

2. 姓 名：(中文/英文)

羅勃特 丹斯爾 / DANCER, ROBERT

住居所地址：(中文/英文)

丹麥 2650 維多夫爾市,松德街 53 號

Sønderkær 53, 2650 Hvidovre, Denmark

國 籍：(中文/英文)

澳大利亞 / Australia

3. 姓 名：(中文/英文)

布萊恩 克利斯堤昂森 / CHRISTIANSEN, BRIAN

住居所地址：(中文/英文)

丹麥 DK-2000 弗雷德利克山,法蘭克街 3 號 2.tv

Franckesvej 3.2. tv, DK-2000 Frederiksberg, Denmark

國 籍：(中文/英文)

丹麥 / Denmark

4. 姓 名：(中文/英文)

里克 艾娃 洪堡 / HUMBLE, RIKKE EVA

住居所地址：(中文/英文)

丹麥 2400 哥本哈根 NV,艾柏街 9 號

Æblevej 9, 2400 København NV, Denmark

國 籍：(中文/英文)

丹麥 / Denmark

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 丹麥；2002.12.23；PA 200202004

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

將 S-二元醇在乙腈中的溶液(500 毫升，約 50-55%w/w，S：R 比例 95.72：4.28)在室溫下攪拌冷卻到 -14° C。於 2° C 溫度下逐滴加入幾乎-消旋性二元醇(S：R 比例約 60：40)以接種該混合物。於 16 小時之後，過濾該混合物，並將濾餅乾燥。分析濾餅顯示出 S：R 比例為 57.97：42.03。分析母液顯示出 S：R 比例為 98.065：1.935。

實施例 3

經由將消旋二元醇游離鹼沉澱以純化 S-二元醇

將 S-二元醇在乙腈中的溶液(500 毫升，約 50-55%w/w，S：R 比例 95.72：4.28)在室溫下以 1° C/小時之速率攪拌冷卻到 -10° C。於 5° C 溫度下逐滴加入幾乎-消旋性二元醇(S：R 比例約 60：40)以接種該混合物。於 -10° C 下 40 小時之後，過濾該混合物，並將濾餅乾燥。分析濾餅顯示出 S：R 比例為 59.19：40.81。分析母液顯示出 S：R 比例為 98.52：1.48。

實施例 4

經由將消旋二元醇沉澱成鹽酸鹽以純化 S-二元醇

通用方法：

將 R-和 S-二元醇的混合物(如下面的表中所定義者)(1 克)溶解在甲苯(10 毫升)中。加入鹽酸水溶液(1.0 當量，濃度為如下面的表中所界定者)，且加入固體氯化鈉(足夠量使得 NaCl 在水中的濃度約為 1 或 2 M；參看下面的表)。將該混合物攪拌整夜，且過濾。將剩餘物乾燥而得雜含某些 S-二元醇鹽酸鹽的消旋二元醇鹽酸鹽晶體。使用氨水溶

液將母液鹼化到 $\text{pH} > 9$ ，且分離出甲苯層。用甲苯將水層再萃取一次，並將合併甲苯萃取液以硫酸鎂脫水及減壓蒸發而得內雜少量 R-二元醇的主要 S-二元醇。參看表中所列詳情。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重量分配。

沉 澱 之 前				沉 澱 之 後			
異構物混合物		HCl 水溶液 濃度 (M)	NaCl 水溶液 濃度 (M)	沉澱物(R-和 S-二元醇的混合物)		鹼化、分離和蒸發之後 為油狀物(富含 S-鏡像異構物)	
S%	R%			S%	R%	S%	R%
82.3	17.7	1.0	1.0	58.4	41.6	99.4	0.6
82.3	17.7	2.0	1.0	49.7	50.3	97.7	2.3
82.3	17.7	1.0	2.0	81.3	18.7	86.2	13.8
82.3	17.7	2.0	2.0	60.1	39.9	99.7	0.3

實施例 5

經由將消旋二元醇沉澱成對-甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或醋酸鹽以純化 S-二元醇

通用方法：

將 R-和 S-二元醇的混合物(如下面的表中所定義者)(1 克)溶解在甲苯或乙醚(10 毫升；如下面的表中所述者)中。加入 NaCl 水溶液(1 M，3 毫升)。以液體形式加入純酸(如下面的表中所定義者)。將該混合物攪拌整夜，且過濾或傾析。將剩餘物乾燥而得一油狀物或固體。使用氨水溶液將母液鹼化到 $\text{pH} > 9$ ，且分離出甲苯層或乙醚層。用甲苯或乙醚將水層再萃取一次，並將合併有機萃取液以硫酸鎂脫

水及減壓蒸發而得主要為一固體或一油狀物。參看表中所列詳情。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重量分配。

沉 澱 之 前				沉 澱 之 後			
異構物混合物		溶劑	酸 (當量)	沉澱物(R-和 S-二元醇 的混合物)		鹼化、分離和蒸發之後 為油狀物(富含 S-鏡像異 構物)	
S%	R%			S%	R%	S%	R%
82.3	17.7	甲苯	MsOH (1)	64.4	35.6	94.3	5.7
82.3	17.7	甲苯	MsOH (2)	48.2	51.8	90.0	10.0
82.3	17.7	乙醚	MsOH (1)	62.9	37.1	91.0	9.0
82.3	17.7	乙醚	MsOH (2)	55.1	44.9	89.3	10.7
82.3	17.7	甲苯	AcOH (1)	71.3	28.7	96.2	3.8
82.3	17.7	甲苯	AcOH (2)	65.9	34.1	94.8	5.2
82.3	17.7	乙醚	AcOH (1)	65.0	35.0	91.6	8.4
82.3	17.7	乙醚	AcOH (2)	65.7	34.3	87.2	12.8

實施例 6

經由在不含水之下沉澱消旋二元醇鹽以純化 S-二元醇
通用方法：

將 R-和 S-二元醇的混合物(如下面的表中所定義者)(1克)溶解在甲苯或乙醚(10 毫升；如下面的表中所述者)中。以固體形式加入純酸(如下面的表中所定義者)。將該混合物攪拌整夜，且過濾或傾析。將剩餘物乾燥而得一油狀物或固體。於母液中加入水，並使用氨水溶液將母液鹼化到 $\text{pH} > 9$ ，且分離出甲苯層或乙醚層。用甲苯或乙醚將水層再萃取一次，並將合併有機萃取液以硫酸鎂脫水及減壓蒸

發而得主要為一固體或一油狀物。參看表中所列詳情。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重量分配。

沉 澱 之 前				沉 澱 之 後			
異構物混合物		溶劑	酸 (當量)	沉澱物(R-和 S-二元醇的 混合物)		鹼化、分離和蒸發之後 為油狀物(富含 S-鏡像異 構物)	
S%	R%			S%	R%	S%	R%
82.3	17.7	甲苯	TsOH(0.4)	54.9	45.1	90.9	8.1
82.3	17.7	乙醚	TsOH(0.4)	57.4	42.6	98.1	7.9
82.3	17.7	甲苯	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	78.4	21.6	93	7
82.3	17.7	甲苯	(CO ₂ H) ₂ (0.4)	72.1	27.8	99.97	0.03
82.3	17.7	甲苯	(CO ₂ H) ₂ (1)	82.2	17.8	99.6	0.4
82.3	17.7	乙醚	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	58.0	42.0	97.7	2.3
82.3	17.7	乙醚	(CO ₂ H) ₂ (0.4)	55.4	44.6	98.4	1.6
82.3	17.7	乙醚	(CO ₂ H) ₂ (1)	72.0	28.0	99.5	0.5

