

發明專利說明書 200119175

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92136443

※申請日期：92年12月22日

※IPC分類：G02B1/60

壹、發明名稱：

(中) 莫德芬尼(modafinil)之光學鏡像異構物的製法及由彼所得之結晶型

(外) Process for the preparation of and crystalline forms of optical enantiomers of modafinil

貳、申請人：(共2人)

1. 姓名：(中) 瑟法隆法國公司

(英) CEPHALON FRANCE

代表人：(中) 1. 艾連恩 亞拉古斯

(英) 1. ARAGUES, ALAIN

地址：(中) 法國麥遜艾福特查理馬提尼路二十號

(英) 20, rue Charles Martigny, 94700 Maisons Alfort, France

國籍：(中英) 法國 FRANCE

2. 姓名：(中) 歐斯蒙德世界綜合組織

(英) ORGANISATION DE SYNTHÈSE MONDIALE ORSYMONDE

代表人：(中) 1. 艾連恩 亞拉古斯

(英) 1. ARAGUES, ALAIN

地址：(中) 法國麥遜艾福特查理馬提尼路五號

(英) 5, rue Charles Martigny, 94700 Maisons Alfort, France

國籍：(中英) 法國 FRANCE

參、發明人：(共9人)

1. 姓名：(中) 奧利維爾 奈克布羅克

(英) NECKEBROCK, OLIVIER

地址：(中) 法國克雷台爾摩利爾路一號

(英) 1, rue Moliere, 94000 Creteil, France

2. 姓名：(中) 羅倫特 柯佛瑟

(英) COURVOISIER, LAURENT

地址：(中) 法國雷尼維爾馬提斯路九號

(英) 9, rue Matisse, 60290 Laigneville, France

3. 姓名：(中) 史蒂芬妮 葛拉夫

(英) GRAF, STEPHANIE

地址：(中) 法國貝羅伊法蘭西瑞諾伊爾巷九號

(英) 9, allée Renoir, 95270 Belloy En France, France

4. 姓名：(中) 吉列斯 瑟魯爾

(英) SERRURE, GILLES

地址：(中) 法國卡珊馬利柯特卡辛街二號

(英) 2, avenue Cousin de Mericourt, 94230 Chchan, France

5. 姓名：(中) 吉瑞德 奎瑞爾

(英) COQUEREL, GERARD

地址：(中) 法國布斯依格萊斯路一九二號

(英) 192, rue de l'Eglise, 76520 Boos, France

6. 姓名：(中) 賽巴斯汀 羅斯

(英) ROSE, SEBASTIEN

地址：(中) 法國亞希遊城路二十三號

(英) 23, chemin de Tour de Ville, 60190 Arsy, France

7. 姓名：(中) 克利斯汀 貝瑟利維爾

(英) BESSELIEVRE, CHRISTINE

地址：(中) 法國柏利斯賽伊維特托尼斯巷三十號

(英) 30, allée des Troenes, 91440 Bures Sur Yvette, France

8. 姓名：(中) 法蘭克 馬列特

(英) MALLET, FRANCK

地址：(中) 法國布蘭基瑟布雷斯利巴斯特路六號

(英) 6, rue Pasteur, 76340 Blangy Sur Bresle, France

9. 姓名：(中) 艾德里恩 蘭格維德

(英) VAN LANGEVELDE, ADRIAAN JAN

地址：(中) 荷蘭艾米爾麥克斯塔路四十一號

(英) Max Takstraat 41, 1325 NG Almere, The Netherlands

肆、聲明事項：

◎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. 法國 ; 2002/12/20 ; 02 16412 有主張優先權

(英) 9, rue Matisse, 60290 Laigneville, France

3. 姓名：(中) 史蒂芬妮 葛拉夫

(英) GRAF, STEPHANIE

地址：(中) 法國貝羅伊法蘭西瑞諾伊爾巷九號

(英) 9, allée Renoir, 95270 Belloy En France, France

4. 姓名：(中) 吉列斯 瑟魯爾

(英) SERRURE, GILLES

地址：(中) 法國卡珊馬利柯特卡辛街二號

(英) 2, avenue Cousin de Mericourt, 94230 Chchan, France

5. 姓名：(中) 吉瑞德 奎瑞爾

(英) COQUEREL, GERARD

地址：(中) 法國布斯依格萊斯路一九二號

(英) 192, rue de l'Eglise, 76520 Boos, France

6. 姓名：(中) 賽巴斯汀 羅斯

(英) ROSE, SEBASTIEN

地址：(中) 法國亞希遊城路二十三號

(英) 23, chemin de Tour de Ville, 60190 Arsy, France

7. 姓名：(中) 克利斯汀 貝瑟利維爾

(英) BESSELIEVRE, CHRISTINE

地址：(中) 法國柏利斯賽伊維特托尼斯巷三十號

(英) 30, allée des Troenes, 91440 Bures Sur Yvette, France

8. 姓名：(中) 法蘭克 馬列特

(英) MALLET, FRANCK

地址：(中) 法國布蘭基瑟布雷斯利巴斯特路六號

(英) 6, rue Pasteur, 76340 Blangy Sur Bresle, France

9. 姓名：(中) 艾德里恩 蘭格維德

(英) VAN LANGEVELDE, ADRIAAN JAN

地址：(中) 荷蘭艾米爾麥克斯塔路四十一號

(英) Max Takstraat 41, 1325 NG Almere, The Netherlands

肆、聲明事項：

◎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. 法國 ; 2002/12/20 ; 02 16412 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種獲得莫德芬尼(modafinil)之鏡像異構物的結晶型之方法及根據本發明方法可能獲得之結晶型。

本發明也有關一種從(±)莫德芬尼酸製備莫德芬尼之光學鏡像異構物的新穎方法。

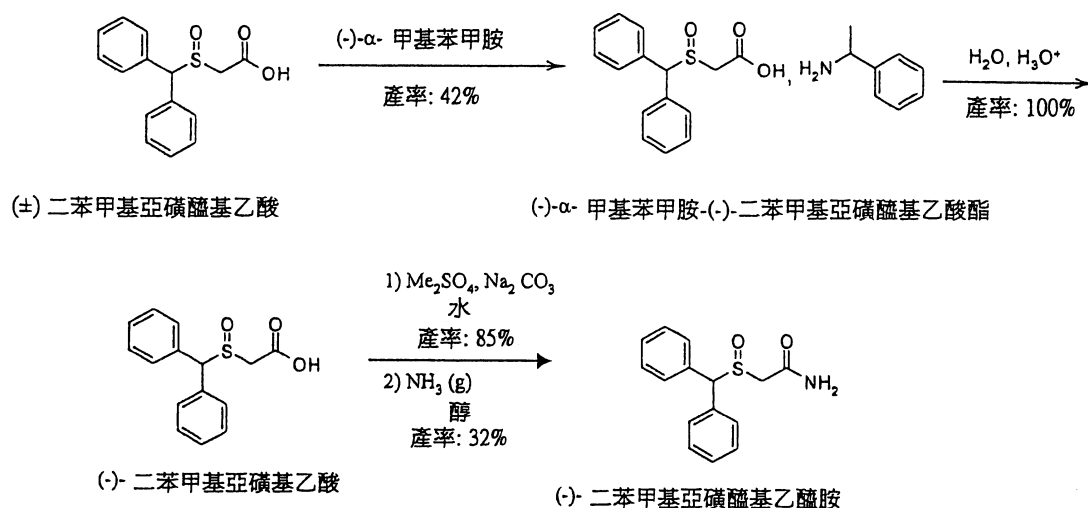
【先前技術】

美國專利第 4,177,290 號揭示消旋形式之莫德芬尼，也已知為(±)2-(二苯甲基亞磺醯基)乙醯胺或(±)2-[(二-苯甲基)亞磺醯基]乙醯胺，為一種具有刺激中央神經系統之性質之化合物。

美國專利第 4,927,855 號揭述二種莫德芬尼之光學鏡像異構物。更特而言之其揭示其左旋鏡像異構物和其作為抗抑鬱劑或在治療嗜眠和與阿耳滋海默氏病有關的疾病之興奮劑的用途。

揭示在此文件中之從(±)莫德芬尼酸或(±)-二苯甲基亞磺醯基乙酸製備二種莫德芬尼之光學鏡像異構物之方法說明於下列合成圖式中：

(2)



*相對於(-)-二苯甲基亞磺基乙酸

此方法包含在第一階段經由與光學活性劑 α -甲基苯甲胺形成非鏡像異構物來進行(±)莫德芬尼酸之光學鏡像異構物的解析。

在(-)- α -甲基苯甲胺(-)-二苯甲基亞磺基乙酸酯然後藉由酸解轉化成(-)-二苯甲基亞磺基乙酸。後者在硫酸二甲酯存在下酯化，然後在氨(氣體)存在下轉化成成醯胺。莫德芬尼之(-)或 1(左旋)鏡像異構物係經由此方法獲得具 5.7% 總產率，相對於(±)莫德芬尼酸，根據對應於每個階段的產率計算。

【發明內容】

術語“鏡像異構物”係指彼此之不重疊鏡像的立體異構物分子。鏡像異構物典型地使用(+)和(-)或(d)和(l)定義，其指示掌性中心之旋光本領。

立體異構現象也可以(D)或(L)或以(R)和(S)表示，這

(3)

些為絕對組態之描述。

在下文中，將稱為莫德芬尼之左旋鏡像異構物而沒有區別為 l 或 (-)鏡像異構物，和右旋鏡像異構物其部分將稱為 d 或 (+)鏡像異構物。

現已發現一種經由其可獲得不同莫德芬尼之光學鏡像異構物的結晶型之方法。更特而言之該等發明人已顯示所得的結晶型主要視所使用的結晶溶劑的性質而定。

為了此說明，術語“結晶型”係指多晶型物或溶劑合物，而沒有區別。

“多晶型物”意謂一種只包括溶質的分子之組織結構，具有特性結晶特徵。

術語“溶劑合物”係有關一種具有特性結晶特徵之組織結構，其包括溶質的分子和溶劑的分子兩者。具有一個溶質的分子和一個溶劑的分子之溶劑合物稱為真實溶劑合物。

此外該等發明人已顯示根據美國第 4,177,290 號所條件製備之 l-莫德芬尼和 d-莫德芬尼係以一個稱為型 I 之多晶型物獲得，其在正常溫度和壓力下對應於熱力學最穩定的多晶型物。

型 I 具有下述 X 射線繞射光譜，其中 d 表示晶面間距和比 (I/I_0) 相對強度。

(4)

CRL 40982 型 I		
2 θ (度)	d(Å)	I/I ₀ (%)
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

繞射計：Miniflex Rigaku (Elexience)

給定的化合物的結晶型通常具有彼此非常顯著不同之物理、藥理、生理和生物性質。

在這方面，光學活性莫德芬尼的結晶型，特別是多晶型物，感興趣的是與型 I 比較是他們具有不同且有利的性

(5)

質。

根據另一觀點，現已發現一種從(±)-莫德芬尼酸製備莫德芬尼之光學鏡像異構物的新穎方法，且此方法可用於單離每個鏡像異構物，其產率和光學純度顯著優於美國專利第 4,927,855 號所述之方法。

在一特別地有利的方式中，現已發展一種藉由優先結晶來解析(±)-莫德芬尼酸的二種光學鏡像異構物度之方法，其可有利地應用至製備級。

此解析(±)-莫德芬尼酸之方法具有許多優點：

- 其避免使用昂貴的掌性中間產物，其進一步製備包括罕見地少於 10% 的損失 (De Min., M., Levy, G. 和 Michwater J.-C., 1988, J. Chem. Phys. 85, 603-19),

- 直接地獲得二種鏡像異構物，對照於使用經由形成非鏡像異構物鹽的習知解析，

- 由於母液之連續再循環的結果，產率為理論量，

- 粗鏡像異構物結晶之純化作用是容易的。

因此本發明意欲提供一種製備莫德芬尼之鏡像異構物的結晶型之方法。

本發明也意欲提供一種製備莫德芬尼之光學鏡像異構物，和特別是莫德芬尼之左旋鏡像異構物的新穎方法。

- 製備 1-莫德芬尼多晶型之方法

這些目的和其他藉由本發明完成，更特而之，在第一觀點中其係有關一種製備莫德芬尼之光學鏡像異構物的結

(6)

晶型之方法，其包含下列的階段：

i) 將莫德芬尼的光學鏡像異構物之一溶解在不是乙醇的溶劑中，

ii) 結晶該莫德芬尼之鏡像異構物，及

iii) 回收該如此獲得之莫德芬尼的鏡像異構物之結晶型。

爲了本發明之目的，在方法之階段 i)中所使用的溶劑，也稱爲“再結晶溶劑”，爲一種能夠進行莫德芬尼之該光學鏡像異構物之結晶作用的溶劑，較佳在大氣壓下。換句話說，其包含任何使用其至少一種鏡像異構物在給定的壓力下能夠形成之溶劑 A，

— 在第一個溫度和濃度區中，包含至少一種鏡像異構物在溶劑中之稀釋溶液的單相系統，

— 在與前者不同之第二個溫度和濃度區中，包含該鏡像異構物的結晶之第二個二相系統在飽和溶液存在下，

二區以該鏡像異構物 $T(^{\circ}\text{C}) = f(\text{鏡像異構物濃度})$ 在考慮之壓力下之溶解度曲線彼此分離。

一般階段 ii)中的結晶作用包含藉由改變溫度和濃度從單相系統改變到二相系統。

作爲可適合於根據本發明再結晶方法的溶劑之非限制實例特別可提及到醇溶劑、羧酸酯溶劑、醚溶劑、氯化溶劑、芳族溶劑和低級脂族酮溶劑。其他的溶劑爲例如羧酸溶劑、非質子極性溶劑、脂環烴、脂族烴、碳酸酯、雜芳烴和水。

(7)

在醇溶劑之中特別可提及低級烷醇例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、2-甲基-2-戊醇、1,2-丙二醇和三級-戊醇，且甲醇、丙醇和異丙醇為特佳。

在羧酸酯類的溶劑之中特別可提及乙酸烷酯例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正-丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正-丁酯和甲酸烷酯例如甲酸乙酯，且乙酸乙酯為特佳。

可使用的醚再結晶溶劑為乙醚、四氫呋喃(THF)、二噁烷、二丁醚、異丙醚、三級-丁基甲基醚和四氫吡喃，且四氫呋喃為特佳。

在氯化溶劑之中可提及氯化烴，特別是氯仿、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷和氯化芳族例如氯苯。

作為芳族溶劑的例子可提及用鄰、間和對二甲苯或鄰、間和對二甲苯的混合物、甲氧基苯、硝基苯、三氟甲苯和甲苯，且鄰、間和對二甲苯為特佳。

可使用的酮溶劑為該等例如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、丁-2-酮、環戊酮、異丁基甲基酮、2-戊酮、3-戊酮之溶劑。

作為羧酸溶劑之例子，特別可提及乙酸。

作為雜芳族溶劑的例子，特別可提及吡啶。

非質子極性溶劑的例子特別是為乙腈、丙氰、4-甲基嗎福啉、N,N-二甲基乙醯胺、硝基甲烷、三乙胺、N-甲基-吡咯啉酮(NMP)。

脂族烴的例子特別是為庚烷、2,2,4-三甲基戊烷。

脂環烴的例子特別是為環戊烷、環己烷。

(8)

碳酸酯的例子特別是為碳酸烷酯例如碳酸二甲酯。

根據本發明方法的一較佳具體施實例、該等結晶溶劑係選自丙酮、甲醇、1-4 噁二烷、乙酸乙酯、鄰、間、對二甲苯的混合物、異丙醇、正-丙醇、碳酸二甲酯、四氫呋喃、氯仿和甲基乙基酮、水和醇/H₂O 混合物。

因此，莫德芬尼之光學鏡像異構物的結晶型可藉由鏡像異構物在特別的溶劑中之再結晶作用獲得，其中結晶的性質和可能條件主要地決定所得結晶型的類型。

經由其與官能基和電子-吸引或電子-予體取代基的交互作用，再結晶溶劑事實上在給定的結晶條件下可促進某些產生特殊結晶型的分子排列。

通常使用於階段 i) 中的再結晶溶劑被加熱，特別是在回流下，直到莫德芬尼之光學鏡像異構物完全地溶解在溶劑中。雖然在階段 i) 中莫德芬尼之光學鏡像異構物的濃度不是結晶決定因素，然而其較佳在某濃度(其接近在所討論的再結晶溶劑中的飽和濃度)的莫德芬尼之光學鏡像異構物存在下工作。

根據一具體施實例，莫德芬尼之光學鏡像異構物係藉由在回流下加熱溶劑而溶解且然後額外量之該光學鏡像異構物以達成飽和的方式部份地加入。可加入額外的溶劑以確定完全的溶解。

根據另一具體施實例，莫德芬尼之光學鏡像異構物懸浮於在回流下加熱的溶劑中且然後額外量之溶劑以獲得均勻溶液且因此達成飽和的方式部份地加入。

(9)

在階段 ii)中莫德芬尼之光學鏡像異構物的結晶之方法可使用熟習該項技術者已知的技術加速，即溶液的冷卻，一些溶劑的蒸發，反溶劑(antisolvent)的加入或將具有與所要結晶型相同之結晶型的光學活性莫德芬尼之結晶種晶於溶液。最普遍地，在整個結晶方法中不斷地攪拌混合物以使獲得均勻懸浮液和在每個微晶體周圍之母液的迅速更新。

在根據本發明的方法中，結晶方法可在熱力學或動力學條件下進行。

爲了此說明之目的，“在熱力學條件下結晶”意謂在其中在 l-或 d-莫德芬尼的結晶存在下均勻溶液和飽和溶液之間維持平衡的條件下進行結晶。

作爲例子，熱力學結晶可藉由慢慢地冷卻在階段 i)中獲得之溶液進行，典型地藉由允許溶液冷卻到室溫或藉由應用較佳少於或等於 $0.75^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ ，更佳 $0.6^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 和更佳 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之冷卻的速率或冷卻斜率。

爲了此說明之目的，“在動力學條件下進行結晶”意謂一種其中在 d 或 l-莫德芬尼存在下均勻溶液和飽和溶液之間的平衡突然地移向後二相區，也就是向結晶的形成之結晶作用。

作爲說明，說成動力學的結晶作用特別是可藉由迅速冷卻進行，例如藉由完成 $300^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 的冷卻斜率，或經由將反溶劑加到在階段 i)中獲得之溶液的沈澱作用。

作爲說明和非限制實例，此二類的熱力學的或動力學

(10)

結晶在此說明中可藉由慢或迅速冷卻產生。

當然任何其他的結晶技術例如溶劑的蒸發或沈澱作用，其將使可能獲得動力及/或熱力學的條件也落在根據本發明方法的範圍內。

因此根據特殊具體施實例，階段 ii)中的結晶作用可藉由沈澱作用進行，可能在所要結晶型的晶種存在下。

該等發明人也已顯示一些溶劑導致不同的結晶型，更特而言之導致多晶型物，根據是否在動力或熱力學的條件下進行結晶作用。

根據一特別有利的具體施實例，結晶作用包含在階段 i)中獲得之溶液的冷卻。

如適用的話，在第一種模態中，冷卻為迅速的且通常對應於階段 i)中獲得之溶液於 0°C 或以下的溫度在浴(例如冰水浴)中經允許溶液完全的結晶之足夠時間的驟冷，或再次以例如在 -1°C 和 -5°C /分鐘之間的溫度斜率冷卻。

根據第二個具體施實例冷卻為慢的。就此而論，溶液通常允許從溶劑的回流溫度冷卻到室溫，或溶液以較佳在 -0°C /分鐘和 -0.8°C /分鐘之間，和更佳接近 -0.5°C /分鐘之冷卻斜率冷卻，通常降到 15 到 20°C 的溫度。

在根據本發明之溶劑/反溶劑的較佳組合中，特別可提及組合物水/丙酮，乙腈/水，乙醇/水，甲醇/水，乙酸/水。

最後莫德芬尼之光學鏡像異構物的結晶型可使用習知方法例如過濾和離心分離。

(11)

作為非限制實例，根據本發明的製備方法更特別地使用之莫德芬尼左旋鏡像異構物完成。

根據一特殊具體施實例，根據此方法獲得之結晶型為多晶型物。

在這方面應注意一般給定之化合物的各(l)和(d)鏡像異構物，當他們在相同實驗條件下再結晶時，產生具有相同的粉末 X 射線繞射光譜之結晶型，特別是多晶型物。

在這方面特別是參考 J. Bernstein 的工作 <<分子結晶的多晶型>>2002，英國牛津出版部和 G. Coquerel 出版，鏡像異構物，2000：5 (5)：481-498，Gordon 和 Breach 科學出版社。

