(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106065007 A
(43)申请公布日 2016.11.02

(21)申请号 201610461501.9
(22)申请日 2003.12.18
(30)优先权数据
0216412 2002.12.20 FR
(62)分案原申请数据
200380109813.4 2003.12.18
(71)申请人 泰瓦保健公司
地址 法国巴黎
(72)发明人 O·内克布洛克 L·库瓦西耶
S·格拉夫 G·塞吕勒
G·科克雷尔 S·罗斯
C·贝瑟利耶夫尔 F·马莱
A·J·范朗热韦尔德
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 谭玮
(51)Int.Cl.
C07C 317/44(2006.01)
C07C 315/06(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 1/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书47页 附图16页

(54)发明名称

莫达非尼旋光对映异构体的晶形及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种制备莫达非尼旋光对映异构体的晶形的方法，包括下列步骤：i)将莫达非尼其中一个旋光对映异构体溶于除乙醇之外的溶剂中；ii)使莫达非尼的对映异构体结晶；iii)回收所得莫达非尼对映异构体的晶形。本发明还涉及一种制备莫达非尼旋光对映异构体的方法。

CN 106065007 A

1.莫达非尼左旋对映异构体的晶形I，其特征在于下述X-射线衍射光谱，其中d代表晶面间距且比值I/Io代表相对强度：

晶形 I		
2θ（度）	d (Å)	I/Io (%)
9.8	13.40	32
15.4	8.54	87
20.8	6.34	24
26.4	5.01	14
28.3	4.68	19
28.7	4.62	16
29.9	4.44	45
31.1	4.27	100
31.6	4.20	23
32	4.15	14
33.1	4.02	78
33.4	3.98	84
34.1	3.90	16
35.1	3.80	15
39	3.43	22

。

2.药物组合物，包含权利要求1的莫达非尼左旋对映异构体。

3.用于制备根据权利要求1的莫达非尼左旋对映异构体的晶形I的方法，包括下列步骤：

a.提供莫达非尼左旋对映异构体的溶液；

b.缓慢冷却来自步骤a的溶液以产生莫达非尼左旋对映异构体的晶体，其中用-0.1℃至-0.8℃/分之间的冷却梯度将溶液从溶剂回流温度冷却至室温，且降至15℃至20℃的温度；和

c.回收莫达非尼左旋对映异构体的晶形I，其中步骤a中的溶剂选自丙酮、1-4二噁烷、乙酸乙酯和邻、间和对二甲苯混合物。

4.用于制备根据权利要求1的莫达非尼左旋对映异构体的晶形I的方法，包括下列步骤：

a.提供莫达非尼左旋对映异构体的溶液；

b.快速冷却来自步骤a的溶液以产生莫达非尼左旋对映异构体的晶体，其中所述冷却与步骤a)所得溶液在0℃或低于0℃的水浴中淬火足够的时间以使溶液结晶完全，或用-1℃至-5℃/分之间梯度温度再次冷却相对应；和

c.回收在步骤(b)中产生的晶体，且干燥以产生莫达非尼左旋对映异构体的晶形I，其中步骤a中的溶剂选自甲醇、水或醇/水混合物。

5.用于制备根据权利要求1的莫达非尼左旋对映异构体的晶形I的方法，包括下列步骤：

d.提供莫达非尼左旋对映异构体在甲醇中的溶液；

e.向来自步骤d的溶液中加入冷水以产生莫达非尼左旋对映异构体的晶体，其中在步骤e中的所述结晶通过沉淀来进行；和

f.回收莫达非尼左旋对映异构体的晶形I。

6.权利要求3的方法，其中所述溶剂是丙酮。

7.权利要求3的方法，其中所述溶剂是1-4二噁烷。

8.权利要求3的方法，其中所述溶剂是乙酸乙酯。

9.权利要求3的方法，其中所述溶剂是邻、间和对二甲苯混合物。

10.权利要求4的方法，其中所述溶剂是甲醇。

11.权利要求4的方法，其中所述溶剂是水。

莫达非尼旋光对映异构体的晶形及其制备方法

[0001] 本申请是申请日为2003年12月18日、申请号为200910152177.2、发明名称为"莫达非尼旋光对映异构体的晶形及其制备方法"的中国发明专利申请的分案申请。

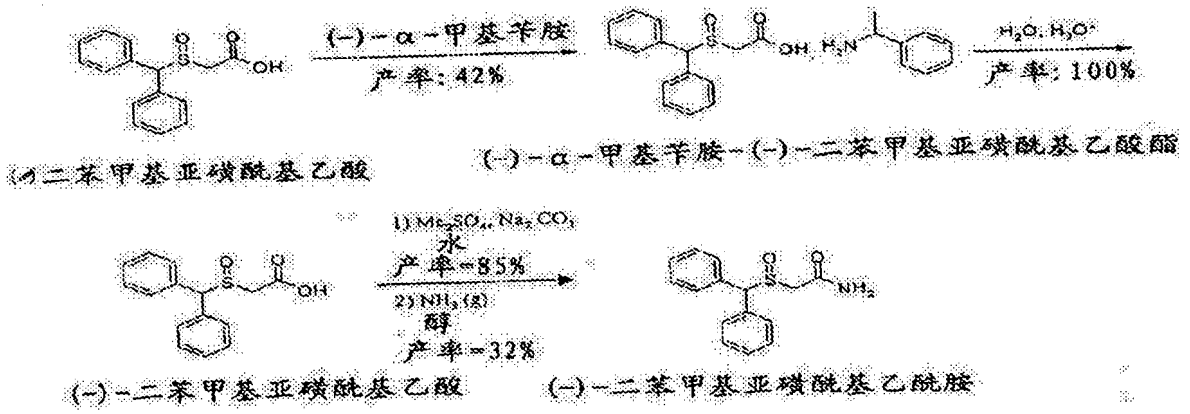
[0002] 本发明涉及一种获得莫达非尼(modafinil)对映异构体晶形的方法，以及根据该方法可获得的晶形。

[0003] 本发明还涉及一种用于从(±)莫达非尼酸制备莫达非尼旋光对映异构体的新方法。

[0004] 美国专利US 4,177,290描述了外消旋形式的莫达非尼，也称作(±)2-(二苄基亚磺酰基)乙酰胺或(±)2-[(二-苯甲基)亚磺酰基]乙酰胺，它是一种具有刺激中枢神经系统性质的化合物。

[0005] 美国专利US 4,927,855描述了莫达非尼的两个旋光对映异构体。更具体而言，描述了左旋对映异构体及其作为治疗睡眠过度和与阿尔茨海默氏病有关的病症之抗抑郁剂或刺激剂的用途。此文献中描述的用于从(±)莫达非尼酸或(±)-二苯甲基亚磺酰基乙酸制备莫达非尼两个旋光对映异构体的方法在下列合成图中举例说明：

[0006]



[0007] • 关于(-)-二苯甲基亚磺酰基乙酸

[0008] 该方法包括通过与旋光剂α-甲基苄胺形成非对映异构体而在第一步中进行(±)莫达非尼酸旋光对映异构体的拆分。

[0009] 然后通过酸水解将(-)-α-甲基苄胺-(-)-二苯甲基亚磺酰基乙酸酯转化成(-)-二苯甲基亚磺酰基乙酸。后者在有硫酸二甲酯存在的条件下酯化，然后在有氨(气)存在的条件下转化成酰胺。莫达非尼的(-)或l(左旋)对映异构体是通过相对于(±)莫达非尼酸的总产率5.7%的方法获得的，其是以每一步的产率为基础计算的。

[0010] 术语"对映异构体"是指立体异构体分子，它们彼此是不可重叠的镜像。对映异构体通常使用(+)和(-)或(d)和(l)命名，其表示手性中心的旋光力。

[0011] 立体异构现象还可由(D)或(L)或(R)和(S)表示，这些表示绝对构型。

[0012] 莫达非尼的左旋对映异构体没有区别地、被称作l或(-)对映异构体，右旋对映异构体被称作d或(+)对映异构体。

[0013] 现在已经发现了获得莫达非尼旋光对映异构体不同晶形的方法。更具体而言，本

发明人已经指出所得晶形主要取决于所用结晶溶剂的性质。

[0014] 为了进行描述，术语“晶形”是指多晶形或溶剂化物，没有区别。

[0015] “多晶形”是指具有特征性结晶标志的有机结构，仅包括溶质分子。

[0016] 术语“溶剂化物”是指具有特征性结晶标志的有机结构，其包括溶质分子和溶剂分子。具有一个溶质分子对应一个溶剂分子的溶剂化物被称作真正的溶剂化物。

[0017] 此外，本发明人已经发现根据美国专利US 4,177,290中描述的条件制备的l-莫达非尼和d-莫达非尼是以被描述为形状I的其中一种多晶形获得的，其与正常温度和压力条件下热力学最稳定的多晶形相对应。

[0018] 形状I具有下面的X-射线衍射光谱，其中d代表晶面间距且比值(I/Io)代表相对强度。

[0019]

CRL 40982 形状 I		
2θ (度)	d (Å)	I/Io (%)
9.8	13.40	32
15.4	8.54	87
20.8	6.34	24
26.4	5.01	14
28.3	4.68	19
28.7	4.62	16
29.9	4.44	45
31.1	4.27	100
31.6	4.20	23
32	4.15	14
33.1	4.02	78
33.4	3.98	84
34.1	3.90	16
35.1	3.80	15
39	3.43	22

[0020] 衍射计:Miniflex Rigaku(Elexience)

[0021] 已知化合物的晶形通常具有彼此很大不同的物理、药学、生理和生物学性质。

[0022] 尤其感兴趣的是旋光性莫达非尼的晶形，特别是多晶形，与形状I相比，它们具有不同且有利的性质。

[0023] 另一方面，已经发现了用于从(±)-莫达非尼酸制备莫达非尼旋光对映异构体的新方法，且该方法可用于分离产率和光学纯度明显优于美国专利US 4,927,855中描述那些的各对映异构体。

[0024] 现在已经研究出了特别有利的方法，其通过优先结晶拆分(±)-莫达非尼酸两个

旋光对映异构体可有利地应用于制备规模。

[0025] 用于拆分(±)-莫达非尼酸的方法具有很多优点：

[0026] -它可避免使用昂贵的手性中间体，中间体的进一步制备包括损耗，损耗很少低于10%(De Min.,M.,Levy,G.和Michwater J.-C.,1988,J.Chem.Phys.85,603-19)，

[0027] -直接获得两个对映异构体，与利用常规拆分、通过形成非对映异构体盐的方法相反，

[0028] -产率理论上是定量的，这是由于母液的连续再循环，

[0029] -粗对映异构体结晶的纯化很简单。

[0030] 因此，本发明的目的在于提供一种制备莫达非尼对映异构体晶形的方法。

[0031] 本发明的目的还在于提供一种制备莫达非尼旋光对映异构体，特别是莫达非尼左旋对映异构体的新方法。

[0032] 1-莫达非尼多晶形的制备方法

[0033] 这些和其它目的是通过本发明实现的，其更具体涉及，第一方面，一种用于制备莫达非尼旋光对映异构体晶形的方法，包括下列步骤：

[0034] i)将莫达非尼其中一个旋光对映异构体溶于除乙醇之外的溶剂中，

[0035] ii)使所述莫达非尼的旋光对映异构体结晶，并

[0036] iii)回收所得莫达非尼对映异构体的晶形。

[0037] 就本发明目的而言，方法步骤i)中所用的溶剂，也称作“再结晶溶剂”是能够使所述莫达非尼的旋光对映异构体结晶，优选在大气压下结晶的溶剂。换句话说，它包括在给定压力下能够形成至少一个对映异构体的任何溶剂A

[0038] -在第一温度和浓度域中，包括至少一个对映异构体溶于溶剂A中的稀释溶液的单相系统，

[0039] -在第二温度和浓度域中，其与前者不同，第二两相系统包括饱和溶液存在下的所述对映异构体的结晶，

[0040] 所述两个域在所涉及的压力下，通过所述对映异构体T(℃)=f(对映异构体浓度)的溶解度曲线彼此分离。

[0041] 通常，步骤ii)中的结晶包括通过改变温度和浓度，使单相系统向两相系统转变。

[0042] 作为非限制性举例说明，适于本发明再结晶方法的溶剂可以是，具体而言，醇溶剂、羧酸酯溶剂、醚溶剂、氯化溶剂、芳香溶剂、低级脂肪酮溶剂。其它溶剂是，例如，羧酸溶剂、非质子极性溶剂、脂环烃、脂族烃、碳酸酯、杂芳族化合物和水。

[0043] 在上述醇溶剂中，具体是低级烷基醇，如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、2-甲基-2-戊醇、1,2-丙二醇和叔-戊醇，特别优选甲醇、丙醇和异丙醇。

[0044] 在上述羧酸酯型溶剂中，具体是乙酸烷基酯，如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯和甲酸烷基酯如甲酸乙酯，特别优选乙酸乙酯。

[0045] 有用的醚再结晶溶剂是二乙醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、二丁醚、异丙醚、叔-丁甲醚和四氢吡喃，特别优选四氢呋喃。

[0046] 在上述氯化溶剂中，可为氯化烃，具体是氯仿、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷和氯化芳香族化合物(如氯苯)。

[0047] 作为上述芳香溶剂的例子，是邻、间和对二甲苯或邻、间和对二甲苯的混合物、甲

氧基苯、硝基苯、三氟甲苯和甲苯，特别优选邻、间和对二甲苯。

[0048] 有用的酮溶剂是丙酮、甲乙酮、甲异丁酮、丁-2-酮、环戊酮、异丁甲酮、2-戊酮、3-戊酮。

[0049] 上述羧酸溶剂的例子具体是乙酸。

[0050] 上述杂芳香溶剂的例子具体是吡啶。

[0051] 非质子极性溶剂的例子具体是乙腈、丙腈、4-甲基吗啉、N,N-二甲基乙酰胺、硝基甲烷、三乙胺、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)。

[0052] 脂族烃的例子具体是庚烷、2,2,4-三甲基戊烷。

[0053] 脂环烃的例子具体是环戊烷、环己烷。

[0054] 碳酸酯的例子具体是碳酸烷基酯，如碳酸二甲酯。

[0055] 根据本发明方法的优选实施方案，所述结晶溶剂选自丙酮、甲醇、1-4二噁烷、乙酸乙酯、邻、间、对二甲苯的混合物、异丙醇、正-丙醇、碳酸二甲酯、四氢呋喃、氯仿和甲乙酮、水和醇/H_2O混合物。

[0056] 因此，莫达非尼旋光对映异构体的晶形可通过使对映异构体在特定溶剂中再结晶而获得，其中结晶的性质和结晶条件可主要决定所得晶形的类型。

[0057] 通过其与官能团和吸电子或供电子取代基的相互作用，所述再结晶溶剂事实上可促进特定的分子排列，在给定的结晶条件下产生特定晶形。

[0058] 通常，加热，具体而言，回流加热步骤i)所用的再结晶溶剂，直到莫达非尼的旋光对映异构体完全溶于溶剂中。虽然步骤i)中莫达非尼旋光对映异构体的浓度对于结晶而言并不是重要因素，然而优选工作时莫达非尼旋光对映异构体的浓度与讨论中的再结晶溶剂的饱和浓度接近。

[0059] 根据一个实施方案，通过回流加热溶剂而将莫达非尼旋光对映异构体溶解，然后逐渐加入额外量的所述旋光对映异构体，直到达到饱和。可加入额外溶剂确保完全溶解。

[0060] 根据另一实施方案，将莫达非尼旋光对映异构体混悬于经加热回流的溶剂中，然后逐渐加入额外量的溶剂，从而得到均匀溶液并因此达到饱和。

[0061] 步骤ii)中莫达非尼旋光对映异构体的结晶过程可使用本领域技术人员已知的技术，即冷却溶液、蒸发一些溶剂、加入抗溶剂或使用具有与所需相同晶形的旋光莫达非尼结晶接种溶液来加速。最普遍的是，在结晶过程中持续搅拌混合物，从而得到均匀混悬液并迅速更新各结晶周围的母液。

[0062] 本发明方法中的结晶过程可在热力学或动力学条件下进行。

[0063] 就本说明书而言，“在热力学条件下结晶”是指在有l-或d-莫达非尼结晶存在的条件下，在均匀溶液与饱和溶液之间维持平衡的条件下进行的结晶。

[0064] 例如，热力学结晶可通过缓慢冷却步骤i)所得溶液而进行，通常使溶液冷却至室温，或通过应用冷却速率或冷却梯度，其优选低于或等于0.75℃/分，更优选0.6℃/分且更优选0.5℃/分。

[0065] 本说明书中“在动力学条件下进行的结晶”是指在有d-或l-莫达非尼结晶存在的条件下，均匀溶液与饱和溶液之间的平衡突然向着后者的两相域转移，即向着结晶形成转移的结晶。

[0066] 作为举例说明，动力学结晶可具体通过迅速冷却进行，例如实施300℃/分梯度冷

却，或通过向步骤i)所得溶液中加入抗溶剂而沉淀。

[0067] 作为举例说明和非限制性实施例，本说明书中热力学或动力学这两种类型的结晶是通过缓慢或迅速冷却进行的。

[0068] 当然，任何其它结晶技术，如蒸发溶剂或沉淀也可以是动力学和/或热力学条件的，也落在本发明方法的范围之内。

[0069] 因此，根据特定的实施方案，步骤ii)中的结晶可通过沉淀进行，可能有所需晶形的晶种存在。

[0070] 本发明人还指出某些溶剂可产生不同的晶形，更特别是产生多晶形，这根据结晶是在动力学条件下还是热力学条件下进行而定。

[0071] 根据特别有利的实施方案，结晶包括步骤i)所得溶液的冷却。

[0072] 可应用的，在第一种模式中，冷却是迅速的，且通常与步骤i)所得溶液在0℃或低于℃的水浴(如冰水浴)中淬火足以使溶液结晶完全，或用梯度温度(例如-1℃至-5℃/分之间)再次冷却的时间相对应。

[0073] 根据第二个实施方案，冷却是缓慢的。在本文中，通常将溶液从溶剂回流温度冷却至室温，或用冷却梯度冷却该溶液，优选-0.1℃至-0.8℃/分之间，且更优选接近-0.5℃/分，通常降至15℃-20℃的温度。

[0074] 在本发明溶剂/抗溶剂优选组合之中，可提及的是水/丙酮、乙腈/水、乙醇/水、甲醇/水、乙酸/水的组合。

[0075] 最后可使用常规方法(如滤过和离心)分离莫达非尼旋光对映异构体的晶形。

[0076] 作为非限制性举例说明，本发明的制备方法更具体而言是使用莫达非尼左旋对映异构体进行的。

[0077] 根据具体实施方案，本方法所得晶形是多晶形。

[0078] 值得注意的是，通常给定化合物各(l)和(d)对映异构体产生的晶形，特别是多晶形，当它们在相同实验条件下再结晶时，具有相同的粉末X-射线衍射光谱。

[0079] 有关这方面的参考文献具体是J.Bernstein《Polymorphism in molecular crystals》2002,University Press,Oxford,UK和G.Coquerel,Enantiomer,2000;5(5):481-498,Gordon and Breach Science Publishers。

[0080] 右旋形式，其晶形的X-射线衍射光谱与下述左旋形式的那些相同，反之亦然，形成本发明的一部分。

[0081] 命名为形状I、II、III、IV和V的多晶形还包括从左旋对映异构体获得的CRL 40982形状I、II、III、IV、V，和从右旋对映异构体获得的CRL 40983形状I、II、III、IV、V。

[0082] 形状I

[0083] 在本文中，方法使用选自丙酮、乙醇、1-4二噁烷、乙酸乙酯和邻、间和对二甲苯混合物的溶剂，结晶阶段通过缓慢冷却，从而获得形状I或CRL 40982形状I。

[0084] 方法使用选自甲醇、水或醇/水混合物的溶剂，特别是甲醇/水和乙醇/水，以及结晶阶段通过迅速冷却，获得形状I或CRL 40982形状I。

[0085] 根据本发明另一同样优选的变形，方法使用甲醇以及通过加入冷水作为甲醇抗溶剂而沉淀的结晶步骤产生形状I。

[0086] 形状II

[0087] 根据本发明另一实施方案，使用步骤i)溶剂，所述溶剂选自异丙醇、乙酸乙酯、正-丙醇、或用甲苯变性的乙醇，和结晶阶段通过迅速冷却，产生如形状II或CRL 40982形状II描述的多晶形。

[0088] 根据方法的变形，形状II还可通过缓慢冷却从异丙醇获得。

[0089] 还要注意的是，形状II从异丙醇产生不依赖于结晶条件(热力学或动力学)。

[0090] 形状III

[0091] 作为本发明方法的变形，步骤i)所用溶剂是丙酮，且结晶步骤ii)包括迅速冷却，很明显获得如形状III或CRL 40982形状III描述的多晶型。

[0092] 形状IV

[0093] 作为本发明方法的变形，步骤i)所用溶剂选自四氢呋喃、氯仿和甲乙酮，且结晶步骤ii)包括缓慢冷却溶液，结果获得如形状IV或CRL40982形状IV描述的多晶形。

[0094] 取决于所用溶剂性质，莫达非尼旋光对映异构体再结晶的方法可产生溶剂化物。

[0095] 形状V

[0096] 作为本发明方法的变形，步骤i)所用溶剂选自2-戊酮和四氢呋喃，且结晶步骤ii)包括缓慢冷却2-戊酮溶液，并在THF中迅速冷却，结果获得如形状V描述的多晶形。

