gerührt. Das Fortschreiten der Umsetzung kann durch HPLC beobachtet werden. Nachdem die Oxidation vollständig abgelaufen ist, wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und das überschüssige Wasserstoffperoxid wird zum Beispiel mit Natriummetabisulfit, Natriumthiosulfid, Natriumsulfid oder Eisen(II)-sulfat zersetzt.

**[0033]** Nachdem die Oxidation vollständig abgelaufen ist und jedwedes überschüssige  $H_2O_2$  zersetzt worden ist, wird Modafinil in dem Reaktionsgemisch gefällt. Die Fällung kann durch Zugabe von Wasser beschleunigt werden. Modafinil wird dann durch herkömmliche Mittel wie Filtrieren oder Dekantieren von dem Reaktionsgemisch abgetrennt. Das Modafinil wird dann bevorzugt mit einem organischen Lösungsmittel und Wasser gewaschen.

**[0034]** Das verbesserte Verfahren zur Herstellung von Modafinil stellt Modafinil mit einem niedrigen Gehalt an 2-[(Diphenylmethyl)sulfonyl]acetamid 2, 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]essigsäure 3 und Methyl-2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetat 4, welche mit einer einzigen Umkristallisation entfernt werden können, bereit. Das Modafinil, welches in dem Reaktionsgemisch ausfällt, sollte eine Reinheit von 98 bis 99 % oder mehr aufweisen und wird typischerweise weniger als 0,1 Sulfon 2 enthalten. Modafinil wurde direkt in dem Reaktionsgemisch mit weniger als 0,01 % Verunreinigung an Sulfon 2 gefällt. Die Zusammensetzung des Oxidationsreaktionsgemisches kann quantitativ durch HPLC beobachtet werden, um zu bestätigen, dass die Umsetzung sauber fortschreitet. Ein Umkehrphasen-HPLC-Verfahren mit UV-Nachweis bei  $\lambda = 225$  nm kann verwendet werden.

**[0035]** Obwohl Modafinil, welches durch Oxidation gemäß dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhalten wurde, in einer Vielzahl an Lösungsmitteln in hoher Reinheit umkristallisiert werden kann, wurde gefunden, dass die besten Umkristallisationslösungsmittel Methanol, Ethanol, Dimethylcarbonat, Aceton und Gemische davon sind. Die besten Mehrkomponentenlösungsmittelsysteme sind Ethanol/Dimethylcarbonat, Aceton/Dimethylcarbonat, Aceton/Wasser, Aceton/Ethylacetat, Aceton/Dimethylcarbonat/Wasser und Methanol/Dimethylcarbonat. Ein besonders bevorzugtes Umkristallisationslösungsmittel ist Dimethylcarbonat.

**[0036]** Das Modafinil, welches nach Kristallisation

erhalten wird, weist eine Reinheit von  $\geq 99,9$  % auf und enthält weniger als 0,02 %, stärker bevorzugt weniger als 0,01 %, Sulfon 2. Nach einer Kristallisation in bevorzugten Umkristallisationslösungsmitteln kann Modafinil frei an Sulfon 2, d.h. mit nicht mehr als 0,0002 % oder 0,0001 % an Verunreinigung, erhalten werden. Man wird erkennen, dass so kleine Mengen an Verunreinigung bei oder unterhalb den Nachweisgrenzen von vielen analytischen Techniken liegen.

**[0037]** Neue kristalline Modafinil Formen II bis VI und Verfahren zu ihrer Herstellung werden nachstehend beschrieben.

**[0038]** Eine allgemeine Technik, welche zur Entdeckung einer neuen kristallinen Form einer Verbindung führt, kann dem Fachmann bekannt sein. Dies ist in der Tat im Allgemeinen der Fall. Solche Techniken schließen Kristallisation, Kristalldigestion, Sublimation, thermische Behandlung und pH-Wert-Einstellung ein. Der Fachmann wird erkennen, dass bei der Suche nach neuen polymorphen Formen einer Verbindung erwartet werden kann, dass jedwede dieser Techniken bei der Herstellung einer neuen kristallinen Form der Verbindung fehlschlagen kann. Die Suche ist eine empirische Arbeit, welche ein Versuch-und-Irrtum-Experimentieren mit unterschiedlichen Techniken und Bedingungen einbezieht. Aus diesen Gründen ist es nicht möglich, alle Techniken und Bedingungen zu definieren, welche kristalline Modafinil Formen II bis VI bereitstellen. Es ist jedoch möglich, Verfahren bereit zu stellen, welche erfolgreich und selektiv Modafinil in einer dieser gewünschten Formen hergestellt haben.

**[0039]** Die neuen kristallinen Formen von Modafinil wurden durch Pulver0-Röntgenbeugungsspektroskopie, welche einen Fingerprint der besonderen kristallinen Form erzeugt, charakterisiert. Messungen von 20-Werten sind typischerweise innerhalb von  $\pm 0,2$  Grad genau.

**[0040]** Röntgenbeugungsdaten wurden unter Verwendung eines Philips-Pulver-Röntgenbeugungsmessgeräts, Goniometer Modell 1050/70 bei einer Scangeschwindigkeit von  $2^\circ$  pro Minute mit einer  $Cu_{K\alpha}$  Strahlung von  $\lambda = 1,5418$  Å gewonnen. Die Probe wurde schonend gemahlen und über eine Quarzplatte als Null-Hintergrund verstäubt, um eine dünne Schicht zu erhalten.

#### Modafinil Form I

**[0041]** Modafinil Form I kann durch Kristallisation in Aceton, Acetonitril, Benzylalkohol, Dimethylformamid, Methanol, Methylethylketon oder 2-Pyrrolidon hergestellt werden. Bevorzugte Umkristallisationslösungsmittel sind Methanol und Aceton. Eine Kristallisation kann durch Kühlen der Lösung, Zugabe eines Lösungsverhindernden Mittels oder Animpfen der Lö-

sung mit einem Kristall von Modafinil Form I beschleunigt werden. Bevorzugte Kombinationen von Lösungsmittel/lösungsverhinderndes Mittel sind Aceton/Wasser, DMF/Wasser, Acetonitril/Wasser, Ethanol/Wasser und Methanol/Ethylacetat.

**[0042]** Modafinil Form I kann auch durch Suspendieren eines Gemisches der Modafinil Formen I und II in Ethylacetat für eine Zeit, die ausreicht, um die Umwandlung vollständig ablaufen zu lassen, hergestellt werden. Wenn die Ausgangsmodafinilform Form II ist, dann können mehrere andere organische Flüssigkeiten das Ethylacetat ersetzen, um eine Umwandlung zu Form I zu fördern. Insbesondere kann die Modafinil Form II auch in die Modafinil Form I umgewandelt werden, indem es in Methyl-tert-butylether („MTBE“), Wasser oder Isobutylacetat suspendiert wird. Es ist besonders günstig, diese Technik für die Herstellung von Form I zu praktizieren, indem Modafinil (in jedweder anderen Form) mit Ethylacetat, Isobutylacetat oder Wasser einfach aufgeschlämmt wird, bis die Umwandlung vollständig abgelaufen ist.

**[0043]** Die Formen V und VI wandeln sich in Modafinil Form I über schonendes Erwärmen auf etwa 80°C oder darüber um. Die Formen V und VI können ohne wesentliche Zersetzung durch Erwärmen auf etwa 100°C in Form I überführt werden.