在這方面右旋型，其結晶型之 X 射線繞射光譜和下述的左旋型的 X 射線繞射光譜相同和反之亦然，本發明的結晶型部份。

在下列標明為型 I、II、III、IV、V 之多晶型物也涵蓋從左旋鏡像異構物獲得之 CRL 40982 型 I、II、III、IV、V 和從右旋鏡像異構物獲得之 CRL 40983 型 I、II、III、IV、V。

形 I

就此而論，使用一種選自丙酮、乙醇、1-4 二噁烷、乙酸乙酯和鄰、間和對二甲苯的混合物之溶劑和藉由慢冷卻的結晶階段之方法導致獲得型 I 或 CRL 40982 型 I。

使用一種選自一種甲醇、水或醇/水混合物之溶劑，

(12)

特別是甲醇/水和乙醇/水，和藉由迅速冷卻之結晶的階段之方法導致獲得型 I 或 CRL 40982 型 I。

根據本發明另一同樣較佳變體，使用甲醇和藉由加入冷水作為甲醇之反溶劑的沈澱作用之結晶的階段之方法導致型 I。

型 II

根據本發明另一具體施實例，在階段 i)中使用一種選自異丙醇、乙酸乙酯、正-丙醇、或以甲苯變性的乙醇之溶劑和藉由迅速冷卻之結晶的階段之方法導致稱為型 II 或 CRL 40982 型 II 的多晶型物。

根據方法的一變體型 II 也可藉由慢冷卻從異丙醇獲得。

也可說明型 II 從異丙醇之製備不依賴結晶(熱力或動力)條件。

型 III

根據本發明方法之另一變體，在階段 i)中所使用的溶劑為丙酮，和結晶階段 ii)包含迅速冷卻，此顯然導致獲得稱為型 III 或 CRL 40982 型 III 之多晶型物。

型 IV

作為根據本發明方法的一個變體，在階段 i)中所使用的溶劑係選自四氫呋喃、氯仿和甲基乙基酮，和結晶階段

(13)

ii) 包含溶液的慢冷卻，其結果獲得稱為型 IV 或 CRL 40982 型 IV 之多晶型物。

視所使用之溶劑的性質而定，再結晶莫德芬尼光學之鏡像異構物的方法可導，致產生溶劑合物。

型 V

作為根據本發明之方法的一個變體，在階段 i) 中所使用的溶劑係選自 2-戊酮和四氫呋喃，和結晶階段 ii) 包含溶液在 2-戊酮中的慢冷卻和在 THF 中之迅速冷卻，其結果獲得稱為型 V 之多晶型物。

碳酸二甲酯溶劑合物

因此根據本發明一特殊具體施實例，當在階段 i) 中所使用的溶劑為碳酸二甲酯和結晶由慢冷卻所組成時，獲得碳酸二甲酯(-)-莫德芬尼溶劑合物。

乙酸溶劑合物

根據本發明一特殊具體施實例，當在階段 i) 中所使用的溶劑為乙酸和結晶由由迅速或慢冷卻所組成時，獲得乙酸溶劑合物。

• (-)-莫德芬尼之多晶型物

本發明也有關稱為 CRL 40982 型 II 的莫德芬尼之左旋鏡像異構物的多晶型物，其特徵在其產生一種包含下列

(14)

晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：11.33、8.54、7.57、7.44、4.56、3.78、3.71Å，對應於 8.54、7.57、7.44、4.56、3.78、3.71(Å)的晶面間距之強度峰符為特殊之特徵值。

更特而言之，下列 X 射線繞射光譜，其中 d 表示晶面間距和比 (I/I_0) 相對強度：

(15)

CRL 40982 型 II		
2 θ (度)	d(Å)	I/I ₀ (%)
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

繞射計：Miniflex Rigaku (Elexience)

本發明也有關稱為 CRL 40982 型 III 的莫德芬尼之左旋鏡像異構物的多晶型物，其特徵在 X 射線繞射光譜

(16)

合併於下列晶面間距之強度峰：13.40、12.28、8.54、7.32、6.17、5.01、4.10、3.97、3.42、3.20Å，及對應於最特徵強度峰之晶面間距：12.28、8.54、5.01、4.10、3.97、3.42、3.20Å。

就此而論，本發明更特別是有關產生下列 X 射線繞射光譜的 (-)-莫德芬尼之型 III，其中 d 表示晶面間距和比 (I/I₀) 相對強度：

(17)

CRL 40982 型 III		
2 θ (度)	d(Å)	I/I ₀ (%)
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

繞射計： Miniflex Rigaku (Elexience)

(18)

本發明也有關稱為 CRL 40982 型 IV 的莫德芬尼之左旋鏡像異構物的多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：12.38；8.58；7.34；6.16；5.00；4.48；4.09；3.66 Å，對應於 12.38；8.58；7.34；5.00；4.09 Å 之晶面間距的最特徵峰。

特而言之，(-)-莫德芬尼之型 IV 其特徵在其產生包含於下列晶面間距之強度峰的下列 X 射線繞射光譜，其中 d 表示晶面間距和比(I/I₀)相對強度：

(19)

CRL 40982 型 IV		
2θ (度)	d(Å)	I/I ₀ (%)
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

繞射計 : Siemens AG

(20)

本發明也有關稱爲 CRL 40982 型 V 的莫德芬尼之右旋鏡像異構物的多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：9.63、5.23；5.03、4.74、4.66、4.22、4.10、3.77 Å。

(21)

CRL 40983 型 V		
2 θ (度)	d(Å)	I/I ₀ (%)
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

繞射計 : Bruker GADDS

(22)

本發明也有關(-)-莫德芬尼之碳酸二甲酯溶劑合物，其特徵在下列 X 射線繞射光譜，其中 d 表示晶面間距和比(I/I₀)相對強度：

(23)

碳酸二甲酯溶劑合物		
2θ (度)	$d(\text{\AA})$	I/I_0 (%)
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

(24)

27.81	3.21	10
28.79	3.10	8

繞射計：Siemens AG

本發明也有關可藉由根據本發明再結晶方法獲得的莫德芬尼之左旋和右旋鏡像異構物的乙酸溶劑合物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：9.45；7.15；5.13；4.15；3.67 (Å)。

(25)

乙酸溶劑合物		
2θ (度)	$d(\text{\AA})$	I/I_0 (%)
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)

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

繞射計：Bruker GADDS

根據另一觀點，本發明也有關一種從莫德芬尼的鏡像異構物之一的第一種結晶型轉化成與前者不同之第二種結晶型的方法，該方法包含階段：

i) 將該莫德芬尼的鏡像異構物的結晶型懸浮在溶劑中；

ii) 回收所得結晶型。

作為適合於此方法的溶劑特別可提及乙腈。

一般初結晶型在低於均質化溫度的溫度保持懸浮足夠長的時間以允許原來類型的全完轉化。此週期可特別根據溶劑的性質、初結晶型和介質的溫度改變。習知地結晶型於大氣壓、室溫下保持懸浮至少 24 小時，最常為約 72 小時。

(27)

作為說明，此方法係使用(-)-莫德芬尼實施。

就此而論，根據本發明一特殊具體施實例，該等方法在階段 i)中使用在乙腈中之型 I，其結果獲得(-)-莫德芬尼之乙腈溶劑合物。

作為指示，型 I 在室溫、大氣壓下保持懸浮幾天，較佳 3 天。

本發明也有關可經由根據本發明再結晶方法獲得之(-)-莫德芬尼的乙腈溶質。其特徵在下列 X 射線繞射光譜，其中 d 表示晶面間距和比(I/I₀)相對強度：

(28)

乙腈溶劑合物		
2θ (度)	$d(\text{\AA})$	I/I_0 (%)
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

(29)

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

繞射計：Siemens AG

分別包含 (-)-莫德芬尼和 (+)-莫德芬尼之多晶型物 II、III、IV 和 V 之醫藥組成物

本發明也有關分別包含 (-)-莫德芬尼之多晶型物 CRL 40982 型 II、CRL 40982 型 III、CRL 40982 型 IV 或 CRL 40982 型 V 和型 CRL 40983 型 II、CRL 40983 型 III、CRL40983 型 IV 和 CRL 40983 型 V，可能結合用醫藥上可接受媒液的醫藥組成物。

這些組成物可以口服，經由黏膜(例如，眼睛、鼻子、肺、胃、腸、直腸、陰道之黏膜或尿道裝置)或非經腸道(例如皮下、皮內、肌肉內、靜脈內地或腹膜內)投

(30)

予。

根據較佳具體施實例，根據本發明之醫藥組成物以錠劑、藥丸、gelules 或立即釋放或控制釋放顆粒的形式、粉劑、膠囊、液體之懸浮液或凝膠或乳液的形式，或以冷凍乾燥物，或較佳以錠劑、膠囊、在液體或凝膠中的懸浮液的形式口服地投予。用於投予的媒液可包含一或更多醫藥學上可接受的賦形劑，其可能確定多晶型物的穩定性(例如多晶形在油中的懸浮液)。

該等根據本發明之醫藥組成物分別包含(-)-莫德芬尼和(+)-莫德芬尼之 II、III、IV 或 V 多晶型物，可能為彼此及/或與一或多種醫藥學上可接受的賦形劑的混合物。

口服投予的固體組成物係藉由將一或多種的賦形劑加到活性成分而製備，特別是填充劑，和，如果適當，黏合劑、剝離(exfoliating)劑、潤滑劑、界面活性劑和乳化劑、溶解化劑、著色劑、代糖或味道修正劑，且將混合物形成例如錠劑或膠囊的形式。

填充劑的例子包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；纖維素基製劑，例如例如玉米澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉。

黏合劑的例子包括明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉，及/或聚乙炔基吡咯啉酮(PVP)、聚維酮(povidone)、共聚維酮(copovidone)、葡聚糖、糊精、環糊精和其衍生物例如羥丙基- β -環糊精。

代糖的例子包括糖精(aspartame)、糖精和環己基胺磺

(31)

酸鈉。

味道修正劑的例子包括可可粉、蔬菜形式之薄荷、芳族粉、油形式之薄荷、冰片醇及粉末肉桂。

界面活性劑和乳化劑的例子包括特別是聚山梨酯 20、60、80、蔗糖酯 (sucroester)(7-11-15)、泊洛沙姆 (poloxamer) 188、407、PEF 300、400 和山梨糖醇酐硬脂酸酯。

溶解化劑的例子包括麥格立醇 (miglyol) 810、812、甘油酯和其衍生物及丙二醇。

剝離劑的例子包括，例如，聚乙烯吡咯啉酮、卡美樂斯 (carmellose) 鈉或藻酸或後者之鹽例如藻酸鈉。

潤滑劑的例子包括硬脂酸鎂，硬脂酸基反丁烯二酸鎂、二十二烷酸和其衍生物。

根據本發明之醫藥組成物也可分別地包含 (-)-莫德芬尼或 (+)-莫德芬尼的另一結晶型，特別是形式 I 及 / 或另一活性成分或非活性成分如與一或多種其他莫德芬尼的多晶型物例如型 III、型 II、型 IV 和型 V 之混合物。

爲了本發明之目的，術語“醫藥上可接受的媒液”涵蓋溶劑、分散介質、抗真菌劑和抗菌劑、等張劑和吸收-延遲劑。該等用於醫藥活性物質之介質和試劑的使用爲熟習該項技術者已知的。

本發明也分別有關 (-)-莫德芬尼之型 CRL 40982 型 II，CRL 40982 型 III，CRL 40982 型 IV 或 CRL 40982 型 V 和 (+)-莫德芬尼之型 CRL 40983 型 II，CRL 40983

(32)

型 III，CRL 40983 型 IV 或 CRL 40983 型 V 於製造意欲用於預防及 / 或治療一種選自嗜眠，特別是原發性嗜眠和病人用嗎啡止痛劑減輕痛苦治療癌而產生之嗜眠；睡眠性呼吸暫停、與疾病有關之過量嗜眠、阻塞性睡眠呼吸暫停、昏睡、嗜眠、過量嗜眠、與昏睡有關之過量嗜眠；中央神經系統的障礙例如帕金森 (Parkinson) 氏病；抗絕血 (ischaemia) 的腦組織之保護作用、警戒障礙，特別是與 Steinert 氏病有關之警戒障礙、注意力障礙、例如與活動過度有關之注意力障礙 (ADHD)、疲勞的情況，特別是與多發性硬化和其他變性疾病有關；抑鬱、與低暴露於陽光下、精神分裂症、旋轉變化工作、時間變化有關之壓抑情況；吃障礙之情況的藥物之用途，其中莫德芬尼於低劑量作用為食慾刺激劑，認知功能的刺激。

· 製備光學活性莫德芬尼之方法

根據另一觀點，本發明係有關一種從 (\pm) 莫德芬尼酸製備莫德芬尼之光學鏡像異構物的方法，其包含下列階段：

- i) 分離 (\pm)-莫德芬尼酸之二種光學鏡像異構物和回收至少一種鏡像異構物，
- ii) 放置獲得之二種鏡像異構物之一，在鹼存在下與鹵甲酸低級烷酯和醇接觸，
- iii) 回收所得產物，
- iv) 將步階段 iii) 中所得酯轉化成醯胺，

(33)

v) 回收階段 iv) 中所得之產物。

較佳鹵甲酸低級烷酯為氯甲酸低級烷酯，及仍佳其包含氯甲酸甲酯。

有利地使用於此方法中以產生莫德芬尼酸的酯化作用之鹵甲酸低級烷酯，其中特別是氯甲酸甲酯為毒性少於先前技藝術 US 4,927,855 方法所述之硫酸二甲酯，產生相同或較好的產率。因此該方法更容易使用和更適合於工業應用。

較佳操作在階段 ii) 中於相對於光學活性的莫德芬尼酸之等莫耳量的鹵甲酸低級烷酯和鹼存在下進行。

其特佳使用有機鹼，更佳含氮鹼。

作為特佳鹼特別可提及三乙胺、二異丙胺、二乙基甲胺、二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯 (DBU)。

較佳在階段 ii) 中所使用的溶劑為一種低級脂族醇，甲醇為較佳。

根據一特殊具體施實例，從階段 ii) 獲得之酯藉由加入冰水結晶。

在階段 iv) 中酯到醯胺的轉化較佳由胺解所組成，也就以氨處理。

就此而論，通常較佳以過量之氨工作。

根據本發明一特別有利的變體，氨以氣體的形式使用。

在一較佳具體施實例中，胺解反應在極性溶劑，較佳

(34)

質子溶劑例如低級脂族醇，例如在甲醇或乙醇，特佳甲醇中進行。

在階段 iii)中的 (+)或 (-)莫德芬尼酸酯和分別在階段 iv)的 (+)或 (-)莫德芬尼地使用熟習該項技術者已知的習知方法回收。

根據另一外觀，本發明係有關一種製備莫德芬尼的光學鏡像異構物之方法，其包含下列階段：

a. 根據優先結晶方法解析 (\pm)莫德芬尼酸或其鹽之二種光學鏡像異構物，

b 將該單離之鏡像異構物轉化成醯胺，

c 回收所得之莫德芬尼的鏡像異構物。

根據一較佳具體施實例，階段 b)以二個階段進行：

b1) 將該鏡像異構物轉化成低級烷酯，

b2) 將在階段 b1)中所得之產物轉化成醯胺。

根據特一佳具體施實例，階段 b1)在鹵甲酸低級烷酯、醇和鹼存在下，於前述條件下進行。

根據一特別有利的具體施實例，當 b1)在氯甲酸甲酯、鹼和醇存在下和 c1)包含胺解作用例如前述，其中 (\pm)-莫德芬尼酸藉由優先結晶作用分離之方法通常產生 25% 的等級之總產率。因此特別是藉由此方法獲得之 (-)-莫德芬尼的鏡像異構物的產率顯著大於美國專利第 4,927,855 中所得之產率。

優先結晶技術為廣泛地使用於實驗室和工業的技術。

此方法係根據二種稱為 R 和 S 之掌性化合物的交替

(35)

結晶，在溶劑 A 中和涵蓋給定的溫度範圍 DT 形成晶團。此表示在此溫度範圍內二個與溶液熱力學平衡的鏡像異構物之任何混合物包含二種類的結晶，其各只包含具有相同組態的分子，可或不合併溶劑分子(溶劑合物)。該晶團的存在，沒有固態互溶性，隱含可接受下列，至少在溫度範圍 DT 期間和在溶劑 A 的情況。

二種因素影響光學鏡像異構物的結晶，一方面與三元多相平衡有關之參數和另一方面影響結晶的動力學之因素。

與三元多相平衡有關之參數包含：

— 在各溫度下沈積之固體種類的結晶表面之位置，且特別是關於溫度之穩定和介穩相的溶解度， $s(+)$ 消旋混合物的溶解度和鏡像異構物 $s(+)=s(-)$ ，和溶解度的比 $\alpha = s(\pm)/s(+)$ ，

— 結晶固體之溶液、消旋物、消旋溶劑合物，活性溶劑合物和多晶變體的穩定和介穩區的範圍。

作用於結晶的動力學之因素包括：

— 結晶之內在因素，與在分子間的鍵有關，其不能夠被實驗者修正，

— 可被實驗者修正的外在因素；這些為溶劑的性質、雜質的性質和濃度、關於時間所得之過飽和度、溫度範圍 DT、攪拌之速度和方式、核子的質量和粒子大小、壁效應等。

這二種因素直接影響產率，所得相的純度和分離操作

(36)

的進行。過濾的可行性也視結晶的粒子大小範圍和習性、懸浮液的黏度、溶劑的蒸汽壓而定，各鏡像異構物的過飽和及可能存在之介穩性質的真實消旋物。這些選擇也可影響鏡像異構物的消旋作用或分子的降解之動力學。

對於包含雙鏡像異構物(R 和 S)對和溶劑(A)之各組合物，影響動力學之因素為一種特殊類型。

二種較佳結晶之方法的主要特徵在：

— “種晶之等溫線優先結晶”的習知方法，稱為 SIPC，和他們的複溫 (polythermic) 變體，及

— 稱為 AS3PC 的“自種晶之複溫程序優先結晶”之方法。

在稱為自種晶之 AS3PC 優先結晶方法中，系統放置在其本身產生自己的晶種以產生所需要之鏡像異構物的條件下，而在 SIPC 方中，這些晶種藉由種晶引入。該二種方法更詳細描述於下。

對於更多有關藉由 AS3PC 方法之優先結晶的解析方法之資料，特別是可參考 G. Coquerel, M.-N. Petit 和 R. Bouaziz 的文件，專利 EP 0720595 B1, 1996, E. Ndzié, P. Cardinaël, 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。

根據一特殊具體施實例，解析(±)莫德芬尼酸之光學鏡像異構物或其鹽的方法為一種種晶之 SIPC 或 S3PC 方

(37)

法，該方法包含下列階段：

a) 一種包含於晶團形式之莫德芬尼酸的第一種鏡像異構物之結晶的消旋混合物之組合物在溫度 T_D 下之均質化作用，為此以變數濃度和溫度 T_D 定義之定義點 E 位於稀釋溶液之單相區中，

b) 將最初在溫度 T_D 之在階段 a) 中所製備的溶液快速地冷卻到溫度 T_F ，

c) 在冷卻期間(也就是在 T_L 及 T_F 之間)或當冷卻完成時(也就是於 T_F)以非常純的第一種鏡像異構物之晶種將階段 b) 中所得之溶液種晶，

d) 收獲第一種鏡像異構物的結晶，

e) 將於晶團形式之結晶的消旋混合物加至完成階段 d) 的收穫物所得之母液和藉由加熱到溫度 T_D 均質化新組合物，定義點 E' 以相對於溶劑、鏡像異構物(-)、鏡像異構物(+)系統之消旋混合物的平面對稱於 E 之方式，該點 E' 位於稀釋溶液之單相區中，

f) 將最初在溫度 T_D 之在階段 e) 中所得溶液快速地冷卻到溫度 T_F ，

g) 使用非常純的第二種鏡像異構物之晶種將階段 f) 中所得之溶液種晶，

h) 收獲第二種鏡像異構物的結晶，

i) 將於晶團形式之得自階段 h) 製造之結晶收穫物的結晶之消旋混合物加至母液和藉由加熱到溫度 T_D 均質化新組合物以便獲得一種與具有初義點 E 之組合物相同的組

(38)