實施例 7

經由在不含水之下使用多種溶劑沉澱消旋二元醇鹽以純化 S-二元醇

通用方法：

將 R-和 S-二元醇的混合物(如下面的表中所定義者)(1克)溶解在溶劑(10 毫升；如下面的表中所述者)中。以固體形式加入純酸(如下面的表中所定義者)。將該混合物攪拌整夜，且於有形成沉澱物之時予以過濾或傾析。於已經形成沉澱物之情況中，將剩餘物乾燥而得一油狀物或固體。將母液蒸發，並將剩餘物溶取在乙醚和水的混合物中。使

用氨水溶液將母液鹼化到 $\text{pH} > 9$ ，且分離出乙醚層。用乙醚將水層再萃取一次，並將合併乙醚萃取液以硫酸鎂脫水及減壓蒸發而得主要為一固體或一油狀物。參看表中所列詳情。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重分配。

沉 澱 之 前				沉 澱 之 後			
異構物混合物		溶劑	酸 (當量)	沉澱物(R-和 S-二元醇的 混合物)		鹼化、分離和蒸發之後 為油狀物(富含 S-鏡像異 構物)	
S%	R%			S%	R%	S%	R%
82.3	17.7	MeOH	TsOH(0.4)	沒有沉澱			
82.3	17.7	MeOH	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	沒有沉澱			
82.3	17.7	IPA	TsOH(0.4)	51.5	48.5	91.6	8.4
82.3	17.7	IPA	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	54.9	45.1	98.3	1.7
82.3	17.7	乙腈	TsOH(0.4)	沒有沉澱			
82.3	17.7	乙腈	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	57.2	42.8	97.2	2.8
82.3	17.7	THF	TsOH(0.4)	沒有沉澱			
82.3	17.7	THF	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	53.2	46.8	98.9	1.1
82.3	17.7	丙酮	TsOH(0.4)	沒有沉澱			
82.3	17.7	丙酮	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	56.7	43.3	98.2	1.8
82.3	17.7	MIBK	TsOH(0.4)	56.8	46.2	98.5	1.5
82.3	17.7	MIBK	(CO ₂ H) ₂ (0.2)	58.7	41.3	99.6	0.4

實施例 8

經由沉澱消旋二元醇草酸鹽以純化 S-二元醇

通用方法：

將 R-和 S-二元醇的混合物(如下面的表中所定義者)(1 克)溶解在甲苯(10 毫升)中。加入 NaCl 水溶液(1 M, 3 毫

升)並以固體形式加入純草酸(如下面的表中所定義者)。將該混合物攪拌整夜，且於有形成沉澱物之時予以過濾或傾析。於已經形成沉澱物之情況中，將剩餘物乾燥而得一油狀物或固體。使用氨水溶液將母液鹼化到 $\text{pH} > 9$ ，且分離出甲苯層。用甲苯將水層再萃取一次，並將合併甲苯萃取液以硫酸鎂脫水及減壓蒸發而得主要為一固體或一油狀物。參看表中所列詳情。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重分配。

沉 澱 之 前			沉 澱 之 後			
異構物混合物		草酸 (當量)	沉澱物(R-和 S-二元醇的 混合物)		鹼化、分離和蒸發之後為油狀 物(富含 S-鏡像異構物)	
S%	R%		S%	R%	S%	R%
82.3	17.7	0.2	51.8	48.2	98.5	1.5
82.3	17.7	0.4	62.6	37.4	99.8	0.2
82.3	17.7	1.0	58.6	41.4	97.0	3.0
82.3	17.7	2.0	56.7	43.3	92.7	7.3

實施例 9

經由在水中沉澱消旋二元醇鹽酸鹽以純化 S-二元醇

通用方法：

將 R-和 S-二元醇的混合物(如下面的表中所定義者)(1 克)與 HCl 水溶液(1 當量；參看表中所示濃度)攪拌。將該混合物攪拌整夜，並加入足量 NaCl(固體形式)使得 NaCl 的濃度為 1 M。過濾該混合物而得一固體。於母液中加入水和乙醚，使用氨水溶液鹼化到 $\text{pH} > 9$ ，且分離出乙醚層。用乙醚將水層再萃取一次，並將合併乙醚萃取液以硫酸

鎂脫水及減壓蒸發而得主要為一固體或一油狀物。參看表中所列詳情。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重量分配。

沉澱之前			沉澱之後			
異構物混合物		HCl 濃度 (M)	沉澱物(R-和 S-二元醇 的混合物)		鹼化、分離和蒸發之後為油 狀物(富含 S-鏡像異構物)	
S%	R%		S%	R%	S%	R%
82.3	17.7	1	59.4	40.6	99.2	0.8
82.3	17.7	2	63.7	36.3	99.3	0.7

實施例 10

經由在水中優先溶解消旋 S-二元醇鹽酸鹽以純化 S-二元醇

通用方法：

將 R-和 S-二元醇鹽酸鹽的混合物(17.7：82.3；5.5 克)與 NaCl 水溶液(1 M，12 毫升)攪拌。將該混合物攪拌整夜，並過濾該混合物而得一固體。於母液中加入水和乙醚，使用氨水溶液鹼化到 pH > 9，且分離出乙醚層。用乙醚將水層再萃取一次，並將合併乙醚萃取液以硫酸鎂脫水及減壓蒸發而得主要為一固體或一油狀物。過濾所得剩餘物含有比例為 1.0：99.0 的 R-二元醇和 S-二元醇。將濾液收拾處理後所得產物含有比例為 38.8：61.2 的 R-二元醇和 S-二元醇。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重量分配。

96年7月11日修(更)正替換頁

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92135925

※ 申請日期：92.12.18

※IPC 分類：C07D 307/37
A61K 31/43**壹、發明名稱：**(中文/英文)

製備消旋西普蘭(citalopram)二元醇及/或 S-或 R-西普蘭二元醇的方法
和此等二元醇用於製備消旋西普蘭,R-西普蘭及/或 S-西普蘭的用途

A process for the preparation of racemic citalopram diol and/or S- or R-
citalopram diols and the use of such diols for the preparation of racemic
citalopram, R-citalopram and/or S-citalopram

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

H. 朗德貝克公司 / H. LUNDBECK A/S

代表人：(中文/英文)(簽章)

拉爾斯 凱傑朗卡爾德 / KJERRUMGAARD, LARS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

丹麥，DK-2500 法比-哥本哈根，奧堤里雅維吉 9 號
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, DENMARK

國 籍：(中文/英文)

丹麥 / DENMARK

參、發明人：(共 4 人)1. 姓 名：(中文/英文)

漢斯 彼德森 / PETERSEN, HANS

住居所地址：(中文/英文)