[0097] 碳酸二甲酯溶剂化物

[0098] 因此根据本发明特定实施方案，当步骤i)所用溶剂是碳酸二甲酯且结晶包括缓慢冷却时，获得碳酸二甲酯(-)-莫达非尼溶剂化物。

[0099] 乙酸溶剂化物

[0100] 根据本发明特定实施方案，当步骤i)所用溶剂是乙酸且结晶包括迅速或缓慢冷却时，获得乙酸溶剂化物。

[0101] (-)-莫达非尼的多晶形

[0102] 本发明还涉及如CRL 40982形状II描述的莫达非尼左旋对映异构体的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：11.33、8.54、7.57、7.44、4.56、3.78、**3.71Å**，与晶面间距8.54、7.57、7.44、4.56、3.78、**3.71 Å**相对应的强度峰是特别特征性的。

[0103] 更具体而言，X-射线衍射光谱如下，其中d代表晶面间距且I/Io代表相对强度：

[0104]

CRL 40982 形状 II		
2θ（度）	d (Å)	I/Io (%)
11.6	11.33	54
15.4	8.54	58
17.4	7.57	41
17.7	7.44	34
23.3	5.67	19
24.8	5.33	26
27.4	4.83	19
28.9	4.59	36
29.1	4.56	97
29.8	4.45	23
32.8	4.05	29
34.3	3.88	23
35.3	3.78	100
35.9	3.71	40
40.1	3.34	21
47.7	2.83	20
53.7	2.53	32

[0105] 衍射计:Miniflex Rigaku(Elexience)

[0106] 本发明还涉及如CRL 40982形状III描述的莫达非尼左旋对映异构体的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距d包括强度峰：13.40、12.28、8.54、7.32、6.17、5.01、4.10、3.97、3.42、**3.20Å**，且晶面间距：12.28、8.54、5.01、4.10、3.97、3.42、**3.20Å**，与特征性最强的强度峰相对应。

[0107] 在本文中，本发明更特别涉及(-)-莫达非尼的形状III，其产生下列X-射线衍射光谱，其中d代表晶面间距且I/Io代表相对强度：

[0108]

CRL 40982 形状 III		
2θ (度)	d (Å)	I/Io (%)
9.8	13.40	40
10.7	12.28	39
15.4	8.54	100
18.0	7.32	33
21.4	6.17	23
25.9	5.11	26
26.4	5.01	87
29.6	4.48	26
29.9	4.44	20
31.1	4.27	34
31.7	4.19	20
32.4	4.10	77
33.1	4.02	23
33.5	3.97	64
36.5	3.66	38
39.1	3.42	40
41.9	3.20	32
46.4	2.91	23
52.7	2.58	25

[0109] 衍射计:Miniflex Rigaku(Elexience)

[0110] 本发明还涉及如CRL 40982形状IV描述的莫达非尼左旋对映异构体的多晶形,其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰:12.38、8.58、7.34、6.16、5.00、4.48、4.09、**3.66Å**,且特征性最强的峰与12.38、8.58、7.34、5.00、**4.09 Å**的晶面间距相对应。

[0111] 更具体而言,(-)-莫达非尼形状IV的特征在于它产生下列X-射线衍射光谱,其中d代表晶面间距且I/Io代表包括下列晶面间距强度峰的相对强度:

[0112]

CRL 40982 形状 IV		
2θ (度)	d (Å)	I/Io (%)
6.37	13.88	26
7.14	12.38	69
8.60	10.27	23
10.30	8.58	100
12.04	7.34	49
14.37	6.16	24
15.65	5.66	11
17.30	5.12	29
17.72	5.00	60
19.12	4.64	15
19.81	4.48	25
20.82	4.26	10
21.24	4.18	12
21.70	4.09	51
23.28	3.82	9
24.30	3.66	30
25.18	3.53	9
26.02	3.42	21
27.13	3.28	9
27.90	3.20	15

[0113] 衍射计:Siemens AG.

[0114] 本发明还涉及如CRL 40983形状V描述的莫达非尼右旋对映异构体的多晶形,其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰:9.63、5.23、5.03、4.74、4.66、4.22、4.10、**3.77Å**。

[0115]

CRL 40983 形状 V		
2θ (度)	d (Å)	I/Io (%)
6.65	13.27	22
7.24	12.21	5
9.17	9.63	51
10.38	8.51	19
12.28	7.20	15
14.33	6.17	14
15.81	5.60	4
16.95	5.23	68
17.64	5.03	100
18.69	4.74	51
19.03	4.66	58
20.06	4.42	3
21.06	4.22	91
21.67	4.10	64
22.39	3.97	17
23.61	3.77	55
24.64	3.61	8
25.40	3.50	13
26.21	3.40	20
26.95	3.31	18

[0116] 衍射计:Bruker GADDS

[0117] 本发明还涉及(-)-莫达非尼的碳酸二甲酯溶剂化物,其特征在于下列衍射光谱,其中d代表晶面间距且I/Io代表相对强度:

[0118]

碳酸二甲酯溶剂合物		
2θ（度）	d (Å)	I/Io (%)
7.17	12.31	38
9.12	9.69	29
9.72	9.09	16
10.35	8.54	35
12.17	7.27	100
14.25	6.21	16
16.26	5.45	10
17.36	5.10	13
17.72	5.00	21
18.35	4.83	9
19.16	4.63	9
19.88	4.46	14
21.04	4.22	12
21.49	4.13	25
21.73	4.09	24
23.49	3.78	22
24.55	3.62	35
25.24	3.53	8
26.05	3.42	9
26.88	3.32	7
27.48	3.24	13
27.81	3.21	10
28.79	3.10	8

[0119] 衍射计:Siemens AG

[0120] 本发明还涉及莫达非尼左旋和右旋对映异构体的乙酸溶剂化物，其可通过本发明的再结晶过程获得，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：9.45、7.15、5.13、4.15、**3.67(Å)**。

[0121]

乙酸溶剂合物		
2θ（度）	d (Å)	I/Io %
6.64	13.30	8.5
7.15	12.35	15
9.36	9.45	100
10.43	8.48	6.5
12.38	7.15	25
14.38	6.16	15
16.37	5.41	8
17.29	5.13	28
17.82	4.97	21
18.24	4.86	16
18.96	4.68	7
19.24	4.61	6
20.09	4.42	20
21.40	4.15	75
22.55	3.94	21
23.42	3.80	7
24.25	3.67	40
24.92	3.57	12
25.21	3.53	9.5
26.15	3.40	11
26.78	3.33	8
26.99	3.30	6
28.43	3.14	13
28.79	3.10	14
29.63	3.01	7
30.03	2.97	4
32.33	2.77	9
33.13	2.70	7
34.29	2.61	3
34.86	2.57	7
35.90	2.50	7

[0122] 衍射计:Bruker GADDS

[0123] 另一方面,本发明还涉及用于将莫达非尼其中一个对映异构体的第一晶形转化为

不同于前者的第二晶形的方法，所述方法包括下列步骤：

[0124] i)将所述莫达非尼对映异构体的晶形混悬于溶剂中；

[0125] ii)回收所得晶形。

[0126] 适于该方法的溶剂具体是乙腈。

[0127] 通常，在温度低于均质化温度下，将初始晶形放在混悬液中时间足够长，从而使初始晶形完全转化。时间可根据溶剂、初始晶形的性质和介质温度具体变化。通常，室温、大气压下将晶形放在混悬液中至少24小时，最优选72小时。

[0128] 作为举例说明，该方法是使用(-)-莫达非尼进行的。

[0129] 在本文中，根据本发明的特定实施方案，该方法在步骤i)中使用形状I和乙腈，获得(-)-莫达非尼的乙腈溶剂化物。

[0130] 室温、大气压下，将形状I放在混悬液中若干天，优选3天。

[0131] 本发明还涉及(-)-莫达非尼的乙腈溶剂化物，其可通过本发明再结晶过程获得。它的特征在于下列衍射光谱，其中d代表晶面间距且I/Io代表相对强度：

[0132]

乙腈合物		
2θ（度）	d (Å)	I/Io (%)
5.46	16.17	46
6.25	14.14	95
7.17	12.32	51
8.28	10.66	81
9.02	9.79	68
9.51	9.29	53
10.34	8.54	53
10.84	8.15	63
11.33	7.80	79
12.47	7.09	53
14.02	6.31	45
15.20	5.83	35
15.76	5.62	34
16.37	5.41	40
17.37	5.10	51
18.10	4.90	46
19.05	4.66	44
19.36	4.58	37
19.89	4.46	39
20.48	4.33	59
21.14	4.20	55
22.10	4.02	100
22.65	3.92	60
23.17	3.835	42
23.89	3.72	33
24.72	3.60	38
24.93	3.57	37
25.81	3.45	37
26.73	3.33	55

[0133]

27.52	3.24	30
27.97	3.19	30
28.89	3.09	31
29.44	3.03	27

[0134] 衍射计:Siemens AG.

[0135] 分别包含(-)-莫达非尼和(+)-莫达非尼的多晶形II、III、IV和V的药物组合物

[0136] 本发明还涉及分别包含(-)-莫达非尼的多晶形CRL 40982形状II、CRL 40982形状III、CRL 40982形状IV或CRL 40982形状V以及CRL 40983形状II、CRL 40983形状III、CRL 40983形状IV和CRL 40983形状V,且可能的,与药学可接受的载体结合之药物组合物。

[0137] 这些组合物可口服、经由粘膜(例如,眼、鼻、肺、胃、肠、直肠、阴道粘膜或泌尿装置)或非肠道(如皮下、真皮内、肌内、静脉内或腹膜内)给药。

[0138] 根据优选实施方案,本发明的药物组合物是以片剂、丸剂、颗粒剂或立即释放或控释颗粒剂的形式,粉剂、胶囊剂、液体混悬液、凝胶或乳液的形式,或作为冻干产物,或优选片剂、胶囊剂、液体混悬液或凝胶的形式给药。用于给药的载体可包括一种或多种药学可接受的赋形剂,它们可确保多晶形的稳定性(例如,多晶形物溶于油中的混悬液)。

[0139] 本发明的药物组合物分别包含(-)-莫达非尼和(+)-莫达非尼的II、III、IV或V多晶形,可能是彼此的混合物和/或具有一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0140] 用于口服给药的固体组合物是通过向活性成分中加入一种或多种赋形剂,特别是填充剂,且,如果需要,加入粘合剂、剥脱剂、润滑剂、表面活性剂和乳化剂、加溶剂、着色剂、糖替代物或矫味剂,或混合物而制备成片剂或胶囊剂的形式。

[0141] 填充剂的例子包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;基于纤维素的制品,如玉米淀粉、稻淀粉、马铃薯淀粉。

[0142] 粘合剂的例子包括明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯酮、copovidone、葡聚糖、糊精、环糊精及其衍生物如羟丙基-β-环糊精。

[0143] 糖替代物的例子包括阿巴斯甜、糖精和环氨酸钠。

[0144] 矫味剂的例子包括可可粉、植物形式的薄荷、香粉、油形式的薄荷、冰片和粉状肉桂。

[0145] 表面活性剂和乳化剂的例子包括,特别是吐温20、60、80、sucroester(7-11-15)、帕咯沙姆188、407、PEF 300、400和硬脂酸脱水山梨糖酯。

[0146] 加溶剂的例子包括miglyol 810、812、甘油酯和它们的衍生物以及丙二醇。

[0147] 剥脱剂的例子包括,例如,聚乙烯吡咯烷酮、纤维素钠或海藻酸或后者的盐如海藻酸钠。

[0148] 润滑剂的例子包括硬脂酸镁、延胡索酸硬脂酰镁、二十二碳酸及其衍生物。

[0149] 本发明的药物组合物还可分别含有(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼的其它晶形,特别是形状I和/或其它活性成分或非活性成分,如与一种或多种莫达非尼其它多晶形,如形状III、形状II、形状IV和形状V的混合物。

[0150] 就本发明目的而言,术语"药学可接受的载体"包括溶剂、分散介质、抗真菌和抗细

菌剂、等渗剂和延迟吸收剂。这种介质和药剂相对于药物活性物质的使用是本领域技术人员熟知的。

[0151] 本发明还分别涉及(-)-莫达非尼的CRL 40982形状II、CRL 40982形状III、CRL 40982形状IV或CRL 40982形状V和(+)-莫达非尼的CRL 40983形状II、CRL 40983形状III、CRL 40983形状IV或CRL 40983形状V用于制备预防和/或治疗疾病的药物的用途，所述疾病选自睡眠过度，特别是特发性睡眠过度和用吗啡止痛剂治疗癌症从而缓解疼痛患者的睡眠过度；睡眠呼吸暂停、与疾病有关的过度嗜睡、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、嗜睡、过度嗜睡、与发作性睡眠有关的过度嗜睡；中枢神经系统紊乱，如帕金森氏病；针对缺血的脑组织保护、敏捷障碍，特别是与营养不良性肌强直有关的敏捷障碍、注意力障碍，例如与活动过度(ADHD)有关的注意力障碍、疲劳状况，特别是与多发性硬化和其它变性疾病有关的疲劳状况；抑郁、与接触阳光较少、精神分裂症、轮流换班工作、时间转换有关的抑郁状况；进食障碍，其中莫达非尼作为食欲刺激剂发挥作用，低剂量刺激认知功能。

[0152] 旋光性莫达非尼的制备方法

[0153] 另一方面，本发明涉及一种用于从(±)莫达非尼酸制备莫达非尼旋光对映异构体的方法，所述方法包括下列步骤：

[0154] i)分离(±)-莫达非尼酸的两个旋光对映异构体，并回收至少一个对映异构体，

[0155] ii)在有碱存在的条件下，使所得两个对映异构体中的一个与卤甲酸低级烷基酯和醇接触，

[0156] iii)回收所得产物，

[0157] iv)将步骤iii)所得酯转化为酰胺，

[0158] v)回收步骤iv)所得产物。

[0159] 优选地，所述卤甲酸低级烷基酯是氯甲酸低级烷基酯且，更优选，它包括氯甲酸甲酯。

[0160] 有利的是，用于本方法中以使莫达非尼酸酯化的卤甲酸低级烷基酯，其中特别是氯甲酸甲酯毒性低于现有技术US 4,927,855中方法描述的硫酸二甲酯，产生相等或更好的产率。因此该方法更易于使用且更适于工业应用。

[0161] 优选，操作是在步骤ii)中与旋光性莫达非尼酸相比，等摩尔量卤甲酸低级烷基酯存在的条件下进行的。

[0162] 特别优选使用有机碱，更优选含氮碱。

[0163] 上述特别优选的碱具体是三乙胺、二异丙胺、二乙甲胺、二异丙乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。

[0164] 优选步骤ii)中所用溶剂是低级脂肪醇如甲醇、乙醇或丙醇，特别优选甲醇。

[0165] 根据特定实施方案，步骤ii)所得酯是通过加入冰水结晶的。

[0166] 步骤iv)中，酯向酰胺的转化优选包括氨解，即用氨处理。

[0167] 在本文中，通常优选用过量氨工作。

[0168] 根据本发明特别有利的变形，氨以气体形式使用。

[0169] 在优选实施方案中，氨解反应是在极性溶剂，优选质子溶剂如低级脂肪醇，例如甲醇或乙醇中进行的，特别优选甲醇。

[0170] 步骤iii)中的(+)或(-)莫达非尼酸酯和步骤iv)中的(+)或(-)莫达非尼分别使用

本领域技术人员已知的常规方法回收。

[0171] 另一方面，本发明涉及一种制备莫达非尼旋光对映异构体的方法，包括下列步骤：

[0172] a.根据优先结晶方法拆分(±)莫达非尼酸或它们盐的两个旋光对映异构体，

[0173] b.将所述分离的对映异构体转化为酰胺，

[0174] c.回收所得莫达非尼对映异构体。

[0175] 根据优选实施方案，步骤b)分两步进行：

[0176] b1)将所述对映异构体转化为低级烷基酯，

[0177] b2)将步骤b1)所得产物转化为酰胺。

[0178] 根据特别优选的实施方案，步骤b1)是在有卤甲酸低级烷基酯、醇和碱存在时，按照前述条件进行的。

[0179] 根据特别有利的实施方案，当b1)在有氯甲酸甲酯、碱和醇存在的条件下进行且c1)包括氨解，如先前所述时，其中通过优先结晶分离(±)莫达非尼酸的方法产生25％总产率。因此，通过该方法获得的(-)-莫达非尼对映异构体的产率明显高于美国专利US 4,927,855中获得的产率。

[0180] 优先结晶技术是广泛用于实验室和工业中的技术。

[0181] 该方法是以被称作R和S的两个手性化合物的交替结晶为基础的，在溶剂A和规定温度范围D_T形成球形聚集物。这意味着在该温度范围内，与溶液热力学平衡的两个对映体的任何混合物包含两种类型的结晶，每个仅包含具有相同构型的分子，其可掺入或可不掺入溶剂分子(溶剂化物)。这种球形聚集物的存在，在固体状态下没有可混合性，被隐含地接受，至少在温度范围D_T过程中和溶剂A存在的情况下。

[0182] 两类因素影响旋光对映体的结晶，一方面是与三元多相平衡有关的参数，另一方面是影响结晶动力学的因素。

[0183] 与三元多相平衡有关的参数包括：

[0184] -就固体种类而言，结晶表面的位置，其在各自温度下沉积且更特别是与温度相关，s(+)外消旋混合物和对映体s(+)＝s(-)的稳定和亚稳定相的溶解度，和溶解度的比值α＝s(±)/s(-)，

[0185] -就固体溶液、外消旋体、外消旋溶剂化物、活性溶剂化物和结晶固体的多形种类而言，稳定和亚稳定域的范围，

[0186] 影响结晶动力学的因素包括：

[0187] -结晶的内部因素，与分子之间的键有关，其不能被实验者改变，

[0188] -可被实验者改变的外部因素；这些是溶剂的性质、杂质的性质和浓度、获得过饱和的时间、温度范围D_T、搅拌速度和方式、核的质量和粒度、壁效应等。

[0189] 这两类因素直接影响产率、所得相的纯度和分离操作的进行。滤过的可行性也取决于粒度光谱和结晶特性、混悬液粘度、溶剂的蒸汽压、各对映体的过饱和以及亚稳定性质的真正外消旋体的可能存在。这些选择可影响对映体外消旋作用的动力学或分子的降解。

[0190] 对于包含对映体对(R和S)和溶剂(A)的各组合而言，影响动力学的因素属于特定类型。

[0191] 结晶的两个优选方法主要区别在于：

[0192] -常规方法，被描述为SIPC，“Seeded Isothermal Preferential

Crystallization"和它们的多热变形，和

[0193] -被称作AS3PC的方法，"Auto-Seeded Polythermic Programmed Preferential Crystallization"。

[0194] 在被称作自动接种的AS3PC优先结晶方法中，将系统置于它本身可产生它自己的晶种，从而产生所需对映异构体的条件下，而在SIPC方法中，这些晶种是通过接种引入的。两类方法在下面更详细地描述。

[0195] 有关利用AS3PC优先结晶拆分方法的更多信息具体见G.Coquerel,M.-N.Petit和R.Bouaziz，专利EP 0720595 B1,1996,E.Ndzie,P.Cardinael,A.-R.Schoofs和G.Coquerel,Tetrahedron Asymmetry,1997,8(17),2913-2920,L.Courvoisier,E.Ndzie,M.-N.Petit,U.Hedtmann,U.Sprengard和G.Coquerel,Chemistry Letters,2001,4,364-365。

[0196] 根据具体实施方案，用于拆分(±)莫达非尼酸或其盐的旋光对映异构体的方法是接种的SIPC或S3PC方法，所述方法包括下列步骤：

[0197] a)在温度T_D下，使包含莫达非尼酸第一对映异构体的球形聚集物形式的结晶外消旋混合物的组合均质化，由变量浓度和温度T_D限定的定义点E位于稀释溶液的单相域中，

[0198] b)将步骤a)制备的溶液从初始的温度T_D迅速冷却至温度T_F，

[0199] c)在冷却(即，T_L和T_F之间)进行或冷却完成时(即，T_F)，用第一对映异构体非常纯的晶种接种步骤b)所得的溶液，

[0200] d)采集第一对映异构体的结晶，

[0201] e)向来源于步骤d)采集物的母液中加入球形聚集物形式的结晶外消旋混合物，并通过加热至T_D而使该新组合均质化，定义点E'与E相对于溶剂、对映体(-)、对映体(+)系统的外消旋混合物的平面对称，所述点E'位于稀释溶液的单相域中，

[0202] f)将步骤e)所得溶液从初始温度T_D迅速冷却至温度T_F，

[0203] g)使用第二对映异构体非常纯的晶种接种步骤f)所得溶液，

[0204] h)采集第二对映异构体的结晶，

[0205] i)向母液中加入来源于步骤h)结晶采集物球形聚集物形式的结晶外消旋混合物，并通过加热至T_D而使该新组合均质化，得到与具有初始定义点E的组合相同的组成，

[0206] j)重复步骤a)、b)、c)、d)、e)、f)、h)和j)，随后得到两个对映异构体中的第一个，然后是第二个。

[0207] 参考文献常常将这两种方法分别描述为"SIPC"和"S3PC"，后者是SIPC的变形，在下面进一步详细描述。

[0208] 本发明中，

[0209] -T_F代表结晶和滤过结束时的温度，位于三相域中，

[0210] -T_L代表外消旋混合物的均质化温度，

[0211] -T_D代表起始混合物为均匀溶液时的起始温度，

[0212] -对映体是指对映异构体。

[0213] 优选，利用优先结晶拆分(±)莫达非尼酸或其盐的这两个旋光对映异构体的方法是AS3PC自我接种方法，所述方法包括下列步骤：

[0214] a)生产包含莫达非尼酸第一对映异构体的球形聚集物形式的结晶外消旋混合物

和溶剂的组合，由变量浓度和温度T_B限定的定义点E位于过量对映异构体的两相域中且与饱和溶液平衡，

[0215] b)对步骤a)制备的两相混合物应用温度冷却程序设计函数，该程序设计函数使母液保持稍稍过饱和，促进以晶形存在的对映异构体的生长，同时防止存在于溶液中的第二对映异构体的自发成核作用，