合物，

j) 重復的階段 a)、b)、c)、d)、e)、f)、h)和 j)以連續地獲得二種鏡像異構物的第一種然後第二種。

參考分別稱為“SIPC”和“S3PC”之二種方法，後者為SIPC的變體如進一步在說明中所詳細描述。

下列為這發明之目的，

— T_F 表示在結晶和過濾結束時之溫度，位於三相區，

— T_L 表示消旋混合物的均質化溫度，

— T_D 表示起始溫度，於此起始混合物為均勻溶液，

— 鏡像異構物 (antipode) 表示一種鏡像異構物 (enantiomer)。

較佳藉由優先結晶作用解析(±)-莫德芬尼酸或其鹽之這二種光學鏡像異構物的方法為 AS3PC 自種晶方法，該方法包含下列階段：

a) 產生一種包含於晶團形式之莫德芬尼酸的第一種鏡像異構物之結晶和溶劑的消旋混合物的組合物，為此以變數濃度和溫度 T_B 定義之定義點 E 位於過量鏡像異構物的二相區中，且與飽和溶液達平衡，

b) 將溫度冷卻程序函數應用至在階段 a)中製備之二相混合物，此程序函數為致使母液保留微過飽，促進以結晶形式存在之鏡像異構物的生長而防止存在於溶液中的第二種鏡像異構物之自發成核作用，

c) 在階段 b)中結晶生長的整個時間採用關於時間為

(39)

微增加之攪拌速度，以在全部時間中，使攪拌速度足夠地慢以促進第一種鏡像異構物的生長而避免引起不受控制的成核作用之過大的剪切力之產生但足夠地快以達成均勻懸浮液和在第一種鏡像異構物之各微晶體周圍的母液之迅速更新，

e) 將於晶團形式之結晶的消旋混合物加至得自完成階段 d) 的收穫物之母液和在達成熱力學平衡所之時內使新組合物至溫度閥值 T_B 以使定義點 E' 相對於溶劑、鏡像異構物 (-)、鏡像異構物 (+) 系統之消旋混合物的平面對稱於 E ，該點 E' 位於過量之第二種鏡像異構物的二相區中且與其飽和溶液達平衡，

f) 將與階段 b) 相同的冷卻程序函數應用至在階段 e) 製備之包含第二種鏡像異構物之二相混合物，以使在結晶期間母液保留微過飽和以便促進以結晶形式存在之鏡像異構物的生長而防止存在於溶液中的第一種鏡像異構物之自發成核作用，

g) 採用在階段 f) 中結晶生長的整個時間關於時間為微增加之攪拌速度，以在全部的時間中，使攪拌速度足夠地慢以促進第二種鏡像異構物的生長而避免產生不受控制的成核作用之過大的剪切力之產生，但足夠地快以獲得一種均勻懸浮液和第二種鏡像異構物之各結晶周圍的母液之迅速更新，

h) 收穫第二種鏡像異構物的結晶，

i) 將於晶團形式之結晶的消旋混合物加至得自完成

(40)

階段 g) 的結晶收穫物之母液，以便獲得一種組合物，其中組成與最初組合 E 之組成相同，

j) 重復的階段 a)、b)、c)、d)、e)、f)、h) 和 j) 以連續獲得二種鏡像異構物的第一種然後第二種。

在下文中，爲了本發明之目的， T_{HOMO} 將意謂包含消旋混合物、第一種鏡像異構物和溶劑的組合物之均質化溫度。

因此在根據本發明方法之階段(a)中溶劑或溶劑等和工作溫度範圍的選擇以使同時地獲得下列的方式定義：

- 形成晶團之鏡像異構物和其任何消旋物在工作溫度範圍內爲介穩的，
- 足夠濃縮但具低黏度和低蒸汽壓之母液，
- 無溶劑分解和消旋作用，
- 溶劑合物等的穩定性，如果存在於平衡及他們於可分離之鏡像異構物的形式。

在根據本發明方法之階段(a)和(e)中溫度 T_B 高於溫度 T_L ，對於存在於最初懸浮液之消旋混合物的量之均質化，其特徵在從 T_{HOMO} 之改變相對於過量鏡像異構物和消旋混合物 X_L 的固定濃度之曲線，該溫度 T_B 係以與其飽和溶液達平衡之在階段(a)和(i)中第一種鏡像異構物及在階段(e)中第二種鏡像異構物的細結晶之質量表示預期收穫物之最多 50% 和較佳在約 25% 和 40% 之間的方式定義。

在根據本發明方法之階段(b)和(f)中，適合於實驗組件的將溫度 T_B 冷卻到 T_F 之程序函數以下列方式定義：

(41)

— 在各循環開始以結晶形式存在之鏡像異構物的整個結晶期間達成微過飽和，此微過飽和引起溫和生長和二次成核作用，

— 在 T_F 下達成另一鏡像異構物之最大過飽和而沒有一次成核作用，

— 階段 (d) 和 (h) 中獲得結晶的收穫物，其在加入消旋混合物和階段 (e) 和 (i) 補充之後，可能循環操作。

事實上每個實驗組件對所使用之混合物的過飽和容量及攪拌之效率具有影響，且結果函數程序冷卻必須適合於進行該等方法的環境。然而溫度 T_B ，消旋混合物相對於溫度的溶解度，和相對於消旋混合物 X_L 的過量鏡像異構物之固定濃度的 T_{HOMO} 曲線本身完全與實驗組件無關。

冷卻程序函數，其為連結溫度與時間之函數，在其從 T_L 到 T_F 之部份藉由將濃度 X_L 之溶液從 $T_L+1^\circ\text{C}$ 冷卻到 T_F 決定，其中 T_F 低於 $T_L-(T_{HOMO}-T_L)$ ，以便獲得一種沒有一次成核作用而允許最初過量鏡像異構物的兩倍收穫物的穩定飽和溶液和該冷卻程序函數在其從 T_L 到 T_F 之部份藉由如從 $T_L+1^\circ\text{C}$ 到 T_F 建立的相同函數之外插法決定。

(±)-莫德芬尼酸或其鹽的優先結晶之方法具有其他單獨或組合之有利特徵，致使：

— 在階段 (a) 和 (i) 中，與飽和溶液達平衡之第一種鏡像異構物的細結晶之質量表示在預期收穫物的約 25% 和 40% 之間，50% 表示最大限度，

— 在階段 e) 中，與其飽和溶液達平衡之第二種鏡像

(42)

異構物的細結晶之質量表示在預期收穫物的約 25% 和 40% 之間，50% 表示最大限度，

— 在二個階段 (b) 和 (f) 中，伴隨第一種鏡像異構物和第二種鏡像異構物的沈積作用之熱釋放係合併於冷卻程序函數中，

— 在階段 (e) 和 (i) 中補充溶劑的加入不足。

— 在階段 (a)、(e) 和 (i) 中，加入之於晶團形式的消旋混合物之細結晶，在加速溶解階段之前進行前處理，例如研磨和過篩，以超音波處理或部分冷凍乾燥，在加入之前；這些處理也是為了提供能夠產生結晶生長之大表面積的細結晶，

— 在包括溶解之階段 (a)、(e) 和 (i) 中，攪拌速率高於階段 (c) 和 (g)。

除實施 AS3PC 方法需要多相平衡數據之外，操作也進行可調式動力限制，特別是冷卻函數，和其對於各溶劑/鏡像異構物組合是特定的。

根據一具體施實例，在 SIPC、S3PC 或 AS3PC 方法之階段 a) 中所使用之溶劑為絕對或變性乙醇，可能為與有機或無機鹼，或與一或多種能夠改良消旋混合物在乙醇中的溶解度之溶劑的混合物。

作為一變體，在 SIPC、S3PC 或 AS3PC 方法之階段 a) 中所使用之溶劑為 2-甲氧基乙醇或甲醇，可能與有機或無機鹼，及/或與一或多種能夠改良消旋混合物在乙醇中的溶解度之溶劑混合。

(43)

根據一特別有利之具體施實例，在 SIPC、S3PC 或 AS3PC 方法之階段 a)中所使用之溶劑為乙醇、2-甲氧基乙醇或甲醇。對於(±)-莫德芬尼酸，過濾溫度 T_F 較佳在 0 和 40°C 之間。

在乙醇的情況中，溫度 T_F 較佳在 0°C 和 25°C 之間，和仍佳其接近 18°C 或 17°C。

在 2-甲氧基乙醇或甲醇的情況中，溫度 T_F 較佳在 20°C 和 35°C 之間且特別是接近 30°C。

較佳地階段 a)中的消旋混合物之濃度在 2 和 50 質量%之間，更佳在 2 和 30 質量%之間，和，仍佳，在乙醇的情況接近 5.96 質量%，在 2-甲氧基乙醇情況中接近 15.99% 和在甲醇情況接近 25.70%。

就此而論，最特佳為階段 a)中之過量鏡像異構物應在 1 和 50 質量%之間，更佳在 1 和 20 質量%之間，和，仍佳，在乙醇情況中接近 11 質量%，在 2-甲氧基乙醇情況中接近 8 質量% 和在甲醇情況中接近 10 質量%。

在 SIPC 和 S3PC 方法中溫度 T_D ，起始混合物為均勻溶液的溫度，視濃度而定且當溶劑在回流下時則通常在 35°C 和 50°C 之間。從溫度 T_D 冷卻到 T_F 是非常快速的以使保持在單相區內和較佳進行小於 20 分鐘，例如藉由驟冷。

根據一 AS3PC 方法的較佳具體施實例，溫度 T_B 則在溫度 T_L 和 T_{HOMO} 之間。溫度 T_B 特別可在 25°C 和 50°C 之間。

(44)

作為實施例，在乙醇的情況中，當鏡像異構物過量接近 11 質量%，溫度 T_B 較佳在 25°C 和 40°C 之間，特別是在 30.1°C 和 36.2°C 之間和更佳接近 33.5°C 或 31.5°C。

在 2-甲氧基乙醇的情況中，當鏡像異構物過量接近 8 質量%時，溫度 T_B 較佳在 35°C 和 50°C 之間，特別是在 39.1°C 和 47.9°C 之間和更佳接近 41°C。

在甲醇的情況中，當過量的鏡像異構物接近 10 質量%時，溫度 T_B 較佳在 40°C 和 55°C 之間，特別是在 45.1°C 和 53.9°C 之間和更佳接近 46.5°C。

最特佳為在階段 b) 從 T_B 冷卻到 T_F 進行收獲之所要鏡像異構物結晶的平均質量為大的足夠長，但足夠地短以防止另一種鏡像異構物結晶之時間，如此獲得一高光學純度，特別是大於 85%。冷卻通常藉由旋光測定法監測以決定過濾之正確時刻。較佳冷卻發生在 50 和 70 分鐘之間，仍佳，當所用的溶劑為乙醇時，其花 60 分鐘。

同樣地，在 SIPC、AS3PC 和 S3PC 方法的溫度 T_F 之高原的長度較佳足夠地大以允許收獲大質量的所要鏡像異構物結晶，但不太久以防止另一種鏡像異構物結晶，如此獲得高光學純度。

根據較佳具體施實例，溫度高原 T_F 的長度在 15 和 60 分鐘之間，較佳約 60 分鐘。

熟習該項技藝者應能夠根據 SIPC、S3PC 或 AS3PC 方法中所用的反應器類型調節攪拌速率。作為指示，對於 2 或 10 升反應器，介質攪拌的速度可在 150 和 250 rpm 之

(45)

間。

在一特別有用的方式中，該等優先結晶的方法使其可能單離莫德芬尼之光學鏡像異構物，特別是左旋鏡像異構物，其產率大於使用掌性劑之解析所獲得的產率非常多。所得的產率通常在 90% 的等級，或甚至更高，相對 (+) 或 (-) 光學鏡像異構物，或在 45% 或更多的等級，相對於消旋混合物。

• AS3PC、SIPC 和 S3PC 方法

上述 AS3PC 和 SIPC 方法描述於下。

三元多相平衡圖：R 和 S 鏡像異構物，和溶劑 A

例如由 J. E. Ricci (編輯，Dover 出版公司，紐約，1966，相律和多相平衡) 以三元系統中的多相平衡圖的一般情形討論。下列說明將限制於三元系統之特定觀點，A (掌性溶劑)、R 和 S (在所使用之溫度區不可能消旋之鏡像異構物)，其對於各種優先結晶的方法是必需的。

爲了顯示溶劑的特殊角色，此三元系統將以具有一直角二等邊三角形之切面的直立稜柱表示，其上溫度在垂直於濃度的平面之軸上作圖。

事實上在圖 1 中二種鏡像異構物的熱力學變數、 T_f 、 ΔH_f 、在掌性溶劑中的溶解度，等等爲相同，具有區之表示法相對於垂直面 A-TS-T 爲對稱的結果，其包括光學非活性混合物。

(46)

進行下列簡化以便協助此系統之最初說明：

- 只有結晶出來的相在給定的安排下為純成份(在鏡像異構物情況中沒有消旋物、溶劑合物和多晶型物)，
- 在固態獨立成份之間的互溶性為零，
- 溶劑具有略低於鏡像異構物的熔點，
- 在所使用之溫度範圍，鏡像異構物的溶解度不被其他存在於溶液者影響(Meyerhoffer 氏定律，其溶液反映在具有值 $\alpha = 2$ 之比例)。

以溫度的函數之三元平衡圖的表示法

圖 1 顯示下列相的區：

- 稀釋溶液之單相區 ($\Phi = 1$)，
- 結合二相區之成份的二個結晶表面 ($\Phi = 2$)。

溶劑沈積的表面被限制於 A 之鄰近，因為此成份熔點略低於其他成份，根據上述之條件。

- 三個單變數曲線 ($\Phi = 3$) 或得自二元低共熔點的低共熔谷，
- 在 T_E 之三元低共熔不變數 ($\Phi = 4$)，在其以上三個成份結晶。

圖 2 以重疊方式顯示於圖 1 中在 T_D 和 T_F 所顯示之三相的二等溫切面。在每個溫度下切面由詳述於下之四區組成。

(47)

溫度	區界	平衡相之性質	平衡相之性質
T_D	$A-S_D-I_D-S'_D$	稀釋溶液	1
T_D	$R-S_D-I_D$	溶液 + R 之結晶	2
T_D	$S-S'_D-I_D$	溶液 + S 之結晶	2
T_D	I_D-R-S	溶液 + R 和 S 之結晶	3
T_F	$A-S_F-I_F-S'_F$	稀釋溶液	1
T_F	$R-S_F-I_F$	溶液 + R 之結晶	2
T_F	$S-S'_F-I_F$	溶液 + S 之結晶	2
T_F	I_F-R-S	溶液 + R 和 S 之結晶	3

等濃度切面 RYT

圖 3 顯示等濃度切面 R-Y-T，其為了解藉由熱力學准平衡之三元溶液的冷卻之結晶作用的基本。此切面對於接著之非平衡方法，SIPC，變數和 AS3PC 也是必需的。

此平面為滿足下列關係之點的幾何軌跡：

$X_A/X_S = (1-Y)/Y = \text{常數}$ ，且 X_A 和 X_S 提供溶劑和鏡像異構物 S 的質量分率。

在圖 3 中可能看到：

- 三元溶液的單相區，
- 鏡像異構物 R 的液相線，此曲線表示圖 2 中的平面 R-Y 與成份的結晶表面的交集。此穩定平衡曲線開始於鏡像異構物 R(不顯示)之熔點且限制在點 L 之低溫側，其形成消旋混合物的三元共熔谷之部份。此後曲線和在

(48)

T_L 的圓錐體線(在 T_L 之水平線段)為二相區的界線—飽和溶液加上 R 的結晶。經由具有介穩性質的相同鏡像異構物 R 之溶解度曲線延伸進入三相區之下(虛線)，

— 三相區：T 和 S 的結晶，加上飽和溶液。此區頂端以 R 之圓錐體的水平線限制，和底端以無變化三元共熔平面之線限制和左邊以與鏡像異構物 S 有關之圓錐體之一的線 L_m 限制。

— 限制二相區頂端之鏡像異構物 S 的結晶表面的線 KL — 飽和溶液加上 S 結晶。此區在其底部以二個 S 之圓錐體的線： g_m 和 L_m 限制。S 之圓錐體的第二條線 L_m 之位置相對於 R 的介穩溶解度曲線，其為 EL 的延伸，有關相對於 F1 和 F 之相對位置，有關溶解度的比 α 將討論於下，

— 在溫度 T_ε 以上之三元不變數，在其以上有三個結晶成份 A，R 和 S。

冷卻時之改變和與具有微過量之鏡像異構物的三元溶液熱力學准平衡

下列系統的全部點(也就是表示混合物的全部組成之點)位在通過圖 2 和 3 中之點 E 垂直位置，和其精確位置以其溫度(或含量)定義。只考慮下列溫度範圍：

- T_D ：起始混合物為均勻溶液的溫度，和
- T_F ：結晶和過濾結束時的溫度，其位在三相區。

此全部組成物 E 對應於形成總質量 M_t (鏡像異構物過

(49)

量 $R-S/R+S$ 通常在 4% 和 9% 之間) 的微富含質量 M 的鏡像異構物 R 之消旋溶液。藉由非常慢的冷卻和藉由在固相(等)中種晶獲得平衡條件，當定義混合物之全部點 E 到達其中此(這些)相(等)存在平衡之區時。

在起始溫度 T_D 溶液為均勻的。在冷卻時連續觀察到下列：

— 單獨鏡像異構物 R 的結晶，從 T_{HOMO} 到 T_L ，同時溶液點

在鏡像異構物 R 的溶解度曲線上移動，其從在程度 T_{HOMO} 之點 E 到在等濃度切面 $R-Y$ 範圍內之點 L 。在點 L ，與飽和溶液平衡之質量 M 的結晶 R 以 $Mt(X_E - X_L/1 - X_L) = M$ 給予且對應於存在於最初溶液中的鏡像異構物過量(圖 3)，點 L 、 E 和 R 的橫座標對應於組成，和 1(圖 3)。

— 從 T_L 溶液點沿著固定斜率之包含圖 2 所示的消旋組成物的溶液之線從 L 移動到 I_F ，因此離開圖 3 之等濃度切面 $R-Y$ ， R 和 S 的結晶然後同時地和等量沈積。在平衡條件下於 T_L 以下之溫度不產生解析作用。

當藉由根據 SIPC 方法之習知控制解析時的溶液改變

過量第一種鏡像異構物的結晶

前述溶液 E 在溫度 T_D 均質化(圖 4 和 5)。為了使其過量飽和，將其快速地冷卻到溫度 T_F 而沒有任何的結晶發生。此溶液，不在熱力學的平衡，然後以具有與過量鏡像異構物相同掌性之鏡像異構物 R 的非常純之晶種種晶。建

(50)

立鏡像異構物 R 之等溫結晶和表示溶液之點在切面 R-Y-T 內從 E 移動到程度 T_F ，因此其首先共境界於 F，其中快速地完成過濾。回收之鏡像異構物 R 的質量為 $2M$ 或再次等於 $Mt(X_E - X_F/1 - X_F)$ 。

第二種鏡像異構物的結晶。操作的循環性

上述基本操作因此產生一種富含鏡像異構物 S 之溶液 F。藉由加入質量 $2M$ 之消旋混合物(等於回收之鏡像異構物)和將此混合物加熱到溫度 T_D ，獲得相對於垂直平面 A-(RS)-T 對稱於 E 之均勻溶液 E'。可能獲得質量 $2M$ 的鏡像異構物 S 之方法本身也將以相對於此中間平面以上的對稱移動表示。然後順序地進行下列操作：

- 在溫度 T_D 為均勻之溶液 E' 首先冷卻到 T_F ，然後，
- 以非常純的鏡像異構物 S 的晶種種晶，此鏡像異構物的生長置換表示在水平段 E'P(在 T_F 程度)上的溶液之點，
- 當溶液點與 F' 相同時，過濾溶液且提供質量 $2M$ 的鏡像異構物 S，
- 在進一步加入質量 $2M$ 的消旋混合物和進一步加熱到 T_D 之後，再次獲得均勻溶液和其代表點與在 T_D 程度的最初點 E 相同，
- 此方法之其餘部分只要為此操作循環之重複。

(51)

SIPC 方法中的變數

文獻 (Amiard , 克 . , 1956 , Bull. Soc. Chim. Fr. 447 , Collet , A. , Brienne , M. J. , Jacques , J. , 1980 , 化學總覽 80 , 3 , 215-30 , Noguchi 學會 , 1968 , 專利 GB 1 197 809)係根據上述一般流程；已出現在文獻中的主要修正分類如下：

a) 過量鏡像異構物之自發性一級成核作用

當分離 (\pm)-蘇胺酸時 (Amiard G. , 1956 , Bull. Soc. Chim. Fr. 447) , 過量鏡像異構物的一級成核作用在過量飽和均勻溶液中自然地發生。當表示全部組成之點 E 在三相區內和溶液不被攪拌時 (Collet, A., , Brienne, M. J. , Jacques, J. , 1980 , 化學總覽 80 , 3 , 215-30)發生此一級成核作用。

b) 在冷卻期間種晶 (S3PC)