丹麥 DK-2720 凡洛斯市，顧爾達格街 11 號
Guldagervej 11, DK-2720 Vanløse, Denmark

國 籍：(中文/英文)

丹麥 / Denmark

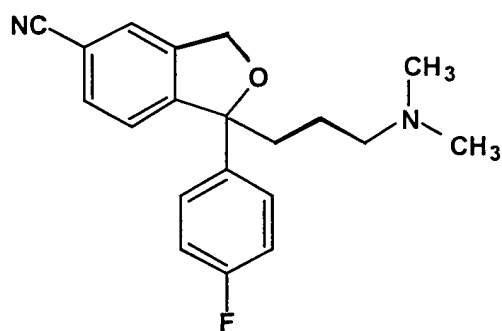
玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於消旋西普蘭(citalopram)二元醇及 S-或 R-西普蘭二元醇之製備方法，包括將化合物 R-和 S-西普蘭二元醇(R-和 S-4-[4-(二甲胺基)-1-(4'-氟苯基)-1-羥基丁基]-3-(羥基甲基)-苯腈)的起始非消旋性混合物分離成為一消旋西普蘭二元醇的部份與一富含 S-二元醇或 R-二元醇的部份。本發明也有關此等經分離出的西普蘭二元醇用來形成相應的消旋性西普蘭及/或 S-或 R-西普蘭以期包括在一醫藥組合物內之用途。

【先前技術】

西普蘭為一種熟知的抗抑鬱藥物，其至今在市場上行銷已有多多年且具有下面的結構：



西普蘭可以經由如美國專利第 4,650,884 號中所述者將 4-[4-(二甲胺基)-1-(4'-氟苯基)-1-羥基丁基]-3-(羥基甲基)-苯腈予以環閉合而製備成。產物西普蘭為 R-和 S-鏡像異構物之消旋混合物。

另外，西普蘭的 S-鏡像異構物(依西普蘭(escitalopram))為一種有用的選擇性血清素再攝取抑制劑。

(selective serotonin reuptake inhibitor) (SSRI)型抗抑鬱藥。依西普蘭可以經由如 EP B1 347 066 中所述者將 S-4-[4-(二甲胺基)-1-(4'-氟苯基)-1-羥基丁基]-3-(羥基甲基)-苯腈 (S-二元醇)於保留構型之下予以環閉合而製備成。於產物依西普蘭中 R-西普蘭相對於 S-西普蘭的量必須小於 3%。

再者，於 WO03000672 中述及一種從含有超過 50%R-二元醇的 R-和 S-二元醇的混合物製備含有超過 50%S-鏡像異構物的 R-和 S-西普蘭的混合物之方法。

從上面所述顯然可知者，需要具有上面所提鏡像異構純度的消旋西普蘭和依西普蘭產物以用於醫藥組合物的製備且依西普蘭產物可以經由 RS-二醇與 R-二醇及/或 S-二醇的閉環而製備成。其結果，需要有能製備具有相應鏡像異構純度的消旋二醇和 S-二醇產物之方法。

製備和醇化 R-或 S-二醇產物所用的方法都為可取用者。此等方法包括例如鏡像選擇性合成法如在 EP 0347066 之中所述及者，傳統拆分(resolution)和層析分離如在 WO03006449 之中所述及者。依照所使用的特殊方法與條件而定，在 S-二醇產物符合上述諸要求之前，可以必須改善 S-二醇產物的鏡像異構純度。

令人訝異者，頃發現經由使用本發明方法，可以將昂貴但顯然無用的雜含著 R-二醇之 S-二醇產物容易地轉化成兩種有價值的產物，消旋二醇和 S-二醇，彼等皆符合上述有關鏡像異構純度的要求。

再者，經由使用本發明方法，可以將昂貴但顯然無用

的雜含著 S-二醇之 R-二醇產物容易地轉化成兩種有價值的產物，消旋二醇和 R-二醇，彼等皆符合上述有關鏡像異構純度的要求。

更特別者，本發明提出一種將具有超過 50% 的諸鏡像異構物之一的起始非消旋性 R-和 S-4-[4-(二甲胺基)-1-(4'-氟苯基)-1-羥基丁基]-3-(羥基甲基)-苯腈混合物分離成為一富含 S-二元醇或 R-二元醇的部份與一包括 RS-二元醇的部份，其中 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比起始 R-和 S-二元醇混合物中者更接近 1：1。

本發明係重要者且非常有用者，特別是因為其提供一種方便，便宜且有效率的方法以將不符合上述有關鏡像異構純度的要求之 R-和 S-二元醇混合物轉換成兩種符合上述有關鏡像異構純度的要求之有價值的產物，RS-二元醇和 S-二醇(或 R-二醇)。

於另一方面中，本發明提出一種方便，便宜且有效率的方法用以製造一種中間產物以用於西普蘭和依西普蘭的製造之中。

使用本發明時，製造符合個別市場認可要求的西普蘭和依西普蘭之方法在有關方法的簡單性和藥劑與資源的利用上即變得更為合理且更為經濟。

【發明內容】

發明簡述

因此，本發明係有關一種製備消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽及/或 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的方法。

，包括將含有超過 50% 的諸鏡像異構物之一的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物分離成為一富含 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份與一包括 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份，其中 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比在起始 R-和 S-二元醇的混合物中者更接近 1：1，其中

i) 從該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物之溶液沉澱出 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽；或

從該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽非消旋性混合物在一溶劑中的溶液將 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽溶解在該溶劑內，留下包括 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的剩餘物；

ii) 從最後溶液相分離出所形成的剩餘物/沉澱物；

ia) 若該剩餘物/沉澱物為結晶型時，將其視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iib) 若該剩餘物/沉澱物非為結晶型時，視需要重複步驟 i) 和步驟 ii) 直到獲得結晶型剩餘物/沉澱物為止且將該結晶型剩餘物/沉澱物視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iii) 視需要對該最後溶液相施以進一步純化且從最後溶液相分離出該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽；

iv) 將所得二元醇自由鹼視需要轉化成其酸加成鹽或 S

將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成其他的酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成相應的自由鹼。

據此，所得 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽即可產生富含 S-或 R-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽任一者的最後溶液相。剩餘的 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽隨後即可從最後溶液相按照下面所述分離出。

根據一特定具體實例，本發明係有關一種使用上述方法製備消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之方法。

根據另一特定具體實例，本發明係有關一種使用上述方法製備 S-二元醇(或 R-二元醇)自由鹼及/或酸加成鹽之方法。

根據又另一特定具體實例，本發明係有關一種所製備的消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽及/或 S-二元醇(或 R-二元醇)自由鹼及/或酸加成鹽使用下面所述方法製備消旋西普蘭及/或 S-西普蘭(或 R-西普蘭)自由鹼及/或酸加成鹽之用途。

發明之詳細說明

於本文件之中於任何時候用到之時，術語”S-二元醇”和”S-西普蘭二元醇”意指 S-4-[4-(二甲胺基)-1-(4'-氟苯基)-1-羥基丁基]-3-(羥基甲基)-苯腈。