[0216] c)在步骤b)结晶生长时间内，采用随时间稍稍增加的搅拌速度，以便一直足够缓慢，从而促进第一对映异构体生长，同时防止产生导致无控成核作用的过大剪切力，但足够迅速地产生均匀的混悬液和第一对映异构体各结晶周围母液的迅速更新，

[0217] d)采集第一对映异构体的结晶，

[0218] e)向来源于步骤d)采集物的母液中加入球形聚集物形式的结晶外消旋混合物，并使新组合为达到热力学平衡期间至温度阈值T_B所需时间，这样定义点E'与E相对于溶剂、对映体(-)、对映体(+)系统的外消旋混合物的平面对称，所述点E'位于过量第二对映异构体的两相域中，并与其饱和溶液平衡，

[0219] f)对步骤e)制备的含有第二对映异构体的两相混合物应用与步骤b)相同的冷却程序设计函数，使母液在结晶过程中保持稍稍过饱和，从而促进以晶形存在的对映异构体生长，同时防止存在于溶液中的第一对映异构体的自发成核作用，

[0220] g)采用在步骤f)结晶生长的整个时间内，随时间稍稍增加的搅拌速度，一直足够缓慢，从而促进第二对映异构体生长，同时防止产生导致无控成核作用的过大剪切力，并足够迅速地产生均匀的混悬液和第二对映异构体各结晶周围母液的迅速更新，

[0221] h)采集第二对映异构体的结晶，

[0222] i)向来源于步骤g)结晶采集物的母液中加入球形聚集物形式的结晶外消旋混合物，从而得到组成与初始组合E相同的组合，

[0223] j)重复步骤a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)和i)，以便连续得到两个对映异构体中的第一个，然后是第二个。

[0224] 就本发明目的而言，T_{HOMO}是指包含外消旋混合物、第一对映异构体和溶剂的组合的均质化温度。

[0225] 因此，在本发明方法的步骤(a)中，溶剂和工作温度的选择是以下列方法限定的，以便同时获得：

[0226] -形成球形聚集物的对映体，且其任何外消旋体在工作温度范围内都是亚稳定的，

[0227] -充分浓缩但粘度和蒸汽压较低的液体，

[0228] -没有溶剂分解和外消旋作用，

[0229] -溶剂化物的稳定性，如果这些平衡存在且它们是可拆分的对映异构体。

[0230] 在本发明方法的步骤(a)和(e)中，温度T_B高于温度T_L，用于存在于初始混悬液中的外消旋混合物的均质化，根据与过量对映异构体相比T_{HOMO}的变化和外消旋混合物X_L的恒定浓度曲线，所述温度T_B是以这种方式定义的，即步骤(a)和(i)的第一对映异构体和步骤(e)的第二对映异构体的细小结晶质量，与它们的饱和溶液平衡，代表至多50％且优选25％-40％的预期采集物。

[0231] 在本发明方法的步骤(b)和(f)中，从温度T_B冷却至T_F的程序设计函数，适于实验集合，被定义为：

[0232] -在每个循环开始时，使以晶形存在的对映异构体在结晶期间稍稍过饱和，该稍稍过饱和导致温和生长和次级成核作用，

[0233] -在T_F下达到其它对映异构体的最大过饱和，没有初级成核作用，

[0234] -在步骤(d)和(h)得到结晶采集物，在加入外消旋混合物和步骤(e)和(i)的集合之后，可循环进行操作。

[0235] 事实上，每个实验集合对所用混合物的过饱和能力和搅拌效率都有影响，且因此冷却程序设计函数必须适合于进行上述方法的环境。然而，就外消旋混合物X_L的恒定浓度而言，温度T_B、外消旋混合物与温度相比的溶解度、和与过量对映异构体相比的T_{HOMO}曲线本身完全与实验集合无关。

[0236] 冷却程序设计函数，其是连接温度与时间的函数，是通过将浓缩X_L溶液从T_L+1℃冷却至T_F，从T_L到T_F确定的，T_F低于T_L-(T_{HOMO}-T_L)，从而得到稳定的饱和溶液，而没有初级成核作用，同时初始对映异构体两倍过量且通过与T_L+1℃-T_F建立的相同的函数推断，确定从T_B到T_L的冷却程序设计函数。

[0237] 用于(±)-莫达非尼酸或它们盐的优先结晶的方法具有其它有利特征，单独或结合：

[0238] -在步骤(a)和(i)中，第一对映异构体的细小结晶质量与饱和溶液平衡代表大约25%-40%之间的预期采集物，50%代表最大限，

[0239] -在步骤(e)中，第二对映异构体的细小结晶质量与其饱和溶液平衡代表大约25%-40%之间的预期采集物，50%代表最大限，

[0240] -在步骤(b)和(f)中，热量释放伴随第一对映异构体沉积，并将第二对映异构体合并到温度程序设计函数中，

[0241] -在步骤(e)和(i)中，补充加入溶剂，

[0242] -在步骤(a)、(e)和(i)中，球形聚集物形式的外消旋混合物的细小结晶经过前处理，从而促进溶解步骤，如研磨和过筛，用超声波或部分冷冻干燥处理，在加入前进行；这些处理也是为了提供能够为结晶生长产生较大表面区域的细小结晶，

[0243] -在步骤(a)、(e)和(i)中，溶解、搅拌速率高于步骤(c)和(g)。

[0244] 除了进行AS3PC方法所需的多相平衡数据外，所述操作还可经过可调节的动力学限制，特别是冷却函数，且这些对各溶剂/对映异构体组合是特异性的。

[0245] 根据其中一个实施方案，SIPC、S3PC或AS3PC方法步骤a)中所用溶剂是无水或变性乙醇，可能与有机或无机碱混合，或与一种或多种能够提高外消旋混合物在乙醇中溶解度的溶剂混合。

[0246] 作为一种变形，SIPC、S3PC或AS3PC方法步骤a)中所用溶剂是2-甲氧基乙醇或甲醇，可能与有机或无机碱，和/或一种或多种能够提高外消旋混合物在乙醇中溶解度的溶剂混合。

[0247] 根据特别有利的实施方案，SIPC或AS3PC方法步骤a)中所用的溶剂是乙醇、2-甲氧基乙醇或甲醇。就(±)-莫达非尼酸而言，滤过温度T_F优选0℃-40℃。

[0248] 就乙醇而言，温度T_F优选0℃-25℃且更优选接近18℃或17℃。

[0249] 就2-甲氧基乙醇或甲醇而言，温度T_F优选20℃-35℃且特别接近30℃。

[0250] 优选，步骤a)中外消旋混合物的浓度为2-50质量%，更优选2-30质量%，且更优选

就乙醇而言接近5.96质量%，就2-甲氧基乙醇而言接近15.99质量%且就甲醇而言接近25.70质量%。

[0251] 在本文中，最优选步骤a)中过量对映异构体为1-50质量%，更优选1-20质量%，且更优选就乙醇而言接近11质量%，就2-甲氧基乙醇而言接近8质量%以及就甲醇而言接近10质量%。

[0252] 在SIPC和S3PC方法中，温度T_D，即起始混合物为均匀溶液的温度，取决于浓度，且当回流溶剂时，通常为35℃-50℃。非常迅速地从T_D冷却至T_F是为了保留在单相域内且优选时间少于20分钟，例如，通过淬火。

[0253] 根据AS3PC方法的优选实施方案，温度T_B位于温度T_L和T_{HOMO}之间。温度T_B可特别位于25℃-50℃之间。

[0254] 作为实施例，就乙醇而言，当过量对映异构体接近11质量%时，温度T_B优选位于25℃-40℃之间，特别是30.1℃-36.2℃之间且更优选接近33.5℃或31.5℃。

[0255] 就2-甲氧基乙醇而言，当过量对映异构体接近8质量%时，温度T_B优选位于35℃-50℃之间，特别是39.1℃-47.9℃之间且更优选接近41℃。

[0256] 就甲醇而言，当过量对映异构体接近10质量%时，温度T_B优选位于40℃-55℃之间，特别是45.1℃-53.9℃之间且更优选接近46.5℃。

[0257] 最优选步骤b)中从T_B冷却至T_F的时间足够长，使得采集的所需对映异构体结晶的平均质量较大，但也要足够短，以防止其它对映异构体结晶，从而得到高光学纯度，特别是大于85%。冷却通常是通过旋光测定法测定滤过的正确时机而监测的。优选冷却进行50-70分钟，更优选当使用乙醇作为溶剂时，进行60分钟。

[0258] 同样，优选SIPC、AS3PC和S3PC方法在T_F温度下的稳定水平的长度足够大，以允许采集大量所需对映异构体结晶，但不能太长，从而防止其它对映异构体与所需对映异构体同时结晶，由此获得高光学纯度。

[0259] 根据优选实施方案，温度稳定水平T_F的长度为15-60分，优选约60分。

[0260] 本领域技术人员能够根据SIPC、S3PC或AS3PC方法所用反应器的类型调节搅拌速率。作为说明，就2或10升反应器而言，可将搅拌介质的速度维持在150-250rpm之间。

[0261] 以特别有效的方式，这些优先结晶方法能够分离莫达非尼的旋光对映异构体，特别是左旋对映异构体，产率大大高于通过使用手性剂拆分获得的那些。所得产率，(+)或(-)旋光对映异构体通常为90%甚或更高，外消旋混合物通常为45%甚或更高。

[0262] AS3PC、SIPC和S3PC方法

[0263] 下面描述上述AS3PC和SIPC方法。

[0264] 三元多相平衡：R和S对映体，和溶剂A

[0265] 例如，J.E.Ricci(Ed.Dover Publication Inc.New York,1966,The Phase Rule and Heterogeneous Equilibrium)处理三元系统的多相平衡情况。下面的描述将被限制于三元系统的特定方面，A(非手性溶剂)、R和S(不能在所用温度范围被外消旋化的对映异构体)，它们是理解优先结晶各种方法所必需的。

[0266] 为了说明溶剂的特殊作用，该三元系统由直立棱柱代表，它的截面是直角等腰三角形，并在与浓度平面垂直的轴上绘制温度。

[0267] 两个对映异构体的热力学变量Tf、ΔHf、在非手性溶剂中的溶解度等相同的事实

具有域的像相对于垂直平面A-TS-T对称的结果，其包括非旋光性混合物，在图1中。进行下列简化是为了帮助初步描述该系统：

[0268] -结晶出来的相仅仅是规定排列的纯净组分(就对映体而言，没有外消旋体、溶剂化物和多晶)，

[0269] -在固体状态下，独立组分之间的混溶性为零，

[0270] -溶剂具有大大低于对映体的熔点，

[0271] -在所用温度范围中，对映体的溶解度不受溶液中存在的其它物质的影响(遵守Meyerhoffer's定律)，其反映为具有值$\alpha=2$的比值。

[0272] 以温度函数表示的三元平衡

[0273] 图1表示下列相的域：

[0274] -稀释溶液的单相域($\varphi=1$)，

[0275] -限制两相域组分的两个结晶表面($\varphi=2$)，

[0276] 溶剂沉积的表面被限制为A附近，因为该组分的熔点大大低于其它组分的熔点，根据上述条件，

[0277] -三条单变曲线($\varphi=3$)或来源于二元低共熔点的低共熔谷，

[0278] -T_ε的三元低共熔不变量($\varphi=4$)，三个组分在其上面结晶。

[0279] 图2表示在T_D和T_F下，以重叠方式，图1所示三元的两个等温截面。在各温度下，如下表所详细描述的，截面包括4个域。

[0280]

温度	域边界	平衡相的性质	平衡相数
T_D	$A-S_D-I_D-S'_D$	稀释溶液	1
T_D	$R-S_D-I_D$	溶液+R的结晶	2
T_D	$S-S'_D-I_D$	溶液+S的结晶	2
T_D	I_D-R-S	溶液+R和S的结晶	3
T_F	$A-S_F-I_F-S'_F$	稀释溶液	1
T_F	$R-S_F-I_F$	溶液+R的结晶	2
T_F	$S-S'_F-I_F$	溶液+S的结晶	2
T_F	I_F-R-S	溶液+R和S的结晶	3

[0281] 等值线截面RYT

[0282] 图3表示等值线截面R-Y-T，其是理解通过冷却热力学准-平衡的三元溶液而结晶

的基础。该截面也是下列非-平衡方法、SIPC、变形和AS3PC所需的。该平面是满足下列关系点的几何轨迹：

[0283] $X_A/X_S=(1-Y)/Y=$常量，X_A和X_S提供溶剂质量和对映体S的质量分数。

[0284] 在图3中，可了解：

[0285] -三元溶液的单相域，

[0286] -对映体R的液相线，该曲线代表图2中平面R-Y与该组分结晶表面的交叉点。这种稳定的平衡曲线在对映体R的熔点开始(没有标出)且在点L的低温一侧结束，其形成外消旋混合物三元低共熔谷的一部分。后者曲线和T_L的圆锥线(T_L下的水平片段)是两相域的边界—饱和溶液+R的结晶。它通过亚稳定性质的同一对映体R的溶解度曲线，伸展到下述三相域中(虚线)。

[0287] -三相域：T和S的结晶，加饱和溶液。该域顶部限定在R圆锥形的水平线，底部限定在不变三元低共熔平面线，左侧限定在与对映体S有关的其中一个圆锥形的线Lm。

[0288] -对映体S结晶表面的线KL，其将两相域限定在顶部-饱和溶液+S的结晶。该域下部被S的两个圆锥形的线：gm和Lm限定。S圆锥形的第二条线Lm相对于R的亚稳定溶解度曲线的定位，其是EL的伸展，将在下面有关F1和F相对于溶解度比值α的相对位置中讨论。

[0289] -温度T_E下的三元不变量，三个结晶组分A、R和S在上面。

[0290] 冷却和用具有稍过量对映异构体的三元溶液的热力学准平衡的改变

[0291] 系统的所有点(即，代表混合物全部组成的点)穿过图2和3中的点E保持垂直，且其准确位置由其温度(或水平)限定。仅考虑下列温度范围：

[0292] -T_D：起始混合物为均匀溶液的温度，和

[0293] -T_F：结晶和滤过结束时的温度，其位于三相域中。

[0294] 该全部组成E与外消旋溶液相对应，其稍富含形成总质量Mt的对映体R的质量M(过量对映异构体R-S/R+S通常在4%-9%之间)。在限定混合物的整个点E达到该(这些)相平衡存在的域中时，平衡条件是通过非常缓慢地冷却和接种在固相中获得的。

[0295] 在起始温度T_D下，溶液是均匀的。连续冷却观察到下列：

[0296] -对映体R单独结晶，从T_{HOMO}-T_L，同时，溶液点在对映体R的溶解度曲线上移动，在等值线截面R-Y内从T_{HOMO}水平的点E移动到点L。在点L，与饱和溶液平衡的结晶R的质量M通过$Mt(X_E-X_L/1-X_L)=M$给出，且与初始溶液中存在的过量对映异构体相对应(图3)，点L、E和R的横坐标与组成，和1相对应(图3)。

[0297] -从T_L，溶液点沿着含图2所示外消旋溶液的固定梯度线从L移动到1_F，从而留下图3中的等值线截面R-Y，然后R和S的结晶同时等量沉积。

[0298] 拆分不能在温度低于T_L的平衡条件下进行。

[0299] 根据SIPC方法通过常规对照拆分时的溶液改变

[0300] 第一对映体过量的结晶

[0301] 在温度T_D下，将先前溶液E均质化(图4和5)。为了使它过饱和，将它迅速冷却至温度T_F，没有任何结晶发生。用与过量对映体具有相同手性的对映体R非常纯的晶种接种不是热力学平衡的该溶液。建立对映体R的等温结晶且代表溶液的点在截面R-Y-T内从E移动到T_F水平，它直接与F相连，其中迅速进行滤过。回收的对映体R的质量为2M或又等于$Mt(X_E-X_F/1-X_F)$。

[0302] 第二对映体的结晶，操作的循环性

[0303] 上述基础操作因此产生富含对映体S的溶液F。通过加入2M质量的外消旋混合物(等于回收的对映体)并加热该混合物至温度T_D，获得均匀溶液E'，其与E相对于垂直平面A-(RS)-T对称。可获得2M质量对映体S的方法本身也通过相对于该中间平面的上述对称移动所表示。然后顺序进行下列操作：

[0304] -首先将在温度T_D下均匀的溶液E'冷却至T_F，然后

[0305] -用对映体S非常纯的晶种接种，该对映体的生长转移了水平段E'F'上代表溶液的点(在T_F水平)，

[0306] -当溶液点与F'相同时，滤过溶液并提供2M质量的对映体S，

[0307] -又加入2M质量外消旋混合物并再次加热至T_D后，再次获得均匀溶液，且其代表性点与初始点E在T_D水平下相同，

[0308] -所述方法的剩余部分仅仅是该操作循环的重复。

[0309] SIPC方法的变形

[0310] 文献(Amiard,G.,1956,Bull.Soc.Chim.Fr.447,Collet,A.,Brienne,M.J.,Jacques.J.,1980,Chemical reviews 80,3,215-30,Noguchi Institute,1968,专利GB 1 197 809)是以上述基本方案为基础的；文献中已经出现的主要改变分类如下：

[0311] a)过量对映体的自发初级成核作用

[0312] 分离(±)-苏氨酸(Amiard,G.,1956,Bull.Soc.Chim.Fr.447)时，过量对映体的初级成核作用自发在过饱和的均匀溶液内发生。当代表全部组成的点E落在三相域内时，发生该初级成核作用且不搅拌溶液(Collet,A.,Brienne,M.J.,Jacques,J.,1980,Chemical Reviews 80,3,215-30)。

[0313] b)在冷却过程中接种(S3PC)

[0314] 该方案在文献中是最普遍的(Noguchi Institute,1968,专利GB 1 197 809)，该方法不同于SIPC。引证的过程之间存在差异，然而可鉴定下列共同的内容：

[0315] -将均匀溶液从T_D冷却至低于T_L但高于T_F的温度，

[0316] -用与过量对映体相同手性的晶种接种位于三相域中的过饱和均匀溶液，

[0317] -冷却至T_F，在某些情况下，后一步受准确的温度程序设计控制(Noguchi Institute,1968,专利GB 1 197 809)。

[0318] 这些方案将被一起归为同一术语“S3PC”，“Seeded polythermic programmed preferential crystallization”，虽然不存在温度程序设计或限于冷却的第二步。

[0319] 在按照本发明AS3PC方法通过程序控制和自我-接种拆分的情况下，溶液点的改变

[0320] 为了更好地比较常规方法和AS3PC方法，在图6和7中任意选择初始点E，与先前情况相同；然而，从下列实施例中可以很明显地看出，AS3PC方法可使点E进一步远离平面A-(RS)-T，且因此用大量过量的对映异构体并增加每步操作中的结晶采集物。

[0321] 过量第一对映体的结晶

[0322] 在方法开始时，且与常规方案相反，整个结晶+溶液不再均匀但升温至T_B。然后，初始溶液与过量对映异构体的结晶平衡(例如图7中的R)。因此代表溶液(S_E)和全部(E)的点在方法开始时就不相同。两相混合物经过程控降温函数，没有加入晶种。代表溶液的点描述曲线S_EF，包含在平面R-Y-T内，其取决于冷却动力学(图7)。具有校正动力学，过量对映异构

体结晶的生长在开始时出现，然后结晶向着生长加次级成核作用同时进行的方向发展。当代表溶液的点达到点F时，滤过以回收2M质量的对映体R。

[0323] 第二对映体的结晶，操作的循环性

[0324] 通过加入2M质量的外消旋混合物并加热至温度T_B，与上述母液相对应的点F移动到点E，其与E相对于垂直平面A-(RS)-T对称。过量对映异构体有益于在含饱和溶液和过量对映体结晶的两相域中占据位置。在从F到E(从F'到E)的过程中，开始加入外消旋混合物，然后将它研磨并过筛，从而促进两个对映体的溶解步骤，特别是对映体较少，因此允许形成过量的大量对映体结晶，其具有常规方法中加入的晶种的作用。

[0325] 饱和溶液S'_E，其相对于平面A-(RS)-T与S_E对称，经过相同的冷却函数。存在的结晶从冷却开始时生长，然后参与生长+次级成核作用的双重机制。因此在第一次结晶的情况下，无需接种。

[0326] 在该时间内，代表溶液的点沿着曲线SE'F'移动，该曲线包含在等值线截面S-Y'-T的平面内，其相对于等分平面A-(RS)-T对称。

[0327] 当溶液达到位于F'的代表性点时，进行滤过，采集2M质量的研磨且过筛的外消旋混合物，接着升温至T_B，在起始平衡下产生两相混合物。

[0328] 该方法的继续包括重复该操作循环，交替产生对映体R和S的结晶。

[0329] 进行AS3PC方法的必需条件

[0330] a)旋光对映体的等摩尔混合物在T_B-T_F的温度范围内所用的溶剂中产生球形聚集物(纯的对映体或溶剂化物)；然而亚稳定外消旋体的存在不是阻碍。

[0331] b)被拆分的分子在该溶剂中是稳定的且所用温度范围为T_B-T_F。

[0332] c)需要测定三元平衡温度T_L和T_{HOMO}。温度T_L是外消旋混合物溶于没有任何过量对映异构体的溶液中的温度。一旦已经确定了T_L，温度T_{HOMO}与溶液的均质化温度相对应。它取决于过量起始对映异构体和T_L下外消旋混合物与对映体的的溶解度比值α。了解T_L和T_F之间溶液过饱和的能力也是必需的，取决于冷却动力学、搅拌形式、容器性质和过量对映体结晶的粒度。达到第一近似值，使用相同动力学，从稍高于T_L的温度开始冷却，通过初级成核作用在均匀外消旋溶液L中出现结晶的时间，在这些实验条件下产生由球形聚集物耐受的过饱和能力。实施例中已经考虑了该操作方法。