**[0044]** Modafinil Form I kann von Lösungsmitteln herkömmlicherweise durch Filtrieren oder Dekantieren und dann Trocknen abgetrennt werden. Form I wurde bei einer Temperatur in einer Höhe von 100°C getrocknet, ohne sich in eine andere kristalline oder amorphe Form umzuwandeln und ohne einer wesentlichen chemischen Zersetzung zu unterliegen.

#### Modafinil Form II

**[0045]** Modafinil Form II erzeugt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster ([Fig. 2](#)) mit Reflexionen bei 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 Å 0,2 Grad 20. Die starken Reflexionen bei 14,3, 17,5, 20,5 und 21,3 Grad 20 sind besonders charakteristisch. Von diesen sind die Reflexionen bei 14,3, 17,5 und 21,3 Grad 20 am stärksten charakteristisch.

**[0046]** Die nachstehenden Techniken haben sich zur Herstellung von Modafinil in der kristallinen Form II als wirksam herausgestellt.

**[0047]** Modafinil Form III wandelt sich in Modafinil Form II um, wenn es in Wasser suspendiert wird. Folglich stellt das Suspendieren von Form III in Wasser ein Verfahren zur Herstellung von Modafinil Form II bereit.

**[0048]** Modafinil kristallisiert auch selektiv in Form II in Ethanol, Isopropanol, n-Butanol, t-Butanol, Methy-

lisobutylketon, Ethylenglycol, Dioxolan und Dioxan, indem erwärmt wird, um Modafinil in dem Lösungsmittel zu lösen, und gekühlt wird, um zu kristallisieren. Modafinil Form II kann auch durch wieder Aufschlämmen in Dichlorethan und durch schnelles Kühlen einer Lösung von Modafinil in einem Methanol- und Wassergemisch hergestellt werden.

#### Modafinil Form III

**[0049]** Modafinil Form III erzeugt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster ([Fig. 3](#)) mit Reflexionen bei 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 Grad 20.

**[0050]** Die starken Reflexionen bei 7,4, 10,5, 18,3, 20,0 und 20,5 Grad 20 sind besonders charakteristisch. Von diesen sind die Reflexionen bei 7,4, 10,5, 18,3 und 20,0 Grad 20 aufgrund ihrer Intensität und der Abwesenheit von Reflexionen bei entsprechenden Positionen in den PXRD-Mustern der anderen Formen charakteristisch.

**[0051]** Modafinil Form III wird durch Kristallisation in Toluol hergestellt. Form III wurde auch in Gemischen von Dimethylcarbonat und Ethanol kristallisiert, obwohl es in manchen Fällen im Gemisch mit Form V erhalten wurde, wenn in diesem Lösungsmittelgemisch-System kristallisiert wurde.

#### Modafinil Form IV

**[0052]** Modafinil Form IV erzeugt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster ([Fig. 4](#)) mit Reflexionen bei 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 Grad 20. Die starken Reflexionen bei 6,9, 10,4, 17,2, 20,3 und 22,7 Grad 20 sind besonders charakteristisch.

**[0053]** Modafinil kristallisiert in Tetrahydrofuran und Dimethylsulfoxid in der kristallinen Form IV.

#### Modafinil Form V

**[0054]** Form V erzeugt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster ([Fig. 5](#)) mit Reflexionen bei 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 Grad 20. Die starken Reflexionen bei 9,3, 12,4, 18,2, 19,9 und 22,0 Grad 20 sind besonders charakteristisch.

**[0055]** Form V wird durch Kristallisation in Dimethylcarbonat und Gemischen von Dimethylcarbonat und Ethanol, Dimethylcarbonat und Wasser und Dimethylcarbonat und Aceton hergestellt.

**[0056]** Eine thermogravimetrische Analyse von Form V ausgehend von etwa 100°C bis zu 150°C zeigte einen Masseverlust von etwa 12 %. Diese LOD steht im Einklang mit Form V, welche ein Hemi-



solvat von Modafinil mit Dimethylcarbonat ist. Die TGA-Analyse wurde an einem Shimadzu DTG60 mit einer Probe von etwa 10 mg, welche mit einer Geschwindigkeit von etwa 10°C pro min von etwa Umgebungstemperatur auf etwa 300°C erwärmt wurde, durchgeführt.

#### Modafinil Form VI

**[0057]** Form VI erzeugt ein Pulver-Röntgenbeugungsmuster ([Fig. 6](#)) mit Reflexionen bei 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,  $25,0 \pm 0,2$  Grad 2 $\theta$ . Die Reflexionen bei 9,3, 18,1 und 20,5 Grad 2 $\theta$  sind aufgrund ihrer Intensität besonders charakteristisch.

**[0058]** Modafinil Form VI kann durch Suspendieren von Modafinil Form V in Wasser, Ethanol oder einem Wasser/Ethanol-Gemisch für eine Zeit, die ausreicht, um die Umwandlung vollständig ablaufen zu lassen, hergestellt werden. Bevorzugt wird Modafinil Form VI in Wasser, Ethanol oder einem Ethanol/Wasser-Gemisch bei etwa 28°C aufgeschlämmt, gefolgt von Trocknen unter Vakuum bei 55°C.

#### Amorphes Modafinil

**[0059]** Modafinil kann in einem amorphen Zustand durch Kristallisation in Gemischen von ortho-, meta- oder para-Xylol hergestellt werden.

**[0060]** Obwohl Techniken beschrieben wurden, welche zur Herstellung von unterschiedlichen kristallinen Formen II bis VI von Modafinil in einem Labor- und Industrieaufbau am besten geeignet sind, wird der Fachmann erkennen, dass diese Formen durch noch andere Verfahren zugänglich sein können.

Arzneimittel, welche hochreines Modafinil enthalten

**[0061]** Modafinil kann in einer Vielzahl von Arzneimitteln und Dosierungsformen formuliert werden, welche zur Förderung von Wachheit bei Patienten, die unter Narkolepsie leiden, nützlich sind.

**[0062]** Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten hochreines Modafinil. Zusätzlich zu dem Wirkstoffbestandteil können erfindungsgemäße Modafinil-Arzneimittel einen oder mehrere Exzipienten enthalten. Für eine Vielzahl von Zwecken werden Exzipienten zu der Zusammensetzung gegeben.

**[0063]** Verdünnungsmittel erhöhen die Masse eines festen Arzneimittels und können die Handhabung der pharmazeutischen Dosierungsform, welche die Zusammensetzung enthält, für den Patienten und die Pflegekraft einfacher machen. Verdünnungsmittel für feste Zusammensetzungen schließen zum Beispiel mikrokristalline Cellulose (z.B. Avicel®), mikrofeine Cellulose, Lactose, Stärke, vorgelierte Stärke, Calci-

umcarbonat, Calciumsulfat, Zucker, Dextrate, Dextrin, Dextrose, zweibasisches Calciumphosphat-Dihydrat, dreibasisches Calciumphosphat, Kaolin, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, Maltodextrin, Mannitol, Polymethacrylate (z.B. Eudragit®), Kaliumchlorid, gepulverte Cellulose, Natriumchlorid, Sorbit und Talk ein.

**[0064]** Feste Arzneimittel, welche zu einer Dosierungsform wie einer Tablette verdichtet werden, können Exzipienten einschließen, deren Funktionen ein Unterstützen des Aneinanderbindens des Wirkstoffbestandteils und anderer Exzipienten nach dem Verdichten einschließen. Bindemittel für feste Arzneimittel schließen Gummiarabikum, Alginsäure, Carbomer (z.B. Carbopol), Carboxymethylcellulose-Natrium, Dextrin, Ethylcellulose, Gelatine, Guar Gum, hydriertes Pflanzenöl, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (z.B. Klucel®), Hydroxypropylmethylcellulose (z.B. Methocel®), flüssige Glucose, Magnesiumaluminiumsilicat, Maltodextrin, Methylcellulose, Polymethacrylate, Povidon (z.B. Kollidon®, Plasdone®), vorgelierte Stärke, Natriumalginat und Stärke ein.

