



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41919 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ РОЗДІЛЕННЯ 4-[4-(ДИМЕТИЛАМІНО)-1-(4'-ФТОРФЕНІЛ)-1-ГІДРОКСИБУТИЛ]-3-(ГІДРОКСИМЕТИЛ)-БЕНЗОНІТРИЛУ У ВИГЛЯДІ РАЦЕМІЧНОЇ АБО НЕРАЦЕМІЧНОЇ СУМІШІ ЕНАНТІОМЕРІВ НА ОКРЕМІ ЕНАНТІОМЕРИ**

1

2

(21) u200901635

(22) 10.09.2008

(24) 10.06.2009

(31) PA 2007 01314

(32) 11.09.2007

(33) DK

(62) u200811050, 10.09.2008

(46) 10.06.2009, Бюл. № 11, 2009 р.

(72) ДЕ ФАВЕРІ КАРЛА, ІТ, ХУБЕР ФЛОРІАН АН-
ТОН МАРТИН, ІТ, ДАНСЕР РОБЕРТ ДЖЕЙМС, DK

(73) Х. ЛУННБЕК А/С

(57) 1. Спосіб розділення 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу у вигляді рацемічної або нерацемічної суміші енантіомерів на окремі енантіомери, який включає стадію фракційної кристалізації 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу у формі солі з (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-енантіомером О,О'-ди-п-толуол-винної кислоти, який відрізняється тим, що фракційну кристалізацію здійснюють в системі розчинників, яка включає 1-пропанол, етанол або ацетонітрил.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що на 1 моль 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу використовують не більше 1 моль, особливо не більше 0,5 моль (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-енантіомера О,О'-ди-п-толуол-винної кислоти.

3. Спосіб за п.1 або 2, який відрізняється тим, що використовують (+)-О,О'-ди-п-толуол-(S,S)-винну кислоту.

4. Спосіб за п.1 або 2, який відрізняється тим, що використовують (-)-О,О'-ди-п-толуол-(R,R)-винну кислоту.

5. Спосіб за будь-яким з пп.1-4, який відрізняється тим, що головним компонентом системи розчинників є 1-пропанол.

6. Спосіб за будь-яким з пп.1-4, який відрізняється тим, що головним компонентом системи розчинників є етанол.

7. Спосіб за будь-яким з пп.1-4, який відрізняється тим, що головним компонентом системи розчинників є ацетонітрил.

8. Спосіб за будь-яким з пп.1-7, який відрізняється тим, що система розчинників включає один або

декілька органічних співрозчинників, особливо, вибраних з групи, що складається з толуолу, діетилового етеру, етилацетату і дихлорметану, особливо толуол.

9. Спосіб за будь-яким з пп.1-8, який відрізняється тим, що система розчинників включає воду.

10. Спосіб за будь-яким з пп.1-9, який відрізняється тим, що система розчинників включає ахіральну кислоту, яка здатна протонувати 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил, але не осаджує 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил у формі солі в даних умовах.

11. Спосіб за п.10, який відрізняється тим, що ахіральну кислоту вибирають з групи, яка складається з органічних кислот, таких як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і метансульфонова кислота, особливо оцтова кислота.

12. Спосіб за будь-яким з пп.1-11, який відрізняється тим, що систему розчинників разом з розчинниками 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилом і (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-О,О'-ди-п-толуол-винною кислотою охолоджують від першої температури в діапазоні від 20 °С до температури кипіння системи розчинників до другої температури в діапазоні від 0 °С до 40 °С.

13. Спосіб за п.12, який відрізняється тим, що суміш 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-О,О'-ди-п-толуол-винної кислоти і системи розчинників витримують при першій температурі протягом періоду в діапазоні 0-4 години перед охолодженням.

14. Спосіб за п.12 або 13, який відрізняється тим, що в суміш 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-О,О'-ди-п-толуол-винної кислоти і системи розчинників вводять як затравку кристали бажаної солі при першій температурі або в процесі охолодження.

15. Спосіб за будь-яким з пп.12-14, який відрізняється тим, що охолодження здійснюють протягом 8 годин.