[0333] d)了解在温度T_B下，分散于溶液中的(已知粒度)已知质量外消旋混合物的溶解动力学。很少试验足以发现该时间。

[0334] 提供下列实施例和附图作为本发明的非-限制性举例说明。

附图说明

[0335] 图1是三元系统溶剂A-对映体R-对映体S相对于温度和各组分的结晶表面和双倍饱和溶液的组成的透视图(单变曲线)；该图还表示温度T_D和T_F下的等温线，和温度T_E下，三元低共熔平面包括4相。

[0336] 图2是在T_D和T_F下，在平衡浓度平面上的投影，以及等值线截面RY线的表示，其上的点E代表所含对映体R稍多的初始混合物的组成，其将使该相同的对映体沉积。

[0337] 图3是图2中的等值线垂直截面RY，它包括过量对映体的组成点和初始溶液E的组成点，其上为平衡状态下组成X_E混合物的溶液点路径，(实线)表示正在冷却。$T<T_L$时，溶液点

不再落在该截面内。

[0338] 图4是在温度T_F下通过等温对照交替拆分并按照SIPC方法接种的过程中，溶液点路径的浓度平面上的投影(实线)。

[0339] 图5是垂直等值线截面，它包括图4中的直线RY并举例说明在等温线对照(至T_F)并按照SIPC方法接种的过程中，从E-F的溶液点路径(实线)。

[0340] 图6是通过自我接种程序设计多热方法(AS3PC)拆分时，溶液点路径浓度平面上的投影。

[0341] 图7是垂直等值线截面，它包括图6中的直线RY并举例说明在通过本发明自我接种程序设计多热方法(AS3PC)拆分的过程中，从S_E到F的溶液点路径(实线)。

[0342] 图8是通过自我接种程序设计多热方法(AS3PC)拆分的过程中，溶液点路径的浓度平面上的投影并证实相互关系$s(\pm)<2-\alpha$。

[0343] 这些附图中举例说明的所有等温线截面和等值线都具有以质量分数表示的组成变量。

[0344] 图9分别表示莫达非尼左旋对映异构体和右旋对映异构体的形状II的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Miniflex Rigaku(Elexience))。

[0345] 图10分别表示莫达非尼左旋对映异构体和右旋对映异构体的形状III的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Miniflex Rigaku(Elexience))。

[0346] 图11分别表示莫达非尼左旋对映异构体和右旋对映异构体的形状IV的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Siemens AG)。

[0347] 图12分别表示相对于莫达非尼左旋对映异构体和右旋对映异构体的碳酸二甲酯溶剂化物获得的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Siemens AG)。

[0348] 图13分别表示莫达非尼左旋对映异构体和右旋对映异构体的乙腈溶剂化物的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Siemens AG)。

[0349] 图14表示莫达非尼左旋对映异构体的形状V的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Bruker GADDS)。

[0350] 图15分别表示莫达非尼左旋对映异构体和右旋对映异构体的乙酸溶剂化物的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Bruker GADDS)。

[0351] 图16分别表示莫达非尼左旋对映异构体和右旋对映异构体的非晶形的粉末X-射线衍射光谱(衍射计:Bruker GADDS)。

实施例

[0352] (-)-莫达非尼对映异构体和(+)-莫达非尼对映异构体各自晶形的制备

[0353] 一般方法

[0354] 莫达非尼对映异构体的新晶形已经分别通过粉末X-射线衍射光谱描述，其提供所研究晶形特有的独特数字标志，可用于将它与莫达非尼非晶形对映异构体和莫达非尼对映异构体任何其它晶形区别开来。

[0355] 测量的X-射线衍射数据：

[0356] -D5005系统作为X-射线粉末衍射计(Siemens AG,Karlsruhe,Germany,Eva 5.0数据分析方法)，具有镍-滤过的铜辐射，$\lambda=1,540\text{Å}$(加速度40KV，管电流40mA)，样品在测量

过程中旋转(角度:3-40°[2θ]0.04°[2θ].s^{-1},间距大小为0.04°,具有优先方向的样品的制备)。

[0357] -使用铬辐射X-射线粉末衍射计Minflex Rigaku(Elexience)系统,加速度30KV,管电流15mA,并在测量过程中旋转样品(角度:3-80°[2θ],速度0.05°[2θ].s^{-1}),间距大小为0.1°,具有优先方向的样品的制备)。

[0358] -使用GADDS系统作为X-射线粉末衍射计(Bruker,the Netherlands),装有《Hi-star area》检测器并装有进行分析的96孔平板。分析是在室温下,使用CuKα铜辐射,在3-42°的2θ角区进行的。在2θ角值的两个域之间(3°≤2θ≤21°且19°≤2θ≤42°)采集每个孔的衍射光谱,曝光时间为50-250秒。

[0359] 当然,强度值可根据样品制备、集合和测量仪器而变化。2θ测量还可受到与测量仪器有关的改变影响,根据仪器不同,相应峰可从±0.04°-±0.2°变化。本领域技术人员将认识到有效的晶面间距可构成衍射光谱的重要数据。晶面间距是使用Bragg's关联计算的[(2d sinθ=nλ,其中**d=晶面间距(Å)**,λ=铜辐射的波长,θ=结晶旋转角度(度))],当满足该关联时。

[0360] 实施例1-10:(-)-莫达非尼和(+)-莫达非尼形状I的分别制备

[0361] 实施例1:

[0362] a)在表1所述实验条件下,将莫达非尼的对映异构体I溶于极性溶剂中回流:甲醇、无水乙醇、含3%水的无水乙醇、用甲苯(2.5%)变性且含3%水的乙醇、和水。

[0363] 表1

[0364]

溶剂	1-莫达非尼的量	溶剂体积(ml)	产率%
甲醇	8.37	≤50	63
无水乙醇	7.85	115	56
无水乙醇+3%水	5	70	54
用甲苯变性的乙醇+3%水	5	70	56
水	5	≥400	88

[0365] 通过在水和冰浴中淬火30分钟而迅速冷却后,将介质滤过然后在35℃干燥室中干燥。通过粉末X-射线衍射光谱鉴定结晶产物,为莫达非尼1-对映异构体的多晶形I。

[0366] b)将莫达非尼的对映异构体(555g),在与实施例1a相同的实验条件下处理,溶于用甲苯(2L)变性的乙醇和水(0.1L)的混合物中,通过粉末X-射线衍射光谱鉴定其结晶为多晶形I,产率91%。

[0367] 实施例2:从丙酮再结晶

[0368] a)在装有冷凝器、温度计和搅拌器的三颈烧瓶中,将2g(-)-莫达非尼混悬于丙酮(20ml)中。回流加热该混合物。在大约56℃下搅拌反应混合物30分钟,直到(-)-莫达非尼完全溶解。然后边搅拌边以-0.5℃/分的速率将溶液缓慢冷却至10℃。滤过反应混合物,干燥

所得固体，通过X-射线衍生光谱鉴定，得到(-)-莫达非尼的形状I。产率62%。

[0369] b)将相同的实验条件用于(+)-莫达非尼上，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0370] 实施例3：从甲醇再结晶

[0371] a)将1g(-)-莫达非尼加入到7ml甲醇中并加热回流，直到(-)-莫达非尼完全溶解。在1℃下，通过加入6ml水而使反应混合物沉淀。连续搅拌混悬液1分钟，然后在多孔玻璃(No.3)上滤过。干燥分离出来的固体，通过X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼的形状I。产率55%。

[0372] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼上，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0373] 实施例4：从甲醇再结晶(2^{nd}实施例)

[0374] a)将2.5g(-)-莫达非尼加入到90ml甲醇中并加热回流，直到(-)-莫达非尼完全溶解。在1℃下，将澄明溶液加入到200ml水中并搅拌10分钟。滤过反应混合物并干燥所回收的固体，通过X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼的形状I。产率78%。

[0375] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼上，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0376] 实施例5：从1-4二噁烷再结晶

[0377] a)将20mL 1-4二噁烷置于50mL烧瓶中并回流。加入2g(-)-莫达非尼达到饱和；用磁棒搅拌(300rpm)。在(-)-莫达非尼完全溶解后，使用-0.5℃/分的冷却梯度冷却至20℃。在多孔玻璃上滤过所得结晶，通过X-射线衍射光谱鉴定为形状I。产率51%。

[0378] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0379] 实施例6：从邻、间和对二甲苯的混合物再结晶

[0380] a)将180mL邻、间和对二甲苯的混合物置于250mL烧瓶中并回流。加入0.5g(-)莫达非尼达到饱和；用磁棒搅拌(300rpm)。在(-)-莫达非尼完全溶解后，使用-0.5℃/分的冷却梯度冷却至15℃。在多孔玻璃上滤过所得结晶，通过X-射线衍射光谱鉴定为形状I。产率26%。

[0381] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0382] 实施例7：从乙酸乙酯中再结晶

[0383] a)将100mL乙酸乙酯置于250mL烧瓶中并回流；加入2g(-)莫达非尼达到饱和；用磁棒搅拌(300rpm)。在(-)-莫达非尼完全溶解后，使用-0.5℃/分的冷却梯度冷却至20℃。在多孔玻璃上滤过所得结晶，通过X-射线衍射光谱鉴定为形状I。产率66%。

[0384] b)将(+)-莫达非尼(3g)溶于乙酸乙酯(100ml)中回流。通过在水和冰浴中淬火30分钟冷却后，滤过介质，然后在50℃干燥室真空干燥。通过粉末X-射线衍射光谱鉴定结晶出来的产物为(+)-莫达非尼的多晶形I。

[0385] 实施例8：从其它多晶形

[0386] a)通过加热至100℃，CRL 40982形状IV(0.5g)和CRL 40982形状II(0.5g)产生形状I。

[0387] 此外，(-)-莫达非尼的纯形状I可通过将(-)-莫达非尼形状I(0.5g)和形状II(0.5g)和形状III(0.5g)溶于丙酮(20ml)中，时间足以获得完全转化(3天)而制备。

[0388] 在两个过程中，形状I是通过粉末X-射线衍射光谱鉴定的。

[0389] b)在相同条件下使用(+)-莫达非尼(CRL 40983)获得相同结果。

[0390] 实施例9:从乙腈溶剂化物

[0391] a)将1g(-)-莫达非尼的乙腈溶剂化物加热至100℃共8小时,可转化成白色固体,通过粉末X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼形状I。

[0392] b)在相同条件下使用(+)-莫达非尼(CRL 40983)获得相同结果。

[0393] 实施例10:从碳酸单二甲酯溶剂化物

[0394] a)将1g(-)-莫达非尼的碳酸单二甲酯溶剂化物加热至110℃共16小时,可转化成白色固体,通过粉末X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼形状I。

[0395] b)在相同条件下使用(+)-莫达非尼(CRL 40983)获得相同结果。

[0396] 实施例11-12:(-)-莫达非尼的形状II(CRL 40982形状II)和(+)-莫达非尼的(CRL 40983形状II)的分别制备

[0397] 实施例11:通过快速冷却

[0398] a)按照表2所述实验条件,将莫达非尼对映异构体I溶于下列溶剂中回流:乙酸乙酯、异丙醇、正-丙醇和用甲苯(2.5%)变性的乙醇。

[0399] 表2

[0400]

溶剂	1-莫达非尼的量g	溶剂体积(ml)	产率%
乙酸乙酯	6.33	385	53
异丙醇	8	110	69
正丙醇	7.85	65	70
用甲苯变性的乙醇(2.5%)	5	80	54

[0401] 通过在水和冰浴中淬火30分钟而冷却后,滤过介质,然后在35℃干燥室中干燥。在各实验过程中,通过粉末X-射线衍射光谱鉴定所结晶的产物为莫达非尼1-对映异构体的多晶形II(CRL 40982形状II)。

[0402] b)将莫达非尼的d对映异构体(3.02g)溶于100ml异丙醇中回流,然后通过在水和冰浴中淬火30分钟而冷却,滤过并在50℃干燥室中真空干燥。在这些实验条件下,通过粉末X-射线衍射光谱鉴定,(+)-莫达非尼结晶为多晶形II(CRL 40983形状II)。

[0403] 实施例12:通过从异丙醇冷却

[0404] a)将100mL异丙醇置于250mL烧瓶中回流,然后加入3g(-)-莫达非尼达到饱和,使用磁棒搅拌(300rpm)该混合物。(-)-莫达非尼完全溶解后,以-0.5℃/分的冷却梯度将溶液缓慢冷却至20℃。在多孔玻璃上滤过所得结晶。通过粉末X-射线衍射光谱鉴定,所结晶的产物为莫达非尼1-对映异构体的多晶形II(CRL 40982形状II)。产率42%。

[0405] b)将相同实验条件应用于(+)-莫达非尼,获得相同的X-射线衍射光谱。

[0406] 实施例13:(-)-莫达非尼的形状III(CRL 40982形状III)和(+)-莫达非尼的(CRL 40983形状III)的分别制备

[0407] 实施例13:通过从丙酮缓慢冷却

[0408] a)将莫达非尼的1对映异构体(5g)溶于90ml丙酮中回流。通过在水和冰浴中淬火

30分钟而迅速冷却后，滤过介质，然后在35℃干燥室中干燥。通过粉末X-射线衍射光谱鉴定，所结晶的产物为莫达非尼1-对映异构体的多晶形III。产率61％。

[0409] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0410] 实施例14-16：(-)-莫达非尼的形状IV(CRL 40982形状IV)和(+)-莫达非尼的(CRL 40983形状III)各自的制备

[0411] 实施例14：从氯仿再结晶

[0412] a)将20mL氯仿置于50mL烧瓶中并回流加热。加入1.5g(-)-莫达非尼达到饱和；用磁棒搅拌(300rpm)。(-)-莫达非尼完全溶解后，以-0.5℃/分的冷却梯度缓慢冷却至20℃。在多孔玻璃上滤过所得结晶，通过粉末X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼形状IV。

[0413] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0414] 实施例15：从甲乙酮再结晶

[0415] a)将100mL甲乙酮置于250mL烧瓶中并回流加热。加入2g(-)-莫达非尼达到饱和；用磁棒搅拌(300rpm)。(-)-莫达非尼完全溶解后，以-0.5℃/分的冷却梯度缓慢冷却至20℃。在多孔玻璃上滤过所得结晶，通过粉末X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼形状IV。

[0416] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0417] 实施例16：从四氢呋喃再结晶

[0418] 将20mL四氢呋喃置于50mL烧瓶中并回流加热。加入1g(-)-莫达非尼达到饱和；用磁棒搅拌(300rpm)。(-)-莫达非尼完全溶解后，以-0.5℃/分的冷却梯度缓慢冷却至10℃。在多孔玻璃上滤过所得结晶，通过粉末X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼形状IV。

[0419] 实施例17和17B：(+)-莫达非尼的形状V(CRL 40982形状V)和(+)-莫达非尼的(CRL 40983形状V)各自的制备

[0420] 实施例17和17b的操作过程

[0421] 将莫达非尼d对映异构体的甲醇溶液(150/mg/ml)分配在96-孔平板中，然后在加入25μl各溶剂(浓度＝3.75mg/25μl溶剂)前，室温少量真空下蒸发甲醇。多孔平板是由不锈钢制成的(316L)，每个密封的孔含有50μl总体积。以4.8℃/分的温度梯度将平板加热至60℃的初始温度。30分钟后，将平板缓慢(-0.6℃/分)或迅速(-300℃/分)冷却，直到达到3℃的终温度，然后维持终温度最少1小时或最多48小时。真空(氮气)蒸去溶剂并分析结晶产物。

[0422] 实施例17：从2-丙酮再结晶

[0423] 根据上述操作条件，通过应用缓慢冷却(-0.6℃/分)并在3℃维持1小时而从2-丙酮中结晶出d-莫达非尼。粉末X-射线衍射光谱鉴定该结晶为(+)-莫达非尼形状V(CRL 40983形状V)。

[0424] 实施例17b：从四氢呋喃(THF)再结晶

[0425] 根据上述操作条件，通过应用迅速冷却(-300℃/分)并在3℃维持1小时而从THF中结晶出d-莫达非尼。粉末X-射线衍射光谱鉴定该结晶为(+)-莫达非尼形状V(CRL 40983形状V)。

[0426] 实施例18-19：(-)-莫达非尼溶剂化物和(+)-莫达非尼的制备

[0427] 实施例18：(-)-莫达非尼碳酸二甲酯溶剂化物的制备

[0428] a)将20ml碳酸二甲酯加入到2g(-)-莫达非尼中并回流。搅拌反应混合物10分钟，

直到(-)-莫达非尼完全溶解。边搅拌边将溶液缓慢冷却(-0.5℃/分)至10℃。然后通过多孔玻璃(No.3)滤过反应混合物。对莫达非尼的碳酸二甲酯溶剂化物进行分析，从大约50℃开始降至110℃，得到大约24质量%。因此碳酸二甲酯溶剂化物的化学计量是1-1。因此这是一个真正的溶剂化物，通过粉末X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼的碳酸二甲酯。产率88%。

[0429] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0430] 实施例19:(-)-莫达非尼乙腈溶剂化物的制备

[0431] a)20℃下，将(-)-莫达非尼多晶形I的结晶混悬液乙腈中3天。X-射线衍射鉴定回收的固体为乙腈溶剂化物。该溶剂化物与具有1-1化学计量的真正溶剂化物相对应，通过粉末X-射线衍射光谱鉴定为(-)-莫达非尼的乙腈溶剂化物。产率92%。

[0432] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0433] 实施例20:乙酸溶剂化物的制备

[0434] a)在Minimax反应器中，将75mg d或1-莫达非尼混悬于乙酸中，获得15%浓度(重量/体积)。利用3℃/分的温度梯度，将不停搅拌的结晶介质升温至60℃或80℃的初始温度。30分钟后，缓慢(-0.6℃/分)或迅速(-300℃/分)冷却介质，直到获得3℃的最终温度，然后保持该终温度最少1小时或最多48小时。在这些实验条件下，获得乙酸溶剂化物并通过粉末X-射线衍射光谱进行鉴定。

[0435] b)将相同的实验条件应用于(+)-莫达非尼，获得相同的X-射线衍射光谱。

[0436] 实施例21:(-)和(+)-莫达非尼非晶形的制备

[0437] 通过在120℃加热3小时而将实施例20所得(-)或(+)-莫达非尼的溶剂化物转化成非晶形。所得粉末X-射线衍射光谱在图16中表示。

[0438] 实施例22-29:通过优先结晶拆分(±)-莫达非尼

[0439] 在乙醇中使用AS3PC方法

[0440] 与平衡有关的条件

[0441] -外消旋混合物在乙醇中的溶解度：

[0442]

温度(℃)	10.0	20.0	30.0
质量(%)溶解度	3.0	4.1	5.96

[0443] -在20℃时，纯(+)-对映体的溶解度＝1.99%；比值α＝2.06

[0444] -点L的坐标＝浓度:5.96%，温度:30℃

[0445] 过量对映异构体的T_{HOMO}的改变＝(外消旋混合物/(溶剂+外消旋混合物))＝5.96%＝常量

[0446]

过量对映异构体	0	3.94	7.66	11.1
T_{HOMO}(℃)	T_L＝30	32.4	34.5	36.3

[0447] 与动力学有关的坐标

[0448] 通过将T_B调节至接近T_L，可因此在实验开始时获得约40%细小结晶形式的最终采集物，且只能生产出仅60%的预期最终质量。当Z比值足够高时，该操作很容易进行(等于或大于0.8/对映异构体过量%)。

[0449] 就莫达非尼酸而言，正确进行结晶。

[0450] $Z=[\frac{d(T_{NOMC})}{de.\varepsilon}](\pm)$常量$=Z=[\frac{d(T_{NOMC})}{de.\varepsilon}]n$常量$=\frac{5}{9}$

[0451] 温度TB_1＝33.5℃且TB_2＝31.5℃

[0452] 温度T_F＝17℃

[0453] 冷却函数＝T＝f(t)

[0454]

温度(℃)	33.5	17	17
t(分)	0	60	T滤过

[0455] I型冷却函数

[0456]

温度(℃)	31.5	17	17
t(分)	0	60	T滤过

[0457] II型冷却函数

[0458] 在两种情况下，点从TB1或TB2，冷却函数是线性片段：

[0459] T_1＝33.5-0.275t(1型)

[0460] T_2＝31.5-0.24167t(2型)

[0461] 接着在17℃时达到稳定水平。

[0462] 实施例22：以35cc规模通过AS3PC方法在乙醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0463] 初始条件

[0464] 过量对映异构体＝11％

[0465]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)	冷却函数
38.38	2.43	0.3	1型

[0466] 在T_{B1}或T_{B2}达到稳定水平的持续时间＝30分钟

[0467] 搅拌速率＝200rpm

[0468] 结果

[0469]

No.	纯对映体的质量(g)	光学纯度(%)
1	0.61	(+) 90.7
2	0.65	(-) 89.4
3	0.68	(+) 90.5
4	0.64	(-) 90.6
5	0.65	(+) 88.8
6	0.72	(-) 91.5
7	0.71	(+) 92.8

[0470] -纯对映体结晶的平均质量=0.66g

[0471] -平均光学纯度=90.6%

[0472] 实施例23:以400cc规模通过AS3PC方法在乙醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0473] 初始条件

[0474] 过量初始对映异构体=11%

[0475]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)	冷却函数
511	32.42	3.99	I型