當方法與 SIPC 不同時，此流程為一種最常發現於文獻 (Noguchi 學會 , 1968 , 專利 GB 1 197 809)中。所引用的步驟之間有不同，但下列一般寬線可被鑑定為：

— 均勻溶液從 T_F 冷卻到 T_L 以下但在 T_F 以上的溫度，

— 位於具有與過量鏡像異構物相同的掌性之晶種的三相區之飽和均勻溶液的種晶，

— 冷卻到 T_F 。在某些情況中後階段藉由精確溫度程

(52)

序控制 (Noguchi 學會, 1968, 專利 GC 1 197 809)。

這些流程分組在相同術語“種晶複溫程序優先結晶”之“S3PC”下, 雖然溫度程序不存在或被限制於第二個冷卻的階段。

在藉由程序控制和根據本發明 AS3PC 方法之自晶種之解析作用的情況中溶液點的變化

爲了達成習知方法和 AS3PC 方法之間的較佳比較, 最初點 E 在圖 6 和 7 任意地選擇, 以與前述情形相同; 然而, 在下列實例中將清楚可知, AS3PC 方法可能取得點 E, 其更遠離平面 A-(RS)-T 且因此具有較大量的鏡像異構物過量且因此改良在各操作中結晶的收穫。

過量之第一種鏡像異構物的結晶

在方法的開始, 和對照於習知流程, 全部, 結晶+溶液, 不再均勻除了升高至溫度 T_B 。最初溶液然後與過量之鏡像異構物的結晶(例如圖 7 中的 R)平衡。表示溶液 (S_E) 和全部 (E) 之點因此與方法的開始不同。二相混合物進行程序溫度減少函數而沒有加入晶種。表示溶液的點描述曲線 $S_E F$, 包含在平面 R-Y-T 內, 其視冷卻的動力學而定(圖 7)。由於正確調節動力學, 過量之鏡像異構物結晶的生長在開始時發生, 結晶則向生長加上二級成核作用的同時狀況進展。當表示溶液的點到達點 F 時, 完成過濾以回收質量 2M 的鏡像異構物 R 結晶。

(53)

第二種鏡像異構物的結晶。操作的循環性質

從點 F ，其對應於上述母溶液，藉由加入質量 $2M$ 之消旋混合物和加熱到溫度 T_B ，移動至點 E ，其相對於垂直平面 $A-(RS)-T$ 對稱於 E 。鏡像異構物過量則有益於包含飽和溶液及過量的鏡像異構物之結晶的二相區的位置。爲了開始，在從 F 到 E 之路徑(如從 F' 到 E)期間加入之消旋混合物將被研磨且過篩以使加速二種鏡像異構物之溶解階段且特而言之其之鏡像異構物較少，和因此允許很多過量的鏡像異構物之結晶的形成，其在習知方法中具有加入晶種角色。

飽和溶液 S'_E ，其相對於平面 $A-(RS)-T$ 對稱於 S_E 進行相同的冷卻函數。從冷卻之開始存在的結晶生長及然後參與生長 + 二級成核作用之雙重機制。如在第一結晶作用之情形因此不中需要種晶。

在此時間中表示溶液的點沿著包含在其對稱於二等分面 $A-(RS)-T$ 之等濃度切面 $S-Y'-T$ 的平面內之曲線 $S_E'F'$ 移動。

當溶液到達位於 F' 的代表性點時，進行過濾以收獲質量 $2M$ 的研磨且過篩之消旋混合物接著將溫度升高到 T_B 而產生在起始平衡的二相混合物。

方法的連續由交替地重複此產生鏡像異構物 R 和 S 結晶的操作之循環所組成。

(54)

實施 AS3PC 方法的必要條件

a) 光學鏡像異構物的等莫耳混合物於溫度範圍 T_B - T_F 內在使用之溶劑中產生一種的晶團(純鏡像異構物或溶劑合物); 然而介穩消旋物的存在不是不利的條件。

b) 欲解析之分子在此溶劑和所使用之 T_B 和 T_F 間的溫度範圍是穩定的。

c) 決定三元平衡溫度 T_L 和 T_{HOMO} 是必要的。溫度 T_L 為消旋混合物在任何之過量的鏡像異構物不存在下溶解於溶液中之溫度。一旦測定 T_L , 溫度 T_{HOMO} 對應於溶液的均質化溫度。其視開始鏡像異構物過量和消旋混合物及鏡像異構物在 T_L 的溶解度之比 α 而定。溶液在 T_L 和 T_F 之間的過飽和容量之知識也是必要的, 視冷卻運力學、攪拌形式、容器性質和過量鏡像異構物之結晶的粒子大小而定。到第一個近似值,

藉由在使用相同的動力學從稍大於 T_L 之溫度冷卻的均勻消旋溶液 L 中之一級成核作用的結晶之出現時間產生一種在這些實驗條件下被晶團容許的過飽和容量之指示。此操作的方法已併入實例中。

d) 已知質量之(給定粒子大小的)消旋混合物在溫度 T_B 下分散於溶液中的溶解動力學的知識。一些測試將足以發現此時間。

提供下列實例和圖式作為本發明的非限制說明。

【實施方式】

(55)

(-)-莫德芬尼的鏡像異構物和(+)-莫德芬尼的鏡像異構物的結晶型的分別製備

一般

莫德芬尼之鏡像異構物的新結晶型已分別藉由粉末 X 射線繞射光譜定性，其提供所調查之結晶型的唯一數特徵特性且可用以區分其與莫德芬尼的無定形鏡像異構物和其他莫德芬尼的鏡像異構物的結晶型。

測量 X 射線繞射數據：

- D5005 系統作為 X 射線粉末繞射計 (Siemens AG, Karlsruhe, 德國, 伊娃 5.0 資料分析方法), 在測量期間使用在 $\lambda = 1,540 \text{ \AA}$ 之鎳-過濾的銅放射線 (與 40 仟伏的加速器速度, 管流 40 mA) 和樣品的旋轉 (角: 3 到 $40^\circ [2\theta]$ 於 $0.04^\circ [2\theta] \cdot \text{s}^{-1}$ 的速率, 階段大小為 0.04° , 以較佳取向製備樣品)。

Miniflex Rigaku (Elexience) 系統作為 X 射線粉末繞射計, 在測量期間使用鉻放射線, 30 仟伏的加速器速度, 15 mA 之管流和樣品的旋轉 (角: 3 到 $80^\circ [2\theta]$ 於 $0.05^\circ [2\theta] \cdot \text{s}^{-1}$ 的速率, 階段大小為 0.01° , 以較佳取向製備樣品)。

- 使用 GADDS 系統作為 X 射線粉末繞射計 (Bruker, 荷蘭), 裝備 <<Hi-Star 區>> 檢測器和裝備用於分析之 96 井盤。分析係在室溫下使用在 3 和 42° 間的 2θ 角區之 $\text{CuK}\alpha$ 銅放射線完成。各井之繞射光譜在 2θ 角之值的二

(56)

區 ($3^\circ \leq 2\theta \leq 21^\circ$ 和 $19^\circ \leq 2\theta \leq 42^\circ$) 且在 50 和 250 秒之暴露時間收集。

當然強度值可相對於樣品製備、組件和測定儀器而改變。2θ 測量也可受與測定儀器有關之變數影響，所以對應峰可根據設備從 $\pm 0.04^\circ$ 改變至 $\pm 0.2^\circ$ 。熟習該項技術者也應知可利用構成繞射光譜之基本資料的晶面間距。該等晶面間距係使用 Bragg 氏關係計算 [$2\theta = n\lambda/d$ ，其中 d = 晶面間距 (Å)， λ = 銅放射線的波長， θ = 結晶的旋光角(度)]，當符合此關係時。

實例 1 到 10：(-)-莫德芬尼 AND (+)-莫德芬尼之型 I 的分別製備

實例 1：

a) 莫德芬尼的鏡像異構物 I 溶解在極性溶劑中：在詳述在表 1 中的實驗條件下回流之甲醇，絕對乙醇，包含 3% 水的絕對乙醇，以甲苯 (2.5%) 變性和包含 3% 水之乙醇及水。

(57)

表 1

溶劑	1-莫德芬尼 的量(克)	溶劑的體積 (毫升)	產率%
甲醇	8.37	≤ 50	63
絕對乙醇	7.85	115	56
絕對乙醇 + 3% 的水	5	70	54
以甲苯變性 + 3% 水的乙醇	5	70	56
水	5	≥ 400	88

以在水和冰浴中驟冷 30 分鐘迅速冷卻之後，過濾介質然後在 35°C 爐中乾燥。結晶產物以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為莫德芬尼的 I-鏡像異構物的型 I 之多晶形。

b) 莫德芬尼之鏡像異構物 d(555 克)，在與實例 1a 相同之實驗條件下以甲苯(2 升)變性之乙醇和水(0.1 升)之混合物中處理，如以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定，結晶為多晶型 I，具有 91% 的產率。

• 實例 2：從丙酮的再結晶作用

a) 在配備有冷凝器、溫度計和攪拌器的三頸瓶中，2 克 (-)-莫德芬尼懸浮在丙酮(20 毫升)中。混合物在回流下加熱。反應混合物在約 56°C 下攪拌 30 分鐘直到 (-)-莫德芬尼完全地溶解。溶液然後以 -0.5°C /分鐘的速率慢慢地冷卻到 10°C 並攪拌。過濾反應混合物，和乾燥所得固體以產生 (-)-莫德芬尼之 I 型，其以 X 射線繞射光譜鑑定。產

(58)

率 62%。

b) 相同的實驗條件應用到(+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 3：從甲醇的再結晶作用

a) 1 克(-)-莫德芬尼加至 7 毫升的甲醇中且在回流下加熱直到(-)-莫德芬尼完全地溶解。反應混合物藉由於 1°C 下加 6 毫升的水沈澱。不斷地攪拌懸浮液 1 分鐘和然後在燒結玻璃(3 號)上過濾。乾燥單離之固體以產生(-)-莫德芬尼的型 I，藉由其 X 射線繞射光譜鑑定。產率 55%。

b) 相同的實驗條件應用到(+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 4：從甲醇的再結晶作用(第 2 個實例)

a) 2.5 克(-)-莫德芬尼加至 90 毫升的甲醇中且在回流下加熱直到(-)-莫德芬尼完全地溶解。澄清溶液於 1°C 下加 200 毫升水且保持攪拌 10 分鐘。過濾反應混合物及乾燥回收的固體以產生(-)-莫德芬尼的型 I，藉由其 X 射線繞射光譜鑑定。產率 78%。

b) 相同的實驗條件應用到(+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 5：從 1-4 噁二烷的再結晶作用

a) 20 毫升的 1-4 噁二烷放置在 50 毫升燒瓶中且放置

(59)

在回流下。加入 2 克 (-)-莫德芬尼以便達成飽和；攪拌係由磁棒 (300 rpm) 提供。在 (-)-莫德芬尼全部溶解之後使用 -0.5°C /分鐘的冷卻梯度將整個冷卻到 20°C 。所得結晶在繞結玻璃上過濾且以其 X 射線繞射光譜鑑定為型 I。產率 51%。

b) 相同的實驗條件應用到 (+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

· 實例 6：從鄰、間和對二甲苯之混合物的再結晶作用

a) 180 毫升的鄰、間和對二甲苯的混合物放置在 250 毫升燒瓶中且放置在回流下。加入 0.5 克 (-)-莫德芬尼以達成飽和；攪拌係由磁棒 (300 rpm) 提供。在 (-)-莫德芬尼全部溶解之後使用 -0.5°C /分鐘的冷卻梯度將整個冷卻到 15°C 。所得結晶在繞結玻璃上過濾且以其 X 射線繞射光譜鑑定為型 I。產率 26%。

b) 相同的實驗條件應用到 (+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

· 實例 7：從乙酸乙酯的再結晶作用

a) 100 毫升的乙酸乙酯放置在 250 毫升燒瓶中且放置在回流下；加入 2 克 (-)-莫得芬以便達成飽和；攪拌係由磁棒 (300 rpm) 提供。在 (-)-莫德芬尼全部溶解之後使用 -0.5°C /分鐘的冷卻梯度將整個冷卻到 20°C 。所得結晶在繞結玻璃上過濾且以其 X 射線繞射光譜鑑定為型 I。產率 66

(60)

%。

b) (+)-莫德芬尼(3 克)在回流下溶解在乙酸乙酯(100 毫升)中。以在水和冰浴中驟冷 30 分鐘冷卻之後，過濾介質然後在 50℃ 爐中乾燥。結晶產物以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為莫德芬尼的 I-鏡像異構物的型 I 的多晶形。

• 實例 8：從其他多晶型物

a) CRL 40982 型 IV(0.5 克)和 CRL 40982 型 II(0.5 克)藉由加熱到 100℃ 產生型 I。

此外 (-)-莫德芬尼的純型 I 可藉由 (-)-莫德芬尼型 I(0.5 克)和型 II(0.5 克)和型 III(0.5 克)的混合物溶解在丙酮(20 毫升)中足夠時間以達成完全轉化(3 天)而製備。

在二個步驟中型 I 藉由其粉末 X 射線繞射光譜鑑定。

b) 使用 (+)-莫德芬尼(CRL 40983)在相同件下產生相同的結果。

• 實例 9：從乙腈溶劑合物

a) 1 克之 (-)-莫德芬尼的乙腈溶劑合物加熱到 100℃ 經 8 小時，轉化成以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為 (-)-莫德芬尼型 I 之白色固體。

b) 使用 (+)-莫德芬尼(CRL 40983)在相同件下產生相同的結果。

• 實例 10：從碳酸單二甲酯溶劑合物

(61)

a) 1 克之 (-)-莫德芬尼之碳酸單二甲酯溶劑合物加熱到 110°C 經 16 小時，轉化成以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為 (-)-莫德芬尼型 I 之白色固體。

b) 使用 (+)-莫德芬尼 (CRL 40983) 在相同件下產生相同的結果。

實例 11 到 12：(-)-莫德芬尼的型 II (CRL 40982 型 II) 和 (+)-莫德芬尼的 (CRL 40983 型 II) 之分別製備

• 實例 11 經由迅速冷卻

a) 莫德芬尼的鏡像異構物 I 根據詳述在表 2 中的實驗條件下，在回流下溶解於溶劑中：乙酸乙酯，丙醇，正-丙醇和用甲苯 (2.5%) 變性之乙醇。

表 2

溶劑	I-莫德芬尼 的量(克)	溶劑的體積 (毫升)	產率%
乙酸乙酯	6.33	385	53
異丙醇	8	110	69
正-丙醇	7.85	65	70
以甲苯 (2.5%) 變性之乙醇	5	80	54

以在水和冰浴中驟冷 30 分鐘冷卻之後，過濾介質然後在 35°C 爐中乾燥。在每個實驗步中，結晶產物以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為莫德芬尼的 I-鏡像異構物的型

(62)

II 的多晶形 (CRL 40982 型 II)。

b) 莫德芬尼之鏡像異構物 d(3.02 克)，在回流下溶解於 100 毫升的異丙醇中和然後以在水和冰浴中驟冷 30 分鐘冷卻，過濾介質然後在 50°C 爐中乾燥。

在這些實驗條件下 (+)-莫德芬尼結晶成以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定之多晶型物 II(CRL 40983 型 II)。

• 實例 12：藉由從異丙醇冷卻

a) 100 毫升的異丙醇放置在 250 毫升的燒瓶中，其放置在回流下，然後加入 3 克 (-)-莫德芬尼以使達成飽和，使用磁棒 (300 rpm) 攪拌混合物。在全部 (-)-莫德芬尼溶解之後，溶液以 -0.5°C / 分鐘的冷卻梯度慢慢地冷卻到 20°C。在繞結玻璃上過濾所得的結晶。結晶產物以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為莫德芬尼的 I-鏡像異構物之型 II 多晶形 (CRL 40982 型 II)。產率 42%。

b) 相同的實驗條件應用到 (+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

實例 13：(-)-莫德芬尼之型 III(CRL 40982 型 III)和 (+)-莫德芬尼之 (CRL 40983 型 III) 的分別製備

• 實例 13：藉由從丙酮之慢冷卻

a) 莫德芬尼之 I 鏡像異構物 (5 克) 在回流下溶解於 90 毫升的丙酮中。以在水和冰浴中驟冷 30 分鐘迅速冷卻之後，過濾介質然後在 35°C 爐中乾燥。

(63)

結晶產物以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為莫德芬尼的 I-鏡像異構物之型 III 多晶形。產率 61%。

b) 相同的實驗條件應用到 (+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

實例 14 到 16：(-)-莫德芬尼之型 IV(CRL 40982 型 IV)和 (+)-莫德芬尼之(CRL 40983 型 III)的分別製備

• 實例 14：從氯仿的再結晶作用

a) 20 毫升的氯仿放置在 50 毫升燒瓶中和在回流下加熱。加入 1.5 克之(-)-莫德芬尼使達成飽和；攪拌係由磁棒(300 rpm)提供。在全部(-)-莫德芬尼溶解之後，溶液以 -0.5°C /分鐘的冷卻梯度慢慢地冷卻到 20°C 。在繞結玻璃上過濾所得的結晶且以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為(-)-莫德芬尼型 IV。

b) 相同的實驗條件應用到 (+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 15：從甲基乙基酮的再結晶作用

a) 100 毫升的甲基乙基酮放置在 250 毫升燒瓶中和在回流下加熱。加入 2 克(-)-莫德芬尼以使達成飽和；攪拌係由磁棒(300 Rpm)提供。在全部(-)-莫德芬尼溶解之後，溶液以 -0.5°C /分鐘的冷卻梯度慢慢地冷卻到 20°C 。在繞結玻璃上過濾所得的結晶且以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為(-)-莫德芬尼型 IV。

(64)

b) 相同的實驗條件應用到(+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 16：從四氫呋喃的再結晶作用

20 毫升的四氫呋喃放置在 50 毫升燒瓶中和在回流下加熱。加入 1 克(-)-莫德芬尼以使達成飽和；攪拌係由磁棒(300 Rpm)提供。在全部(-)-莫德芬尼溶解之後，整個以 $-0.5^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 的冷卻梯度慢慢地冷卻到 20°C 。在繞結玻璃上過濾所得的結晶且以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為(-)-莫德芬尼型 IV。

實例 17 和 17B：(+)-莫德芬尼之型 V(CRL 40982 型 V)和(+)-莫德芬尼之(CRL 40983 型 V)的分別製備

• 17 和 17b 實例的操作步驟

莫德芬尼(150 毫克/毫升)的 d 鏡像異構物的甲醇溶液分配在 96-井盤上，然後在加入 25 微升之各種溶劑(濃度 = 溶劑的 3.75 毫克/25 微升)之前，在微真空下於室溫蒸發甲醇。多井盤由不銹鋼(316 升)製成和每密封井包含 50 微升之總體積。該盤以 $4.8^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 的溫度梯度加熱到 60°C 之起始溫度。在 30 分鐘之後將該盤慢慢地($-0.6^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$)或快速地($-300^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$)冷卻直到達成 3°C 的最後溫度，且其然後在最後溫度固定最小 1 個小時或最大 48 個小時。在真空(氮大氣)下蒸發溶劑及分析結晶產物。

(65)

· 實例 17：從 2-丙酮的再結晶作用

根據上述操作條件，藉由應用慢冷卻 (-0.6°C /分鐘) 和溫度於 3°C 固定 1 小時從 2-丙酮結晶 d-莫德芬尼。結晶以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為 (+)-莫德芬尼型 V (CRL 40983 型 V)。

· 實例 17b：從四氫呋喃的再結晶作用

根據上述操作條件，藉由應用迅速冷卻 (-300°C /分鐘) 和溫度於 3°C 固定 1 小時從四氫呋喃結晶 d-莫德芬尼。結晶以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為 (+)-莫德芬尼型 V (CRL 40983 型 V)。

實例 18 到 19：(-)-莫德芬尼溶劑合物和 (+)-莫德芬尼的製備

· 實例 18：(-)-莫德芬尼之碳酸二甲酯溶劑合物的製備

a) 20 毫升的碳酸二甲酯加至 2 克 (-)-莫德芬尼中且回流。反應混合物攪拌 10 分鐘直到 (-)-莫德芬尼完全溶解。溶液慢慢地 (-0.5°C /分鐘) 冷卻到 10°C 並攪拌。反應混合物然後經過繞結玻璃 (3 號) 過濾。莫德芬尼之碳酸二甲酯溶劑合物的分析產生從約 50°C 開始到 110°C 之約 24% 的質量。碳酸二甲酯溶劑合物的化學計量因此 1-1。此因此為一種真實溶劑合物，以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為 (-)-莫德芬尼的碳酸二甲酯溶劑合物。產率 88%。

b) 相同的實驗條件應用到 (+)-莫德芬尼導致獲得相

(66)