(19) UA (11) 41919 (13) U

16. Спосіб за будь-яким з пп.1-15, який **відрізняється** тим, що осаджену сіль відокремлюють від маточного розчину протягом 8 годин після початку осадження.

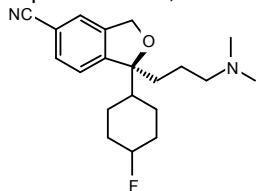
17. Спосіб за будь-яким з пп.1-16, який **відрізняється** тим, що відокремлену сіль промивають протягом 4 годин.

18. Спосіб за будь-яким з пп.1-17, який **відрізняється** тим, що відокремлену сіль повторно су-

спендують або перекристалізують один або більше разів в системі розчинників, яка включає 1-пропанол або етанол, шляхом нагрівання до температури в діапазоні від 30°C до температури кипіння розчинника, конкретніше від 40°C до 60°C, з подальшим охолодженням до температури в діапазоні від 0°C до 40°C.

Корисна модель відноситься до способу розділення 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу у вигляді рацемічної або нерацемічної суміші енантіомерів на окремі енантіомери, що використовуються, зокрема, у способі одержання відомого антидепресанту есциталопраму.

Есциталопрам - відомий антидепресивний лікарський засіб, який має наступну структуру:



Він є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) центральної дії, відповідно маючи антидепресантну активність.

Есциталопрам і його фармацевтична активність розкриті в [патенті США №4943590]. Розкрито два способи одержання есциталопраму. В одному з них 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил одержують фракційною кристалізацією у формі солі з (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винною кислотою в 2-пропанолі. Кристалічний продукт, одержаний таким чином, складається з дрібних кристалів, які дуже повільно висихають і мають тенденцію зберігати маточні розчини. Недостатнє видалення маточних розчинів дає продукт з низькою енантіомерною чистотою, а тому потрібні додаткові очищення. Ці очищення вимагають часу і додаткового розчинника. Ці проблеми стають ще більш очевидними при промисловому масштабі виробництва.

Тепер було виявлено, що розділення 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу фракційною кристалізацією 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу у формі солі з (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-О,О'-ди-п-толуоїл-винною кислотою в системі розчинників, яка включає 1-пропанол, де на 1 моль 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу використовують не більше 0,5 моль (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-О,О'-ди-п-толуоїл-винної кислоти, приводить до кристалічного продукту, причому кристали мають більший розмір і іншу форму в порівнянні з кристалами у разі використання 2-пропанолу. Виявилось, що цей процес являє собою надійний і стабільний

спосіб одержання кристалів з хорошими фільтрувальними властивостями. Це приводить до набагато кращих властивостей щодо дренування і зменшених термінів фільтрації, що має важливе значення при великомасштабному виробництві. Типові терміни фільтрації для партії промислового масштабу складають декілька годин або менше.

Цей спосіб відділення може бути використаний у виробництві есциталопраму.

Один аспект корисної моделі відноситься до способу розділення 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу у формі рацемічної або нерацемічної суміші енантіомерів на окремі енантіомери, причому вказаний спосіб включає стадію фракційної кристалізації

4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу у формі солі з (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-енантіомером О,О'-ди-п-толуоїл-винної кислоти в системі розчинників, яка включає 1-пропанол, етанол або ацетонітрил.

У конкретному варіанті здійснення на 1 моль 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу використовують не більше 1 моль, конкретніше не більше 0,5 моль, (+)-(S,S)- або (-)-(R,R)-енантіомера О,О'-ди-п-толуоїл-винної кислоти.

У одному варіанті здійснення використовують (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту. У іншому варіанті здійснення використовують (-)-О,О'-ди-п-толуоїл-(R,R)-винну кислоту.

У конкретному варіанті здійснення 1-пропанол є головним компонентом системи розчинників. У більш конкретному варіанті здійснення 1-пропанол складає щонайменше 50% системи розчинників, наприклад, щонайменше 75%, щонайменше 90% або щонайменше 95% і в самому особливому варіанті здійснення 1-пропанол є єдиним розчинником.

У іншому конкретному варіанті здійснення етанол є головним компонентом системи розчинників. У більш конкретному варіанті здійснення етанол складає щонайменше 50% (об./об.) системи розчинників, наприклад, щонайменше 75%, щонайменше 90% або щонайменше 95% і в самому особливому варіанті здійснення етанол є єдиним розчинником.