[0476] 搅拌速率=200rpm

[0477] 结果

[0478]

No.	纯对映体的质量(g)	光学纯度(%)
1	8.41	(+) 89.4
2	8.69	(-) 90.7
3	8.57	(+) 89.8

[0479] -纯对映体结晶的平均质量=8.55g

[0480] -平均光学纯度=89.63%

[0481] 实施例24:以2升规模通过AS3PC方法在乙醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0482] 初始条件

[0483] 过量初始对映异构体=11.1%

[0484]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)	冷却函数
1874	118.4	14.84	I型

[0485] 结果

[0486]

No.	纯对映体的质量(g)	光学纯度(%)
1	32.1	(+) 89.1
2	32.3	(-) 90.3
3	32.5	(+) 91.2
4	32.9	(-) 89.7
5	33.1	(+) 90.3
6	32.7	(-) 90.7
7	32.9	(+) 90.6

[0487] -纯对映体结晶的平均质量＝32.6g

[0488] -平均光学纯度＝90.3%

[0489] 实施例25:以10升规模通过AS3PC方法在乙醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0490] 初始条件

[0491] 过量初始对映异构体＝11.7%

[0492]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)	冷却函数
6481	408	51.32	I型或II型

[0493] 搅拌速率＝200rpm,过程中使用**Impeller**®移动式搅拌器

[0494] 结果

[0495]

No.	纯对映体的质量(g)	光学纯度(%)	循环长度	冷却函数
1	(+) 121.9	90.5	103	I
2	(-) 121.1	92.2	104	I
3	(+) 137.6	91.3	83	II
4	(-) 134.7	90.8	84	II
5	(+) 135.1	90.6	83	II
6	(-) 134.5	91.2	82	II

[0496] -纯对映体结晶的平均质量＝130.8g

[0497] -平均光学纯度＝89.9%

[0498] 在2-甲氧基乙醇中使用AS3PC方法

[0499] 与平衡有关的条件

[0500] -外消旋混合物在2-甲氧基乙醇中的溶解度：

[0501]

温度(℃)	10.0	20.0	30.0	40.0
质量(%)溶解度	7.4	8	13.5	16

[0502] -20℃时，纯(+)-对映体的溶解度＝4%，比值α＝2.53

[0503] -点L的坐标＝浓度：16%，温度：39.4℃

[0504] 过量对映异构体的T_{HOMO}的改变＝(外消旋混合物/(溶剂+外消旋混合物))＝16%＝常量

[0505]

过量对映异构体	0	4%	6%	8%
T_{HOMO}(℃)	T_L＝39	44	46	48

[0506] 实施例26：以10升规模通过AS3PC方法在2-甲氧基乙醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0507] 初始条件

[0508] 过量对映异构体＝10%

[0509] 初始温度T_B：41℃

[0510] 滤过温度T_F：30℃

[0511] 1小时内，线性温度梯度从41℃-30℃

[0512]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)
8000g	1523	132

[0513] 搅拌速度＝200rpm

[0514] 结果

[0515]

No.	纯对映体的质量 (g)	光学纯度(%)
1	269.86	(+) 100
2	300	(-) 97
3	348.68	(+) 100
4	369.2	(-) 99.97
5	413.97	(+) 100
6	453.2	(-) 95.5
7	423.8	(+) 98
8	456	(-) 99.7
9	494.6	(+) 99.3
10	485.4	(-) 100
11	517	(+) 92
12	487.97	(-) 95.9
13	471.24	(+) 99.5

[0516] -纯对映体结晶的平均质量=422.4g

[0517] -平均光学纯度=98.2%

[0518] 在甲醇中使用AS3PC方法

[0519] 与平衡有关的条件

[0520] -外消旋混合物在甲醇中的溶解度：

[0521]

温度(℃)	10.0	20.0	30.0	40.0
溶解度质量(%)	7.4	9.7	13.9	25.7

[0522] -20℃时，纯(+)-对映体的溶解度=4.9%，比值α=2.53

[0523] -点L的坐标=浓度:25.6%，温度:46.5℃

[0524] 过量对映异构体的T_{HOMO}的改变=(外消旋混合物/(溶剂+外消旋混合物))=25.7%=常量

[0525]

对映异构体过量	0	4%	6%	8%	10%
T_{HOMO}(℃)	T_L=45	50	52	53	54

[0526] 实施例27:以1升规模通过AS3PC方法在甲醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0527] 实验条件

[0528] 过量对映异构体=10%

[0529] 初始温度T_B:46.5℃

[0530] 滤过温度T_F:30℃

[0531] 1小时内,线性温度梯度从39.4℃-18℃

[0532]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)
1450g	501.5	55.7

[0533] 搅拌速度=230rpm

[0534] 结果

[0535]

No.	纯对映体的质量(g)	光学纯度(%)
1	107.1	(+) 99.7
2	90.9	(-) 78.2
3	137.1	(+) 72.7
4	125.5	(-) 84.1
5	95.9	(+) 94.0
6	91.6	(-) 88.6
7	87.0	(+) 85.7
8	92.2	(-) 88.1
9	107.0	(+) 104.2
10	130.6	(-) 120.7
11	159.9	(+) 111.0
12	123.3	(-) 113.8
13	133.0	(+) 130.3
14	143.0	(-) 134.7
15	139.2	(+) 128.5
16	159.4	(-) 127.5
17	114.0	(+) 111.5
18	123.4	(-) 120.9
19	180.6	(+) 99.3
20	114.2	(-) 110.9
21	123.1	(+) 120.6
22	118.4	(-) 115.0
23	140.1	(+) 135.9
24	186.2	(-) 118.6
25	157.1	(+) 106.8
26	121.2	(-) 102.2
27	126.5	(+) 122.5
28	106.6	(-) 99.0

[0536] -纯对映体结晶的平均质量＝108g

[0537] -平均光学纯度＝87.5%

[0538] 在乙醇中使用SIPC方法

[0539] 与平衡有关的条件(请参考AS3PC方法)

[0540] 实施例28:以2升规模,通过在冷却结束时接种的SIPC方法在乙醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0541] 初始条件

[0542] 过量初始对映异构体=11.8%

[0543] 起始混合物是均匀溶液的温度T_D=40℃

[0544]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)	冷却函数
1874	118.4	14.84	从40℃至17℃ 20分钟=接种温度

[0545] -加入晶种前在T_F的时间(稳定水平)=0分

[0546] -晶种质量=1%

[0547] -结晶时间=通过淬火尽可能最迅速冷却

[0548] 搅拌速度=200rpm,过程中使用**Impeller**®移动式搅拌器

[0549] 结果

[0550]

No.	纯对映体的质量(g)	光学纯度(%)
1	30.9	(+) 90.4
2	31.5	(-) 90.7
3	31.3	(+) 91.4
4	31.2	(-) 90.9
5	31.6	(+) 91.5

[0551] -纯对映体结晶的平均质量=31.28g

[0552] -平均光学纯度=91%

[0553] 实施例29:以2升规模,通过在冷却过程接种的S3PC方法在乙醇中拆分(±)-莫达非尼酸

[0554] -过量初始对映异构体=11.14%

[0555]

溶剂质量	质量(±)(g)	质量(+)(g)	冷却函数
1874	118.4	14.84	20分钟从40℃到17℃

[0556] -接种温度=29℃

[0557] -晶种质量=1%

[0558] -结晶时间＝通过淬火尽可能最迅速冷却

[0559] 搅拌速度＝200rpm，过程中使用**Impeller®**移动式搅拌器

[0560] 结果

[0561]

No.	质量	纯化前的光学纯度(%)
1	25.2	(+) 84.5
2	24.9	(-) 85.6
3	25.6	(+) 84.6
4	25.2	(-) 85.3
5	24.9	(+) 85.8

[0562] -纯对映体结晶的平均质量＝25.2g

[0563] -平均光学纯度＝85.2%

[0564] 实施例30-32：莫达非尼酸旋光对映异构体向烷基酯的转化

[0565] 该步骤是通过使用(-)-莫达非尼酸举例说明的。

[0566] 实施例30-31：(-)-莫达非尼酸的酯化

[0567] 实施例30：在有硫酸二甲酯存在的条件下

[0568] 将3.3升丙酮、0.6升水、349g Na_2CO_3(3.29摩尔)、451g(-)-莫达非尼酸(1.64摩尔)置于10升烧瓶中并加热回流。然后使330ml硫酸二甲酯(3.29摩尔)流动半小时。继续回流1小时，然后使它在20小时内冷却至室温。

[0569] 然后将介质倾注在6.6kg冰上。立即结晶，3小时后，再次搅拌滤过，得到白色沉淀，在6升水中洗涤。

[0570] 将该产物再次溶于6升水中并再次滤过。35℃真空干燥沉淀并以这种方式得到436.3g甲酯(产率92.3%)。

[0571] 实施例31：在有氯甲酸甲酯存在的条件下

[0572] 将100g(-)-莫达非尼酸(0.36摩尔)和21.6ml三乙胺(0.36摩尔)加入到450ml甲醇中。在盐溶解后，将30ml氯甲酸甲酯(0.36摩尔)逐渐倾注在所得溶液中。

[0573] 倾注进行15分钟，温度从28℃升至35℃(CO_2释放)。搅拌2小时并倾注在冰块+水(500g/500ml)上。

[0574] 结晶出酯；滤过并干燥后，获得94.5g酯。(产率＝90.1%)

[0575] 实施例32：旋光性莫达非尼酸烷基酯的氨解

[0576] 将1.63升用甲苯变性的甲醇、0.1升水和425.1g甲酯(1.474摩尔)置于4升双套反应器中。

[0577] 升温至30℃，维持该温度，氨开始沸腾。操作持续1小时45分钟，所加氨的质量为200g。搅拌21小时30分钟，然后将它冷却至0℃。

[0578] 然后在No.3多孔玻璃上滤过基质，将滤液蒸发至干，直接获得57.2g。将残渣溶于

1.2升用甲苯变性的乙醇中，滤过后获得308.6g。

[0579] 第一次结晶：

[0580] 将上述所得两物质混合，并在1.83升用甲苯变性的乙醇中再结晶。热滤过产生滤液，冷却时产生产物，将该产物滤过并30℃真空干燥。获得162.2g白色产物。

[0581] 第二次结晶：

[0582] 将这162.2g与810ml用甲苯变性的乙醇混合，加热回流达到完全溶解。然后通过用冰冷却结晶，并通过No.4多孔玻璃滤过，30℃真空干燥。获得147.3g(-)-莫达非尼(CRL 40982)。

[0583] 产率＝36.6％。

[0584] 特征：

[0585] 旋转力＝-18.6(4.9％甲醇溶液)

[0586] 熔点＝163℃。

[0587] 实施例33-34：结晶形状

[0588] 实施例33：莫达非尼酸的结构

[0589] 自丙酮获得莫达非尼结晶。该相具有下列特性：

[0590] -六角形$P3_1$或$P3_2$取决于对映异构体，因此莫达非尼是球形聚集物，

[0591] -a＝9.55，b＝9.55，**c=13.14Å**

[0592] -α＝90,000，β＝90,000，γ＝120,000。

[0593] 衍射强度使用自动SMART APEX(Bruckcr)衍射计在20℃测量。

[0594] 该形状是使用Saintplus、Sadabs、Shelxs软件包组拆分的。

[0595] 该空间组在手性有机分子情况下的通用特征必须被强调。

[0596] 该模式在晶格中重复3次，因此Z＝1。分子通过氢键经由酸和亚砜基团连接在一起。它被评论为最强的相互作用(氢键)，沿着结晶方向Z在三元螺旋轴周围弯曲。

[0597] 实施例34：(-)和(+)-莫达非尼形状I的结构

[0598] (+)-莫达非尼形状I的结晶结构，被鉴定为与(-)-莫达非尼形状I相同。它具有下列性质：

[0599] -结晶系统＝单斜晶系的，

[0600] -空间基团＝$P2_1$，

[0601] -a＝5.6938，b＝26.5024，**c=9.3346Å**

[0602] -β＝105.970°

[0603] 衍射强度是使用自动SMART APEX(Brucker)衍射计在20℃下测量的。

[0604] 本发明还包括下述具体实施方案：

[0605] 1.用于制备莫达非尼旋光对映异构体的晶形的方法，包括下列步骤：

[0606] i)将其中一个莫达非尼旋光对映异构体溶于除乙醇之外的溶剂中，

[0607] ii)使莫达非尼的对映异构体结晶，

[0608] iii)回收所得莫达非尼对映异构体的晶形。

[0609] 2.根据具体实施方案1所述的方法，其中莫达非尼对映异构体是左旋对映异构体。

[0610] 3.根据具体实施方案1所述的方法，其中莫达非尼对映异构体是右旋对映异构体。

[0611] 4.根据具体实施方案1-3任何一项所述的方法，其中所得晶形为多晶形。

[0612] 5.根据具体实施方案1-4任何一项所述的方法，其中结晶是在动力学或热力学条件下进行的。

[0613] 6.根据具体实施方案5所述的制备方法，其中结晶在可能有所需晶形的晶种存在的条件下通过沉淀进行。

[0614] 7.根据具体实施方案5所述的制备方法，其中结晶包括冷却步骤i)所得的溶液。

[0615] 8.根据具体实施方案7所述的方法，其中冷却是缓慢进行的。

[0616] 9.根据具体实施方案7所述的方法，其中冷却是迅速进行的。

[0617] 10.根据具体实施方案4和8所述的方法，其中步骤i)所用溶剂选自丙酮、1-4二噁烷、乙酸乙酯、邻、间或对二甲苯、或邻、间和/或对二甲苯的混合物，然后将所得多晶形描述为形状I。

[0618] 11.根据具体实施方案4和9所述的方法，其中步骤i)所用溶剂选自甲醇、水或醇/水混合物，然后将所得晶形描述为形状I。

[0619] 12.根据具体实施方案4和9所述的方法，其中步骤i)所用溶剂是异丙醇、正丙醇、乙酸乙酯或用甲苯变性的乙醇，将所得多晶形描述为形状II。

[0620] 13.根据具体实施方案4和8所述的方法，其中步骤i)所用溶剂是异丙醇，将所得多晶形描述为形状II。

[0621] 14.根据具体实施方案4和9所述的方法，其中步骤i)所用溶剂是丙酮，将所得多晶形描述为形状III。

[0622] 15.根据具体实施方案4和8所述的方法，其中步骤i)所用溶剂选自四氢呋喃、氯仿、甲乙酮，将所得多晶形描述为形状IV。

[0623] 16.根据具体实施方案1-3任何一项所述的方法，其中所得晶形是溶剂化物。

[0624] 17.根据具体实施方案8和16所述的方法，其中步骤i)所用溶剂是碳酸二甲酯，将所得溶剂化物描述为碳酸二甲酯溶剂化物。

[0625] 18.被描述为形状II的莫达非尼左旋或右旋对映异构体的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：8.54、7.57、7.44、4.56、3.78、**3.71(Å)**。

[0626] 19.根据具体实施方案18所述的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：11.33、8.54、7.57、7.44、5.67、5.33、4.83、4.59、4.56、4.45、4.05、3.88、3.78、3.71、3.34、2.83、**2.53(Å)**。

[0627] 20.被描述为形状III的莫达非尼左旋或右旋对映异构体的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：12.28、8.54、5.01、4.10、3.97、**3.20(Å)**。

[0628] 21.根据具体实施方案20所述的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：13.40、12.28、8.54、7.32、6.17、5.11、5.01、4.65、4.60、4.48、4.44、4.27、4.19、4.10、4.02、3.97、3.83、3.66、3.54、3.42、3.20、2.91、**2.58(Å)**。

[0629] 22.被描述为形状IV的莫达非尼左旋或右旋对映异构体的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：12.38、8.58、7.34、5.00、**4.09(Å)**。

[0630] 23.根据具体实施方案22所述的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：13.88、12.38、10.27、8.58、7.34、6.16、5.660、5.120、5.00、4.64、4.48、4.26、4.18、4.09、3.82、3.66、3.53、3.42、3.28、**3.20(Å)**。

[0631] 24.莫达非尼左旋或右旋对映异构体的多晶形，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：9.63、5.23、5.03、4.74、4.66、4.22、4.10、**3.77(Å)**。

[0632] 25.莫达非尼左旋或右旋对映异构体的碳酸二甲酯溶剂化物，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：12.31、9.69、9.09、8.54、7.27、6.21、5.45、5.10、5.00、4.83、4.63、4.46、4.22、4.13、4.09、3.78、3.62、3.53、3.42、3.32、3.24、3.21、**3.10(Å)**。

[0633] 26.将其中一个莫达非尼对映异构体的第一晶形转化为不同于第一晶形的、所述对映异构体的第二晶形的方法，所述方法包括下列步骤：

[0634] i)将所述莫达非尼对映异构体的第一晶形混悬于适宜溶剂中，并

[0635] ii)回收所得第二晶形。

[0636] 27.根据具体实施方案26所述的方法，其中所用对映异构体是(-)-莫达非尼。

[0637] 28.根据具体实施方案27所述的方法，其中所述第一晶形为形状I。

[0638] 29.根据具体实施方案28所述的方法，其中步骤ii)所用溶剂是乙腈，结果得到乙腈溶剂化物。

[0639] 30.(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼对映异构体的乙腈溶剂化物，其特征在于它产生的X-射线衍射光谱在下列晶面间距包括强度峰：16.17、14.14、12.32、10.66、9.79、9.29、8.54、8.15、7.80、7.09、6.31、5.83、5.62、5.41、5.10、4.90、4.66、4.58、4.46、4.33、4.20、4.02、3.92、3.835、3.72、3.60、3.57、3.45、3.33、3.24、3.19、3.09、**3.03(Å)**。

[0640] 31.用于从莫达非尼酸制备旋光性莫达非尼的方法，包括下列步骤：

[0641] i)分离(±)-莫达非尼酸的两个旋光对映异构体并回收至少一个对映异构体，

[0642] ii)在醇或有机碱存在的条件下，使所得两个对映异构体中的一个与卤甲酸低级烷基酯接触，

[0643] iii)回收所得产物，

[0644] iv)将所得酯转化为酰胺，

[0645] v)回收步骤iv)所得产物。

[0646] 32.根据具体实施方案31所述的方法，其中所述卤甲酸酯是氯甲酸低级烷基酯。

[0647] 33.根据具体实施方案32所述的方法，其中所述氯甲酸低级烷基酯是氯甲酸甲酯。

[0648] 34.根据具体实施方案31-33任何一项所述的方法，其中步骤ii)所用碱选自三乙胺、二异丙胺、二乙甲胺、DBU。

[0649] 35.根据具体实施方案31-34任何一项所述的方法，其中步骤ii)所用溶剂是低级脂肪醇，优选甲醇。

[0650] 36.根据具体实施方案31-35任何一项所述的方法，其中步骤iv)所用溶剂是低级脂肪醇，优选甲醇。

[0651] 37.根据具体实施方案31-36任何一项所述的方法，其中步骤i)中(±)-莫达非尼

酸旋光对映异构体的拆分是通过优先结晶方法进行的。

[0652] 38.根据具体实施方案37所述的方法，其中所述拆分(±)-莫达非尼酸的两个旋光对映异构体或它们的盐的方法是接种方法，所述方法包括下列步骤：

[0653] a)在温度T_D下，使球形聚集物形式的、包含莫达非尼酸第一对映异构体结晶的外消旋混合物和溶剂的组合均质化，由浓度和温度变量T_D限定的定义点E位于稀释溶液的单相域中，

[0654] b)将步骤a)制备的溶液从初始温度T_D迅速冷却至温度T_F，

[0655] c)在冷却(T_F)过程中或结束时，用第一对映异构体非常纯的晶种接种步骤b)中的溶液，

[0656] d)采集第一对映异构体的结晶，

[0657] e)向来源于步骤d)采集物的母液中加入球形聚集物形式的结晶外消旋混合物，并通过加热至温度T_D而使该新组合均质化，以这种方式，定义点E'与E相对于溶剂、(-)-对映体、(+)-对映体系统的外消旋混合物的平面对称，所述点E'位于稀释溶液的单相域中，

[0658] f)将步骤e)所得溶液从初始温度T_D迅速冷却至温度T_F，

[0659] g)使用第二对映异构体非常纯的晶种接种步骤f)所得溶液，

[0660] h)采集第二对映异构体的结晶，

[0661] i)向来源于步骤h)的结晶采集物的母液中加入球形聚集物形式的结晶外消旋混合物，并通过加热至温度T_D而使该新组合均质化，得到与具有初始定义点E的组合相同的组成，

[0662] j)重复步骤a)、b)、c)、d)、e)、f)、h)和j)，以便相继得到两个对映异构体中的第一个，然后是第二个。

[0663] 39.根据具体实施方案37所述的方法，其中通过优先结晶分离(±)-莫达非尼酸的两个旋光对映异构体或它们的盐的方法是一种自我-接种的AS3PC方法，所述方法包括下列步骤：

[0664] a)生产球形聚集物形式的、包含莫达非尼酸第一对映异构体结晶的外消旋混合物和溶剂的组合，由浓度和温度变量T_B限定的定义点E位于过量对映异构体的两相域中且与其饱和溶液平衡，

[0665] b)应用冷却程序设计函数，从步骤a)制备的两相混合物的温度开始冷却，所述程序设计函数使母液保持稍稍过饱和，从而促进以晶形存在的对映异构体的生长，同时防止存在于溶液中的第二对映异构体的自发成核作用，

[0666] c)采用在步骤b)结晶生长期过程中，随时间稍稍增加的搅拌速度，以这种方式，搅拌速度一直足够缓慢，从而促进第一对映异构体的生长，同时防止产生导致无控成核作用的过大剪切力，并足够迅速地产生均匀的混悬液和第一对映异构体每个微晶周围母液的迅速更新，

