



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101450923 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 14

(21) 申请号 200710093093. 7

(22) 申请日 2007. 11. 30

(73) 专利权人 重庆凯林制药有限公司

地址 400060 重庆市南坪经济技术开发区双龙路 2 号

专利权人 上海复星医药(集团)股份有限公司

CN 1986527 A, 2007. 06. 27, 权利要求 4, 10、说明书第 11 页第 2 段。

US 2004/0106829 A1, 2004. 06. 03, 说明书第 [0001] 至 [0041] 段。

审查员 刘红彦

(72) 发明人 龙道兵 左小勇 姚全兴 杨洋  
曹晓红 游伟 杨毅

(74) 专利代理机构 重庆博凯知识产权代理有限公司 50212

代理人 张先芸 李明

(51) Int. Cl.

C07C 317/44 (2006. 01)

C07C 315/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007/070238 A2, 2007. 06. 21, 说明书第 [0001] 至 [0298] 段。

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

莫达非尼的制备方法

(57) 摘要

一种莫达非尼的制备方法, 包括以下步骤:

(1) 在冰醋酸和水组成的混合体系中, 使用过氧化氢氧化 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺得到莫达非尼粗品; (2) 对步骤 (1) 获得的莫达非尼粗品, 采用无水甲醇重结晶得到符合药用纯度要求的莫达非尼。本发明的优点主要体现在: 采用水和冰醋酸的混合体系替代'290 专利实施例中纯的冰醋酸, 很好地避免了在氧化过程中的过氧化反应, 而且氧化反应的收率有大幅度的提高。使得制备得到的莫达非尼粗品经过简单的重结晶反应就可以得到符合药用纯度要求的莫达非尼。

1. 一种莫达非尼的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺的制备:

(1) 二苯甲基硫代乙酸

在装有搅拌、温度计、冷凝装置、尾气吸收装置的 1000ml 三口烧瓶中依次加入二苯甲醇 50g, 30% 盐酸 200ml, 油浴加热, 控制内温  $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$ , 在  $10 \pm 5\text{min}$  内快速滴加 30% 盐酸 33ml 和 26.5g 巯基乙酸混合液, 滴毕, 搅拌约 15min, 有固体析出, 加热升温至  $96 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , 保温反应 2-2.5h, 加入甲苯 500ml, 加热使内温升至  $75^{\circ}\text{C}$  左右, 搅拌使固体溶解后用于下步反应;

(2) 二苯甲基硫代乙酰氯

把反应液倒入 2L 分液漏斗, 静置 3-5min, 分层, 分去下层水层完全, 把上层甲苯层转入另一带有搅拌、冷凝器、温度计和尾气吸收装置的 1L 三口反应瓶中;

油浴加热二苯甲基硫代乙酸的甲苯溶液至  $75 \pm 5^{\circ}\text{C}$ , 在该温度下滴加二氯亚砷 70ml 和 40ml 甲苯溶液, 在  $15 \pm 5\text{min}$  内滴毕, 再用 10ml 甲苯洗涤恒压滴液漏斗, 保温反应 2.5h, 用冰水冷却至  $10^{\circ}\text{C}$  以下, 密封保存二苯甲基硫代乙酰氯的甲苯溶液备用;

(3) 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺

在一带有搅拌、温度计的 2L 三口反应瓶中加入  $\geq 28\%$  的氨水 360ml, 冰盐浴冷却至  $0^{\circ}\text{C}$  以下, 加入  $0-5^{\circ}\text{C}$  的常水 430ml, 滴毕, 于  $<10^{\circ}\text{C}$  并在剧烈搅拌下滴加二苯甲基硫代乙酰氯的甲苯溶液, 在  $0.8 \pm 0.2\text{h}$  内滴毕;

$<10^{\circ}\text{C}$  搅拌反应约 1.0h, 过滤, 用纯化水洗涤滤饼至约 pH7; 滤干后, 进烘, 在  $60^{\circ}\text{C}$  鼓风烘箱中烘 6-8 小时, 得 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺 60.0-65.0 克, 收率  $90.0 \pm 5\%$ ;