於本文件之中於任何時候用到之時，術語”R-二元醇”和”R-西普蘭二元醇”意指 R-4-[4-(二甲胺基)-1-(4'-氟苯基)-1-羥基丁基]-3-(羥基甲基)-苯腈。

於本文件之中於任何時候用到之時，術語”RS-二元醇[S]

”意指 R-和 S-二元醇的混合物例如 R-和 S-二元醇的 0.5 : 1.5 或 0.9 : 1.1 或 0.95 : 1.05 或 0.98 : 1.02 或 0.99 : 1.01 混合物且較佳者為 R-和 S-二元醇的 1 : 1 混合物。

於本文件之中於任何時候用到之時，術語”二元醇鏡像異構物”和”二元醇異構物”意指 S-或 R-二元醇任一者。

於本文件之中於任何時候用到之時，術語”消旋二元醇”意指 R-和 S-二元醇的 1 : 1 混合物。術語”非消旋二元醇混合物”意指 R-和 S-二元醇以 1 : 1 以外的比例之混合物。

於本文件之中於任何時候用到之時，術語”西普蘭鏡像異構物”和”西普蘭異構物”意指 S-或 R-西普蘭任一者。

於本文件之中於任何時候用到之時，術語”消旋西普蘭”意指 R-和 S-西普蘭的 1 : 1 混合物。術語”非消旋西普蘭”意指 R-和 S-西普蘭以 1 : 1 以外的比例之混合物。

如在本說明部份中所使用者，術語”沉澱”意指從起始 R-和 S-二元醇非消旋混合物在一溶劑內的溶液形成沉澱物、晶體形式、非晶態固體或油狀物或彼等的混合物。於本說明部份中，沉澱物可為油狀物、非晶態固體或晶體或彼等的混合物。

如在本說明部份中所使用者，術語”剩餘物”係指稱在從起始 R-或 S-二元醇非消旋混合物將 R-或 S-二元醇溶解到一溶劑內之後所殘留的剩餘物。該剩餘物可為晶體、非晶態固體或油狀物或彼等的混合物之形式。

如在本文中所使用者，術語”剩餘物/沉澱物”係指稱上面所定義的沉澱物或剩餘物。

[S]

如在本文中所使用者，術語”母液”(mother liquor)意指從沉澱物移除或分離之後剩餘的溶劑。

如在本文中所使用者，術語”從 R-或 S-二元醇的選擇性溶解所得到的有機及/或水相”意指從起始 R-或 S-二元醇非消旋混合物溶解出 R-或 S-二元醇所得相。

如在本文中所使用者，術語”最後溶液相”係指稱於如上所述從 R-或 S-二元醇的選擇性溶解所得母液或有機及/或水相。

如已經提及者，上述諸種製備西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽及/或依西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽所用的方法可能導致不會被醫藥用途所接受的 R-和 S-西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽的混合物。根據本發明，已經發現到一種有驚人效率的用以製備要製備消旋西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽與 R-或 S-西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽所用的消旋二元醇及 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之方法。

此種新穎方法包括將起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物分離成為一消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份與一包括 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份。該消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份係經從一溶劑沉澱為油狀物、非晶態固體或晶體形式或彼等的混合物，並從最後溶液相離析出 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽。然後，可以從相應的消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽與 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽經由閉環而形成消旋西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽與 R-或 S-西

普蘭自由鹼及/或酸加成鹽。

根據本發明另一方面，係將起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物分離成為一富含 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份與一包括 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份，其中 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比在起始 R-和 S-二元醇的混合物中者更接近 1：1，包括將起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物與一溶劑混合且使得 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽優先溶解在該溶劑內，接著從 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的選擇性溶解所得到的有機及/或水相分離出未溶解的 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽及從該溶劑離析出 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽。

根據本發明此具體實例所使用的溶劑可為任何溶劑其能促使 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽優先溶解而以剩餘物形式留下 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之混合物，其中 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比在起始 R-和 S-二元醇的混合物中者更接近 1：1。

於本發明方法中使用到的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物可為油狀物、非晶態固體或結晶形式；或彼等的混合物。

步驟 i)中形成的剩餘物/沉澱物可為油狀物、非晶態固體或結晶形式或彼等的混合物。步驟 i)中形成的剩餘物/沉澱物較佳者為結晶形式。

[S]

根據本發明一具體實例，本發明方法中使用的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之非消旋混合物含有超過 50%的 S-二元醇，或更佳者超過 70%的 S-二元醇或最佳者超過 90%的 S-二元醇。

根據本發明另一具體實例，本發明方法中使用的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之非消旋混合物含有少於 99.9%的 S-二元醇，例如少於 99.5%的 S-二元醇，或少於 99%的 S-二元醇，或少於 98%的 S-二元醇。

據此，該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之非消旋混合物可含有 50%-98%的 S-二元醇，或 50%-99%的 S-二元醇，或 50%-99.5%的 S-二元醇，或 50%-99.9%的 S-二元醇，或 70%-98%的 S-二元醇，或 70%-99%的 S-二元醇，或 70%-99.5%的 S-二元醇，或 70%-99.9%的 S-二元醇，或 90%-98%的 S-二元醇，或 90%-99%的 S-二元醇，或 90%-99.5%的 S-二元醇，或 90%-99.9%的 S-二元醇。

根據本發明另一具體實例，本發明方法中使用的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之非消旋混合物含有超過 50%的 R-二元醇，或更佳者超過 70%的 R-二元醇或最佳者超過 90%的 R-二元醇。

根據本發明又另一具體實例，本發明方法中使用的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之非消旋混合物含有少於 99.9%的 R-二元醇，例如少於 99.5%的 R-二元醇，或少於 99%的 R-二元醇，或少於 98%的 R-二元醇。

據此，該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽之非消旋混合物可含有 50%-98%的 R-二元醇，或 50%-99%的 R-二元醇，或 50%-99.5%的 R-二元醇，或 50%-99.9%的 R-二元醇，或 70%-98%的 R-二元醇，或 70%-99%的 R-二元醇，或 70%-99.5%的 R-二元醇，或 70%-99.9%的 R-二元醇，或 90%-98%的 R-二元醇，或 90%-99%的 R-二元醇，或 90%-99.5%的 R-二元醇，或 90%-99.9%的 R-二元醇。

非消旋混合物可含有 50%-98%的 R-二元醇，或 50%-99%的 R-二元醇，或 50%-99.5%的 R-二元醇，或 50%-99.9%的 R-二元醇，或 70%-98%的 R-二元醇，或 70%-99%的 R-二元醇，或 70%-99.5%的 R-二元醇，或 70%-99.9%的 R-二元醇，或 90%-98%的 R-二元醇，或 90%-99%的 R-二元醇，或 90%-99.5%的 R-二元醇，或 90%-99.9%的 R-二元醇。