[0667] d)采集第一对映异构体的结晶，

[0668] e)向来源于步骤d)采集物的母液中加入球形聚集物形式的结晶的外消旋混合物，并使新组合升高至温度稳定水平T_D，所需时间为达到热力学平衡，这样定义点E'与E相对于溶剂、(-)-对映体、(+)-对映体系统的外消旋混合物的平面对称，所述点E'位于过量第二对映异构体的两相域中，并与其饱和溶液平衡，

[0669] f)对步骤e)制备的、含有第二对映异构体的两相混合物应用与步骤b)相同的冷却程序设计函数，以这种方式，母液在结晶过程中保持稍稍过饱和，从而促进以晶形存在的对映异构体的生长，同时防止存在于溶液中的第一对映异构体的自发成核作用，

[0670] g)采用在步骤f)结晶生长期过程中，随时间稍稍增加的搅拌速度，以这种方式，搅拌速度一直足够缓慢，从而促进第二对映异构体的生长，同时防止产生导致无控成核作用的过大剪切力，并足够迅速地产生均匀的混悬液和第二对映异构体每个微晶周围母液的迅速更新，

[0671] h)采集第二对映异构体的结晶，

[0672] i)向来源于步骤g)结晶采集物的母液中加入球形聚集物形式的结晶的外消旋混合物，从而得到组成与初始组合E相同的组合，

[0673] j)重复步骤a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)和i)，以便相继得到两个对映异构体中的第一个，然后是第二个。

[0674] 40.根据具体实施方案39所述的方法，其特征在于步骤a)中溶剂和工作温度范围的选择是以下列方式限定的，以便同时具有：

[0675] -形成球形聚集物且其任何外消旋体在工作温度范围内都是亚稳定的对映体，

[0676] -充分浓缩但粘度和蒸汽压较低的液体，

[0677] -没有溶剂分解和外消旋作用

[0678] -平衡存在的溶剂化物的稳定性，且它们的形式为可分离的对映异构体。

[0679] 41.根据具体实施方案39-40任何一项所述的方法，其特征在于步骤(a)和(e)中的温度T_B高于温度T_L，用于存在于初始混悬液中的外消旋混合物总量的均质化，且根据T_{HOMO}相对于过量对映异构体的改变和外消旋混合物X_L的恒定浓度的曲线，将所述温度T_B限定为步骤(a)和(i)中第一对映异构体和步骤(e)中第二对映异构体的细小结晶质量与它们的饱和溶液平衡代表至多50％且优选大约25％-40％的预期采集物。

[0680] 42.根据具体实施方案39-41任何一项所述的方法，其特征在于在步骤(b)和(f)中，将温度T_B冷却至T_F以适于实验集合的程序设计函数是以下列方式限定的：

[0681] -在每个循环开始时，使以晶形存在的对映异构体在结晶期间稍稍过饱和，这种稍稍过饱和导致温和生长和次级成核作用，

[0682] -在T_F下达到另一种对映异构体的最大过饱和，没有初级成核作用，

[0683] -在步骤(d)和(h)中得到结晶采集物，在加入外消旋混合物和步骤(e)和(i)的集合之后，操作可循环进行。

[0684] 43.根据具体实施方案42所述的方法，其特征在于通过将浓度为X_L的溶液从T_L+1℃冷却至T_F确定从T_L到T_F的冷却程序设计函数，T_F低于$T_L-(T_{HOMO}-T_L)$，为了得到稳定的饱和溶液而没有初级成核作用，同时使初始对映异构体两倍过量并确定从T_B到T_L的冷却程序设计函数，其是根据与从T_L+1℃到T_F所确定的相同函数推断的。

[0685] 44.根据具体实施方案39-43任何一项所述的方法，其特征在于在两个步骤(b)和(f)中，将伴随第一对映异构体和第二对映异构体沉积释放的热量合并到冷却程序设计函数中。

[0686] 45.根据具体实施方案39-44任何一项所述的方法，其特征在于在步骤(e)和(i)中，补充缺少的溶剂。

[0687] 46.根据具体实施方案39-45任何一项所述的方法，其特征在于在步骤(a)、(e)和(i)中，在加入球形聚集物形式的外消旋混合物的细小结晶之前对其进行加速溶解步骤的在先处理，如研磨和过筛，用超声波或部分冷冻干燥处理。

[0688] 47.根据具体实施方案39-46任何一项所述的方法，其特征在于在步骤(a)、(e)和(i)中，加大搅拌速度。

[0689] 48.根据具体实施方案38或39-47任何一项所述的方法，其中步骤a)所用溶剂是乙醇、2-甲氧基乙醇或甲醇。

[0690] 49.根据具体实施方案48所述的方法，其中温度T_F位于0-40℃之间。

[0691] 50.根据具体实施方案48或49任何一项所述的方法，其中步骤a)中外消旋混合物的浓度位于2-50质量%之间。

[0692] 51.根据具体实施方案48-50任何一项所述的方法，其中步骤a)中的过量对映异构体在1-50质量%之间。

[0693] 52.根据具体实施方案51所述的方法，其中温度T_B位于25℃-50℃之间。

[0694] 53.根据具体实施方案48-52任何一项所述的方法，其中温度稳定水平T_B的持续时间在15-60分钟之间。

[0695] 54.用于制备其中一个莫达非尼对映异构体的方法，包括下列步骤：

[0696] a)通过具体实施方案35-53中限定的优先结晶方法分离(±)-莫达非尼酸的两个旋光对映异构体或它们的盐，

[0697] b)将所述对映异构体转化为酰胺，

[0698] c)回收所得莫达非尼对映异构体。

[0699] 55.根据具体实施方案54所述的方法，其中步骤b)以两步进行：

[0700] b1)所述对映异构体向低级烷基酯的转化，

[0701] b2)将步骤b1)所得产物转化为酰胺。

[0702] 56.含有被描述为形状(II)的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼多晶形的药物组合物，如果需要与药学可接受的载体结合。

[0703] 57.含有被描述为形状(III)的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼多晶形的药物组合物，如果需要与药学可接受的载体结合。

[0704] 58.含有被描述为形状(IV)的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼多晶形的药物组合物，如果需要与药学可接受的载体结合。

[0705] 59.含有被描述为形状(V)的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼多晶形的药物组合物，如果需要与药学可接受的载体结合。

[0706] 60.被描述为形状II的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼多晶形用于制备预防或治疗疾病的药物的用途，所述疾病选自睡眠过度，包括特别是特发性睡眠过度和用吗啡止痛剂治疗癌症从而缓解疼痛患者的睡眠过度；睡眠呼吸暂停、与疾病有关的过度嗜睡、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、嗜睡、过度嗜睡、与发作性睡眠病有关的过度嗜睡；中枢神经系统紊乱，如帕金森氏病；针对局部出血的脑组织保护、敏捷障碍，特别是与营养不良性肌强直有关的敏捷障碍、注意力障碍，例如与活动过度(ADHD)有关的注意力障碍、疲劳状况，特别是与多发性硬化和其它变性疾病有关的疲劳状况；抑郁、与接触阳光较少、精神分裂症、轮流换班工作、时间转换有关的抑郁状况；进食障碍，其中莫达非尼作为食欲刺激剂发挥作

用，以低剂量刺激认知功能。

[0707] 61.被描述为形状III的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼的多晶形用于制备预防或治疗疾病的药物的用途，所述疾病选自睡眠过度，包括特别是特发性睡眠过度和用吗啡止痛剂治疗癌症从而缓解疼痛患者的睡眠过度；睡眠呼吸暂停、与疾病有关的过度嗜睡、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、嗜睡、过度嗜睡、与发作性睡眠病有关的过度嗜睡；中枢神经系统紊乱，如帕金森氏病；针对局部出血的脑组织保护、敏捷障碍，特别是与营养不良性肌强直有关的敏捷障碍、注意力障碍，例如与活动过度(ADHD)有关的注意力障碍、疲劳状况，特别是与多发性硬化和其它变性疾病有关的疲劳状况；抑郁、与接触阳光较少、精神分裂症、轮流换班工作、时间转换有关的抑郁状况；进食障碍，其中莫达非尼作为食欲刺激剂发挥作用，以低剂量刺激认知功能。

[0708] 62.被描述为形状IV的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼的多晶形用于制备预防或治疗疾病的药物的用途，所述疾病选自睡眠过度，包括特别是特发性睡眠过度和用吗啡止痛剂治疗癌症从而缓解疼痛患者的睡眠过度；睡眠呼吸暂停、与疾病有关的过度嗜睡、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、嗜睡、过度嗜睡、与发作性睡眠病有关的过度嗜睡；中枢神经系统紊乱，如帕金森氏病；针对局部出血的脑组织保护、敏捷障碍，特别是与营养不良性肌强直有关的敏捷障碍、注意力障碍，例如与活动过度(ADHD)有关的注意力障碍、疲劳状况，特别是与多发性硬化和其它变性疾病有关的疲劳状况；抑郁、与接触阳光较少、精神分裂症、轮流换班工作、时间转换有关的抑郁状况；进食障碍，其中莫达非尼作为食欲刺激剂发挥作用，以低剂量刺激认知功能。

[0709] 63.被描述为形状V的(-)-莫达非尼或(+)-莫达非尼的多晶形用于制备预防或治疗疾病的药物的用途，所述疾病选自睡眠过度，包括特别是特发性睡眠过度和用吗啡止痛剂治疗癌症从而缓解疼痛患者的睡眠过度；睡眠呼吸暂停、与疾病有关的过度嗜睡、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、嗜睡、过度嗜睡、与发作性睡眠病有关的过度嗜睡；中枢神经系统紊乱，如帕金森氏病；针对局部出血的脑组织保护、敏捷障碍，特别是与营养不良性肌强直有关的敏捷障碍、注意力障碍，例如与活动过度(ADHD)有关的注意力障碍、疲劳状况，特别是与多发性硬化和其它变性疾病有关的疲劳状况；抑郁、与接触阳光较少、精神分裂症、轮流换班工作、时间转换有关的抑郁状况；进食障碍，其中莫达非尼作为食欲刺激剂发挥作用，以低剂量刺激认知功能。

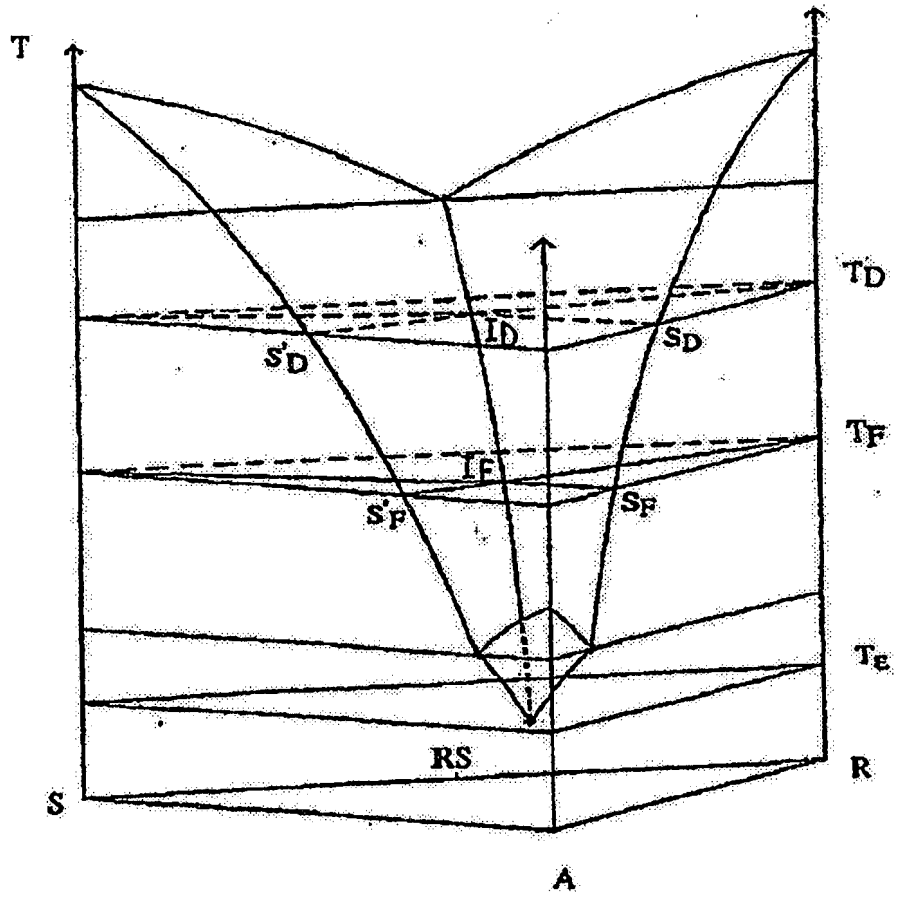


图1

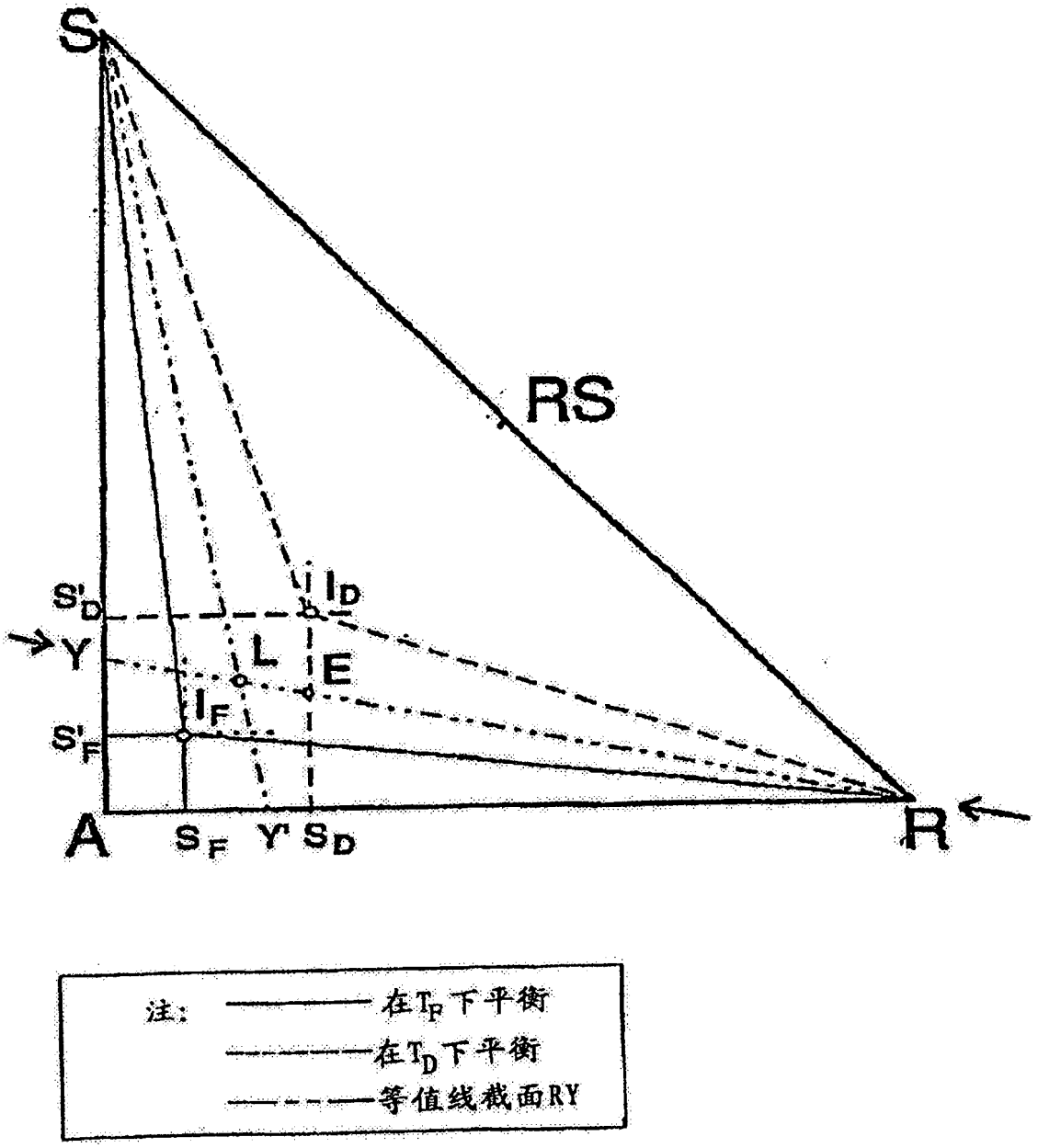


图2

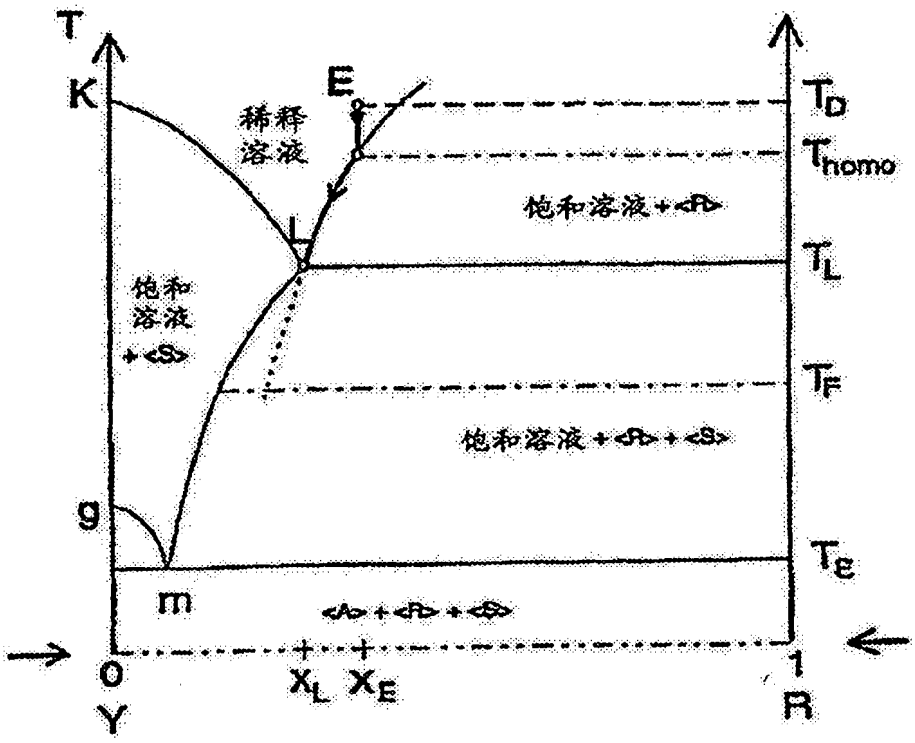

T
K
E
稀释
溶液
L
饱和
溶液
+<S>
饱和溶液+<A>
饱和溶液+<A>+<S>
g
m
<A>+<B>+<S>
0
Y
X_L X_E
1
R
T_D
T_{homo}
T_L
T_F
T_E