同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 19：(-)-莫德芬尼之乙腈溶劑合物的製備

a) (-)-莫德芬尼之多晶型物 I 的結晶於 20°C 下懸浮在乙腈中 3 天。回收的固體藉由 X 射線繞射鑑定為乙腈溶劑合物。溶劑合物對應於具有 1-1 的化學計量之真實溶劑合物，以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定為(-)-莫德芬尼的乙腈溶劑合物。產率 92%。

b) 相同的實驗條件應用到(+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 20：乙酸溶劑合物的製備

a) 在 Minimax 反應器中 75 毫克之 d 或 l-莫德芬尼懸浮在乙酸中以達成 15% (重量/體積) 的濃度。結晶介質，其固定地攪拌，使用 3°C/分鐘的溫度梯度升到 60°C 或 80°C 的開始溫度。30 分鐘之後介質慢慢地 (-0.6°C/分鐘) 或快速地 (-300°C/分鐘) 冷卻直到獲得 3°C 的最後溫度，和然後在此最後溫度固定最小 1 個小時或最大 48 個小時。在這些實驗條件下獲得乙酸溶劑合物且以其粉末 X 射線繞射光譜鑑定。

b) 相同的實驗條件應用到(+)-莫德芬尼導致獲得相同的 X 射線繞射光譜。

• 實例 21：(-)和(+)-莫德芬尼之無定形型的製備

(67)

藉由於 120°C 加熱 3 小時將在實例 20 中獲得的 (-) 或 (+)-莫德芬尼的溶劑合物轉化成無定形型。所得的粉末 X 射線繞射光譜顯示在圖 16 中。

實例 22 到 29：藉由優先結晶作用之 (±)-莫德芬尼酸的解析度

使用在乙醇中的 AS3PC 方法

• 有關平衡的條件

— 消旋混合物在乙醇中的溶解度：

溫度 (°C)	10.0	20.0	30.0
質量溶解度 (%)	3.0	4.1	5.96

— 於 20°C 純 (+)-鏡像異構物的溶解度 = 1.99%；比 $\alpha = 2.0$

— 點 L 的坐標 = 濃度：5.96%。溫度：30°C。

因過量的鏡像異構物的 T_{HOMO} 之改變 = (消旋混合物 / (溶劑 + 消旋混合物)) = 5.96% = 常數

過量的鏡像異構物	0	3.94	7.66	11.1
T_{HOMO} (°C)	$T_L = 30$	32.4	34.5	36.3

• 與動力學有關之條件

藉由調節 T_B 接近到 T_L ，約 40% 的細結晶形式之最後

(68)

收穫物可在實驗開始因此獲得，且然後只有 60% 之預期的最後質量必須產生。當 Z 比足夠高(等於或大於 0.8 每百分比過量的鏡像異構物)時，此操作被容易地進行。

在莫德芬尼酸的情況中，結晶正確地進行。

$$Z = \left[\frac{d(T_{HOMO})}{de.e} \right]_{(\pm)\text{常數}} = Z = \left[\frac{d(T_{HOMO})}{de.e} \right]_{TL\text{常數}} = \frac{5}{9}$$

溫度 $T_{B1} = 33.5^\circ\text{C}$ 和 $T_{B2} = 31.5^\circ\text{C}$ 。

溫度 $T_F = 17^\circ\text{C}$ 。

冷卻函數 = $T = f(t)$

溫度 ($^\circ\text{C}$)	33.5	17	17
t (分鐘)	0	60	$T_{\text{過濾}}$

第 I 類冷卻函數

溫度 ($^\circ\text{C}$)	31.5	17	17
T (分鐘)	0	60	$T_{\text{過濾}}$

第 II 類冷卻函數

在二個情形中，以點，從 T_{B1} 或 T_{B2} 冷卻函數為線性段：

$$T_1 = 33.5 - 0.275T (\text{第 I 類})$$

$$T_2 = 31.5 - 0.24167T (\text{第 II 類})$$

接著於 17°C 之高地。

(69)

• 實例 22：(±)-莫德芬尼酸藉由 AS3PC 方法在乙醇中於 35 cc 比例之解析度

• 最初條件

過量的鏡像異構物 = 11%

溶劑之質量	質量(±)(g)	質量(+)(g)	冷卻函數
38.38	2.43	0.3	第 I 類

在 T_{B1} 或 T_{H2} 高地之期間 = 30 分鐘。

攪拌速度 = 200 rpm

• 結果

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度(%)
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

— 純鏡像異構物結晶的平均質量 = 0.66 克

— 平均光學純度 = 90.6%

(70)

• 實例 23：(±)-莫德芬尼酸藉由 AS3PC 方法在乙醇中於 400 cc 比例之解析度

• 最初條件

最初過量的鏡像異構物 = 11%

溶劑之質量	質量(±)(g)	質量(+)(g)	冷卻函數
511	32.42	3.99	第 I 類

攪拌速度 = 200 rpm

• 結果

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度(%)
1	8.41	(+)89.4
2	8.69	(-)90.7
3	8.57	(+)89.8

— 純鏡像異構物結晶的平均質量 = 8.55 克

— 平均光學純度 = 89.63%

• 實例 24：(±)-莫德芬尼酸藉由 AS3PC 方法在乙醇中於 2 升比例之解析度

最初條件

最初過量的鏡像異構物 = 11.1%

(71)

溶劑之質量	質量(±)(g)	質量(+)(g)	冷卻函數
1874	118.4	14.84	第 I 類

• 結果

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度(%)
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

純鏡像異構物結晶的平均質量 = 32.6 克

平均光學純度 = 90.3%

• 實例 25 : (±)-莫德芬尼酸藉由 AS3PC 方法在乙醇中於 10 升比例之解析度

• 最初條件

最初過量的鏡像異構物 = 11.7%

(72)

溶劑之質量	質量(±)(g)	質量(+)(g)	冷卻函數
6481	408	51.32	第 I 或 II 類

攪拌速度 = 200 rpm，整個步驟中使用 Impeller® 攪拌器。

• 結果

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度 (%)	循環長度	冷卻函數
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

純鏡像異構物結晶的平均質量 = 130.8 克

平均光學純度 = 89.9%

使用在 2-甲氧基乙醇中的 AS3PC 方法

• 有關平衡的條件

— 消旋混合物在 2-甲氧基乙醇中的溶解度：

(73)

溫度 (°C)	0	4%	6%	8%
質量溶解度 (%)	$T_L = 39$	44	46	48

於 20°C 純 (+) 鏡像異構物的溶解度 = 4%。比 $\alpha = 2.53$

— 點 L 的坐標 = 濃度 : 16%。溫度 : 39.4°C。

因過量的鏡像異構物的 T_{HOMO} 之改變 = (消旋混合物 / (溶劑 + 消旋混合物)) = 16% = 常數

• 實例 26 : (±)-莫德芬尼酸藉由 AS3PC 方法在 2-甲氧基乙醇中於 10 升比例之解析度

• 最初條件

過量的鏡像異構物 = 10%

最初溫度 T_B : 41°C

過濾溫度 T_F : 30°C

線性溫度梯度在 1 個小時內從 41°C 到 30°C

溶劑之質量	質量 (±)(g)	質量 (+)(g)
8000 g	1523	132

攪拌速度 = 200 rpm

• 結果

(74)

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度(%)
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

— 純鏡像異構物結晶的平均質量 = 422.4 克

— 平均光學純度 = 98.2%

使用在甲醇中的 AS3PC 方法

• 有關平衡的條件

— 消旋混合物在甲醇中的溶解度：

(75)

溫度 (°C)	10.0	20.0	30.0	40.0
質量溶解度 (%)	7.4	9.7	13.9	25.7

於 20°C 純 (+) 鏡像異構物的溶解度 = 4.9% 。 比 $\alpha = 2.53$

— 點 L 的坐標 = 濃度 : 25.6% 。 溫度 : 46.5°C 。

• 因過量的鏡像異構物的 T_{HOMO} 之改變 = (消旋混合物 / (溶劑 + 消旋混合物)) = 25.7% = 常數

過量的鏡像異構物	0	4%	6%	8%	10%
T_{HOMO} (°C)	$T_L = 45$	50	52	53	54

• 實例 27 : (\pm)-莫德芬尼酸藉由 AS3PC 方法在甲醇中於 1 升比例之解析度

• 實驗條件

過量的鏡像異構物 = 10%

最初溫度 T_B : 46.5°C

過濾溫度 T_F : 30°C

溫度梯度 : 從 39.4°C 到 18°C 經 1 小時之線性

(76)

溶劑之質量	質量(±)(g)	質量(+)(g)
1450g	501.5	55.7

攪拌速度 = 230 rpm

• 結果

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度(%)
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

(77)

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

— 純鏡像異構物結晶的平均質量 = 108 克

— 平均光學純度 = 87.5%

使用在乙醇中的 SIPC 方法

有關平衡的條件(參見 AS3PC 方法)

• 實例 28 : (±)-莫德芬尼酸藉由 SIPC 方法在乙醇中冷卻
結束時種晶於 2 升比例之解析度

• 最初條件

最初過量的鏡像異構物 = 11.8%

起始混合物為均勻溶液之溫度

$T_D = 40 \text{ } ^\circ\text{C}$ 。

(78)

溶劑之質量	質量(±)(g)	質量(+)(g)	冷卻函數
1874	118.4	14.84	從 40°C 至 17°C 20 分鐘 = 種晶溫度

- 加入晶種之前在 T_F 之時間(高地) = 0 分鐘
 - 晶種的質量 = 1%
 - 結晶時間 = 藉由驟冷之最快可能冷卻
- 攪拌速度 = 200 rpm, 整個步驟中使用 Impeller® 攪拌器。

• 結果

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度(%)
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

- 純鏡像異構物結晶的平均質量 = 31.28 克
- 平均光學純度 = 91%

• 實例 29: (±)-莫德芬尼酸藉由 S3PC 法在乙醇中冷卻結束時種晶於 2 升比例之解析度

(79)

• 最初過量的鏡像異構物 11.14%

溶劑之質量	質量(±)(g)	質量(+)(g)	冷卻函數
1874	118.4	14.84	20 分鐘從 40°C 至 17°C

— 種晶溫度 = 29°C

— 晶種質量 = 1%

— 結晶時間 = 藉由驟冷之最快可能冷卻

攪拌速度 = 200 rpm，整個步驟中使用 Impeller® 攪拌器。

• 結果

編號	純鏡像異構物之質量(g)	光學純度(%)
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

— 純鏡像異構物結晶的平均質量 = 25.2 克

— 平均光學純度 = 85.2%

實例 30 到 32：莫德芬尼酸的光學鏡像異構物到烷基酯之轉化

(80)

此階段經由使用(-)莫德芬尼酸說明。

實例 30 到 31：(-)-莫德芬尼酸之酯化作用

• 實例 30：在二甲基硫酸酯存在下

3.3 升之丙酮，0.6 升的水，349 克的 Na_2CO_3 (3.29 莫耳)，451 克(-)-莫德芬尼酸(1.64 莫耳)放置在 10 升燒瓶中和加熱以達成回流。然後 330 毫升的二甲基硫酸酯(3.29 莫耳)進行半個小時。繼續回流一小時和然後使其在 20 個小時中冷卻到室溫。

介質然後倒進 6.6 公斤的冰。立即結晶和在額外攪拌濾液 3 個小時之後產生白色沈澱，其在 6 升水中洗滌。

此產物再次溶解在 6 升水中和再次過濾。沈澱在真空下於 35°C 乾燥和以此方式獲得 436.3 克的甲酯(產率 = 92.3%)。

• 實例 31：在氫甲酸甲酯存在下

100 克(-)-莫德芬尼酸(0.36 莫耳)和 21.6 毫升三乙胺(0.36 莫耳)加至 450 毫升的甲醇。30 毫升的氫甲酸甲酯(0.36 莫耳)先倒進在鹽的溶解後所得的溶液。倒入進行 15 分鐘從 28°C 增加到 35°C (釋放 CO_2)。此攪拌 2 小時和倒入細冰 + 水(500 克/500 毫升)中。

酯結晶出來；在過濾和乾燥之後獲得 94.5 克的酯。
(產率 = 90.1%)。

(81)

· 實例 32：光學活性莫德芬尼酸烷酯的胺解

1.63 升以甲苯變性的甲醇，0.1 升的水和 425.1 克甲的酯 (1.474 莫耳) 放置在 4 升雙加套反應器中。溫度升到 30°C 和氨的冒泡開始，維持此溫度。操作持續 1 小時 45 分鐘和引入氨的質量為 200 克。維持攪拌 21 小時 30 分鐘，然後其以定於 0°C 的溫度冷卻。

然後被在 3 號繞結玻璃上過濾介質和立刻獲得 57.2 克，其和濾液一起蒸發到乾。殘餘物溶解在以 1.2 升之甲苯變性的乙醇中和過濾之後獲得 308.6 克的第二個量。

第一次結晶：

收集二個量和在 1.83 升的以甲苯變性的乙醇中再結晶。熱過濾產生濾液，當其冷卻時產生產物，其過濾及在真空下於 30°C 乾燥。獲得 162.2 克的白色產物。

第二次結晶：

此 162.2 克和 810 毫升的以甲苯變性的乙醇混合且在回流下加熱以達成完全溶解。

然後藉由冰冷卻使此結晶，然後經過 4 號繞結玻璃過濾和在真空下於 30°C 乾燥。獲得 147.3 克之 (-)-莫德芬尼 (CRL 40982)。

產率 = 36.6%。

特性：

旋轉力 = -18.6 (在甲醇中的 4.9% 溶液)

熔點 = 163°C。

(82)

實例 33 到 34：結晶結構

• 實例 33：莫德芬尼酸的結構

從丙酮獲得莫德芬尼結晶。此相具有下列特性：

— 視鏡像異構物而定之六角形的 $P3_1$ 或 $P3_2$ ，莫德芬尼因此為密集而固結的，

$$- a = 9.55, b = 9.55, c = 13.14 \text{ \AA}$$

$$- \alpha = 90,000, \beta = 90,000, \gamma = 120,000^\circ。$$

使用自動 SMART APEX(Bruker)繞射計於 20°C 測量繞射強度。

使用 Saintplus、Sadabs、Shelxs 套裝軟體組測定結構。

在掌性有機分子之情況中此空間基的不尋常性質必須被強調。

圖形在晶格中重複三次，所以再次 $Z = 1$ 。該等分子經由酸和亞碲基藉由氫鍵連接。其可被批評為最強交互作用(氫鍵)沿著 crystallographic 方向 z 的三度螺旋軸纏繞。

• 實例 34：(-)和(+)-莫德芬尼型 I 的結構

測定(+)-莫德芬尼型 I 之結晶結構，鑑定為與(-)-莫德芬尼型 I 相同。其具有下列性質：

— 結晶系統 = 單斜，

— 空間基 = $P2_1$

(83)

$$- a = 5.6938, b = 26.5024, c = 9.3346$$

$$- p = 105.970^\circ$$

使用自動 SMART APEX(Bruker)繞射計於 20°C 測量繞射強度。

【圖式簡單說明】

圖 1 為三元系統溶劑 A-鏡像異構物 R-鏡像異構物 S 的透視圖，相對於每個成份之溫度和結晶平面及二倍飽和溶液之組成(單變數曲線)：此圖也顯示在溫度 T_D 及 T_F 之等溫線和在包括四相之溫度 T_ε 的三元低共熔平面。

圖 2 為在溫度 T_D 及 T_F 之平衡濃度的平面上的視圖，以及在等濃度切面 RY 的線，其上點 E 表示微富含鏡像異構物 R 之最初混合物之組成，其將沈積在此相同鏡像異構物上。

圖 3 為圖 2 中等濃度垂直切面 RY，其包含過量鏡像異構物的組成點和最初溶液 E 的組成點，其上顯示組成物 X_E 的混合物於平衡和冷卻時之溶液點的路徑(粗線)。對於 $T < T_L$ ，溶液不再落於此切面內。

圖 4 為在藉由等溫控制於溫度 T_F 和根據 SIPC 方法種晶之替代解析期間溶液點的路徑之濃度平面上的視圖(粗線)。

圖 5 為垂直等濃度切面，其包含圖 4 中之直線 RY 和說明在等溫控制(到 T_F)及根據 SIPC 方法種晶期間從 E 到 F 之溶液點的路徑(粗線)。

(84)

圖 6 為當藉由自種晶程序複溫方法 (AS3PC) 解析時，溶液點之路徑的濃度平面上的視圖 (粗線)。

圖 7 為垂直等濃度切面，其包含圖 6 中之直線 RY 和說明在藉由根據本發明自種晶程序複溫方法 (AS3PC) 解析時期間從 SE 到 F 之溶液點的路徑 (粗線)。

圖 8 為在藉由自種晶程序複溫方法 (AS3PC) 和確定關係 $s(\pm) < 2 - \alpha$ 解析期間溶液點的路徑之濃度平面上的視圖 (粗線)。

所有說明於該等圖式的等溫切面和等濃度線具有以質量分率表示之組成變數。

圖 9 顯示分別對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物和右旋鏡像異構物之型 II 的所得粉末 X 射線繞射光譜 (繞射計：Miniflex Rigaku (Elexience))。

圖 10 顯示分別對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物和右旋鏡像異構物之型 III 的所得粉末 X 射線繞射光譜 (繞射計：Miniflex Rigaku (Elexience))。

圖 11 顯示分別對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物和右旋鏡像異構物之型 IV 的所得粉末 X 射線繞射光譜 (繞射計：Siemens AG)。

圖 12 顯示分別對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物和右旋鏡像異構物之碳酸二甲酯溶劑合物的所得粉末 X 射線繞射光譜 (繞射計：Siemens AG)。

圖 13 顯示分別對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物和右旋鏡像異構物之乙腈溶劑合物的所得粉末 X 射線繞射

(85)

光譜(繞射計：Siemens AG)。

圖 14 顯示對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物之型 V 的所得粉末 X 射線繞射光譜(繞射計：Bruker GADDS)。

圖 15 顯示分別對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物和右旋鏡像異構物之乙酸溶劑合物的所得粉末 X 射線繞射光譜(繞射計：Bruker GADDS)。

圖 16 顯示分別對應於莫德芬尼的左旋鏡像異構物和右旋鏡像異構物之無定形形式的所得粉末 X 射線繞射光譜顯示(繞射計：Bruker GADDS)。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：莫德芬尼(modafinil)之光學鏡像異構物的製法及由彼所得之結晶型

本發明係有關一種製備莫德芬尼(modafinil)之光學鏡像異構物的結晶型之方法，其包含該等包含下列之階段：

i) 將莫德芬尼之光學鏡像異構物之一溶解在不是乙醇的溶劑中，

ii) 結晶莫德芬尼之鏡像異構物，

iii) 回收如此獲得之莫德芬尼之鏡像異構物的結晶型。

本發明也有關一種製備莫德芬尼之光學鏡像異構物之方法。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

Process for the preparation of and crystalline forms of optical enantiomers of modafinil

The invention relates to a process for the preparation of crystalline forms of the optical enantiomers of modafinil, comprising stages comprising :

- i) dissolving one of the optical enantiomers of modafinil in a solvent other than ethanol,
- ii) crystallising the modafinil enantiomer,
- iii) recovering the crystalline form of the modafinil enantiomer so obtained.

The invention also relates to a process for the preparation of the optical enantiomers of modafinil.