У іншому конкретному варіанті здійснення ацетонітрил є головним компонентом системи розчинників. У більш конкретному варіанті здійснення ацетонітрил складає щонайменше 50% (об./об.) системи розчинників, наприклад, щонайменше 75%, щонайменше 90% або щонайменше

95% і в самому особливому варіанті здійснення ацетонітрил є єдиним розчинником.

У іншому варіанті здійснення система розчинників включає один або декілька органічних співрозчинників, особливо, вибраних з групи, що складається з толуолу, діетилового етеру, етилацетату, дихлорметану і ацетонітрилу, особливо толуол. У більш конкретному варіанті здійснення кількість співрозчинника знаходиться в діапазоні 0-20% (об./об.) системи розчинників, наприклад, 0-15%, 0-10%, 0,5-8%, 1-5% або 1,5-3%.

У ще одному варіанті здійснення система розчинників включає воду. У більш конкретному варіанті здійснення кількість води знаходиться в діапазоні 0-8% (об./об.) системи розчинників, наприклад, 0,05-5%, 0,1-3% або 0,15-2%.

У ще одному варіанті здійснення система розчинників включає ахіральну кислоту, яка здатна протонувати 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил, але не осаджує 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил у формі солі в цих умовах. У конкретному варіанті здійснення ахіральна кислота вибрана з групи, що складається з органічних кислот, таких як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і метансульфонова кислота, особливо оцтова кислота. У більш конкретному варіанті здійснення кількість ахіральної кислоти знаходиться в діапазоні 0-0,5 еквівалента відносно кількості 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, наприклад, 0-0,4екв.

У іншому варіанті здійснення систему розчинників разом з розчинниками 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітриломі(+)-(S,S)- або (R,R)-O,O'-ди-п-толуол-винною кислотою охолоджують від першої температури в діапазоні від 20°C до температури кипіння системи розчинників, особливо від 25°C до 70°C, конкретніше від 30°C до 50°C, до другої температури в діапазоні від 0°C до 40°C, особливо від 10°C до 30°C, конкретніше від 15°C до 25°C. У конкретному варіанті здійснення різниця між першою і другою температурою знаходиться в діапазоні від 5°C до 50°C, особливо від 10°C до 40°C, конкретніше від 15°C до 30°C.

У конкретному варіанті здійснення суміш 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, (+)-(S,S) або (-)-(R,R)-O,O'-ди-п-толуол-винної кислоти і системи розчинників витримують при першій температурі протягом періоду в діапазоні 0-4 годин перед охолодженням, конкретніше 0,5-3 години і особливо 1-2 години.

У іншому конкретному варіанті здійснення в суміш 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, (+)-(S,S) або (-)-(R,R)-O,O'-ди-п-толуол-винної кислоти і системи розчинників вводять як затравку кристали бажаної солі при першій температурі або під час охолодження. Звичайна кількість кристалів затравки знаходиться в діапазоні 0,4-0,8г кристалів затравки/кг 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-

фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, переважніше в діапазоні 0,45-0,7г/кг, найбільш переважно в діапазоні 0,5-0,6г/кг.

У іншому конкретному варіанті здійснення охолодження здійснюють протягом 8 годин, особливо протягом 4 годин, конкретніше протягом 2 годин. У іншому конкретному варіанті здійснення осаджену сіль відокремлюють від маточного розчину протягом 8 годин після початку осадження, конкретніше протягом 4 годин. У іншому конкретному варіанті здійснення відокремлену сіль промивають протягом 4 годин, особливо протягом 2 годин.

У іншому варіанті здійснення відокремлену сіль повторно суспендують або перекристалізують один або більше разів в системі розчинників, яка включає 1-пропанол або етанол, шляхом нагрівання при температурі в діапазоні від 30°C до температури кипіння розчинника, конкретніше від 40°C до 60°C, з подальшим охолодженням до температури в діапазоні від 0°C до 40°C, особливо від 10°C до 30°C, конкретніше від 15°C до 25°C. У конкретному варіанті здійснення 1-пропанол або етанол є головним компонентом системи розчинників. У більш конкретному варіанті здійснення 1-пропанол або етанол складає щонайменше 50% системи розчинників, наприклад, щонайменше 75%, щонайменше 90% або щонайменше 95%, а в самому особливому варіанті здійснення 1-пропанол або етанол є єдиним розчинником. У конкретному варіанті здійснення головний компонент системи розчинників, використовуваної для повторного суспендування, є таким самим, що й головний компонент системи розчинників, використовуваної для кристалізації.