2) 莫达非尼粗品的制备

在一带有搅拌、温度计的 3L 反应瓶中依次加入 35% 双氧水 88ml, 纯化水 205ml, 冰醋酸 450ml, 将其冷至  $20-25^{\circ}\text{C}$ , 加入 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺 100.0g, 用冰醋酸 50ml 冲洗加料漏斗, 在  $20-26^{\circ}\text{C}$  下搅拌溶清后并于此温度反应  $4\text{h} \pm 0.5\text{h}$ ; 滴加水约 350ml 反应液开始变浑, 搅拌 15min, 约 40min 滴完剩余的 1950ml 水, 然后缓缓冷至  $10^{\circ}\text{C}$  左右过滤, 用 1200ml 水分四次洗涤至洗水 pH6-7,  $50^{\circ}\text{C}$  下减压干燥 6-8 小时, 得粗品  $98 \pm 2\text{g}$ , 收率  $90.0 \pm 5\%$ ;

3) 莫达非尼成品的制备

在一带有搅拌、温度计、回流装置的 1L 反应瓶中, 依次加入莫达非尼粗品、无水甲

醇, 无水甲醇的体积与莫达非尼粗品的质量之比为  $8 \sim 10\text{ml/g}$ ; 加热回流至粗品溶清, 保温过滤, 重新加热溶清后, 冷却至内温  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$  时, 开始有晶体析出, 保温析晶 1.5h, 以  $10-15^{\circ}\text{C/h}$  降温至  $10^{\circ}\text{C}$  左右, 析晶 0.5-1h, 过滤, 用 40ml  $0-5^{\circ}\text{C}$  无水甲醇洗涤,  $50^{\circ}\text{C}$  减压干燥 4-6 小时, 得莫达非尼成品, 精制率  $81.0 \pm 3\%$ 。

## 莫达非尼的制备方法

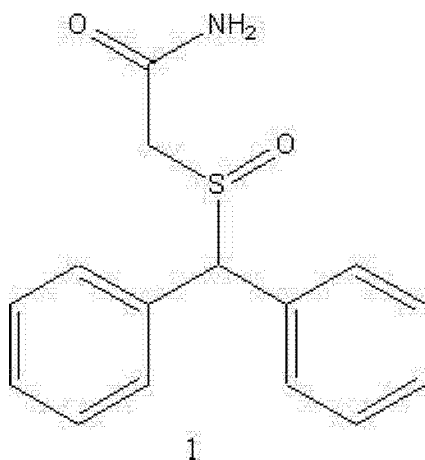
### 技术领域

[0001] 本发明属于制药领域,涉及一种制备高纯度莫达非尼的方法。具体涉及 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺在冰醋酸和水组成的体系中用过氧化氢氧化得莫达非尼粗品,莫达非尼粗品采用适当的方法重结晶得到符合药用纯度要求的莫达非尼的方法。

### 背景技术

[0002] 莫达非尼(式 1),化学名(±)2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]乙酰胺,对人和动物具有促进不眠的效果。

[0003]

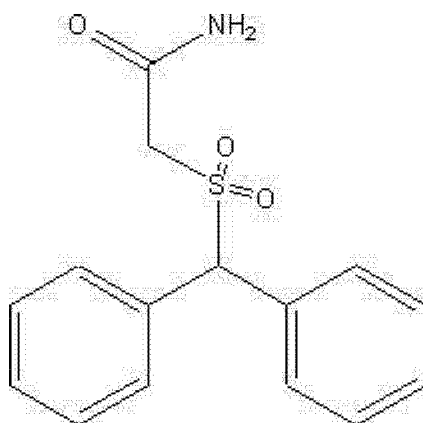


[0004] 如在美国专利号 4,177,290(“’290 专利”)所述的动物测试和对人类患者的临床实验中证明了莫达非尼的治疗精神病的活性。FDA 批准将莫达非尼消旋体用于治疗发作性睡眠。

[0005] ’290 专利描述了莫达非尼的制备。在’290 专利的实施例 1 中,通过使 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺与氨反应,分离产物酰胺,然后在乙酸中用过氧化氢氧化它的硫基团,从而制备得莫达非尼粗品。