图3

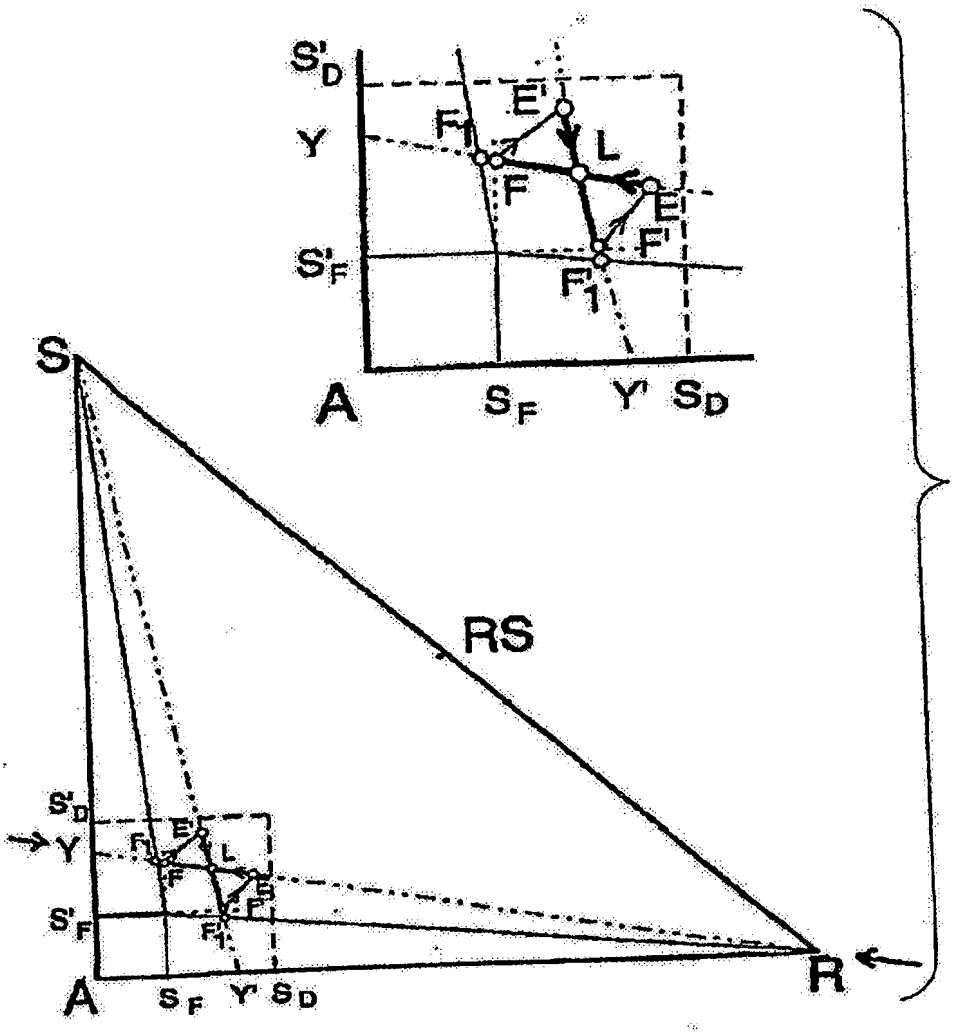


图4

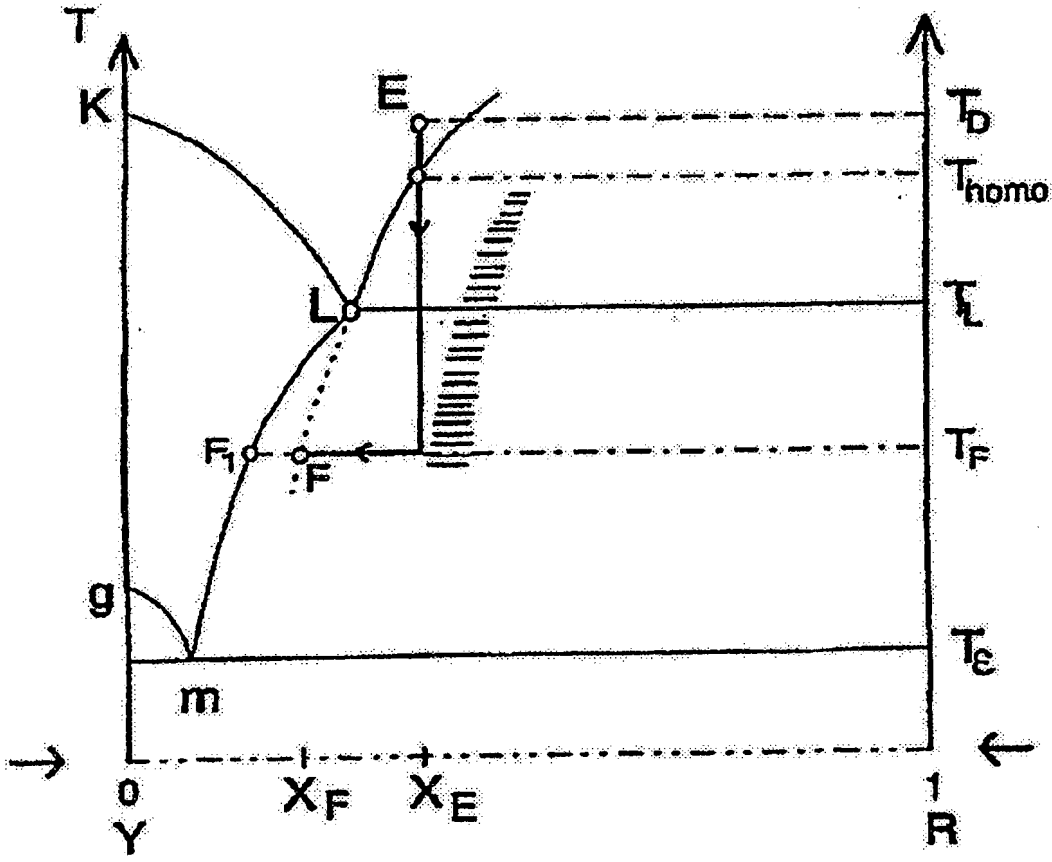


图5

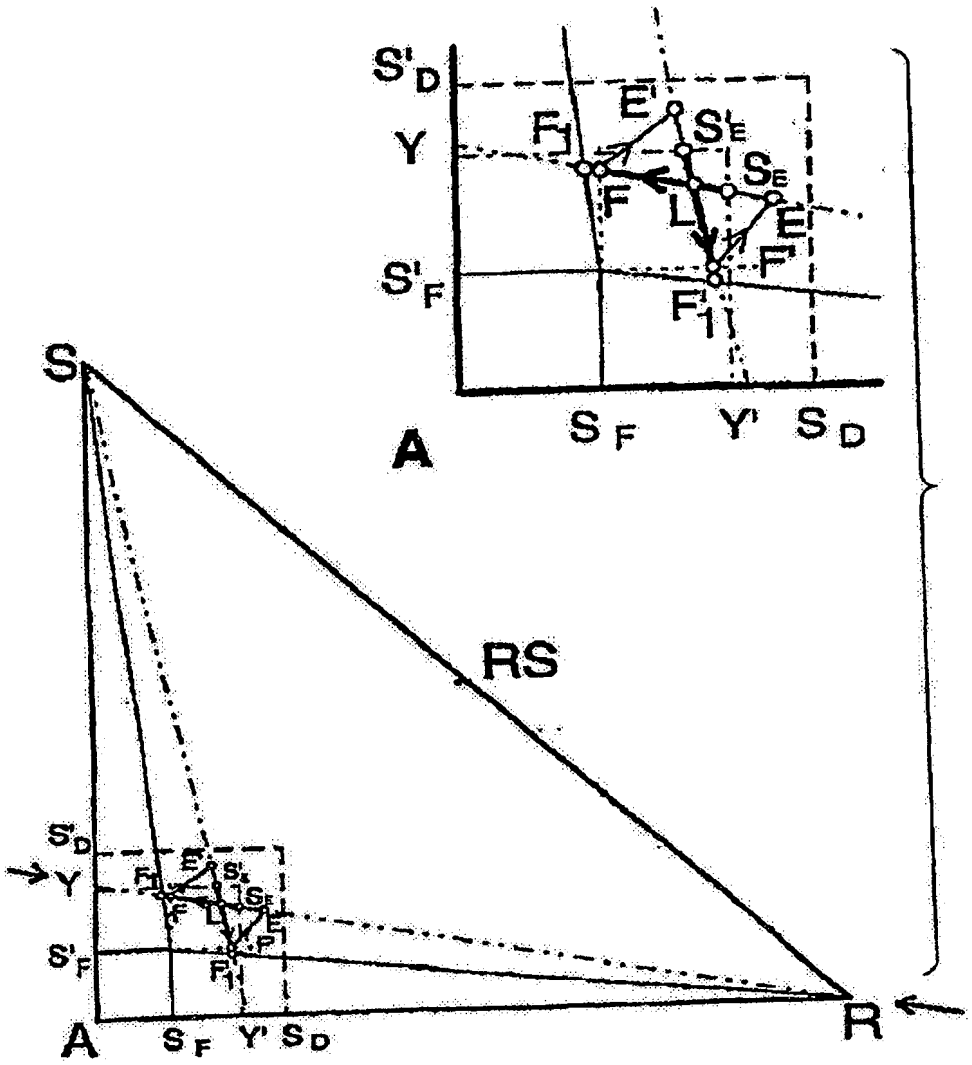


图6

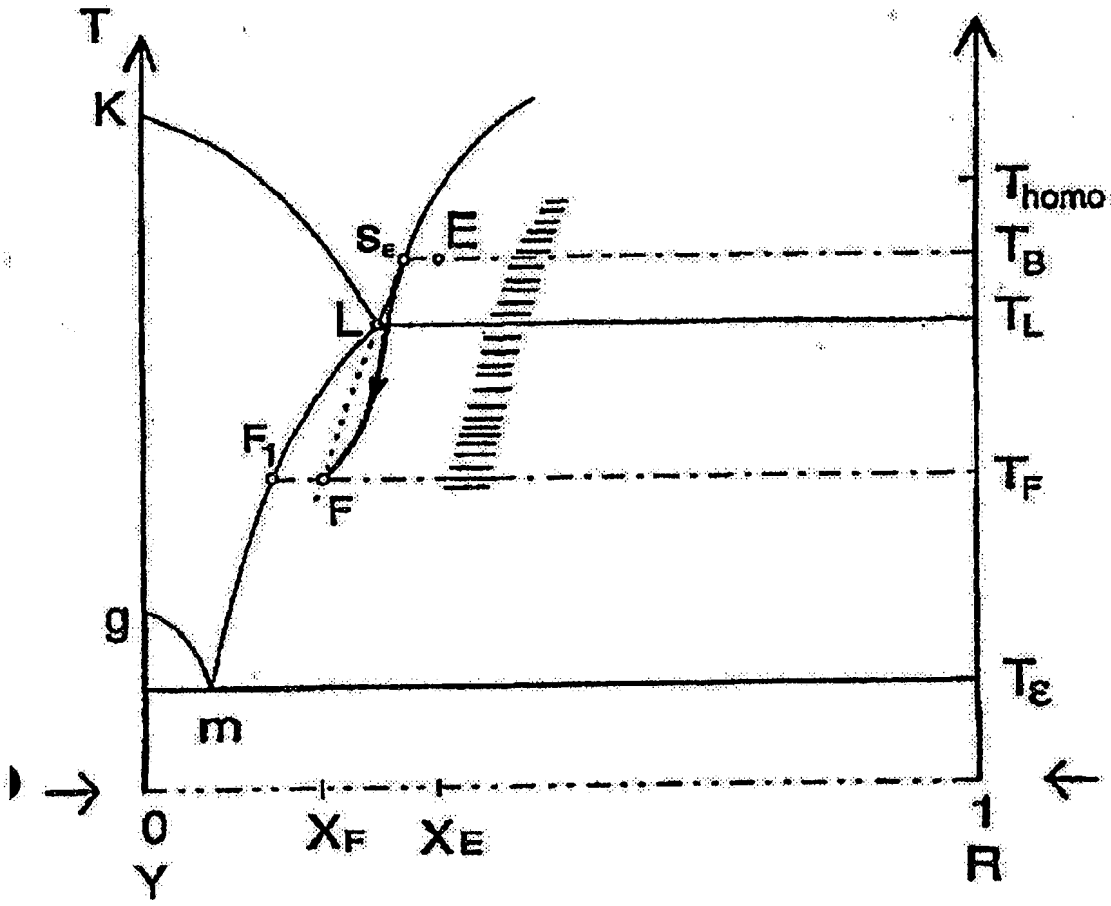

T
K
S_ε
E
L
F_1
F
g
m
T_{homo}
T_B
T_L
T_F
T_ε
0
Y
X_F
X_E
1
R

图7

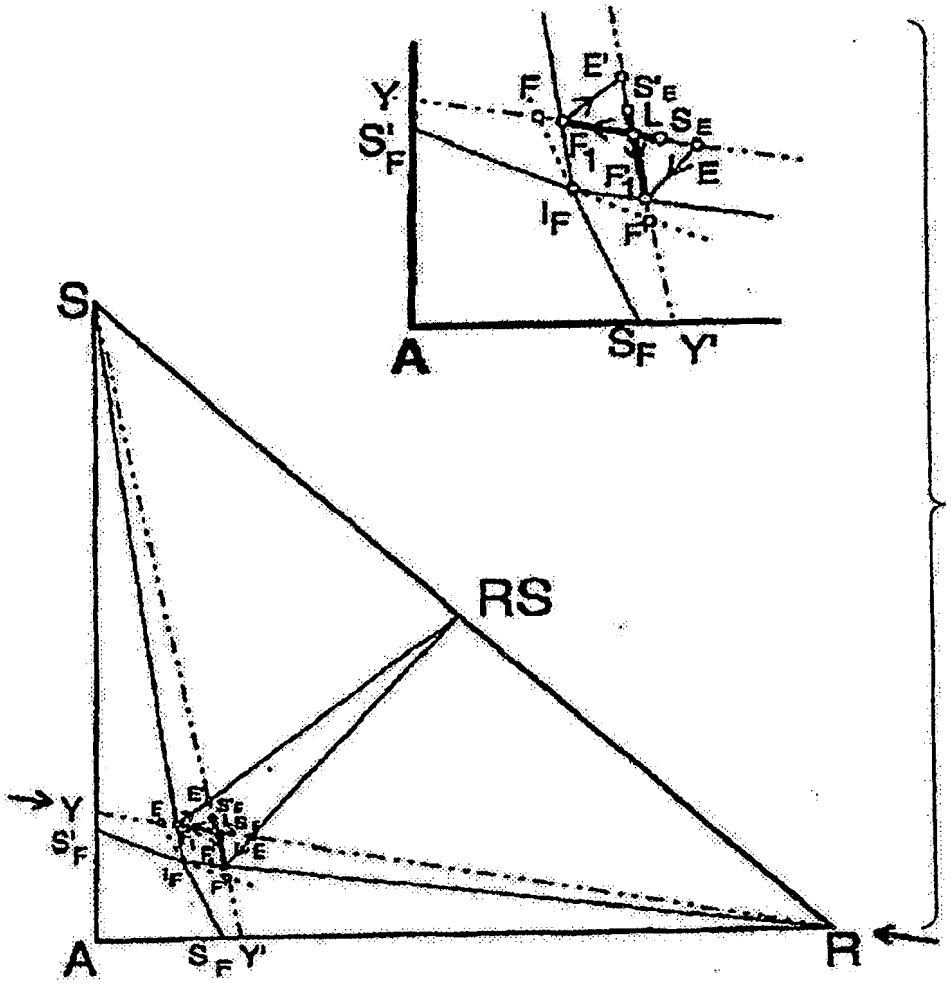


图8

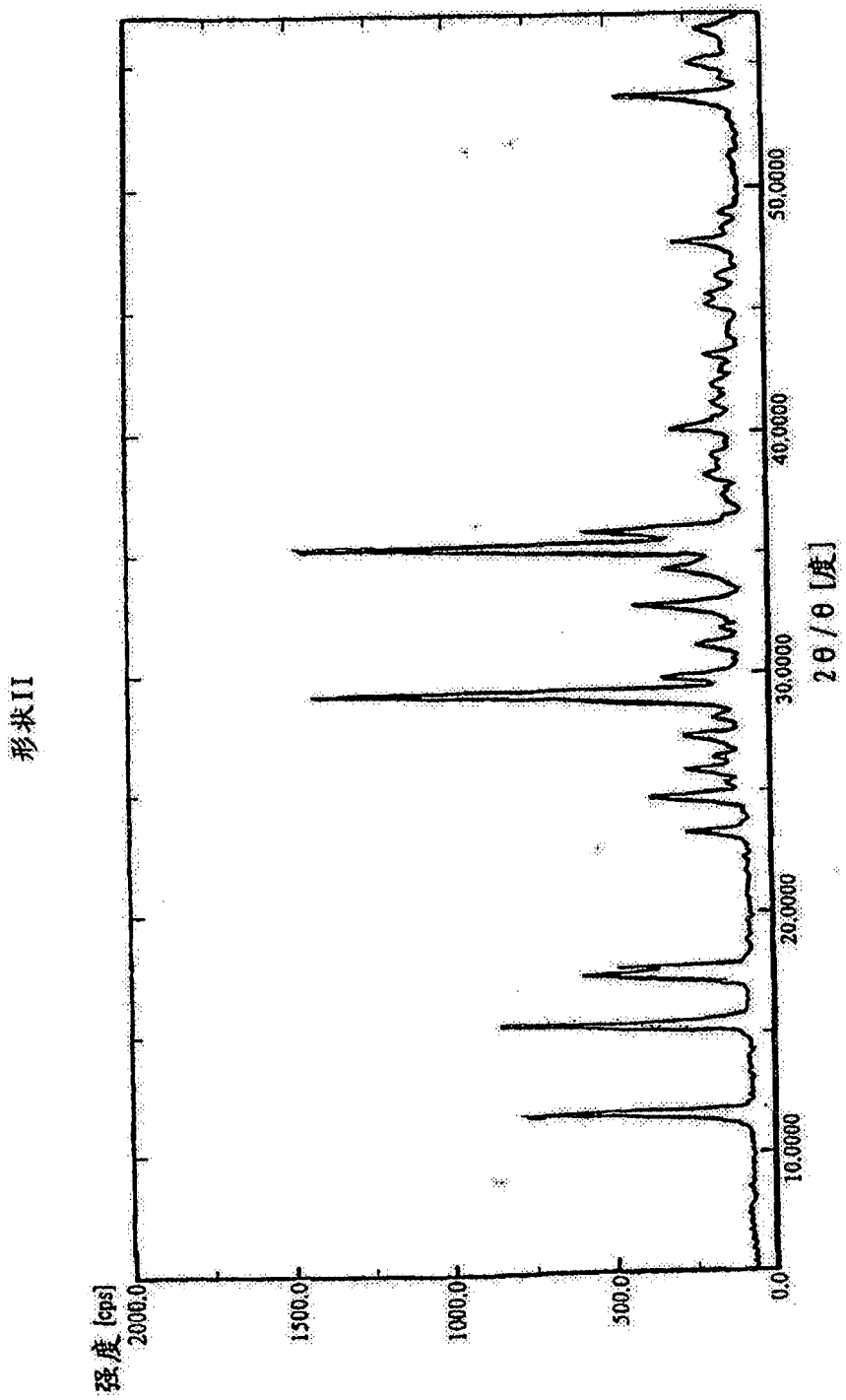

形状II
强度 [cps]
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
0.0
10.0000
20.0000
30.0000
40.0000
50.0000
2θ/θ [度]