**[0065]** Die Lösungsgeschwindigkeit eines verdichteten festen Arzneimittels im Magen eines Patienten kann durch die Zugabe eines Sprengmittels zur Zusammensetzung erhöht werden. Sprengmittel schließen Alginsäure, Carboxymethylcellulose-Calcium, Carboxymethylcellulose-Natrium (z.B. Ac-Di-Sol®, Primellose®), kolloidales Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon (z.B. Kollidon®, Polyplasdone®, Guar Gum, Magnesiumaluminiumsilicat, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Polacrilin-Kalium, gepulverte Cellulose, vorgelierte Stärke, Natriumalginat, Natriumstärkeglycolat (z.B. Explo-tab® und Stärke ein.

**[0066]** Gleitstoffe können zur Verbesserung der Fließeigenschaften von nicht verdichteten festen Zusammensetzungen und zur Verbesserung der Dosierungsgenauigkeit zugegeben werden. Exzipienten, welche als Gleitstoffe fungieren können, schließen kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumtrisilicat, gepulverte Cellulose, Stärke, Talk und dreibasisches Calciumphosphat ein.

**[0067]** Wenn eine Dosierungsform wie eine Tablette durch Verdichten einer pulverisierten Zusammensetzung hergestellt wird, wird die Zusammensetzung einem Druck von Stempel und Matrize ausgesetzt. Einige Exzipienten und Wirkstoffbestandteile weisen eine Neigung auf, an den Oberflächen von Stempel und Matrize anzuhaften, was die Ursache sein kann, dass das Produkt Löcherbildung oder andere Oberflächenunregelmäßigkeiten aufweist. Ein Gleitmittel kann zu der Zusammensetzung gegeben werden, um die Adhäsion zu verringern und die Ablösung des Produkts von der Matrize zu erleichtern. Gleitmittel

schließen Magnesiumstearat, Calciumstearat, Glycerylmonostearat, Glycerilpalmitostearat, hydriertes Castoröl, hydriertes Pflanzenöl, Mineralöl, Polyethylenglycol, Natriumbenzoat, Natriumlaurylsulfat, Natriumstearyl fumarat, Stearinsäure, Talk und Zinkstearat ein.

**[0068]** Geschmackstoffe und den Geschmack verbessernde Mittel machen die Dosierungsform für den Patienten schmackhafter. Gewöhnliche Geschmackstoffe und den Geschmack verbessernde Mittel für pharmazeutische Produkte, welche in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eingeschlossen sein können, schließen Maltol, Vanillin, Ethylvanillin, Menthol, Zitronensäure, Fumarsäureethylmaltol und Weinsäure ein.

**[0069]** Zusammensetzungen können auch unter Verwendung eines pharmazeutisch verträglichen farbgebenden Stoffes gefärbt sein, um ihre Erscheinung zu verbessern und/oder die Identifizierung des Produkts und der Einheitsdosierungsmenge durch den Patienten zu erleichtern.

**[0070]** Die Auswahl der Exzipienten und der zu verwendenden Mengen kann einfach durch den Formulierungswissenschaftler basierend auf Erfahrung und unter Berücksichtigung von Standardverfahren und Referenzarbeiten auf dem Gebiet bestimmt werden.

**[0071]** Die erfindungsgemäßen festen Zusammensetzungen schließen Pulver, Granula, Aggregate und verdichtete Zusammensetzungen ein. Die Dosierungen schließen Dosierungen ein, welche für orale, bukkale, rektale, parenterale (einschließlich subkutane, intramuskuläre und intravenöse), inhalative und ophthalmische Verabreichung geeignet sind. Obwohl der am stärksten geeignete Weg bei jedwedem gegebenen Fall von der Natur und der Schwere des Leidens, welches behandelt wird, abhängt, ist der am stärksten bevorzugte Weg der vorliegenden Erfindung oral. Die Dosierungen können einfacherweise in Einheitsdosierungsform bereitgestellt werden und durch jedwedes der auf den pharmazeutischen Fachgebieten bekannten Verfahren hergestellt werden.

**[0072]** Dosierungsformen schließen feste Dosierungsformen wie Tabletten, Pulver, Kapseln, Zäpfchen, Tütchen, Pastillen und Trochika sowie flüssige Sirupe, Suspensionen und Elixiere ein. Eine besonders bevorzugte Dosierungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Tablette.

**[0073]** Tabletten, Kapseln, Trochika und andere Einheitsdosierungsformen enthalten Modafinil bevorzugt in einer Dosierungsmenge von etwa 50 bis etwa 300 mg, stärker bevorzugt von etwa 100 mg bis etwa 200 mg.

**[0074]** Obwohl die Erfindung mit Bezug auf be-

stimmte bevorzugte Ausführungsformen beschrieben wurde, werden die nachstehenden Beispiele für den Zweck der Veranschaulichung, aber nicht zur Einschränkung der Erfindung bereitgestellt.

## BEISPIELE

### BEISPIELE 1 bis 8

(Herstellungen von hoch reinem Modafinil)

**[0075]** Beispiel 1: In einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurde Diphenylmethylthio-2-acetamid (50 g) in Methanol (550 ml) suspendiert. Eine Lösung (44 ml), welche 1,2 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst in 46,7 ml Isopropanol enthielt, wurde zugegeben. Eine 30 %ige Lösung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  (45 ml) wurde zugegeben, was einen Anstieg der Temperatur auf 30°C verursachte. Die Temperatur wurde bei 30°C für 3,5 h aufrechterhalten. Die Reaktionsmasse wurde auf 25°C gekühlt und mit 450 ml Wasser verdünnt. Der Überschuss des nicht umgesetzten  $\text{H}_2\text{O}_2$  wurde mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  neutralisiert und weitere 50 ml Wasser wurden zugegeben. Modafinil wurde durch Filtration abgetrennt und wieder mit 210 ml Wasser aufgeschlämmt. Nach Trocknen wurden 40,2 g Modafinil erhalten (Ausbeute: 75,7 %).

**[0076]** Beispiel 2: In einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurde Diphenylmethylthio-2-acetamid (50 g) in Dimethylcarbonat (550 ml) suspendiert. Eine Lösung (44 ml), welche 1,2 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst in 46,7 ml Isopropanol enthielt, wurde zugegeben. Eine 15 %ige Lösung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  (85 ml) wurde zugegeben, was einen Anstieg der Temperatur auf 30°C verursachte. Die Temperatur wurde bei 30°C für 30 h aufrechterhalten. Die Reaktionsmasse wurde auf 25°C gekühlt und mit 450 ml Wasser verdünnt. Der Überschuss des nicht umgesetzten  $\text{H}_2\text{O}_2$  wurde mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  neutralisiert und weitere 50 ml Wasser wurden zugegeben. Modafinil wurde durch Filtration abgetrennt und wieder mit 210 ml Wasser aufgeschlämmt. Nach Trocknen wurden 45,1 g Modafinil erhalten (Ausbeute: 85 %).