[0006] 在我们的研究中发现采用’290 专利实施例 1 的方法存在将硫化物过度氧化成砷 2 的问题。

[0007]



2

[0008] 通过分析上面所示的化学结构,可以容易地认识到将这样形成的砒从莫达非尼中分离出来是一项困难的任务。且'290 专利实施例 1 中的氧化收率并不理想,仅为 73%。

[0009] 中国专利申请 01816210.X 给出了在无机酸与醇或相转移催化剂存在下用过氧化氢氧化 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺制备莫达非尼粗品的方法,并在实施例 1 和 2 中给出了具体应用。这种方法可以说是有效的,但略显繁琐,收率也不太理想,最高为 85%。

[0010] 因此,需要开发一种适当的且收率高的氧化方法,从而避免这种'290 专利实施例 1 的过氧化现象,使得莫达非尼粗品在一次重结晶后即可获得基本无砒的符合药用纯度要求的莫达非尼。

## 发明内容

[0011] 本发明旨在提供一种新的且改进的制备符合药用纯度要求的莫达非尼的方法,该方法利用易于得到的原材料,在安全的条件下进行,并得到相对高的产量。

[0012] 本发明的目的是这样实现的:一种莫达非尼的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

[0013] 1、一种莫达非尼的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0014] 1) 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺的制备:

[0015] (1) 二苯甲基硫代乙酸

[0016] 在装有搅拌、温度计、冷凝装置、尾气吸收装置的 1000ml 三口烧瓶中依次加入二苯甲醇 50g, 30% 盐酸 200ml, 油浴加热, 控制内温  $55 \pm 5^\circ\text{C}$ , 在  $10 \pm 5\text{min}$  内快速滴加 30% 盐酸 33ml 和 26.5g 巯基乙酸混合液, 滴毕, 搅拌约 15min, 有固体析出, 加热升温至  $96 \pm 3^\circ\text{C}$ , 保温反应 2-2.5h, 加入甲苯 500ml, 加热使内温升至  $75^\circ\text{C}$  左右, 搅拌使固体溶解后用于下步反应;

[0017] (2) 二苯甲基硫代乙酰氯

[0018] 把反应液倒入 2L 分液漏斗, 静置约 3-5min, 分层, 分去下层水层完全, 把上层甲苯层转入另一带有搅拌、冷凝器、温度计和尾气吸收装置的 1L 三口反应瓶中;

[0019] 油浴加热二苯甲基硫代乙酸的甲苯溶液至  $75 \pm 5^\circ\text{C}$ , 在该温度下滴加二氯亚砷 70ml 和 40ml 甲苯溶液, 在  $15 \pm 5\text{min}$  内滴毕, 再用 10ml 甲苯洗涤恒压滴液漏斗, 保温反应 2.5h, 用冰水冷却至  $10^\circ\text{C}$  以下, 密封保存二苯甲基硫代乙酰氯的甲苯溶液备用;

[0020] (3) 2-[(二苯基甲基)硫代]乙酰胺

[0021] 在一带有搅拌、温度计的 2L 三口反应瓶中加入  $\geq 28\%$  的氨水 360ml, 冰盐浴冷却至  $0^{\circ}\text{C}$  以下, 加入  $0-5^{\circ}\text{C}$  的常水 430ml, 滴毕, 于  $<10^{\circ}\text{C}$  并在剧烈搅拌下滴加二苯甲基硫代乙酰氯的甲苯溶液, 在  $0.8 \pm 0.2\text{h}$  内滴毕。 $<10^{\circ}\text{C}$  搅拌反应约 1.0h, 过滤, 用纯化水洗涤滤饼至约 PH7。滤干后, 进烘, 在  $60^{\circ}\text{C}$  鼓风烘箱中烘 6-8 小时, 得 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺 60.0-65.0 克, 收率  $90.0 \pm 5\%$ ;