該方法可經重複進行直到獲得 R-和 S-二元醇的消旋混合物為止及/或直到獲得合意的鏡像異構純度之 R-或 S-二元醇為止。

根據本發明一具體實例，剩餘物/沉澱物的 RS-二元醇係呈自由鹼及/或酸加成鹽之形式；且最後溶液相的 R-或 S-二元醇係獨立地呈自由鹼及/或酸加成鹽之形式。據此，當剩餘物/沉澱物中所包括的 RS-二元醇係呈自由鹼形式之時，則最後溶液相中所包括的 R-或 S-二元醇可呈自由鹼，酸加成鹽或自由鹼和酸加成鹽的混合物之形式。再者，當剩餘物/沉澱物中所包括的 RS-二元醇係呈酸加成鹽形式之時，則最後溶液相中所包括的 R-或 S-二元醇可呈自由鹼，酸加成鹽或自由鹼和酸加成鹽的混合物之形式。最後，當剩餘物/沉澱物中所包括的 RS-二元醇係自由鹼和酸加成鹽的混合物之時，則最後溶液相中所包括的 R-或 S-二元醇可呈自由鹼，酸加成鹽或自由鹼和酸加成鹽的混合物之形式。

本發明方法中使用的起始 R-和 S-二元醇非消旋混合物可呈自由鹼，鹽或自由鹼和鹽的混合物之形式。

[3]

再者，可以使用諸於此技者已知的方法將所得二元醇自由鹼可視需要轉化成其酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成其他的酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成相應的自由鹼。

RS-二元醇自由鹼的製備可經由取得 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物或將 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物溶解在一適當溶劑之內，視需要予以加熱，且接著使溶液冷卻，或經由冷卻到低於周溫之下而進行。之後從母液分離出沉澱物，較佳者係經由過濾或傾析(decanting)。

RS-二元醇自由鹼剩餘物可以經由從起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物在一溶劑之內將 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽選擇性地溶解在該溶劑之內而形成。然後從 R-或 S-二元醇選擇性地溶解所得有機及/或水相分離出剩餘物。

若剩餘物/沉澱物為結晶型，可以視需要將晶體再結晶一或多次以形成消旋二元醇自由鹼。然後，可以經由閉環從該消旋二元醇自由鹼形成消旋西普蘭自由鹼。該消旋西普蘭自由鹼可以視需要轉化成其酸加成鹽，較佳者為氫溴酸鹽。

若剩餘物/沉澱物為油狀物或非晶態固體，則可以重複 i)和步驟 ii)直到獲得結晶產物為止。所得晶體可以視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇自由鹼。消旋西普蘭自由鹼可以從該消旋二元醇自由鹼經由閉環反應而形成。可

以視需要將消旋西普蘭自由鹼轉化成其酸加成鹽，較佳者為氫溴酸鹽。

根據本發明製備成的 RS-二元醇自由鹼可以視需要轉化成其酸加成鹽。

對於從最後溶液相分離出的油相可以視需要施以習用的純化程序。

根據本發明製備成的 RS-二元醇自由鹼可能含有少量剩餘 S-二元醇(或 R-二元醇)。因此可能需要對 RS-二元醇自由鹼重複 i)和步驟 ii)(特別是結晶化)一或多次以獲得消旋二元醇。可以將最後溶液合併在一起且可以按照下面所述離析出其中所含二元醇鏡像異構物。

為了得到包括 RS-二元醇自由鹼的剩餘物/沉澱物所用的適當溶劑為非極性溶劑例如烷類，如庚烷或己烷；芳族烴類例如甲苯，苯和二甲苯；極性溶劑例如乙腈，醇類例如甲醇和異丙醇或酮類例如甲基異丁基酮；或彼等的混合物。

於一較佳具體實例中，在步驟 i)中係得到 RS-二元醇自由鹼，較佳者係呈結晶形式。

於需要時，結晶化可以經由用消旋結晶型結晶二元醇自由鹼。

RS-二元醇酸加成鹽的沉澱可以經由取得 R-和 S-二元醇自由鹼或酸加成鹽的非消旋混合物或將 R-和 S-二元醇自由鹼或酸加成鹽的非消旋混合物溶解在一適當溶劑內，於需要時施加熱，且添加酸，例如呈固體、液體，在溶液中

或氣體等形式者而進行。

將 RS-二元醇酸加成鹽沉澱所用的酸為可沉澱 R-和 S-鏡像異構物的混合物且富含呈自由鹼或酸加成鹽形式的 R-或 S-二元醇鏡像異構物之母液之酸。

將 RS-二元醇酸加成鹽沉澱所用的酸可以：

- 取得起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物或將起始 R-和 S-二元醇自由鹼或酸加成鹽的非消旋混合物溶解在一適當溶劑內之後添加；及/或

- 在起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物的溶解期間及/或之前存在於溶劑之中；及/或

- 在溶解於溶劑內期間及/或之前存在於起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物之中。

RS-二元醇自由鹼剩餘物可以經由從起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物在一溶劑之內將 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽選擇性地溶解在該溶劑之內，於需要時添加酸，例如呈固體、液體，在溶液中或氣體等形式者而形成。

步驟 i)中所形成剩餘物所含 RS-二元醇酸加成鹽的酸部份為一酸，該酸可選擇性地溶解 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽且留下富含 RS-二元醇酸加成鹽的未溶解物質。

形成剩餘物所含 RS-二元醇自由鹼所用的酸可以：

- 在起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物與該溶劑混合之前存在於該溶劑之內；及/或 [5]

- 與該溶劑和該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物混合在一起；及/或

- 在該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物與該溶劑混合之後，才與該溶劑混合；及/或

- 與溶劑混合期間及/或之前存在於該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物之中。

要從該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物形成 RS-二元醇酸加成鹽的剩餘物/沉澱物所用的適當酸為無機酸例如鹽酸、氫溴酸、和硫酸，或有機酸例如草酸、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、和醋酸。較佳的酸為氫溴酸、鹽酸、和草酸。在使用此等酸之時，會形成 RS-二元醇的氫溴酸鹽、鹽酸鹽、和草酸鹽，較佳者呈結晶形式。適當者，使用高達 10 當量的酸。據此：

- 可以使用 0.2-10 莫耳的酸，例如 0.2-0.4 莫耳，或 0.4-0.6 莫耳，或 0.9-1.1 莫耳，或 1.8-2.2 莫耳的酸對起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物所包括的每一莫耳 S-和 R-二元醇；及/或

- 0.3-4.0 莫耳，例如 0.4-0.6 莫耳，或 0.9-1.1 莫耳，或 1.8-2.2 莫耳的酸對剩餘物/沉澱物中所包括的每一莫耳 RS-二元醇。

為了增加溶液的離子強度，可以在步驟 i)中得到 RS-二元醇酸加成鹽之前、期間或之後於溶液中添加鹽類例如 NaCl。諳於此技者都知道如何調整鹽的加量以得到合意的效應。

[8]

要從起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物形成 RS-二元醇酸加成鹽的剩餘物/沉澱物所用的適當溶劑為極性和非極性溶劑例如甲苯、乙酸乙酯、乙醚、THF、醇類例如異丙醇，乙腈，和酮類例如丙酮和甲基異丁基酮，及水。

若步驟 i)中所形成的剩餘物/沉澱物為結晶者之時，即將該晶體從最後溶液相分離出，較佳者係經由過濾或傾析。可以勢需需要將晶體經由溶解在一溶劑之內，較佳者予以加熱，且接著使溶液冷卻，或經由冷卻到低於周溫之下而進行再結晶。消旋西普蘭可以從結晶型消旋二元醇酸加成鹽經由閉環反應而形成。消旋西普蘭可以轉化成其藥學上可接受的鹽，較佳者為 HBr 鹽。