Інший аспект цього винаходу відноситься до способу одержання есциталопраму, який включає розділення 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу на його енантіомери, як описано вище.

У одному варіанті здійснення один з виділених енантіомерів 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу стереоселективно перетворюють на есциталопрам.

У конкретному варіанті здійснення S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил стереоселективно перетворюють на есциталопрам.

У більш конкретному варіанті здійснення 8-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил піддають реакції з реакційно здатним похідним кислоти, таким як хлорангідрид кислоти або ангідрид кислоти, зокрема, метансульфонілхлорид або п-толуолсульфонілхлорид, у присутності основи, такої як триетиламін або піридин.

В рамках опису і формули корисної моделі терміни "розділення" і "розділений" відносяться до процесу, в якому збільшують енантіомерну чистоту рацемічної або нерацемічної суміші енантіомерів, такого як процес, в якому частку небажаного енантіомера в суміші зменшують щонайменше на 20% за умови, що співвідношення енантіомерів в одержаній суміші виявляється на користь необхід-

ного енантіомера, як ілюструється наступними двома прикладами:

i) рацемічну суміш (50:50) перетворюють в суміш із співвідношенням енантіомерів щонайменше 60:40 або

ii) суміш 80:20 перетворюють в суміш із співвідношенням енантіомерів щонайменше 84:16.

В рамках опису і формули корисної моделі термін "рацемічна суміш" означає суміш 50:50 енантіомерів, тоді як термін "нерацемічна суміш" означає будь-яку суміш енантіомерів, яка не є сумішшю 50:50.

В рамках опису і формули корисної моделі термін "виділений енантіомер" означає енантіомер, який є щонайменше на 95% енантіомерно чистим, особливо щонайменше на 97% енантіомерно чистим, конкретніше щонайменше на 98% енантіомерно чистим, а найбільш переважно щонайменше на 99% енантіомерно чистим.

В рамках опису і формули корисної моделі термін "фракційна кристалізація" означає процес, в якому один енантіомер кристалізують у формі солі з хіральною кислотою вибірково по відношенню до іншого енантіомера, і у вказаному процесі кристалізація може бути здійснена, виходячи з розчину солі або суспензії солі.

В рамках опису і формули корисної моделі термін "система розчинників" означає комбінацію органічних розчинників і води, коли вона присутня. Термін "органічний розчинник" охоплює будь-який протонний або апротонний розчинник, такий як спирти, естери, алкани, етери і ароматичні розчинники, але не включає кислоти, такі як карбонові кислоти, і основи, такі як аміни.

В рамках опису і формули корисної моделі термін "повторно суспендований" відноситься до процесу, в якому кристалічний матеріал суспендують в розчиннику при певній температурі, за допомогою чого кристалічний матеріал частково розчиняється, з подальшим охолодженням, після чого розчинений матеріал частково кристалізується знову.

В рамках опису і формули корисної моделі термін "перекристалізований" відноситься до процесу, в якому кристалічний матеріал розчиняють в розчиннику при певній температурі, у разі потреби фільтрують для видалення нерозчинного матеріалу і потім охолоджують, після чого розчинений матеріал частково кристалізується знову.

Якщо хіральна чистота S- або R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, одержаного розкритим тут способом, не достатньо висока, що може мати місце, серед іншого, при використанні маточного розчину як продукту, хіральна чистота може бути додатково покращена осадженням рацемічного 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу з розчину продукту, збагаченого S- або R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилом, причому додатково збагачений S- або R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил залишається в розчині, як розкрито у [WO2004/056754].

S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил може бути стереоселективно перетворений на есциталограм, як розкрито в EP0347066.

R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил може бути перетворений на есциталограм, як розкрито у WO03/000672.