[0022] 2) 莫达非尼粗品的制备

[0023] 在一带有搅拌、温度计的 3L 反应瓶中依次加入 35% 双氧水 88ml, 纯化水 205ml, 冰醋酸 450ml, 将其冷至  $20-25^{\circ}\text{C}$ , 加入 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺 100.0g, 用冰醋酸 50ml 冲洗加料漏斗, 在  $20-26^{\circ}\text{C}$  下搅拌溶清后并于此温度反应  $4\text{h} \pm 0.5\text{h}$ ; 滴加水约 350ml 反应液开始变混, 搅拌 15min, 约 40min 滴完剩余的 1950ml 水, 然后缓缓冷至  $10^{\circ}\text{C}$  左右过滤, 用 1200ml 水分四次洗涤至洗水 pH 约 6-7,  $50^{\circ}\text{C}$  下减压干燥 6-8 小时, 得粗品  $98 \pm 2\text{g}$ , 收率  $90.0 \pm 5\%$ ;

[0024] 3) 莫达非尼的制备

[0025] 在一带有搅拌、温度计、回流装置的 1L 反应瓶中, 依次加入莫达非尼粗品、无水甲

[0026] 醇, 无水甲醇的体积与莫达非尼粗品的质量之比为  $8 \sim 10 \text{ ml/g}$ ; 加热回流至粗品溶清, 保温过滤, 重新加热溶清后, 冷却至内温约  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$  时, 开始有晶体析出, 保温析晶 1.5h, 以  $10-15^{\circ}\text{C/h}$  降温至  $10^{\circ}\text{C}$  左右, 析晶 0.5-1h, 过滤, 用  $40\text{ml } 0-5^{\circ}\text{C}$  无水甲醇洗涤,  $50^{\circ}\text{C}$  减压干燥 4-6 小时, 得莫达非尼成品, 精制率  $81.0 \pm 3\%$ 。

[0027] 本发明的优点主要体现在:

[0028] 采用水和冰醋酸的混合体系替代'290 专利实施例中纯的冰醋酸, 很好地避免了在氧化过程中的过氧化反应, 而且氧化反应的收率有大幅度的提高。使得制备得到的莫达非尼粗品经过简单的重结晶反应就可以得到符合药用纯度要求的莫达非尼。

## 具体实施方式

[0029] 按照本发明方法, 要制备到符合药用纯度要求的莫达非尼必须避免莫达非尼粗品制备过程中的过氧化反应, 因为过氧化反应的产物砒很难从成品中除去。基于这一考虑, 本发明试图降低氧化剂过氧化氢的浓度以避免过氧化反应的产生。在大量实验后发现, 过氧化氢在水和冰醋酸组成的混合体系中反应可以很好地避免过氧化现象。下表简单说明不同比例的水和冰醋酸对成品纯度以及氧化收率的影响:

[0030]

批号		20070101	20070102	20070103	20070104
水: 冰醋酸 (ml:ml)		0	0.4:1	1.14:1	0.6:1
收率 (%)		73	92.3	88.0	90.8
纯度 (%)		98.50	98.60	98.43	98.54
杂质 (%)	酸	0.12	0.02	0.06	0.08
	砒	0.38	0.03	0.04	0.06

[0031] 其中批号 20070101 是重复' 290 专利实施例 1 的结果。

[0032] 最终形成如下的方案：

[0033] 第一步，在冰醋酸和水组成的混合体系中，使用过氧化氢氧化 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺得到莫达非尼粗品；第二步，对第一步获得的莫达非尼粗品，采用无水甲醇重结晶得到符合药用纯度要求的莫达非尼；

[0034] 上述第一步的具体步骤包括：冰醋酸、水、双氧水和 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺混合，在 20 ~ 40℃ 温度下氧化反应 3 ~ 5 小时，其中，水和冰醋酸的体积比为 0.2 ~ 2:1，双氧水中过氧化氢的含量至少为 30% ~ 35%，双氧水的体积与 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺的质量之比为 0.7 ~ 0.9 ml/g；水与冰醋酸混合体系的体积与 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺的质量之比为 5 ~ 9 :1 (ml/g)，优选为 7.05 :1 (ml/g)。

[0035] 氧化反应后加入水，得到包含莫达非尼粗品的沉淀，过滤沉淀得到莫达非尼粗品，加入水的体积与 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺的质量之比为 21 ~ 24 ml/g。