若步驟 i)中所形成的剩餘物/沉澱物為非結晶者，而是非晶態或油狀物，或彼等的混合物之時，可重複步驟 i)和步驟 ii)直到獲得結晶型產物為止。所得到的晶體可以視需要按照上述再結晶一或多次。消旋西普蘭可以從結晶型消旋二元醇酸加成鹽經由閉環反應而形成。消旋西普蘭可以轉化成其藥學上可接受的鹽，較佳者為 HBr 鹽。

對於從最後溶液相分離出的油相可視需要施以習用的純化程序。

依此，根據本發明製成的 RS-二元醇酸加成鹽可能含有少量剩餘的 S-二元醇(或 R-二元醇)。因此能需要將 RS-二元醇酸加成鹽重複沉澱(特別是結晶化)一或多次以期得到消旋混合物。可以將最後溶液相合併在一起且可以按照 S1

下面所述離析出其中所含二元醇鏡像異構物。

於需要時，可以經由用消旋結晶型二元醇酸加成鹽接種來起始 RS-二元醇酸加成鹽的結晶化。

根據本發明製成的 RS-二元醇酸加成鹽可視需要轉化成其他酸加成鹽或相應的自由鹼。

根據本發明一較佳具體實例，在步驟 i)、iia)和 iib)中得到 RS-二元醇的自由鹼或 RS-二元醇的鹽酸鹽、氫溴酸鹽、和草酸鹽，較佳者係呈結晶形式。

對於富含 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的最後溶液相、其萃取液，或相可以在蒸發溶劑之前施以習用純化程序(例如使用活性碳、層析術等處理)，及/或可以對其施以一或多次根據本發明的 RS-二元醇自由鹼或 RS-二元醇酸加成鹽之進一步沉澱，以改善二元醇鏡像異構物產物的鏡像異構純度。

R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽可以經由使用習用程序例如溶劑蒸發，或於最後溶液相為酸性之情況中，經由鹼化接著分離諸相或經由萃取 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽接著蒸發溶劑，而從最後溶液相離析出。

對於富含 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的最後溶液相、其萃取液，或相可以在從該 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽離析出之前施以習用純化程序(例如使用活性碳、層析術等處理)。適當地，可以由諳於此技者所知的方法將 R-或 S-二元醇沉澱成為磷酸鹽或草酸鹽。

經發現留在最後溶液相中的 R-或 S-二元醇自由鹼及/或

或酸加成鹽所具鏡像異構純度(在所要的異構物與兩種異構物的和之間的比例)，依照所使欲的特殊條件，可能高達97-98%或甚至於更高(亦即更好)。

因此之故，根據本發明製成的 S-二元醇(或 R-二元醇)自由鹼及/或酸加成鹽可能含有少量的 R-二元醇(或 S-二元醇)自由鹼及/或酸加成鹽。於一具體實例中，此等少量可能少於 3%，或更佳者少於 2%，或最佳者少於 1%(在少量中所含異構物與兩種異構物的和之間的比例)。

R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽可以按照上文所述予以純化及從該溶劑或最後溶液相離析出。

於一具體實例中，係得到 R-二元醇自由鹼或酸加成鹽。

於另一具體實例中，係得到 S-二元醇自由鹼或酸加成鹽。

當得到的是 R-或 S-二元醇自由鹼之時，將其視需要轉化成其酸加成鹽。當得到的是 R-或 S-二元醇酸加成鹽之時，將其視需要轉化成其他酸加成鹽或對應的自由鹼。

可以將鏡像異構純的 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽與 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物混合而得到消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽。然後可以經由如上所述對消旋二元醇自由鹼及/或其酸加成鹽施以一或多次沉澱，接著再結晶而得到消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽。

R-或 S-西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽可以從對應的 R-或 S-

或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽經由閉環反應但保持構型之下而形成。S-西普蘭(或 R-西普蘭)自由鹼及/或酸加成鹽可視需要轉化成其一酸加成鹽，較佳者草酸鹽且視需要予以再結晶。

R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的閉環反應可以通過一不安定性中間產物，例如在甲苯磺醯氯存在中，於一鹼性環境中實施，如於 EP-B1-347 066 中所述者。然後，在保持立體化學之下進行閉環反應。之後可以得到具有實質等於起始二元醇的鏡像異構純度之 R-或 S-西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽。

所得消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽得環閉合可以在酸性環境中，如在 US 4,650,884 中所述者，或如上所述透過一不安定性酯實施。由是，得到消旋西普蘭。

可以將如此所得鏡像異構純的 R-或 S-西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽與 R-和 S-西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋混合物混合而得到消旋西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽。然後可以經由如上所述對西普蘭自由鹼或其酸加成鹽施以一或多次沉澱，接著再結晶而得到消旋西普蘭自由鹼及/或酸加成鹽。

本發明一特別具體實例係有關一種製備消旋二元醇自由鹼及/或其酸加成鹽及/或 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的方法，包括將含有超過 50%的諸鏡像異構物之一的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物分離成為一富含 S-二元醇或 R-二元醇的部份與一包括 S-

RS-二元醇的部份，其中 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比在起始 R-和 S-二元醇的混合物中者更接近 1：1，其中

i)從一溶劑中沉澱出 RS-二元醇為自由鹼或其酸加成鹽形式；

ii)從母液中分離出所形成的沉澱物

ia) 若該沉澱物為結晶型時，將其視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iib) 若該沉澱物非為結晶型時，視需要重複步驟 i)和 ii)直到獲得結晶型沉澱物為止且將該結晶型沉澱物視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iii)視需要對該母液施以進一步純化且從該母液離析出該 S-二元醇或 R-二元；

iv)將所得二元醇自由鹼視需要轉化成其酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成其他的酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成相應的自由鹼。

本發明一特別具體實例係有關一種製備消旋二元醇自由鹼或其酸加成鹽及/或 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的方法，包括將含有超過 50%的諸鏡像異構物之一的起始 R-和 S-二元醇的非消旋性混合物分離成為一富含 S-二元醇或 R-二元醇的部份與一包括 RS-二元醇的部份，其中 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比在起始 R-和 S-二元醇的混合物中者更接近 1：1，其中

i)從一溶劑中沉澱出 RS-二元醇為自由鹼或其酸加成鹽

鹽形式；

從起始 R-和 S-二元醇的非消旋性混合物將 R-或 S-二元醇溶解在一溶劑內成為在該溶劑內的自由鹼或其酸加成鹽之形式；

ii)從母液中分離出所形成的沉澱物

iaa) 若該沉澱物為結晶型時，將其視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iib) 若該沉澱物非為結晶型時，視需要重複步驟 i)和 ii)直到獲得結晶型沉澱物為止且將該結晶型沉澱物視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iii)視需要對該母液施以進一步純化且從該母液離析出該 S-二元醇或 R-二元；

iv)將所得二元醇自由鹼視需要轉化成其酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成其他的酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成相應的自由鹼。