**[0077]** Beispiel 3: In einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurden 3 g wie in Beispiel 1 hergestelltes Modafinil in 32 ml Aceton, welches 5 % Wasser enthielt, suspendiert. Das Gemisch wurde unter einer Stickstoffatmosphäre auf Rückfluss (~ 58°C) erwärmt. Die so erhaltene Lösung wurde auf 42°C gekühlt, wobei bei dieser Temperatur die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde weiter auf 25°C gekühlt und filtriert. Nach Trocknen wurden 1,95 g von hoch reinem Modafinil, welches im Wesentlichen frei von Sulfon war, erhalten (Ausbeute: 65 %).



**[0078]** Beispiel 4: In einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurde 1 g wie in Beispiel 2 hergestelltes Modafinil in 10,5 ml Ethanol suspendiert. Das Gemisch wurde unter Stickstoff zum Rückfluss erwärmt. Die Suspension wurde auf 25°C gekühlt und filtriert. Nach Trocknen wurden 0,83 g von hoch reinem Modafinil erhalten (Ausbeute: 83 %).

**[0079]** Beispiel 5: In einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurde Diphenylmethylthio-2-acetamid (50 g) in Dimethylcarbonat (550 ml) suspendiert. Eine Lösung (44 ml), welche 1,2 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst in 46,7 ml Isopropanol enthielt, wurde zugegeben. Weiter wurden 49 ml 30 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben. Die Temperatur stieg auf 30°C und wurde während 8 h konstant aufrechterhalten. Die Reaktionsmasse wurde auf 25°C gekühlt und mit 450 ml Wasser verdünnt. Der Überschuss des nicht umgesetzten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurde mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> neutralisiert und weitere 50 ml Wasser wurden zugegeben. Modafinil wurde durch Filtration abgetrennt und wieder mit 210 ml Wasser aufgeschlämmt. Nach Trocknen wurden 45,1 g Modafinil erhalten (Ausbeute: 85 %).

**[0080]** Beispiel 6: In einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurden 3 g wie in Beispiel 5 hergestelltes Modafinil in einem Gemisch, welches 100 ml Aceton und 20 ml Dimethylcarbonat enthielt, suspendiert. Das Gemisch wurde unter Stickstoff auf Rückfluss (~ 58°C) erwärmt. Die so erhaltene Lösung wurde auf 47°C gekühlt, wobei bei dieser Temperatur die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde weiter auf 25°C gekühlt und filtriert. Nach Trocknen wurden 2,52 g von hoch reinem Modafinil, welches im Wesentlichen frei von Sulfon war, erhalten (Ausbeute: 84 %).

**[0081]** Beispiel 7: In einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurden 3,7 g nicht getrocknetes Modafinil, welches in Beispiel 6 erhalten wurde, in einem Gemisch, welches 123,5 ml Aceton und 24,7 ml Dimethylcarbonat enthielt, suspendiert. Das Gemisch wurde unter Stickstoff auf Rückfluss (~ 58°C) erwärmt. Die erhaltene Lösung wurde auf 25°C gekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wurde getrocknet und wieder in einem Gemisch von 94,5 ml Aceton und 19 ml Dimethylcarbonat suspendiert und unter Stickstoff zum Rückfluss erwärmt. Die so erhaltene Lösung wurde auf 25°C gekühlt und filtriert. Nach Trocknen wurden 2,32 g von hoch reinem Modafinil, welches frei von Sulfon war, erhalten (Ausbeute: 62,7 %).

**[0082]** Beispiel 8: In einem Dreihalsrundkolben,

welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, wurden 3 g wie in Beispiel 5 hergestelltes Modafinil, in einem Gemisch, welches 1 ml Aceton und 20 ml Dimethylcarbonat enthielt, suspendiert. Das Gemisch wurde unter Stickstoff auf Rückfluss (~ 58°C) erwärmt. Die erhaltene Lösung wurde auf 25°C gekühlt und filtriert. Der feuchte Filterkuchen wurde wieder in einem Gemisch von 100 ml Aceton und 20 ml Dimethylcarbonat suspendiert und unter Stickstoff zum Rückfluss erwärmt. Die so erhaltene Lösung wurde auf 25°C gekühlt und filtriert. Nach Trocknen wurden 2,1 g von hoch reinem Modafinil, welches frei von Sulfon war, erhalten (Ausbeute: 70,5 %).

## BEISPIELE 9 BIS 13

### (Herstellungen von Modafinil Form I)

**[0083]** Beispiel 9: Durch Suspendieren von Modafinil Form IV in Wasser. Modafinil Form IV (0,4 g) wurde in destilliertem Wasser (50 ml) mit einem pH-Wert von etwa 5,9 suspendiert. Die Suspension wurde für etwa 24 Stunden bei etwa 37°C gerührt und dann filtriert. Der Rückstand wurde durch Pulver-Röntgenbeugung analysiert und es wurde bestimmt, dass es Modafinil Form I war.

**[0084]** Beispiel 10: Durch Erwärmen der Modafinil Formen V oder VI. Ein kleines Aliquot der Modafinil Formen V und VI wurde für etwa 30 Minuten in einem Ofen bei etwa 100°C getrennt erwärmt. Die Modafinil Formen V und VI wurden anschließend durch Pulver-Röntgenbeugung analysiert und es wurde bestimmt, dass beide Form I waren.

**[0085]** Beispiel 11: Kristallisation in Acetonitril. Modafinil (3 g) wurde in Acetonitril (23 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde auf Rückfluss (etwa 80°C) erwärmt. Die resultierende Lösung wurde auf etwa 63°C gekühlt, wobei bei diesem Punkt die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde weiter auf etwa 25°C gekühlt und dann filtriert. Nach Trocknen wurde kristallisiertes Modafinil (1,96 g) Form I erhalten (65 % Ausbeute).

**[0086]** Beispiel 12: Kristallisation in Dimethylformamid. Modafinil (3 g) wurde in Dimethylformamid (5,5 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde auf Rückfluss (etwa 60°C) erwärmt. Es wurde eine klare Lösung erhalten. Wasser (5 ml) wurde tropfenweise zu der Lösung gegeben, wodurch verursacht wurde, dass ein Fälln von Modafinil einsetzte. Das Fälln wurde durch Kühlen des Gemisches auf etwa 25°C vervollständigt. Das Produkt wurde durch Filtration abgetrennt. Nach Trocknen wurde

kristallisiertes Modafinil (2,54 g) Form I erhalten (84,7 % Ausbeute).

**[0087]** Beispiel 13: Kristallisation in Ethylacetat. Modafinil (3 g) wurde in Ethylacetat (50 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde auf Rückfluss (etwa 77°C) erwärmt und für etwa 1 Stunde dabei gehalten. Das Gemisch wurde auf etwa 25°C gekühlt und dann wurde filtriert. Nach Trocknen wurde kristallisiertes Modafinil Form I (1,9 g) erhalten (63 % Ausbeute).

#### BEISPIELE 14 BIS 15

(Herstellung von Modafinil Form II)

**[0088]** Beispiel 14: Kristallisation in Isopropanol. Modafinil (3 g) wurde in Isopropanol (34 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde auf Rückfluss (etwa 85°C) erwärmt. Die resultierende Lösung wurde auf etwa 58°C gekühlt, wobei bei diesem Punkt die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde auf etwa 25°C gekühlt und dann wurde filtriert. Nach Trocknen wurde kristallisiertes Modafinil Form II (2,32 g) erhalten (77,3 % Ausbeute).

**[0089]** Beispiel 15: Aus einer Suspension von Modafinil Form III in Wasser. Modafinil Form III (0,4 g) wurde in destilliertem Wasser (50 ml) mit einem pH-Wert von etwa 5,9 suspendiert. Die Suspension wurde für etwa 24 Stunden bei etwa 37°C gerührt und dann wurde filtriert. Der Rückstand wurde durch Pulver-Röntgenbeugung analysiert und es wurde bestimmt, dass es Modafinil Form II war.