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種製備莫德芬尼 (modafinil) 之光學鏡像異構物的結晶型之方法，其包含下列階段：

i) 將莫德芬尼之光學鏡像異構物之一溶解在不是乙醇的溶劑中，

ii) 結晶莫德芬尼之鏡像異構物，

iii) 回收如此獲得之莫德芬尼之鏡像異構物的結晶型。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中莫德芬尼的鏡像異構物為左旋鏡像異構物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中莫德芬尼的鏡像異構物為右旋鏡像異構物。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中所得結晶型為多晶型物。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中結晶作用在動力學或熱力學條件下進行。

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中結晶作用係藉由沈澱作用，可能在所要結晶型之結晶的晶種存在下進行。

7. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中結晶作用由冷卻階段 i) 中所得之溶液組成。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中冷卻是慢的。

9. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中冷卻是快速

(2)

的。

10. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中在階段 i)中所使用的溶劑係選自丙酮、1-4 二噁烷、乙酸乙酯、鄰、間或對二甲苯、或鄰、間及 / 或對二甲苯的混合物，和如此獲得之多晶型物則稱為型 I。

11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中在階段 i)中所使用的溶劑係選自甲醇、水或醇 / 水混合物，獲得之結晶型則稱為型 I。

12. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中在階段 i)中所使用的溶劑為異丙醇、正-丙醇、乙酸乙酯或以甲苯變性的乙醇，如此獲得之結晶型稱為型 II。

13. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中在階段 i)中所使用的溶劑為異丙醇，如此獲得之多晶型物稱為型 II。

14. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中在階段 i)中所使用的溶劑為丙酮，如此獲得之多晶型物稱為型 III。

15. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中在階段 i)中所使用的溶劑係選自四氫呋喃、氯仿、甲基乙基酮，如此獲得之多晶型物稱為型 IV。

16. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中所得結晶型為溶劑合物。

17. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中在階段 i)中所使用的溶劑為碳酸二甲酯，如此獲得之溶劑合物稱為碳酸二甲酯溶劑合物。

18. 一種稱為型 II 之莫德芬尼的左旋或右旋鏡像異

(3)

構物之多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：8.54、7.57、7.44、4.56、3.78、3.71(Å)。

19. 如申請專利範圍第 18 項之多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：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)。

20. 一種稱為型 III 之莫德芬尼的左旋或右旋鏡像異構物之多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：12.28、8.54、5.01,4.10、3.97、3.20(Å)。

21. 如申請專利範圍第 20 項之多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：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)。

22. 一種稱為型 IV 之莫德芬尼的左旋或右旋鏡像異構物之多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：12.38、8.58、7.34、5.00、4.09(Å)。

23. 如申請專利範圍第 22 項之多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：13.88、12.38、10.27；8.58、7.34、6.16、5.660、

(4)

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)。

24. 一種莫德芬尼的左旋或右旋鏡像異構物之多晶型物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：9.63、5.23、5.03、4.74、4.66、4.22、4.10、3.77(Å)。

25. 一種莫德芬尼的左旋或右旋性鏡像異構物之碳酸二甲酯溶劑合物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：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)。

26. 一種將莫德芬尼的鏡像異構物之一的第一種結晶型轉化成與第一種結晶型不同之該鏡像異構物的第二種結晶型之方法，該方法包含下列階段：

i) 將該莫德芬尼的鏡像異構物的第一種結晶型懸浮在適當溶劑中，和

ii) 回收所得之該第二種結晶型。

27. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中所使用之鏡像異構物為(-)-莫德芬尼。

28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中第一種結晶型為型 I。

29. 如申請專利範圍第 28 項之方法，其中在階段 ii) 中所使用的溶劑為乙腈，其結果獲得乙腈溶劑合物。

(5)

30. 一種 (-)-莫德芬尼或 (+)-莫德芬尼的鏡像異構物之乙腈溶劑合物，其特徵在其產生一種包含於下列晶面間距的強度峰之 X 射線繞射光譜：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。

31. 一種從莫德芬尼酸製備光學活性莫德芬尼之方法，其包含下列階段：

i) 分離 (\pm)-莫德芬尼酸之二種光學鏡像異構物和回收至少一種鏡像異構物，

ii) 放置獲得之二種鏡像異構物之一，在醇或有機鹼存在下與鹵甲酸低級烷酯接觸，

iii) 回收所得產物，

iv) 將所得酯轉化成醯胺，

v) 回收在階段 iv) 中所得之產物。

32. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中鹵甲酸酯為鹵甲酸低級烷酯。

33. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中鹵甲酸低級烷酯為鹵甲酸甲酯。

34. 如申請專利範圍第 31 至 33 項中任一項之方法，其中在階段 ii) 中所使用的鹼係選自三乙胺、二異丙基胺、二乙基甲胺、DBU。

35. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中在階段 ii)

(6)

中所使用的溶劑為一種低級脂族醇，較佳是甲醇。

36. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中在階段 iv) 中所使用的溶劑為一種低級脂族醇，較佳是甲醇。

37. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中在階段 i) 中(±)-莫德芬尼酸的光學鏡像異構物之解析係經由一優先結晶方法進行。

38. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中解析(±)-莫德芬尼酸或其鹽的二種光學鏡像異構物的方法為種晶方法，該方法包含下列階段：

a) 在溫度 T_D 下均質化一種包含於晶團形式之莫德芬尼酸的第一種鏡像異構物之結晶和溶劑的消旋混合物的組合物，為此以變數濃度和溫度 T_D 定義之定義點 E 位於稀釋溶液之單相區中，

b) 將最初在溫度 T_D 之在階段 a) 中所製備的溶液快速地冷卻到溫度 T_F ，

c) 在冷卻期間或在冷卻結束時(T_F)以非常純的第一種鏡像異構物之晶種將階段 b) 中所得之溶液種晶，

d) 收獲第一種鏡像異構物的結晶，

e) 將於晶團形式之結晶的消旋混合物加至得自完成階段 d) 的收穫物之母液和藉由加熱到溫度 T_D 均質化新組合物，以定義點 E' 以相對於溶劑、鏡像異構物(-)、鏡像異構物(+)系統之消旋混合物的平面對稱於 E 之方式，該點 E' 位於稀釋溶液之單相區中，

f) 將最初在溫度 T_D 之在階段 e) 中所得之溶液快速地

(7)

冷卻到溫度 T_F ，

g) 使用非常純的第二種鏡像異構物之晶種將階段 f) 中所得之溶液種晶，

h) 收獲第二種鏡像異構物的結晶，

i) 將於晶團形式之結晶的消旋混合物加至完成階段 h) 的收穫物所得之母液和藉由加熱到溫度 T_D 均質化新組合物以獲得一種與具有初定義點 E 之組合物相同的組合物，

j) 重復的階段 a)、b)、c)、d)、e)、f)、h) 和 j) 以連續地獲得二種鏡像異構物的第一種然後第二種。

39. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中藉由優先結晶作用分離 (\pm)-莫德芬尼酸或鹽之二種光學鏡像異構物的方法為自種晶 AS3PC 方法，該方法包含下列階段：

a) 產生一種包含於晶團形式之莫德芬尼酸的第一種鏡像異構物之結晶和溶劑的消旋混合物的組合物，為此以濃度和溫度變數 T_B 定義之定義點 E 位於過量鏡像異構物的二相區中且與其飽和溶液達平衡，

b) 應用在階段 a) 製備之二相混合物的溫度之程序冷卻的函數，該程序函數為致使母液保留微過飽，促進以結晶形式存在之鏡像異構物的生長而防止存在於溶液中的第二種鏡像異構物之自發成核作用，

c) 採用一種在階段 b) 中結晶生長的整個時間為微增加之攪拌速度，以在全部的時間內，使攪拌速度足夠地慢以促進第一種鏡像異構物的生長而防止引起不受控制的成

(8)

核作用之過大的剪切力之產生，且使攪拌速度足夠地快以產生一種均勻懸浮液和第一種鏡像異構物之各微晶體周圍的母液之迅速更新，

e) 將於晶團形式之結晶的消旋混合物加至得自完成階段 d)的收穫物之母液和使新組合物

到溫度高原 T_B 經達成平衡所需之時間，以使定義點 E' 相對於溶劑、(-)-鏡像異構物、(+)-鏡像異構物系統之消旋混合物的平面對稱於 E ，該點 E' 位於過量第二種鏡像異構物的二相區中且與其飽和溶液達平衡，

f) 將與階段 b)相同的冷卻程序函數應用至在階段 e)製備之包含第二種鏡像異構物之二相混合物，以在結晶期間母液保留微過飽和致使促進以結晶形式存在之鏡像異構物的生長而防止存在於溶液中的第一種鏡像異構物之自發成核作用的方式，

g) 採用一種在階段 f)中結晶生長的整個時間微增加之攪拌速度，以在全部的時間內，使攪拌速度足夠地慢以促進第二種鏡像異構物的生長而避免產生引起不受控制的成核作用之過大剪切力，且攪拌速度足夠地快以獲得一種均勻懸浮液和第二種鏡像異構物之各微晶體周圍的母液之迅速更新，

h) 收穫第二種鏡像異構物的結晶，

i) 將於晶團形式之結晶的消旋混合物加至得自完成階段 g)的結晶收穫物之母液，以便獲得一種組合物，其組成與最初組合物 E 之組成相同，

(9)

j) 重復的階段 a)、b)、c)、d)、e)、f)、h)和 j)以連續獲得二種鏡像異構物的第一種然後第二種。

40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其特徵在階段 a)溶劑或溶劑等和工作溫度範圍的選擇以使同時地具有下列的方式定義：

- 形成晶團之鏡像異構物和其任何消旋物在工作溫度範圍內為介穩的，
- 足夠濃縮但具低黏度和低蒸汽壓之母液，
- 無溶劑分解和消旋作用，
- 溶劑合物等的穩定性，如果存在於平衡及他們於可分離之鏡像異構物的形式。

41. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其特徵在階段 (a)和 (e)中溫度 T_B 高於溫度 T_L ，對於存在於最初懸浮液之消旋混合物的量之均質化，和其特徵在從 T_{HOMO} 之改變相對於過量鏡像異構物和消旋混合物 X_L 的固定濃度之曲線，該溫度 T_B 係以與其飽和溶液達平衡之在階段 (a)和 (i) 中第一種鏡像異構物及在階段 (e)中第二種鏡像異構物的細結晶之質量表示預期收穫物之最多 50% 和較佳在約 25% 和 40% 之間的方式定義。

42. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其特徵在階段 (b)和 (f)中，適合於實驗組件的將溫度 T_B 冷卻到 T_F 之程序函數以下列方式定義：

- 在各循環開始以結晶形式存在之鏡像異構物的整個結晶期間達成微過飽和，此微過飽和引起溫和生長和二

(10)

次成核作用，

— 在 T_F 下達成另一鏡像異構物之最大過飽和而沒有一次成核作用，

— 階段 (d) 和 (h) 中獲得結晶的收穫物，其在加入消旋混合物和階段 (e) 和 (i) 補充之後，可能循環操作。

43. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其特徵在冷卻程序函數其從 T_L 到 T_F 之部份藉由將濃度 X_L 之溶液從 $T_L+1^\circ\text{C}$ 冷卻到 T_F 決定， T_F 低於 $T_L-(T_{\text{HOMO}}-T_L)$ ，以便獲得一種沒有一次成核作用而允許最初過量鏡像異構物的兩倍收穫物的穩定飽和溶液和其特徵在冷卻程序函數其從 T_L 到 T_F 之部份藉由從 $T_L+1^\circ\text{C}$ 到 T_F 決定的相同函數之外插法決定。

44. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其特徵在二個階段 (b) 和 (f) 中，伴隨第一種鏡像異構物和第二種鏡像異構物的沈積之熱釋放係合併於冷卻程序函數中。

45. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其特徵在於階段 (e) 和 (i) 中補充溶劑的不足。

46. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其特徵在於階段 (a)、(e) 和 (i) 中於晶團形式的消旋混合物之細結晶，其被加入，在引入之前進行加速溶解階段的前處理，例如研磨和過篩，以超音波處理或部分冷凍乾燥。

47. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其特徵在於階段 (a)、(e) 和 (i) 中，攪拌速度被增加。

48. 如申請專利範圍第 38 或 39 項之方法，其中在階

(11)

段 a)中所使用之溶劑為乙醇、2-甲氧基乙醇或甲醇。

49. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中溫度 T_F 位在 0 和 40°C 之間。

50. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中階段 a)中的消旋混合物之濃度在 2 和 50 質量%之間。

51. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中階段 a)中之過量鏡像異構物在 1 和 50 質量%之間。

52. 如申請專利範圍第 51 項之方法，其中溫度 T_B 位在 25°C 和 50°C 之間。

53. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中溫度高原 T_B 的期間在 15 和 60 分鐘之間。

54. 一種製備莫德芬尼的鏡像異構物之一之方法，其包含下列階段：

a) 經由如申請專利範圍第 35 到 53 項所定義之優先結晶方法分離(±)-莫德芬尼酸或其鹽之二種光學鏡像異構物，

b) 將該鏡像異構物轉化成醯胺，

c) 回收所得之莫德芬尼的鏡像異構物。

55. 如申請專利範圍第 54 項之方法，其中階段 b)係以二個階段進行：

b1) 該鏡像異構物轉化成低級烷酯，

b2) 在階段 b1)中所得之產物轉化成醯胺。

56. 一種醫藥組成物，其包含稱為型(II)的(-)-莫德芬尼或(+)-莫德芬尼之多晶型物，如果適當與醫藥上可接受

(12)

的媒液結合。

57. 一種醫藥組成物，其包含稱為型(III)的(-)-莫德芬尼或(+)-莫德芬尼之多晶型物，如果適當與醫藥上可接受的媒液結合。

58. 一種醫藥組成物，其包含稱為型(IV)的(-)-莫德芬尼或(+)-莫德芬尼之多晶型物，如果適當與醫藥上可接受的媒液結合。

59. 一種醫藥組成物，其包含稱為型(V)的(-)-莫德芬尼或(+)-莫德芬尼之多晶型物，如果適當與醫藥上可接受的媒液結合。

60. 一種稱為型 II 之(-)-莫德芬尼或(+)-莫德芬尼的多晶型物之用途，係於製造意欲用於預防或治療一種選自嗜眠，包括特別是原發性嗜眠和病人用嗎啡止痛劑減輕痛苦治療癌而產生之嗜眠；睡眠性呼吸暫停、與疾病有關之過量嗜眠、阻塞性睡眠呼吸暫停、昏睡、嗜眠、過量嗜眠、與昏睡有關之過量嗜眠；中央神經系統的障礙例如帕金森(Parkinson)氏病；抗絕血(ischaemia)的腦組織之保護作用、警戒障礙，特別是與 Steinert 氏病有關之警戒障礙、注意力障礙、例如與活動過度有關之注意力障礙(ADHD)、疲勞的情況，特別是與多發性硬化和其他變性疾病有關；抑鬱、與低暴露於陽光下、精神分裂症、旋轉變化工作、時間變化有關之壓抑情況；吃障礙之病的藥劑，其中莫德芬尼於低劑量作用為食慾刺激劑，認知功能的刺激。

(13)

61. 一種稱為型 III 之 (-)-莫德芬尼或 (+)-莫德芬尼的多晶型物之用途，係於製造意欲用於預防或治療一種選自嗜眠，包括特別是原發性嗜眠和病人用嗎啡止痛劑減輕痛苦治療癌而產生之嗜眠；睡眠性呼吸暫停、與疾病有關之過量嗜眠、阻塞性睡眠呼吸暫停、昏睡、嗜眠、過量嗜眠、與昏睡有關之過量嗜眠；中央神經系統的障礙例如帕金森 (Parkinson) 氏病；抗絕血 (ischaemia) 的腦組織之保護作用、警戒障礙，特別是與 Steinert 氏病有關之警戒障礙、注意力障礙、例如與活動過度有關之注意力障礙 (ADHD)、疲勞的情況，特別是與多發性硬化和其他變性疾病有關；抑鬱、與低暴露於陽光下、精神分裂症、旋轉變化工作、時間變化有關之壓抑情況；吃障礙之病的藥劑，其中莫德芬尼於低劑量作用為食慾刺激劑，認知功能的刺激。

62. 一種稱為型 IV 之 (-)-莫德芬尼或 (+)-莫德芬尼的多晶型物之用途，係於製造意欲用於預防或治療一種選自嗜眠，包括特別是原發性嗜眠和病人用嗎啡止痛劑減輕痛苦治療癌而產生之嗜眠；睡眠性呼吸暫停、與疾病有關之過量嗜眠、阻塞性睡眠呼吸暫停、昏睡、嗜眠、過量嗜眠、與昏睡有關之過量嗜眠；中央神經系統的障礙例如帕金森 (Parkinson) 氏病；抗絕血 (ischaemia) 的腦組織之保護作用、警戒障礙，特別是與 Steinert 氏病有關之警戒障礙、注意力障礙、例如與活動過度有關之注意力障礙 (ADHD)、疲勞的情況，特別是與多發性硬化和其他變性

(14)

疾病有關；抑鬱、與低暴露於陽光下、精神分裂症、旋轉變化工作、時間變化有關之壓抑情況；吃障礙之病的藥劑，其中莫德芬尼於低劑量作用為食慾刺激劑，認知功能的刺激。

63. 一種稱為型 V 之 (-)-莫德芬尼或 (+)-莫德芬尼的多晶型物之用途，係於製造意欲用於預防或治療一種選自嗜眠，包括特別是原發性嗜眠和病人用嗎啡止痛劑減輕痛苦治療癌而產生之嗜眠；睡眠性呼吸暫停、與疾病有關之過量嗜眠、阻塞性睡眠呼吸暫停、昏睡、嗜眠、過量嗜眠、與昏睡有關之過量嗜眠；中央神經系統的障礙例如帕金森 (Parkinson) 氏病；抗絕血 (ischaemia) 的腦組織之保護作用、警戒障礙，特別是與 Steinert 氏病有關之警戒障礙、注意力障礙、例如與活動過度有關之注意力障礙 (ADHD)、疲勞的情況，特別是與多發性硬化和其他變性疾病有關；抑鬱、與低暴露於陽光下、精神分裂症、旋轉變化工作、時間變化有關之壓抑情況；吃障礙之病的藥劑，其中莫德芬尼於低劑量作用為食慾刺激劑，認知功能的刺激。