【實施方式】

本發明要用下面的諸實施例予以闡明，不過其不可以視為具有限制性。

實施例

於下面的諸實施例中，光學純度係以手徵型 SCFC (超臨界流體層析術) HPLC 予以測量。

實施例 1

經由將消旋二元醇沉澱成鹽酸鹽以純化 S-二元醇

通用方法：

[8]

將 R-和 S-二元醇的混合物(如下面的表中所定義者)(10 克)溶解在甲苯(60 毫升)中。加入鹽酸水溶液(32 毫升，1 M)，且於某些情況中加入固體氯化鈉(足夠量使得 NaCl 在水中的濃度約為 1 M)。將該混合物攪拌整夜，且過濾。將剩餘物乾燥而得雜含某些 S-二元醇鹽酸鹽的消旋二元醇鹽酸鹽晶體。使用氨水溶液將母液鹼化到 pH > 9，且分離出甲苯層。用甲苯將水層再萃取一次，並將合併甲苯萃取液以硫酸鎂脫水及減壓蒸發而得內雜少量 R-二元醇的主要 S-二元醇。參看表中所列詳情。物質的回收率幾乎為全量者，具有預期的在個別樣品之間的重量分配。

沉 澱 之 前		沉 澱 之 後			
異構物混合物		沉澱物(R-和 S-二元醇的混合物)		鹼化、分離和蒸發之後為油狀物 (富含 S-鏡像異構物)	
S%	R%	S%	R%	S%	R%
98.4	1.6	54	46	97.9	2.1*
95.4	4.6	55	45	98.7	1.3*
90.3	9.7	51	49	96.7	3.3
80	20	51	49	96.7	3.3
69	31	50	50	94.8	5.2
59	41	54	46	92	8.0

*表於混合物中加入固體 NaCl，足量使得所得水相有約 1 M NaCl。

於下面的諸實施例中，光學純度係以手徵型 HPLC 予以測量。

實施例 2

經由將消旋二元醇自由鹼沉澱以純化 S-二元醇

[8]

伍、中文發明摘要：

本發明係有關一種製備消旋二元醇自由鹼及/或酸加成鹽及/或 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的方法，包括將含有超過 50% 的諸鏡像異構物之一的起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物分離成為一富含 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份與一包括 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的部份，其中 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比在起始 R-和 S-二元醇的混合物中者更接近 1：1，該方法的特徵在於

i) 從該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的非消旋性混合物之溶液沉澱出 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽；或

從該起始 R-和 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽非消旋性混合物在一溶劑中的溶液將 R-或 S-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽溶解在該溶劑內，留下包括 RS-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽的剩餘物；

ii) 從最後溶液相分離出所形成的剩餘物/沉澱物；

ia) 若該剩餘物/沉澱物為結晶型時，將其視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

ib) 若該剩餘物/沉澱物非為結晶型時，視需要重複步驟 i) 和步驟 ii) 直到獲得結晶型剩餘物/沉澱物為止且將該結晶型剩餘物/沉澱物視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iii) 視需要對該最後溶液相施以進一步純化且從最後溶

液相分離出該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽
;

將所得二元醇自由鹼視需要轉化成其酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成其他的酸加成鹽或將所得二元醇酸加成鹽視需要轉化成相應的自由鹼。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for the preparation of racemic diol free base and/or acid addition salt and/or *R*- or *S*-diol free base and/or acid addition salt comprising a separation of an initial non-racemic mixture of *R*- and *S*-diol free base and/or acid addition salt with more than 50% of one of the enantiomers into a fraction being enriched with *S*-diol or *R*-diol free base and/or acid addition salt and a fraction comprising *RS*-diol free base and/or acid addition salt wherein the ratio of *R*-diol:*S*-diol is equal to 1:1 or closer to 1:1 than in the initial mixture of *R*- and *S*-diol **characterized in that**

i) *RS*-diol free base and/or acid addition salt is precipitated from a solution of the initial non-racemic mixture of *R*- and *S*-diol free base and/or acid addition salt;
or

R- or *S*-diol free base and/or acid addition salt is dissolved into a solvent from the initial non-racemic mixture of *R*- and *S*-diol free base and/or acid addition salt in said solvent, leaving a residue comprising *RS*-diol free base and/or acid addition salt;

ii)the residue/precipitate formed is separated from the final solution phase;

iia)if the residue/precipitate is crystalline it is optionally recrystallised one or more times to form racemic diol;

iib)if the residue/precipitate is not crystalline, steps i) and ii) are optionally repeated until a crystalline residue/precipitate is obtained and the crystalline residue/precipitate is optionally recrystallised one or more times to form racemic diol;

iii)the final solution phase is optionally subjected to further purification and *S*-diol or *R*-diol free base and/or acid addition salt is isolated from the final solution phase ;

the free bases of the diols obtained are optionally converted to acid addition salts thereof or acid addition salts of the diols obtained are optionally converted to other acid addition salts or acid addition salts of the diols obtained are optionally converted to the corresponding free bases.

拾、申請專利範圍：

1. 一種從起始 R-和 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的非消旋性混合物製備消旋西普蘭二元醇（"消旋二元醇"）自由鹼或其酸加成鹽及/或對應 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的方法，包括下列步驟：

i)從該起始非消旋性混合物之溶液沉澱出呈自由鹼或其酸加成鹽之 R-和 S-西普蘭二元醇的混合物（"RS-二元醇"），留下包括 R-和 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的最後溶液相，其中該沉澱出的 RS-二元醇包含 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比起始非消旋性混合物更接近 1：1；或將該起始非消旋性混合物的溶液與一溶劑混合以優先將 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽溶解至最後溶液相內，留下包括 RS-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的剩餘物；

ii)從最後溶液相分離出該剩餘物/沉澱物；

iiia)若該剩餘物/沉澱物為結晶型時，將該剩餘物/沉澱物視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；或

iiib)若該剩餘物/沉澱物非為結晶型時，視需要重複步驟 i)和步驟 ii)直到獲得結晶型剩餘物/沉澱物為止且將該結晶型剩餘物/沉澱物視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iv)視需要對該最後溶液相施以進一步純化

v)從該最後溶液相分離出 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或酸加成鹽；

via) 將該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼視需要轉化成其酸加成鹽；

vib) 將該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼的酸加成鹽視需要轉化成其他的酸加成鹽；或

vic) 將該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼的酸加成鹽視需要轉化成相應的自由鹼。

2. 一種從起始 R-和 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的非消旋性混合物製備 S-西普蘭二元醇或西普蘭二元醇自由鹼或其酸加成鹽的方法，包括下列步驟：

i) 從該起始非消旋性混合物之溶液沉澱出呈自由鹼或其酸加成鹽之 R-和 S-西普蘭二元醇的混合物（"RS-二元醇"），留下一最後溶液相，其中該沉澱出的 RS-二元醇包含 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比起始非消旋性混合物更接近 1：1；或將該起始非消旋性混合物的溶液與一溶劑混合以優先將 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽溶解至最後溶液相內，留下包括 RS-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的剩餘物；

ii) 從最後溶液相分離出該剩餘物/沉澱物；

iii) 視需要對該最後溶液相施以進一步純化

iv) 從最後溶液相分離出 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼及/或其酸加成鹽。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中所製備的二元醇為 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中所製備的