#### BEISPIEL 16

(Herstellung von Modafinil Form III)

**[0090]** Beispiel 16: Kristallisation in Toluol. Modafinil (3 g) wurde in Toluol (90 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde auf Rückfluss (etwa 110°C) erwärmt. Die resultierende Lösung wurde auf etwa 35°C gekühlt, wobei bei diesem Punkt die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde für etwa 17 Stunden bei etwa 25°C gehalten, auf etwa 5°C gekühlt und wurde dann filtriert. Nach Trocknen wurde kristallisiertes Modafinil (0,6 g) Form III erhalten (19,6 % Ausbeute).

#### BEISPIEL 17

(Herstellung von Modafinil Form IV)

**[0091]** Beispiel 17: Kristallisation in Tetrahydrofuran. Modafinil (3 g) wurde in Tetrahydrofuran (90 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde auf Rückfluss (etwa 63°C) erwärmt. Die resultierende Lösung wurde auf etwa 53°C gekühlt, wobei bei diesem Punkt die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde auf etwa 25°C gekühlt und dann wurde filtriert. Nach Trocknen wurde kristallisiertes (2,4 g) Modafinil Form IV erhalten (80 % Ausbeute).

#### BEISPIEL 18

(Herstellung von Modafinil Form V)

**[0092]** Beispiel 18: Kristallisation in Dimethylcarbonat. Modafinil (3 g) wurde in Dimethylcarbonat (105 ml) suspendiert. Das Gemisch wurde in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, auf Rückfluss (etwa 90°C) erwärmt. Nach etwa 2 Stunden bei Rückfluss wurde die resultierende Lösung auf etwa 79°C gekühlt, wobei bei diesem Punkt die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde auf etwa 25°C gekühlt und dann wurde filtriert. Nach Trocknen wurde in etwa kristallisiertes Modafinil (3 g) Form V erhalten (etwa 90 % Ausbeute).

#### BEISPIEL 19

(Herstellung von Modafinil Form VI)

**[0093]** Beispiel 19: Aus einer Suspension von Form V in Ethanol. Modafinil (3,5 g) Form V wurde in Ethanol (10 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem absteigenden Kühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde für etwa 4,5 Stunden bei etwa 25°C gerührt und dann wurde filtriert. Nach Trocknen wurde kristallisiertes Modafinil (2,9 g) Form VI erhalten (82 % Ausbeute).

#### BEISPIEL 20

(Herstellung von amorphem Modafinil)

**[0094]** Beispiel 20: Kristallisation in Xylole. Modafinil (5 g) wurde in Xylol (150 ml) in einem Dreihalsrundkolben, welcher mit einem absteigenden Kühler, einem Thermometer und einem Rührer ausgestattet war, suspendiert. Das Gemisch wurde auf etwa 110°C erwärmt, wobei es für etwa 30 Minuten dabei gehalten wurde. Die resultierende Lösung wurde auf etwa 35°C gekühlt, wobei bei diesem Punkt die Kristallisation einsetzte. Die Suspension wurde für etwa

17 Stunden bei etwa 25°C gehalten, dann auf etwa 5°C gekühlt und wurde dann filtriert. Nach Trocknen wurde amorphes Modafinil (1,83 g) erhalten (36,6 % Ausbeute).

**[0095]** Obwohl die Erfindung mit Bezug auf bestimmte bevorzugte Ausführungsformen beschrieben wurde, werden für den Fachmann unter Berücksichtigung der Beschreibung und der Beispiele andere Ausführungsformen offensichtlich werden. Es ist beabsichtigt, dass die Beschreibung, einschließlich der Beispiele, nur beispielhaft ist, wobei der Umfang und der Geist der Erfindung durch die Patentansprüche, welche folgen, definiert sind.

### Schutzansprüche

1. Modafinil, welches durch ein Verfahren erhältlich ist, umfassend die Schritte:

- Oxidieren von 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamid mit  $H_2O_2$  in einem Gemisch einer Mineralsäure mit einem Alkohol oder Phasentransferkatalysator,
- Fällen eines Modafinil enthaltenden Feststoffes in dem Gemisch,
- Abtrennen des Gemisches von dem gefällten Feststoff, und
- Isolieren von Modafinil in einer Reinheit von größer als oder gleich 99,9 % von dem gefällten Feststoff durch eine einzige Umkristallisation.

2. Modafinil nach Anspruch 1, welches weniger als 0,02% 2-[(Diphenylmethyl)sulfonyl]acetamid enthält.

3. Modafinil nach Anspruch 1, welches weniger als 0,01% 2-[(Diphenylmethyl)sulfonyl]acetamid enthält.

4. Modafinil nach Anspruch 1, welches weniger als 0,0001 % 2-[(Diphenylmethyl)sulfonyl]acetamid enthält.

5. Modafinil nach Anspruch 1, welches weniger als 0,02% 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]essigsäure enthält.

6. Modafinil nach Anspruch 1, welches weniger als 0,02% Methyl-2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetat enthält.

7. Modafinil nach Anspruch 1, wobei der gefällte Feststoff Modafinil in einer Reinheit von größer als oder gleich 99 % ist.

8. Modafinil nach Anspruch 1, wobei der gefällte Feststoff Modafinil in einer Reinheit von größer als oder gleich 99,5 % ist.

9. Modafinil nach Anspruch 1, wobei das  $H_2O_2$  zu dem Gemisch als eine 10 bis 50 Gew.-%ige Lösung

in Wasser gegeben wird.

10. Modafinil nach Anspruch 1, wobei die Mineralsäure aus Schwefelsäure, Perchlorsäure und Phosphorsäure ausgewählt ist.

11. Modafinil nach Anspruch 1, wobei der Alkohol aus Isopropanol, tert-Butanol und 2-Methyl-1-butanol ausgewählt ist.

12. Modafinil nach Anspruch 1, wobei das Gemisch ferner ein inertes flüssiges organisches Medium einschließt.

13. Modafinil nach Anspruch 12, wobei das inerte flüssige organische Medium aus Methanol, Ethanol, Ethylenglycol, Aceton, Dimethylcarbonat und Gemischen davon ausgewählt ist.

14. Modafinil nach Anspruch 12, wobei das Oxidieren Suspendieren eines Äquivalents des 2-[(Diphenylmethyl)thio]acetamids in einem inerten flüssigen organischen Medium in einer Menge von 0,07 bis etwa 0,13 Gramm pro Milliliter, Zugabe von etwa 0,05 bis etwa 0,2 Moläquivalenten der Mineralsäure, von etwa 2 bis etwa 4 Äquivalenten des Alkohols und von etwa 1,5 bis etwa 4 Moläquivalenten  $H_2O_2$  zu dem flüssigen organischen Medium umfasst.