9-1-644

圖 1

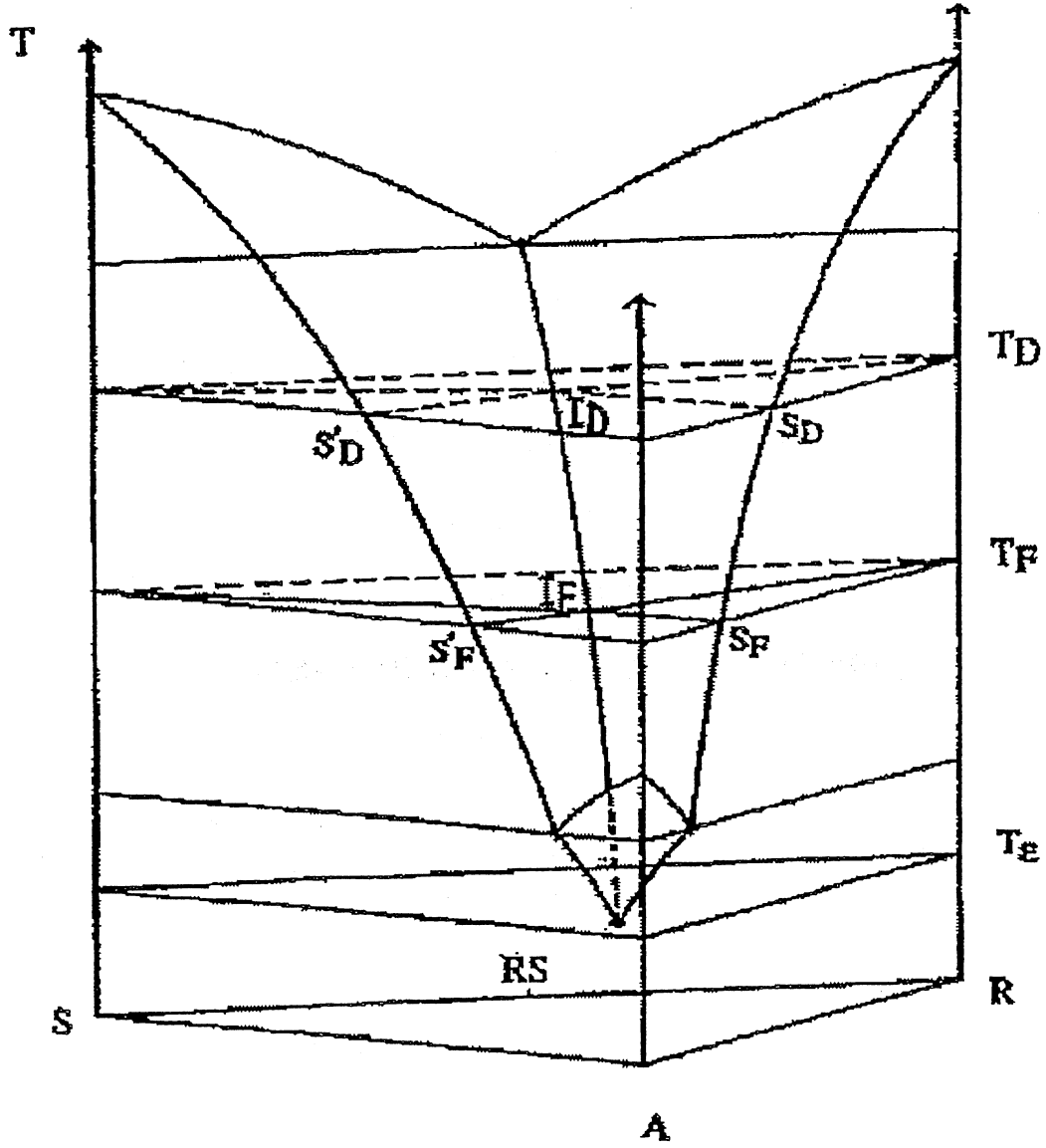


圖3

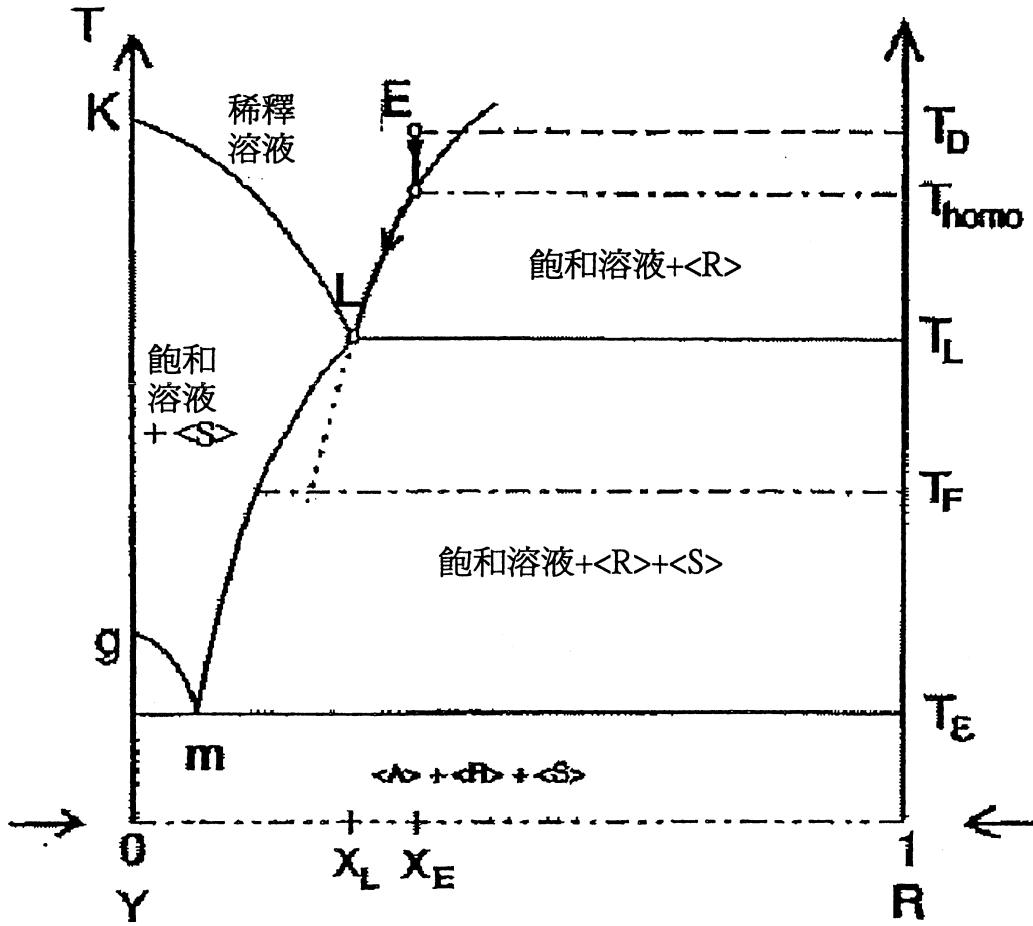
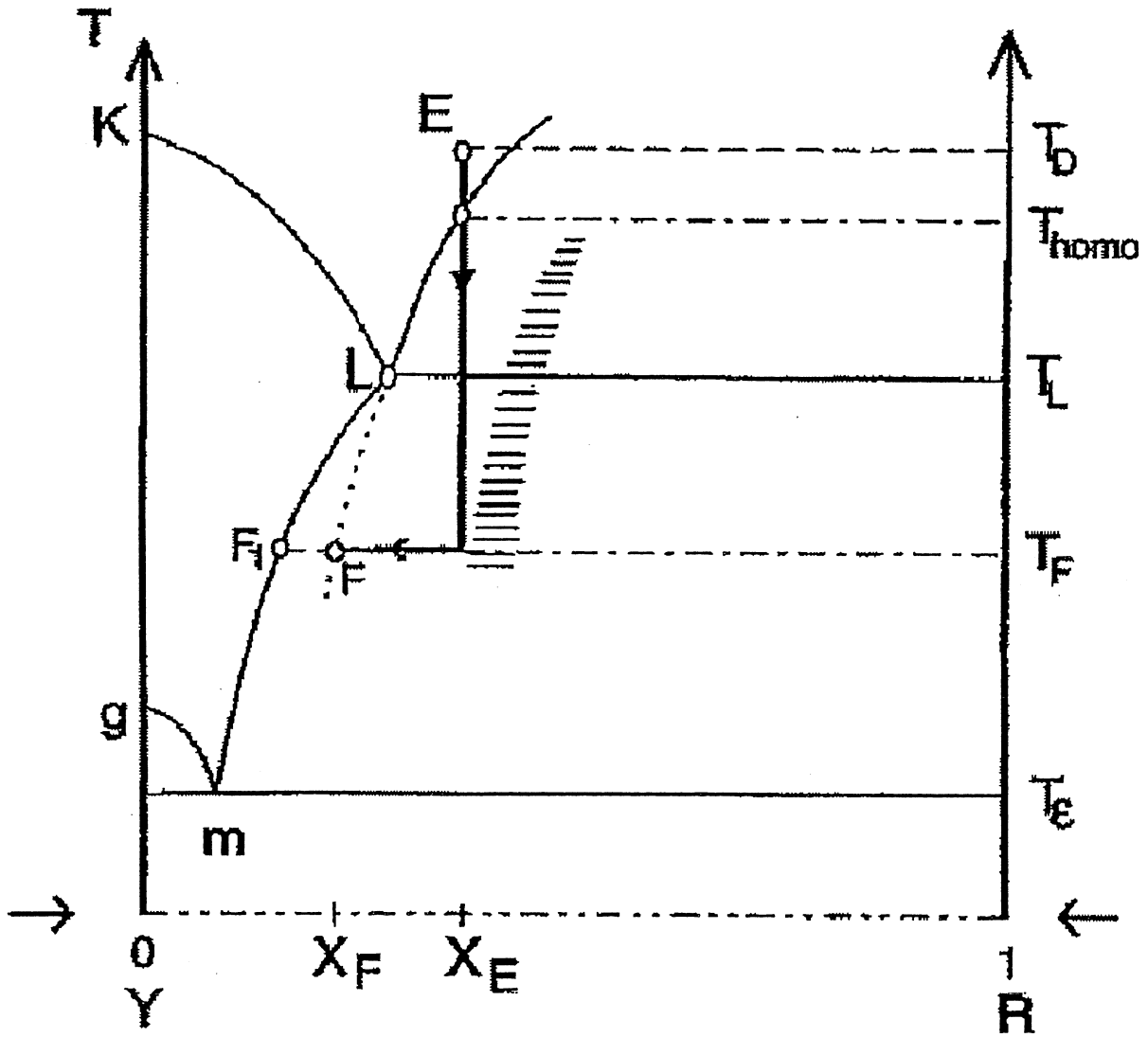


圖5



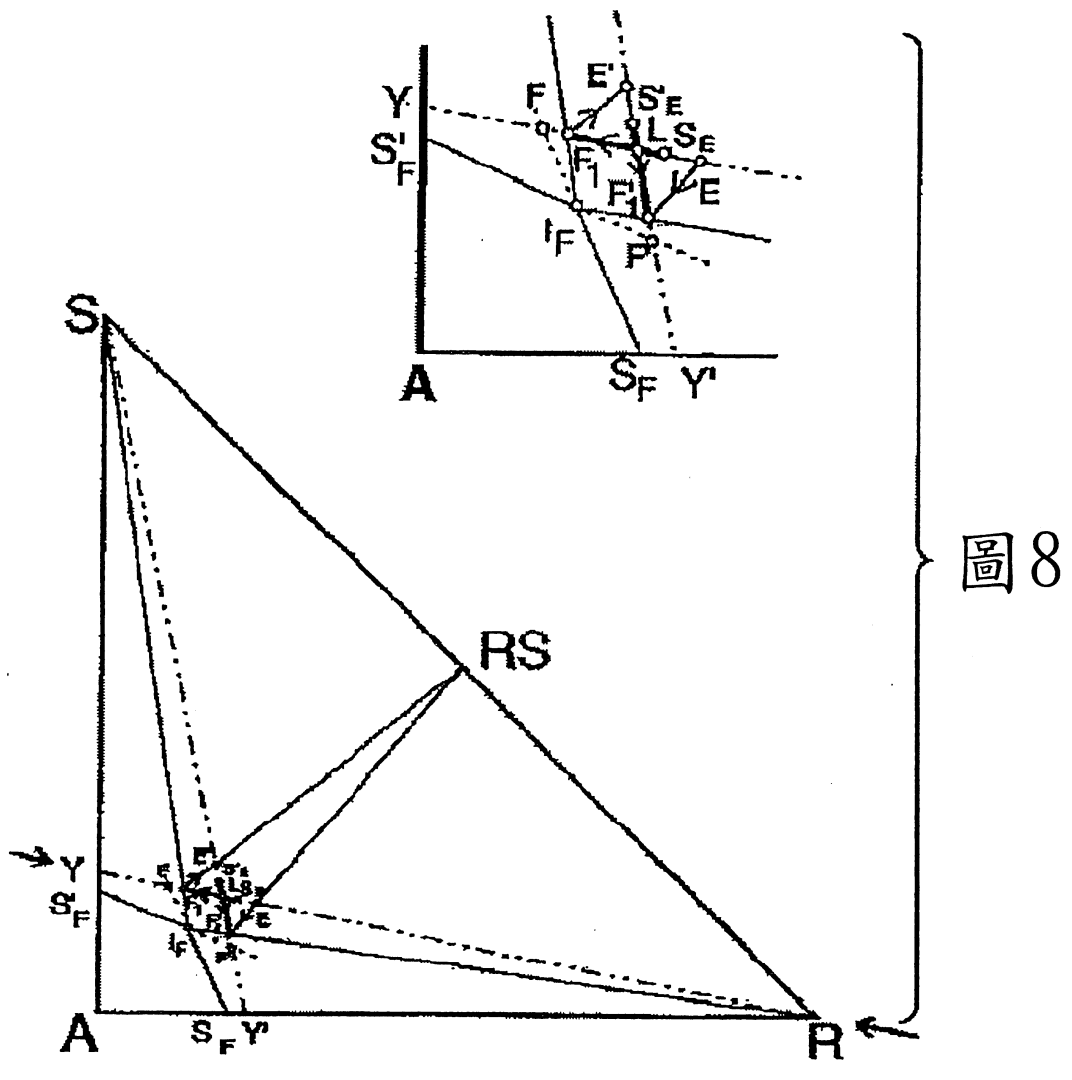


圖8

型II

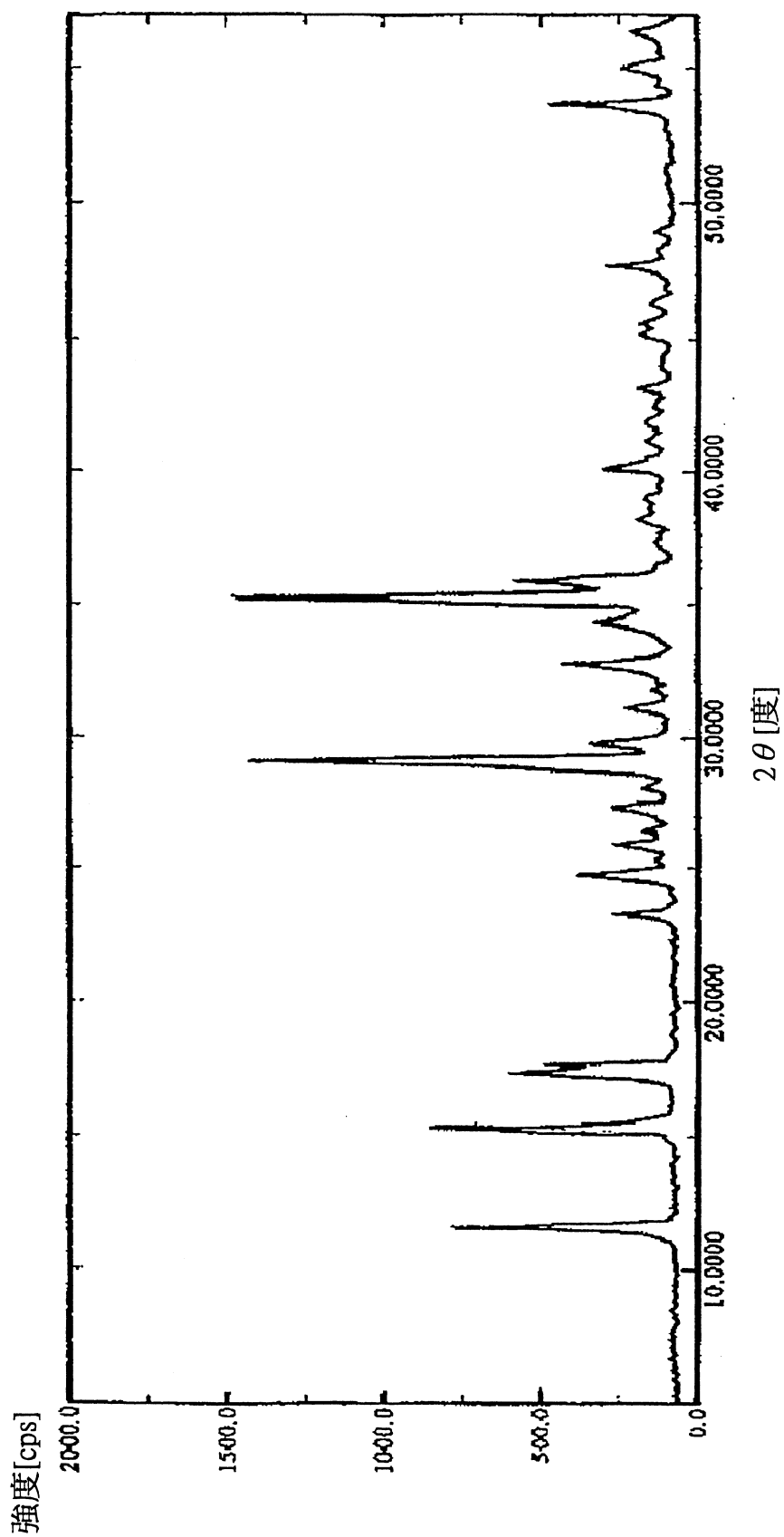


圖9

型III

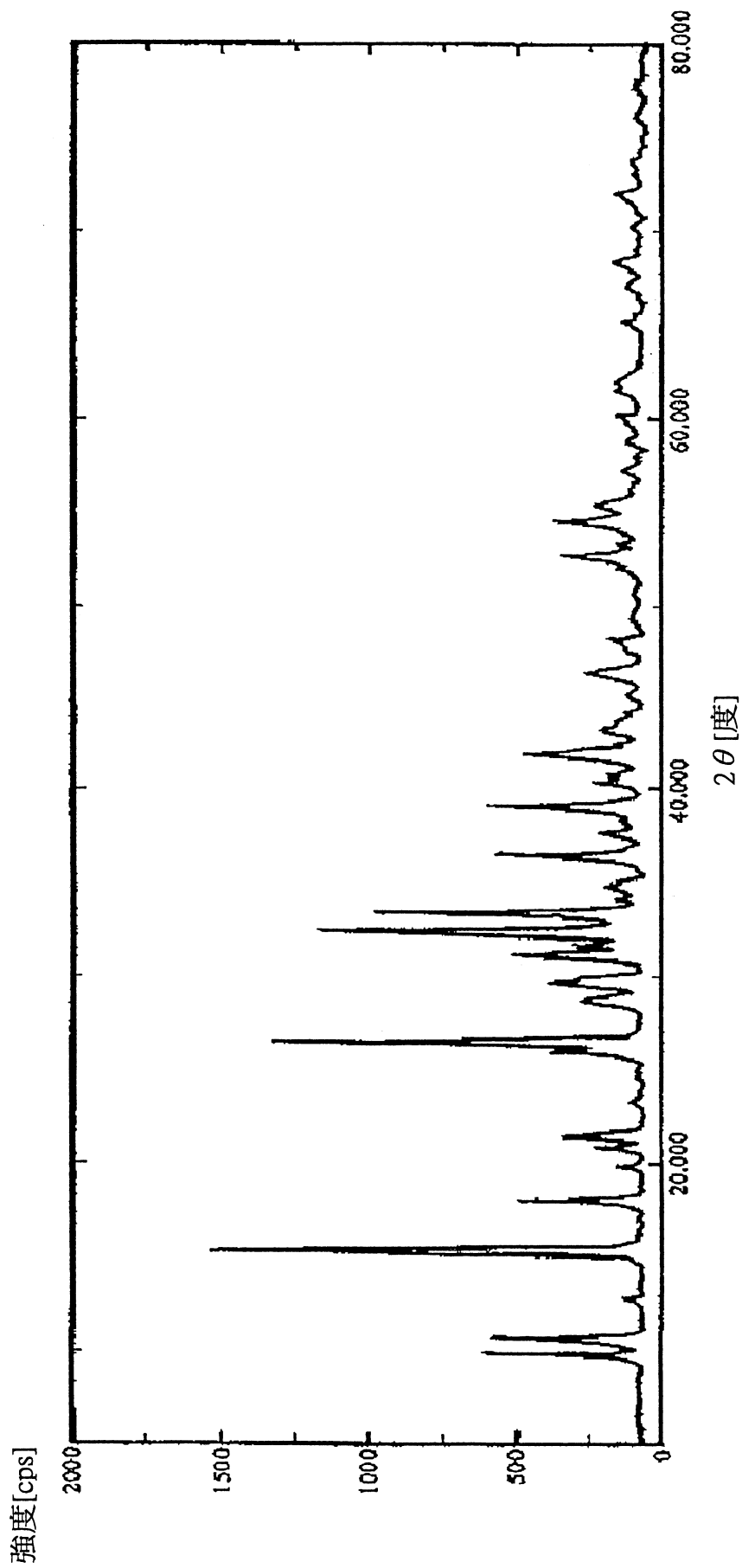
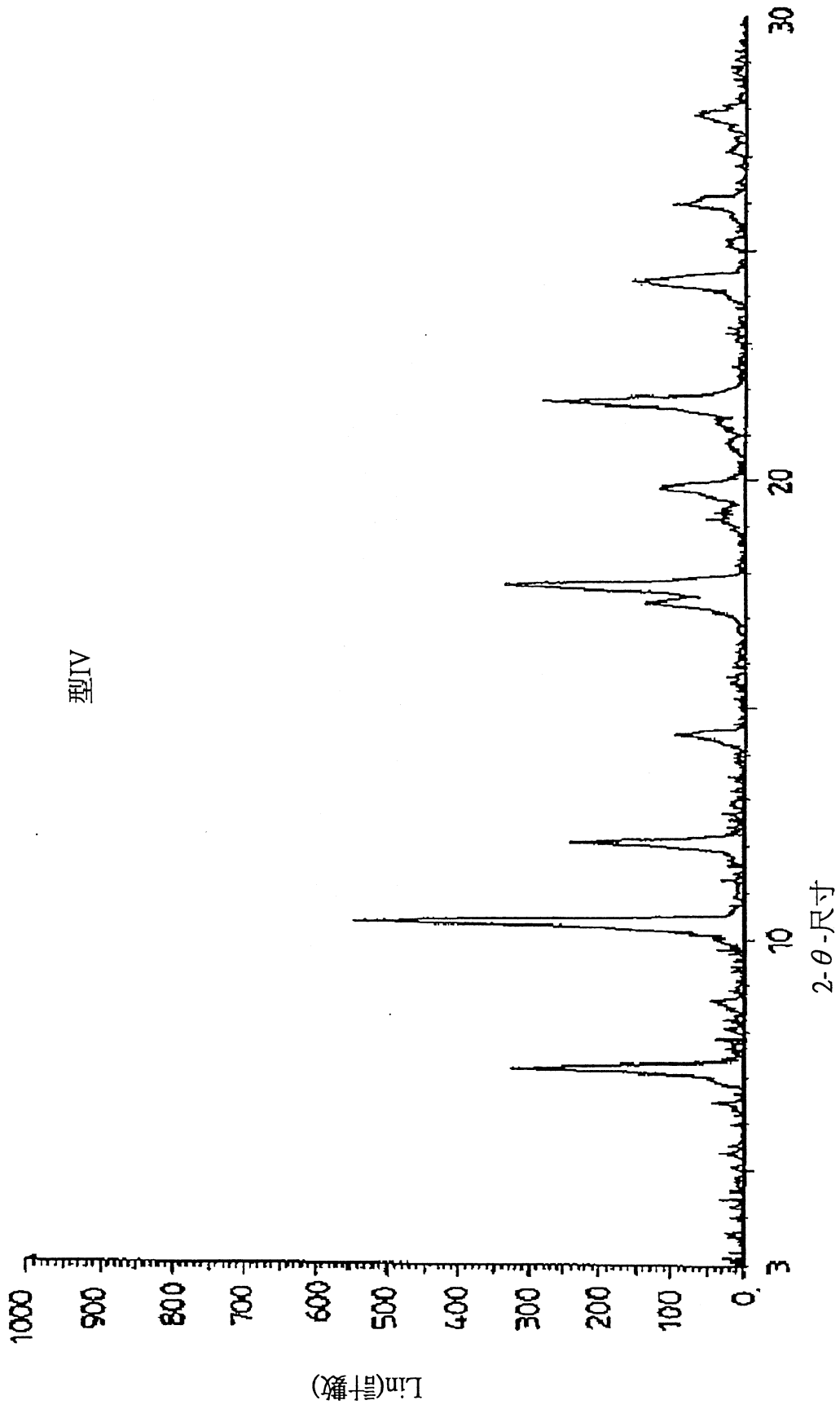