[0036] 上述第二步具体步骤包括：将莫达非尼粗品与无水甲醇混合，无水甲醇的体积与莫达非尼粗品的质量之比为 8 ~ 10 ml/g；加热回流至粗品溶清，保温过滤；重新加热溶清后，冷却至内温 50±5℃，保温析晶 1.5h，以 10-15℃/h 降温至 10±5℃，析晶 0.5-1h，过滤，用 40ml 10-5℃ 无水甲醇洗涤，50℃ 减压干燥 4-6 小时，得莫达非尼成品。

[0037] 一、2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺的制备：

[0038] 1. 二苯甲基硫代乙酸

[0039] 在装有搅拌、温度计、冷凝装置、尾气吸收装置的 1000ml 三口烧瓶中依次加入二苯甲醇 50g，30% 盐酸 200ml，油浴加热，控制内温 55±5℃，在 10±5min 内快速滴加 30% 盐酸 33ml 和 26.5g 巯基乙酸混合液，滴毕，搅拌约 15min，有固体析出，加热升温至 96±3℃，保温反应 2-2.5h，加入甲苯 500ml，加热使内温升至 75℃ 左右，搅拌使固体溶解后用于下步反应。

[0040] 2. 二苯甲基硫代乙酰氯

[0041] 把反应液倒入 2L 分液漏斗，静置约 3-5min，分层，分去下层水层完全，把上层甲苯层转入另一带有搅拌、冷凝器、温度计和尾气吸收装置的 1L 三口反应瓶中。

[0042] 油浴加热二苯甲基硫代乙酸的甲苯溶液至 75±5℃，在该温度下滴加二氯亚砷 70ml 和 40ml 甲苯溶液，在 15±5 min 内滴毕，再用 10ml 甲苯洗涤恒压滴液漏斗，保温反应 2.5h，用冰水冷却至 10℃ 以下，密封保存二苯甲基硫代乙酰氯的甲苯溶液备用。

[0043] 3. 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺

[0044] 在一带有搅拌、温度计的 2L 三口反应瓶中加入 ≥ 28% 的氨水 360ml，冰盐浴冷却至 0℃ 以下，加入 0-5℃ 的常水 430ml，滴毕，于 <10℃ 并在剧烈搅拌下滴加二苯甲基硫代乙酰氯的甲苯溶液，在 0.8±0.2h 内滴毕。 <10℃ 搅拌反应约 1.0h，过滤，用纯化水洗涤滤饼至约 PH7。滤干后，进烘，在 60℃ 鼓风烘箱中烘 6-8 小时，得 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺 60.0-65.0 克，收率 90.0±5%。

[0045] 二、莫达非尼粗品的制备

[0046] 在一带有搅拌、温度计的 3L 反应瓶中依次加入 35% 双氧水 88ml，纯化水 205ml，冰醋酸 450ml，将其冷至 20-25℃，加入 2-[(二苯基甲基) 硫代] 乙酰胺 100.0g，用冰醋酸 50ml 冲洗加料漏斗，在 20-26℃ 下搅拌溶清后并于此温度反应 4h±0.5h；滴加水约 350ml

反应液开始变混,搅拌 15min,约 40min 滴完剩余的 1950ml 水,然后缓缓冷至 10℃左右过滤,用 1200ml 水分四次洗涤至洗水 pH 约 6-7,50℃下减压干燥 6-8 小时,得粗品  $98 \pm 2\text{g}$ , 收率  $90.0 \pm 5\%$ 。

[0047] 三、莫达非尼的制备

[0048] 在一带有搅拌、温度计、回流装置的 1L 反应瓶中,依次加入莫达非尼粗品、无水甲醇,无水甲醇的体积与莫达非尼粗品的质量之比为  $8 \sim 10 \text{ ml/g}$ ;加热回流至粗品溶清,保温过滤,重新加热溶清后,冷却至内温约  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  时,开始有晶体析出,保温析晶 1.5h,以  $10\text{--}15^\circ\text{C/h}$  降温至  $10^\circ\text{C}$  左右,析晶 0.5-1h,过滤,用 40ml  $10\text{--}5^\circ\text{C}$  无水甲醇洗涤,50℃减压干燥 4-6 小时,得莫达非尼成品,精制率  $81.0 \pm 3\%$ 。