15. Modafinil nach Anspruch 14, wobei das Oxidieren ferner Erwärmen des inerten flüssigen organischen Mediums umfasst.

16. Arzneimittel, umfassend das Modafinil nach einem der vorstehenden Ansprüche.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

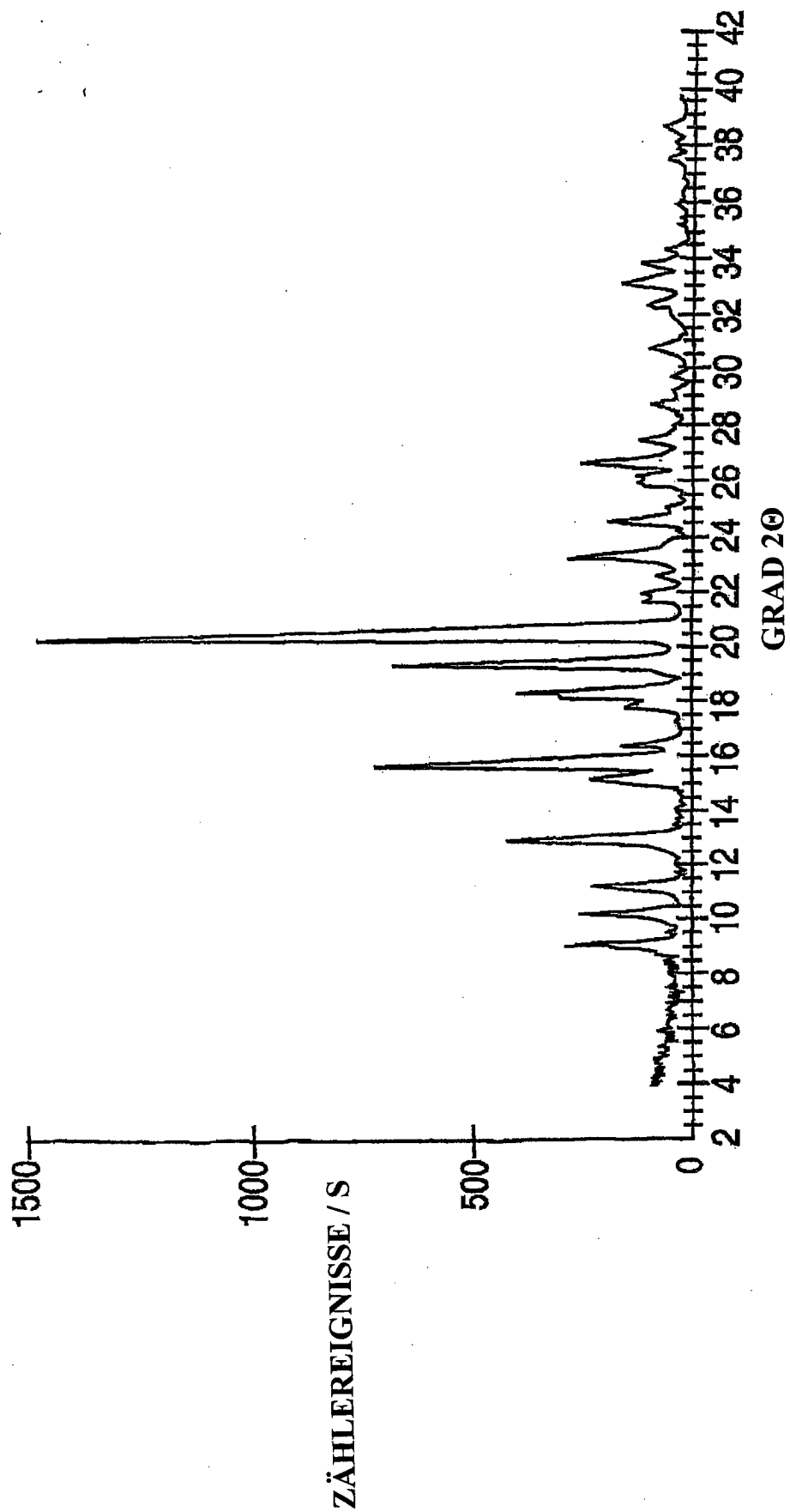
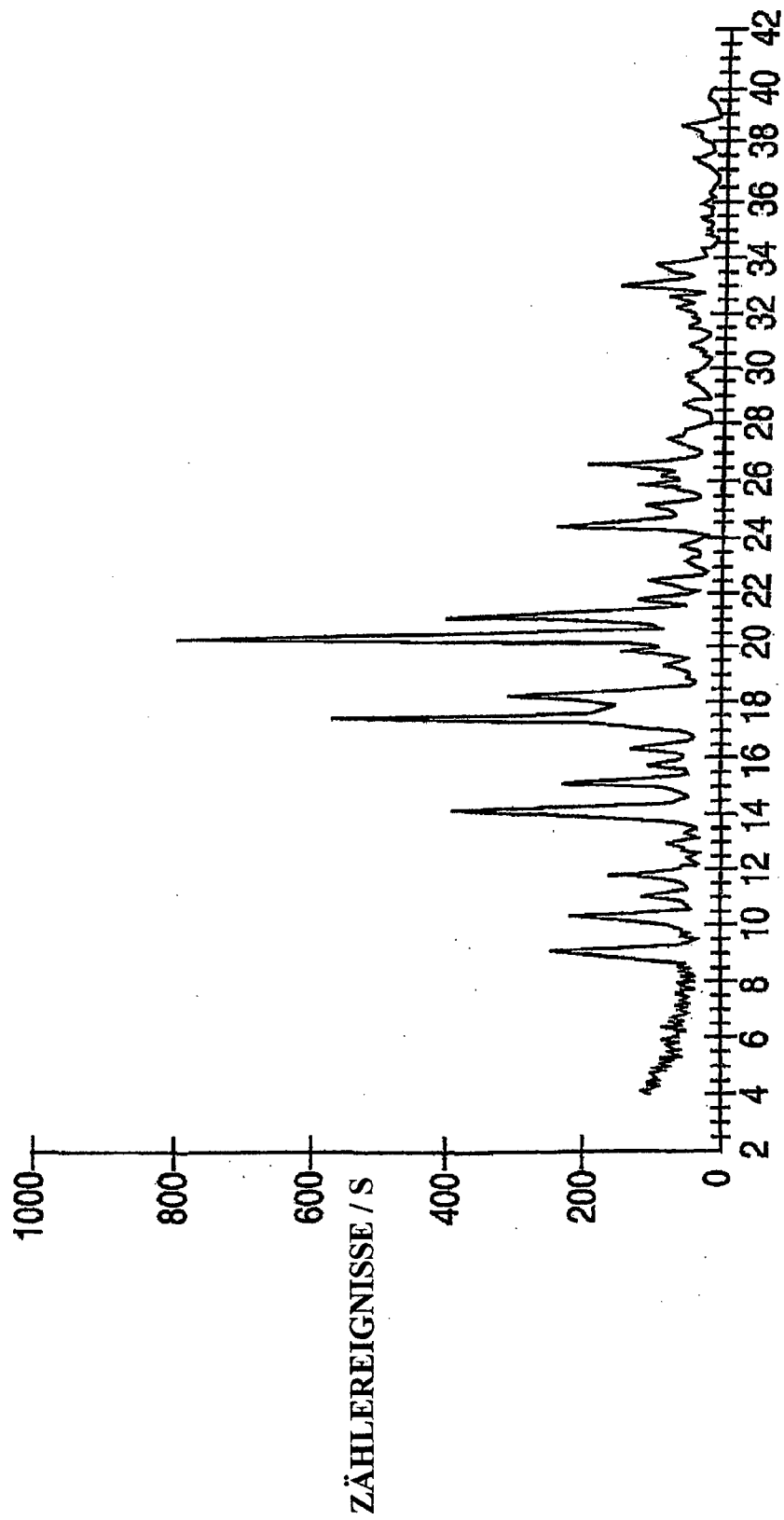
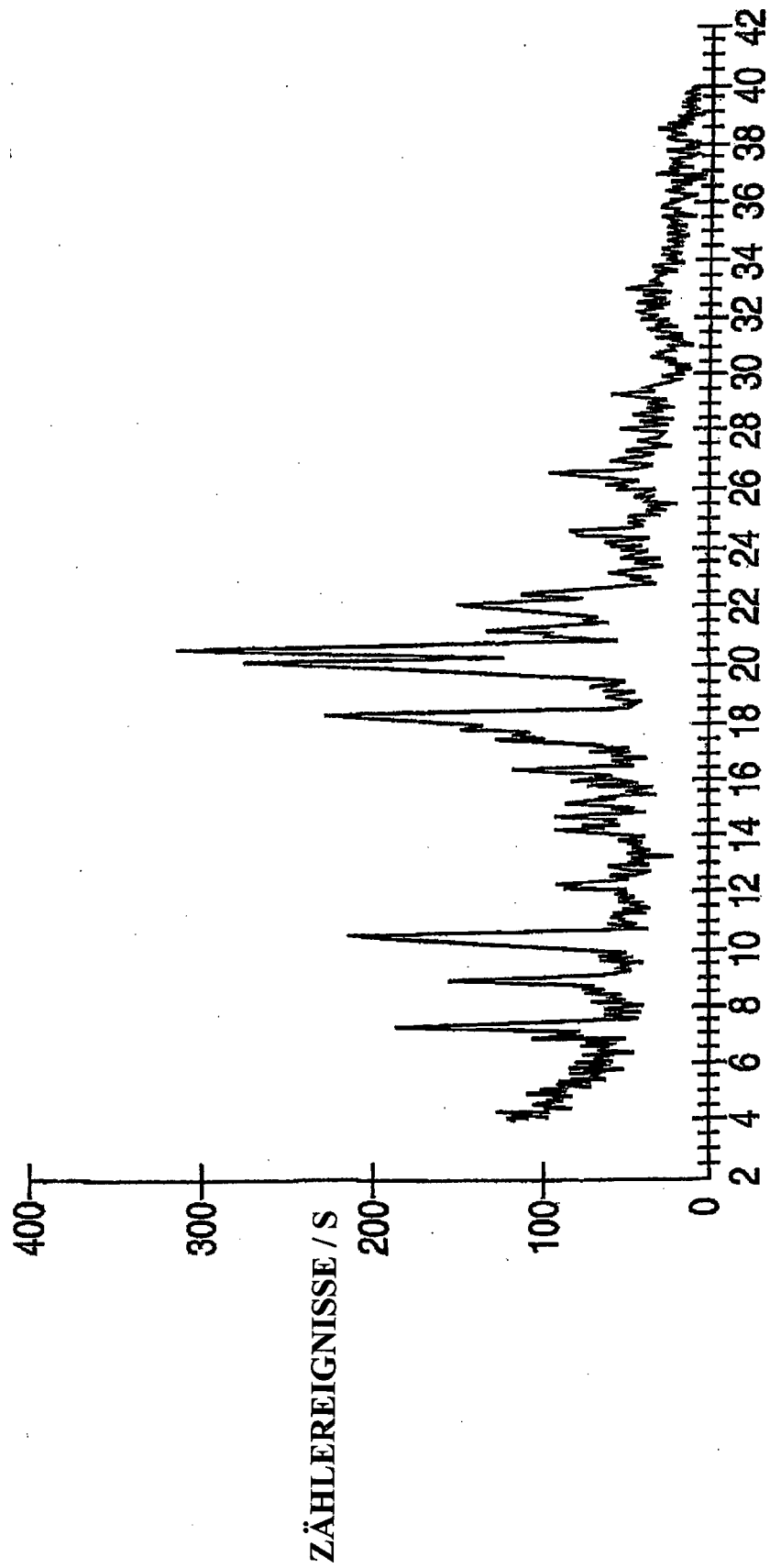