圖10



圖II

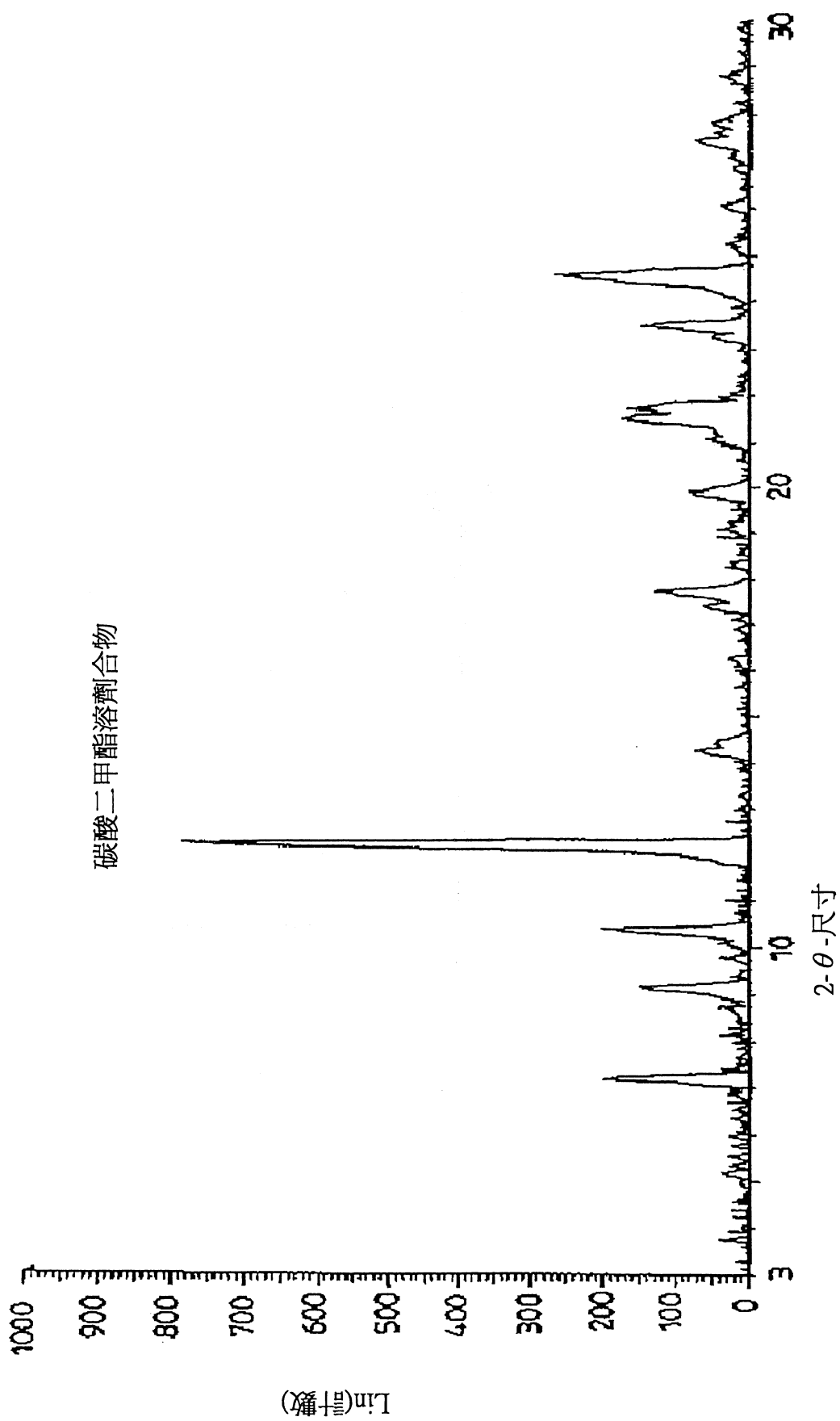


圖12

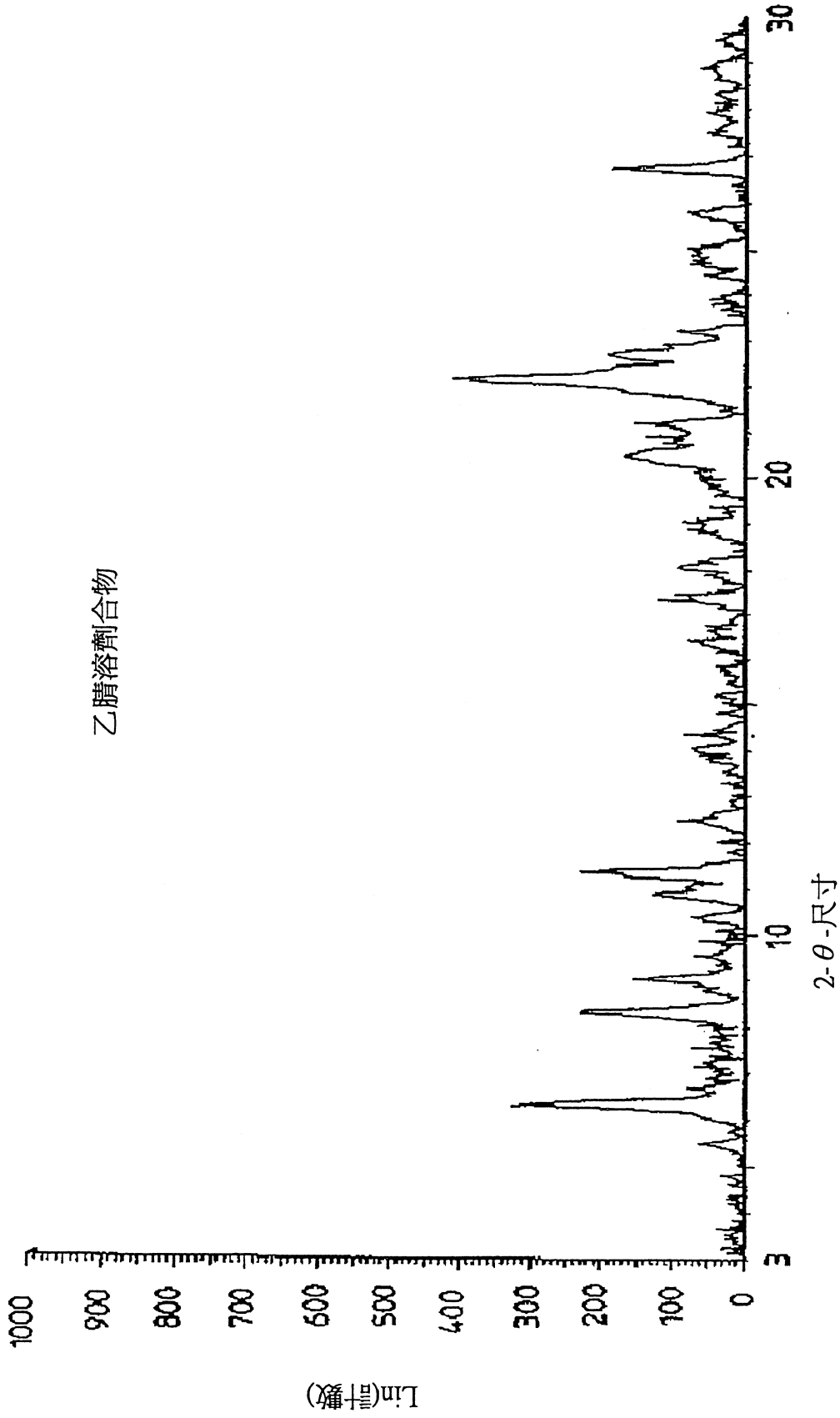


圖13

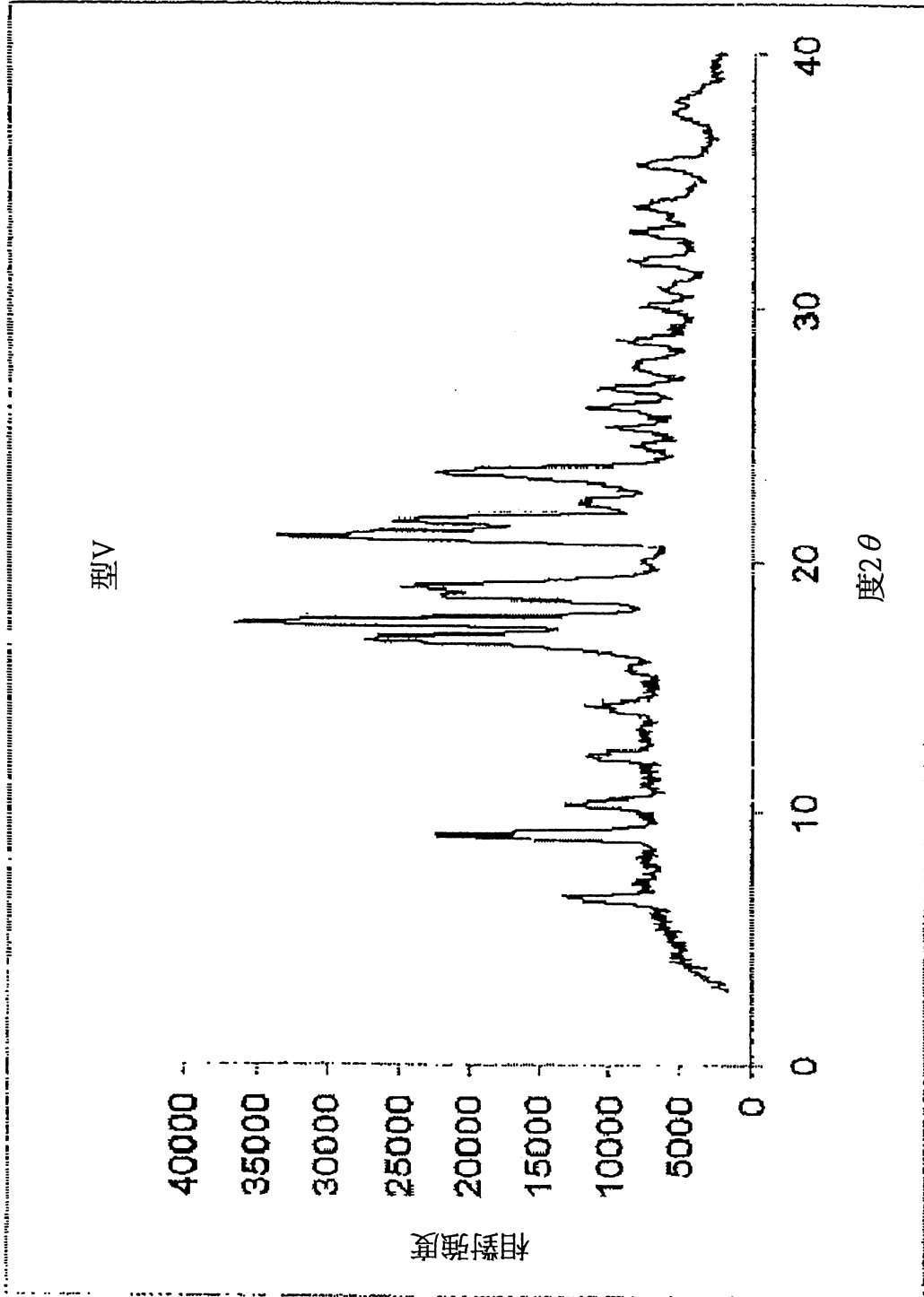


圖14

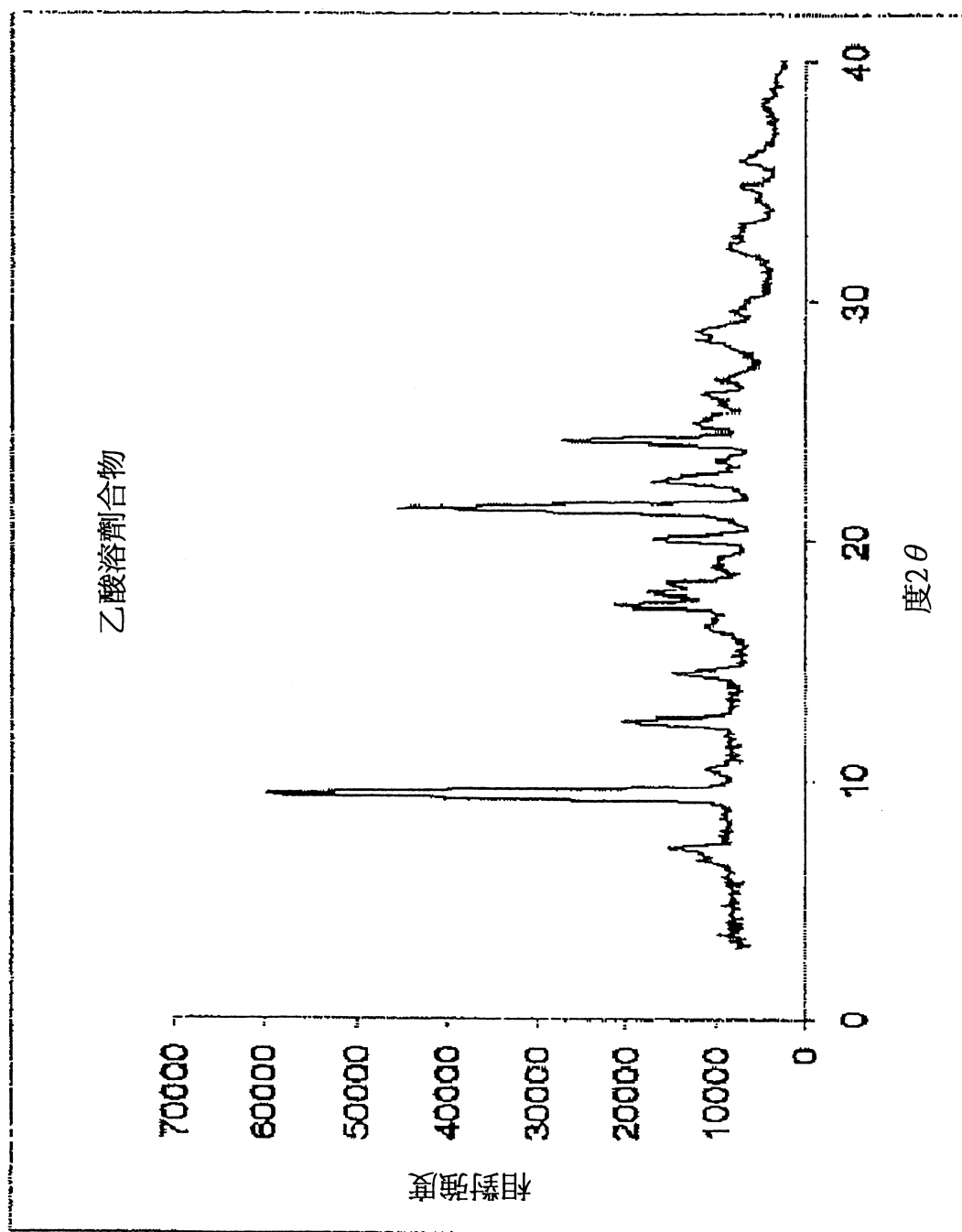


圖15

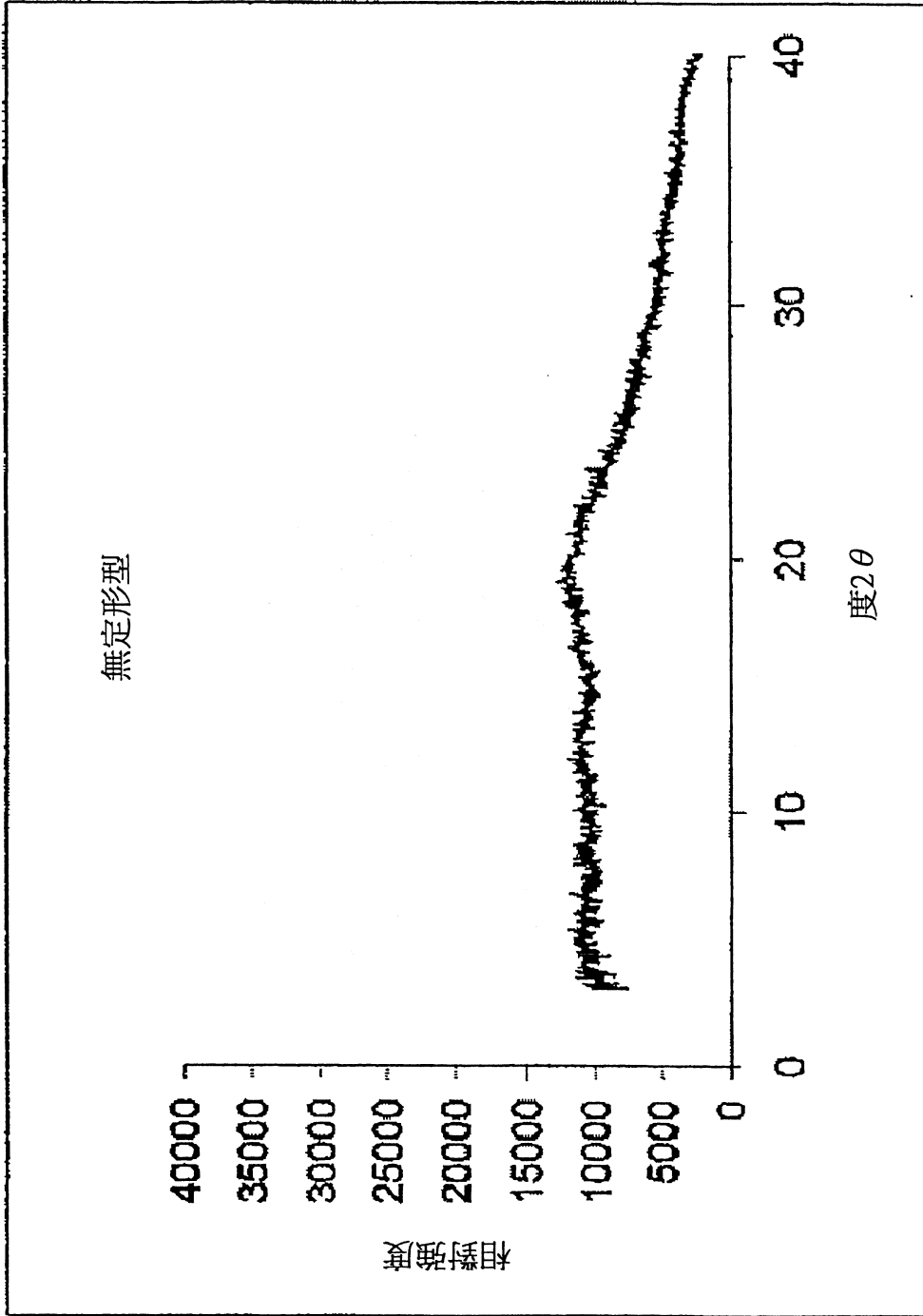


圖16

柒、(一)、本案指定代表圖為：無

(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