图9

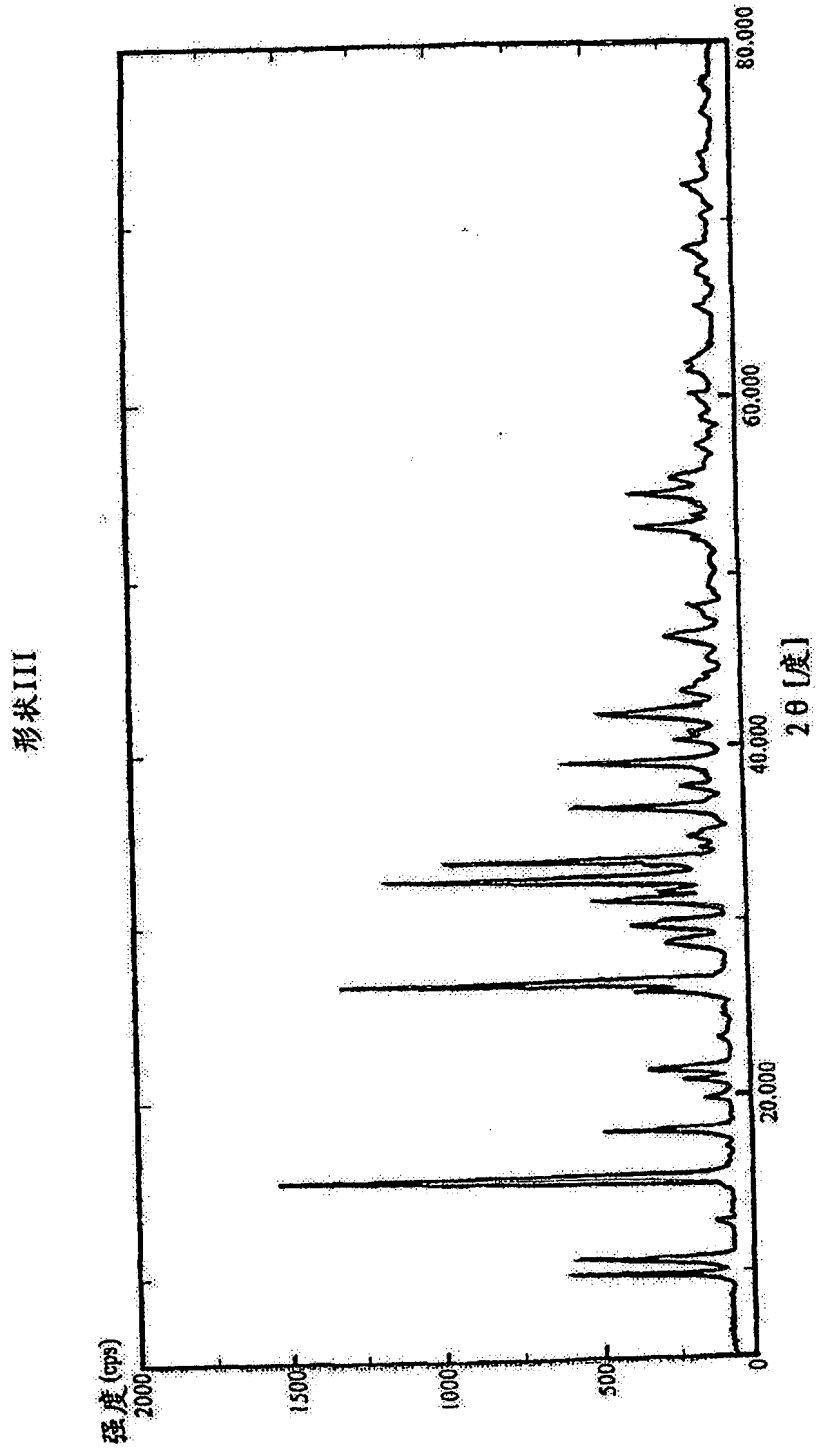


图10

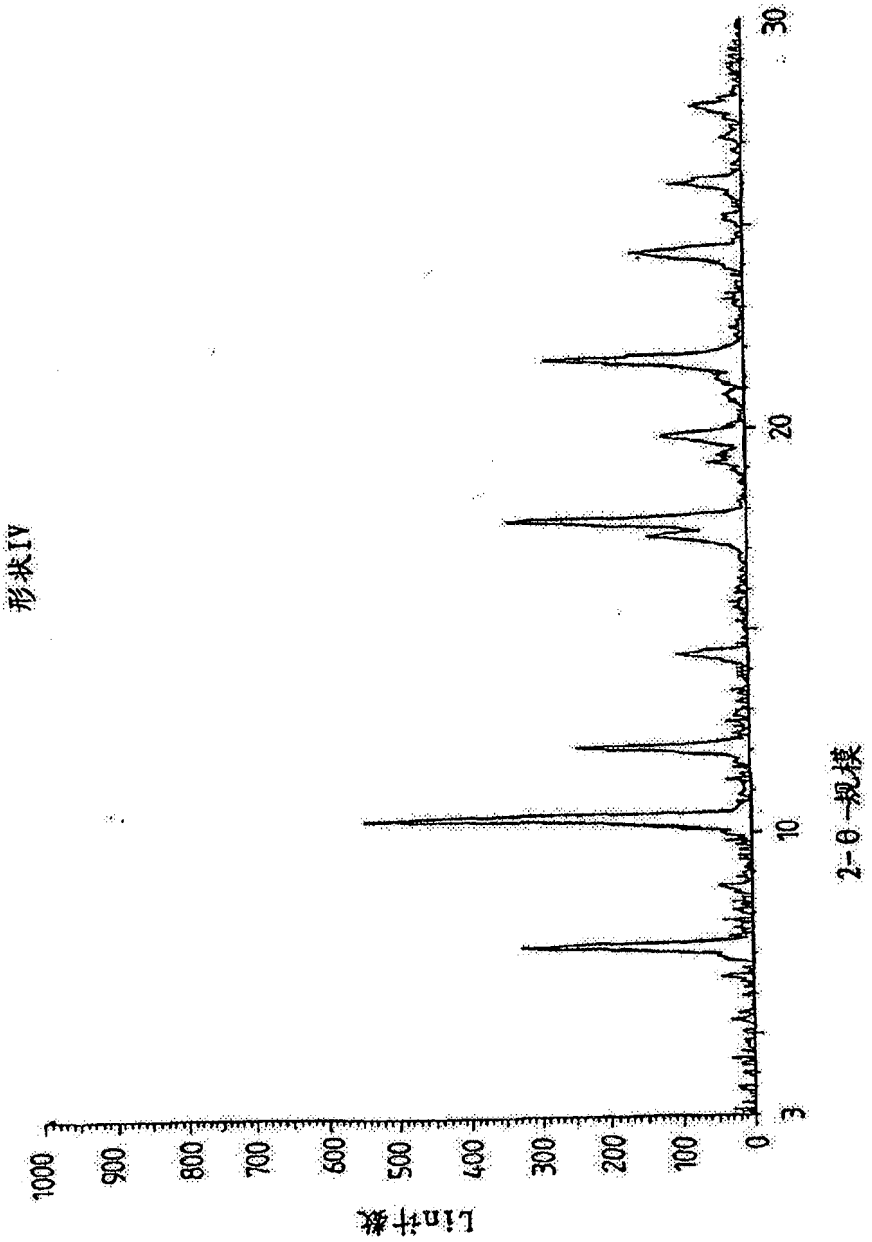

形状IV
Linit数
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30
2-θ-规模

图11

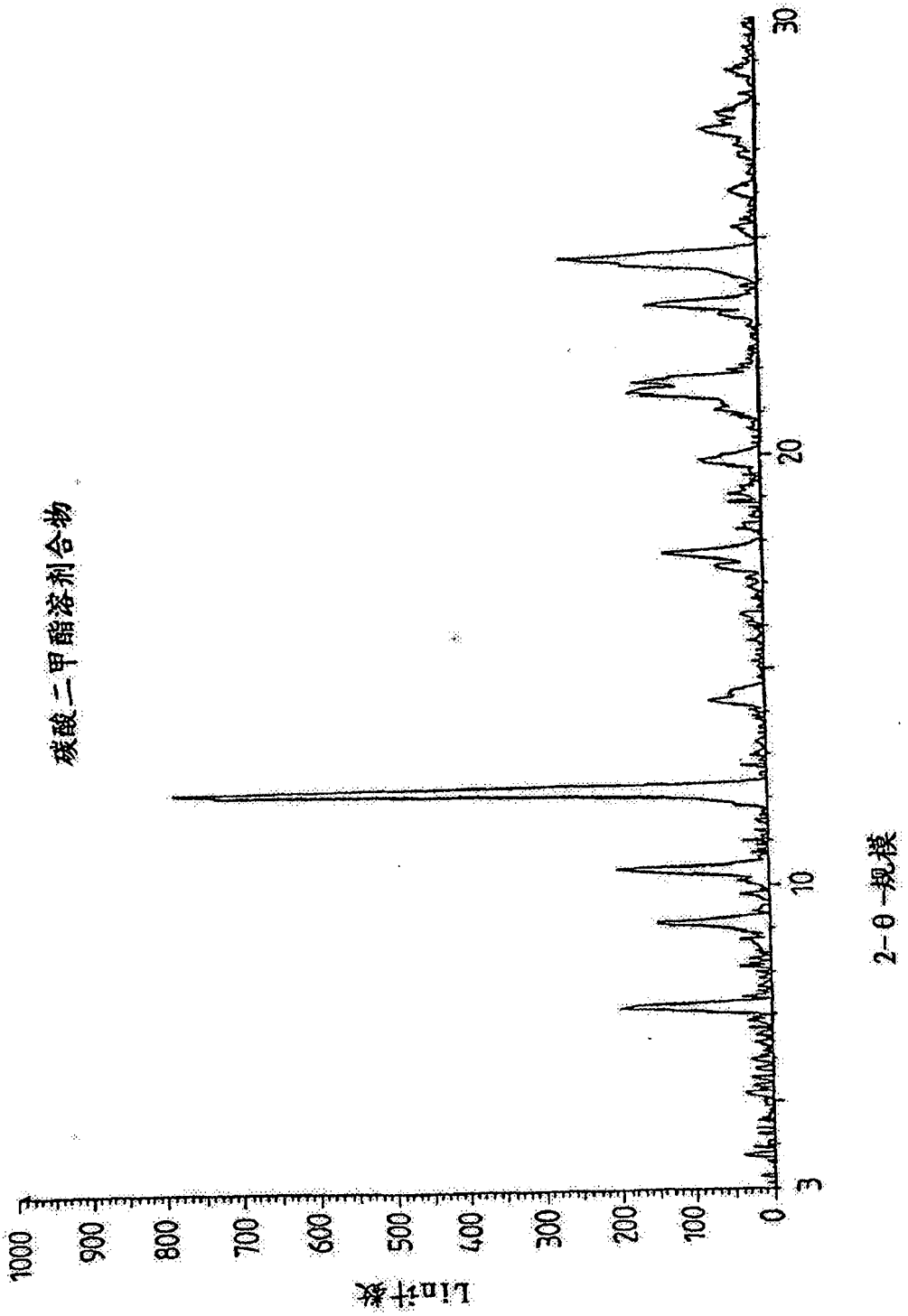

碳酸二甲酯溶剂合物
Lin(计数)
2-θ-规模
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30

图12

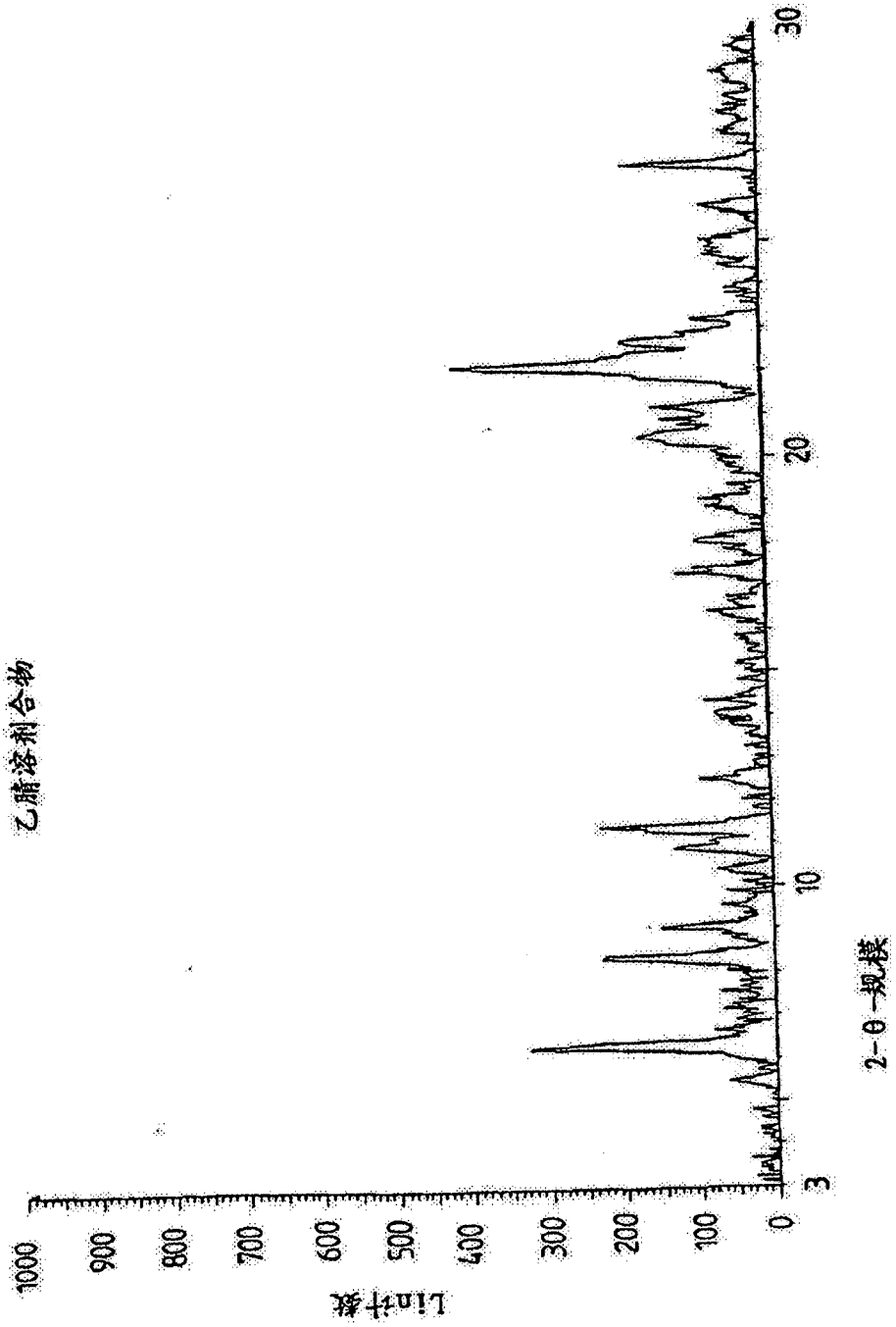

乙腈溶剂合物
Lin计数
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30
2-θ-规模

图13

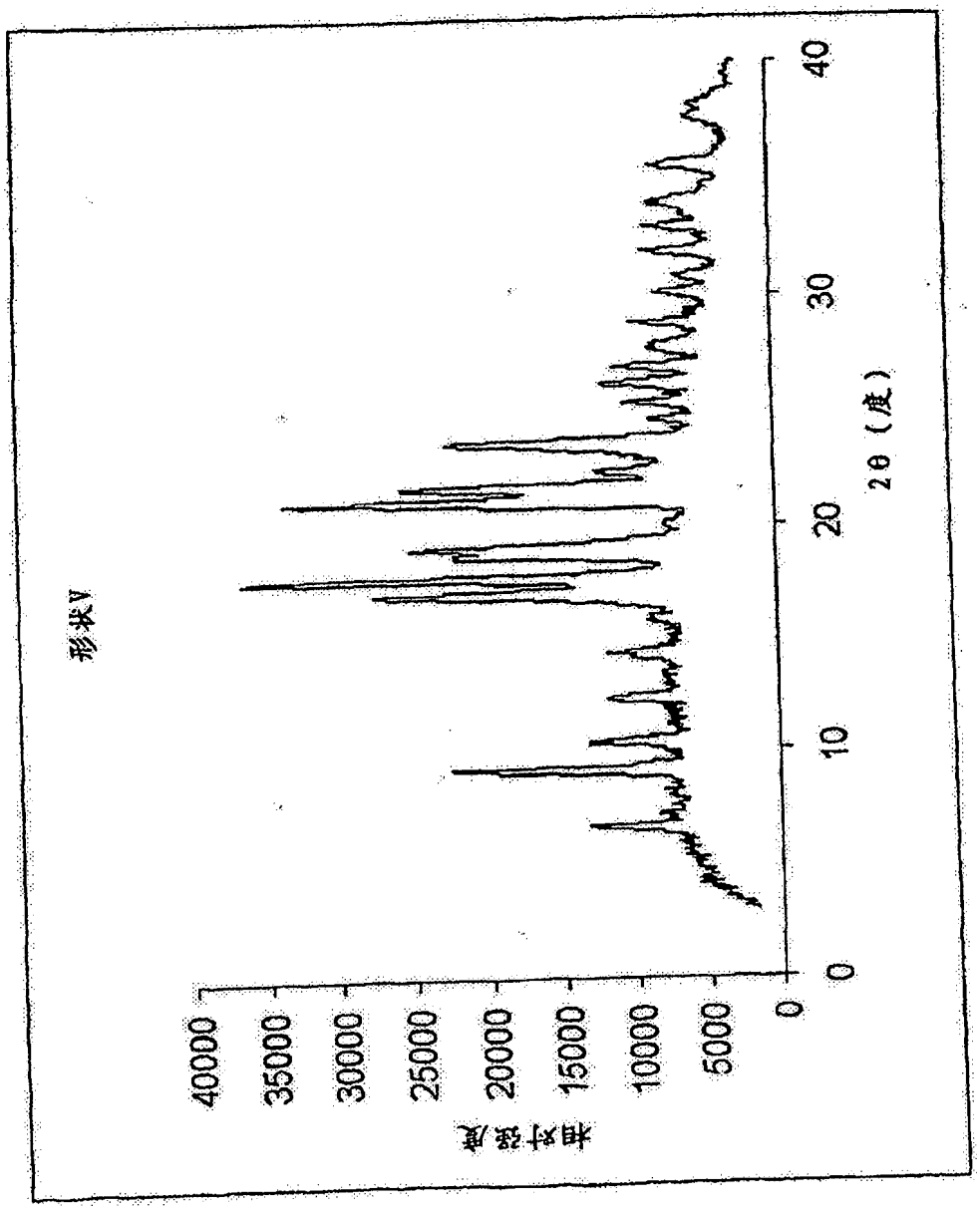

形状A
相对强度
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
20
30
40
2θ（度）

图14

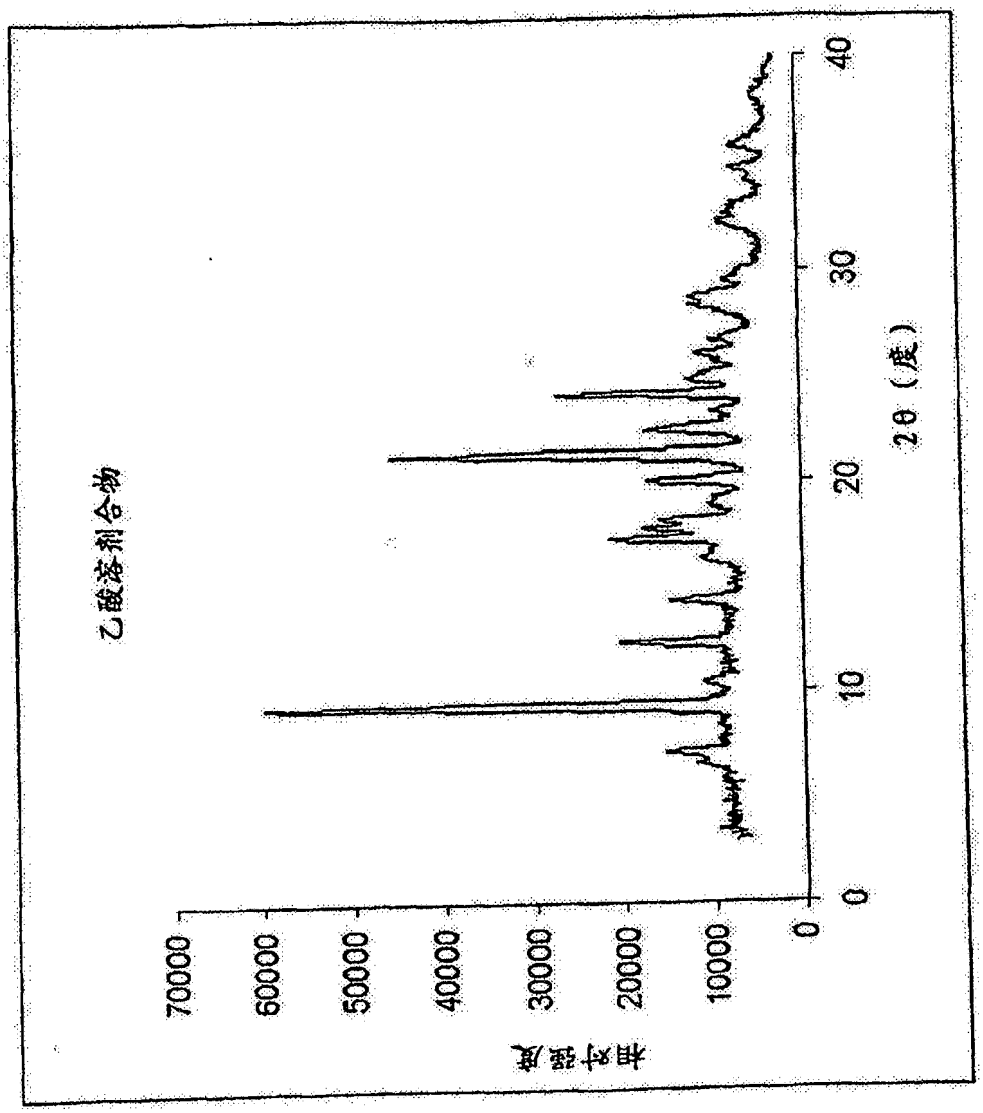

乙酸溶剂合物
相对强度
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
10
20
30
40
2θ（度）

图15

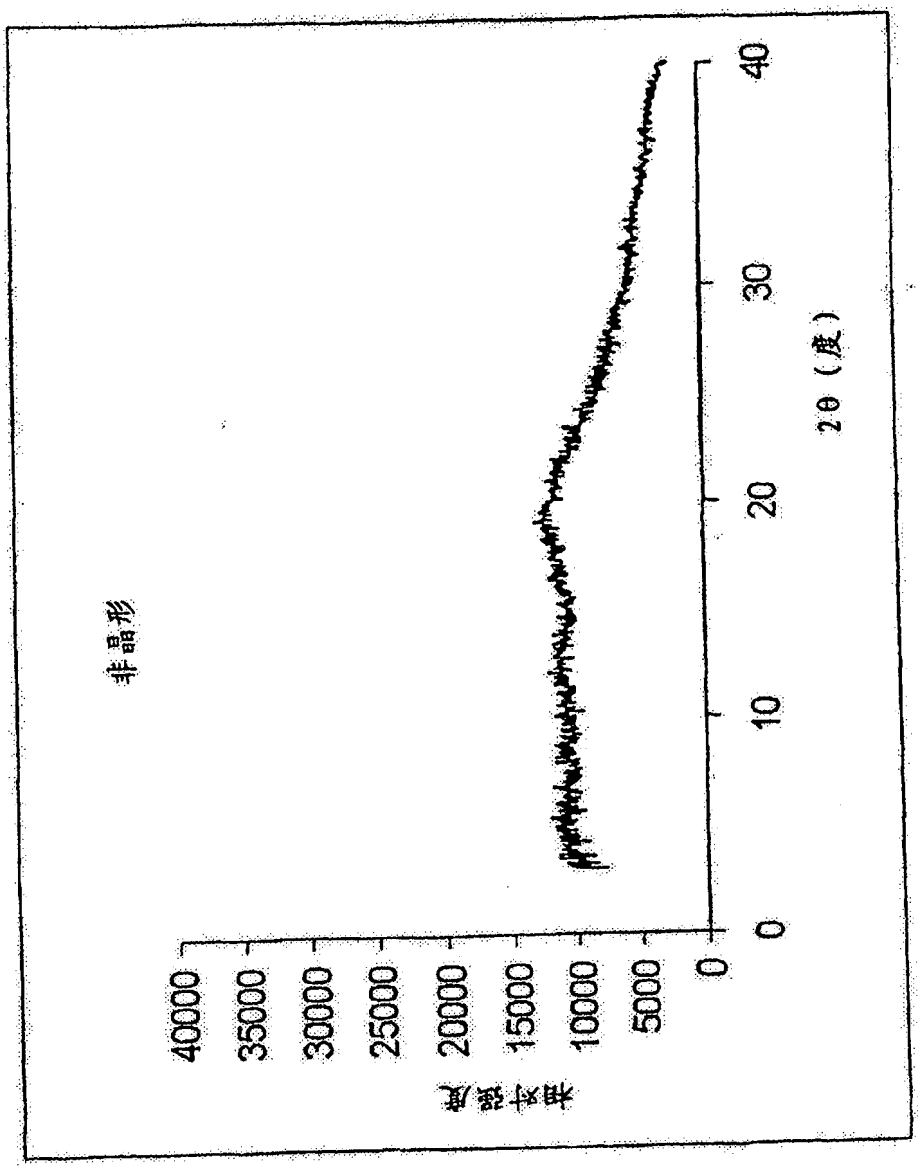

非晶形
相对强度
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
20
30
40
2θ（度）

图16

METHOD FOR THE PRODUCTION OF CRYSTALLINE FORMS AND CRYSTALLINE FORMS OF OPTICAL ENANTIOMERS OF MODAFINIL

The invention relates to a method for the production of crystalline forms of optical enantiomers of modafinil, comprising the following steps:i) one of the optical enantiomers of modafinil is dissolved in a solvent other than ethanol; ii) the enantiomer of modafinil is crystallized; iii) the crystalline form of the enantiomer of modafinil thus obtained is recovered. The invention also relates to a method for the production of optical enantiomers of modafinil.