二元醇為 R-二元醇自由鹼或其酸加成鹽。

5. 一種製備消旋西普蘭二元醇（"消旋二元醇"）自由鹼或其酸加成鹽之方法，包括下列步驟：

i) 從起始非消旋性混合物之溶液沉澱出呈自由鹼或其酸加成鹽之 R-和 S-西普蘭二元醇的混合物（"RS-二元醇"），留下一最後溶液相，其中該沉澱出的 RS-二元醇包含 R-二元醇：S-二元醇的比例為等於 1：1 或比起始非消旋性混合物更接近 1：1；或將該起始非消旋性混合物的溶液與一溶劑混合以優先將 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽溶解至最後溶液相內，留下包括 RS-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的剩餘物；

ii) 從最後溶液相分離出該剩餘物/沉澱物；

iiia) 若該剩餘物/沉澱物為結晶型時，將其視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇；

iiib) 若該剩餘物/沉澱物非為結晶型時，視需要重複步驟 i)和 ii)直到獲得結晶型剩餘物/沉澱物為止且將該結晶型剩餘物/沉澱物視需要再結晶一或多次以形成消旋二元醇。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該起始非消旋混合物含有超過 50%的 S-二元醇。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該起始非消旋混合物含有超過 50%的 R-二元醇。

8.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中在該剩餘物/沉澱物之 RS-二元醇中的 R-二元醇：S-二元醇之比例是在 5：1

0.5 : 1.5 至 1 : 1 的範圍內。

9.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物的 RS-二元醇和最後溶液相的 R-或 S-二元醇係各獨立地呈自由鹼或其酸加成鹽之形式。

10.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 RS-二元醇自由鹼或其酸加成鹽係從該起始非消旋性混合物之溶液沉澱出。

11.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中係使用酸沉澱出 RS-二元醇。

12.根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中該起始非消旋性混合物係取得或溶解在適當溶劑中且該酸是：

- 在取得起始非消旋混合物或將起始非消旋混合物溶解在一適當溶劑中之後添加；
- 在起始非消旋混合物的溶解期間及/或之前存在於溶劑中；及/或
- 在溶解於溶劑中期間及/或之前存在於起始非消旋混合物中。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中係將該起始非消旋性混合物的溶液與一溶劑混合以優先將 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽溶解至最後溶液相內，留下包括 RS-二元醇自由鹼或其酸加成鹽的剩餘物。

14. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 RS-二元醇酸加成鹽係形成為具有包含酸的酸部份之殘餘物。

15. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中該酸是

- 在起始非消旋混合物與該溶劑混合之前存在於該溶劑內；
- 與該溶劑和該起始非消旋混合物混合在一起；及/或
- 在該起始非消旋混合物與該溶劑混合之後與該溶劑混合；及/或
- 在與溶劑混合期間及/或之前存在於該起始非消旋混合物中。

16.根據申請專利範圍第 14 項之方法，其中該起始非消旋混合物係與選自下列的溶劑混合：甲苯、乙酸乙酯、乙醚、THF、水、醇類、乙腈、酮類及彼等的混合物。

17.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物的形成係使用選自下列的酸：HCl、HBr，H₂SO₄、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、醋酸及草酸。

18.根據申請專利範圍第 17 項之方法，其中該酸係選自 HCl、HBr 及草酸。

19.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物的形成使用 0.2-10 莫耳的酸對起始非消旋混合物中所包括的每一莫耳 S-和 R-二元醇。

20.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物的形成使用 0.3-4.0 莫耳的酸對剩餘物/沉澱物中所包括的每一莫耳 RS-二元醇。

21.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物為呈結晶形式之 RS-二元醇自由鹼。

[3]

22.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物為 RS-二元醇自由鹼且該起始非消旋混合物是在選自下列的溶劑中：烷類，芳族烴類，極性溶劑，醇類，酮類及彼等的混合物。

23.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中在從最後溶液相離析出 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或其酸加成鹽之前對最後溶液相按照在步驟 i)和 ii)施以一或多次進一步純化。

24.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中係經由溶劑蒸發從最後溶液相離析出 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或其酸加成鹽。

25.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該最後溶液相為酸性，且係經由鹼化該最後溶液相，接著相分離或經由使用溶劑萃取接著蒸發溶劑，而從最後溶液相離析出 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或酸加成鹽。

26.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中係經由沉澱出 R-或 S-二元醇自由鹼或其酸加成鹽而從最後溶液相離析出 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼及/或酸加成鹽。

27.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中所得該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或其酸加成鹽含有少量之相異鏡像異構物。

28.一種製備西普蘭自由鹼或其酸加成鹽及/或 S-西普蘭自由鹼或其酸加成鹽或 R-西普蘭自由鹼或其酸加成鹽之方法，其包括根據申請專利範圍第 1 項所述方法，接著予

以閉環。

29.根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中該起始非消旋性混合物含有超過 70%的 S-二元醇。

30.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中該起始非消旋性混合物含有超過 90%的 S-二元醇。

31.根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中該起始非消旋性混合物含有超過 70%的 R-二元醇。

32.根據申請專利範圍第 31 項之方法，其中該起始非消旋性混合物含有超過 90%的 R-二元醇。

33.根據申請專利範圍第 8 項之方法，其中在該剩餘物/沉澱物之 RS-二元醇中的 R-二元醇：S-二元醇之比例為 0.5：1.5、0.9：1.1、0.95：1.05、0.99：1.01、0.98：1.02 或 1：1。

34.根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中該溶劑係選自異丙醇、丙酮、甲基異丁基酮及彼等的混合物。

35.根據申請專利範圍第 18 項之方法，其中形成該 RS-二元醇的氫溴酸鹽、鹽酸鹽或草酸鹽。

36.根據申請專利範圍第 19 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物的形成使用選自下列量的酸：0.2-0.4 莫耳、0.4-0.6 莫耳、0.9-1.1 莫耳及 1.8-2.2 莫耳對起始非消旋混合物中所包括的每一莫耳 S-和 R-二元醇。

37.根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中該剩餘物/沉澱物的形成使用選自下列量的酸 0.4-0.6 莫耳、0.9-1.1 莫耳及 1.8-2.2 莫耳的酸對剩餘物/沉澱物中所包括的每一

[5]

莫耳 RS-二元醇。

38.根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中該溶劑係選自：庚烷、己烷、甲苯、苯、二甲苯、乙腈、甲醇、異丙醇、甲基異丁基酮及彼等的混合物。

39.根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中 R-二元醇或 S-二元醇酸加成鹽係以磷酸鹽或草酸鹽形式沉澱出。

40.根據申請專利範圍第 27 項之方法，其中所得該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或其酸加成鹽含有少於 3%之相異鏡像異構物。

41.根據申請專利範圍第 40 項之方法，其中所得該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或其酸加成鹽含有少於 2%之相異鏡像異構物。

42.根據申請專利範圍第 41 項之方法，其中所得該 S-二元醇或 R-二元醇自由鹼或其酸加成鹽含有少於 1%之相異鏡像異構物。

拾壹、圖式：

無。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無