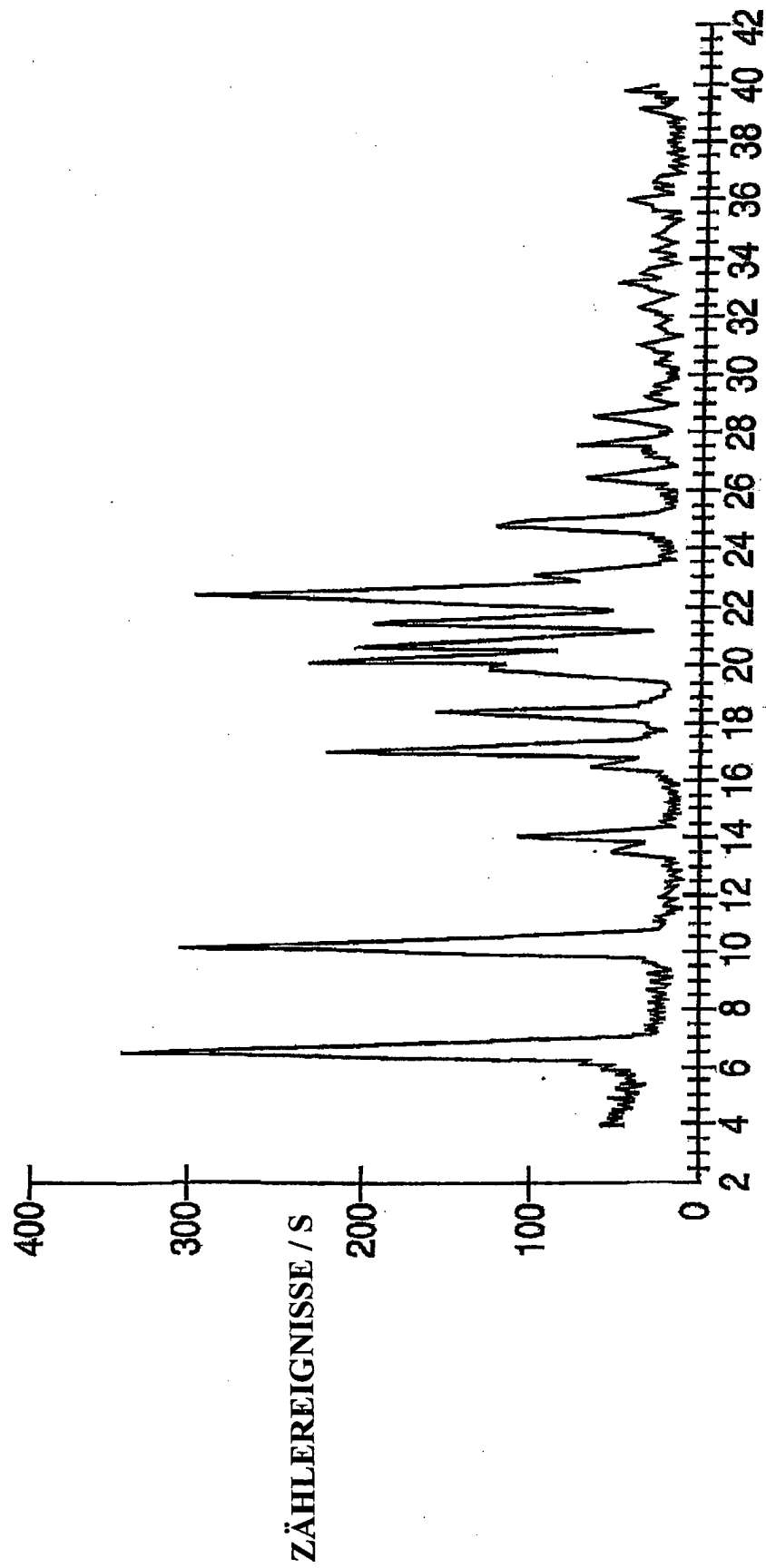
FIG. 1



GRAD 2θ

FIG. 2





GRAD 2θ

FIG. 4



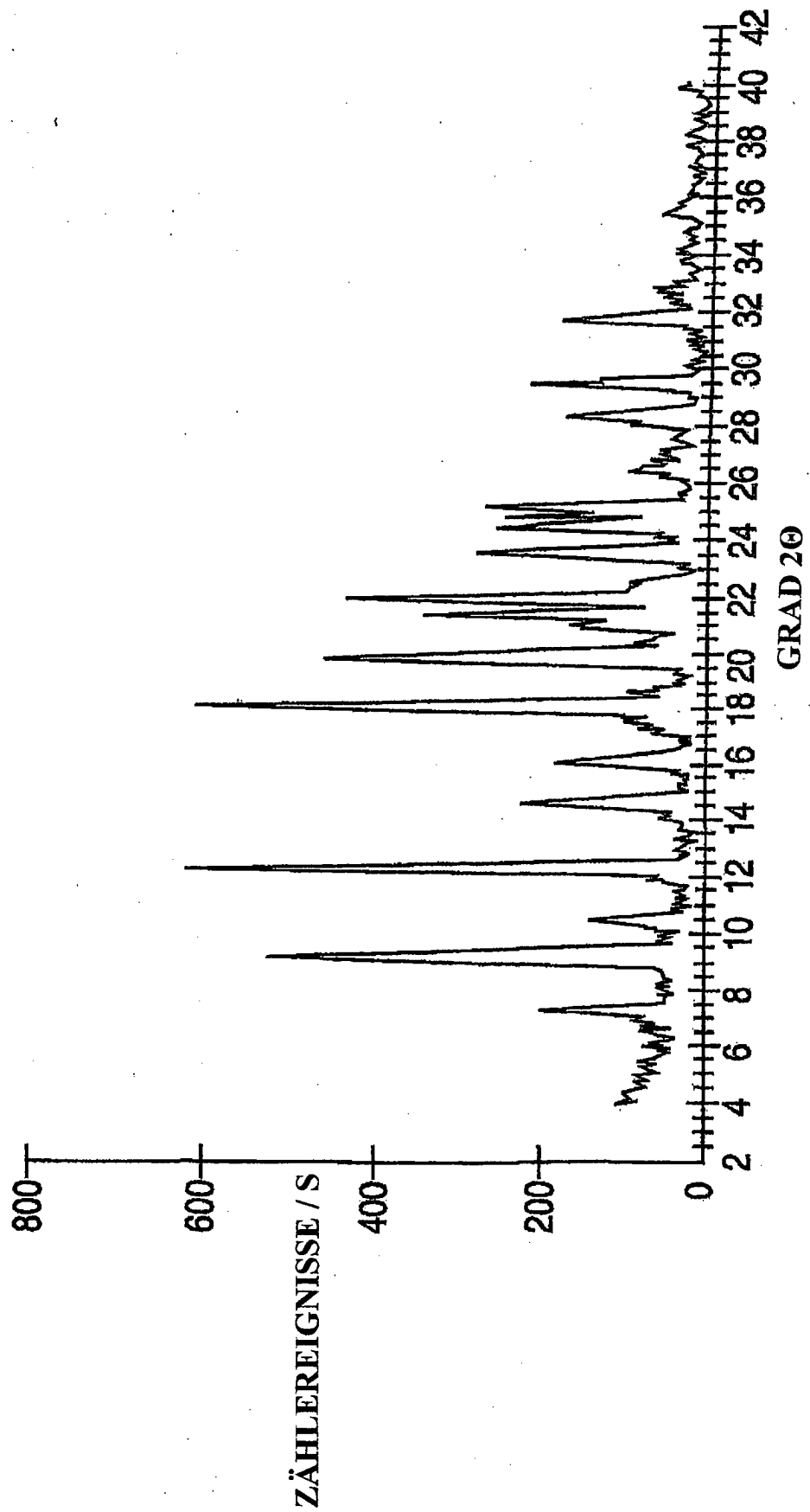


FIG. 5

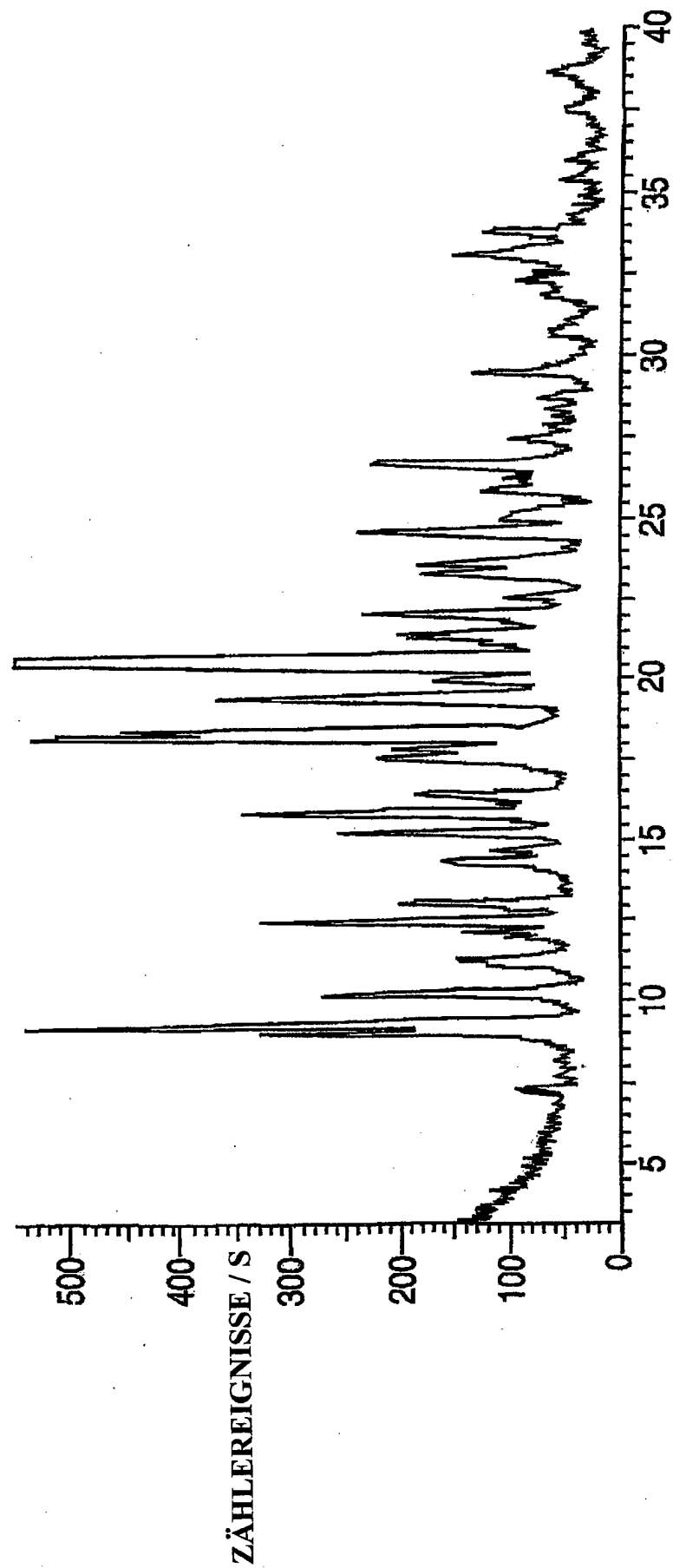


FIG. 6