Якщо хіральна чистота S-циталограму, одержаного розкритим тут способом, не достатньо висока, що може мати місце, серед іншого, при використанні маточного розчину як продукту, хіральна чистота може бути додатково покращена осадженням рацемічного циталограму з розчину продукту, збагаченого S-циталограмом, причому додатково збагачений S-циталограм залишається в розчині, як розкрито в WO2003/000672.

У описі і формулі корисної моделі використовуються наступні скорочення:

"Екв." означає еквіваленти, і їх обчислюють як молярне відношення щодо кількості 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу.

"Об." означає об'єми, і їх обчислюють як мілілітри розчинника на грам вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу.

Молярний вихід обчислюють в моль S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в продукті на моль рацемічного початкового 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу.

Кристали затравки

Кристали затравки можуть бути одержані змішуванням розчину S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу (10 г) в 1-пропанолі (9,5 мл) з розчином (+)-O,O'-ди-n-толуоїл-(S,S)-винної кислоти (11,6 г) в 1-пропанолі (88 мл) або змішуванням розчину R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу (10 г) в 1-пропанолі (9,5 мл) з розчином (-)-O,O'-ди-n-толуоїл-(КД)-винної кислоти (11,6г) в 1-пропанолі (88 мл). Альтернативно, кристали затравки можуть бути одержані схожим шляхом з використанням етанолу як розчинника замість 1-пропанолу. Переважно кристали затравки кристалізують з того ж самого розчинника, що і розчинник для кристалізації, в якому вони будуть використовуватися. Кристали, одержані згідно наведеним нижче прикладам, також можуть використовуватися як кристали затравки.

S- або R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил, використовуваний для одержання кристалів затравки, може бути одержаний, як розкрито в [EP0347066 або WO03/006449].

Експеримент 1

(+)-O,O'-ди-n-толуоїл-(S,S)-винну кислоту (0,39екв.) розчиняли в 1-пропанолі (3,44об.). Суміш нагрівали приблизно до 40°C і додавали оцтову кислоту (0,2екв.). Цей розчин переносили протягом однієї години в розчин вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-

3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в 1-пропанолі (0,95об.), що містить 0,1об. толуолу. До суміші для розділення, що містить тепер в цілому 4,4об. 1-пропанолу, додавали кристали затравки, що містять S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил і (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту, і потім її перемішували при 40°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 20-25°C протягом 2 годин. Продукт відфільтрували і промивали двічі 1-пропанолом. Енантіомерна чистота зазвичай складала від приблизно 91% до приблизно 98% S.

Продукт повторно суспендували в 1-пропанолі (2,5об.) при приблизно 50°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 20-25°C. Продукт відфільтрували і промивали 1-пропанолом. Енантіомерна чистота зазвичай складала приблизно 99,3% S.

Молярний вихід зазвичай складав 34-36%.

Експеримент 2

(+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту (0,4екв.) розчиняли в 1-пропанолі (3,5об.). Суміш нагрівали приблизно до 40°C, додавали оцтову кислоту (0,2екв.), а потім розчин переміщали в розчин вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в 1-пропанолі, що містить 0,1об. толуолу. До суміші для розділення, що містить тепер в цілому 4,5об. 1-пропанолу, додавали кристали затравки, що містять S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил і (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту, а потім перемішували при 40°C протягом двох годин. Суміш через дві години охолоджували до 20-25°C. Продукт відфільтрували (фільтрувальний реактор) і промивали 1-пропанолом.

Енантіомерна чистота зазвичай складала приблизно 97% S або вище.

Приклад завантаження дав молярний вихід: 33,8 %, енантіомерна чистота: 99,0% S.

Експеримент 3

Використовували загальну процедуру Експерименту 2, проте використовували 0,5екв. (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти і 10об. 1-пропанолу. Толуол або оцтова кислота в системі не були присутні.

Приклад завантаження дав молярний вихід: 29,5%; енантіомерна чистота: 99,2% S.

Експеримент 4

Використовували загальну процедуру Експерименту 2. До розчину вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в 1-пропанолі додавали 0,05об. води. Толуол або оцтова кислота в системі не були присутні.

Приклад завантаження дав молярний вихід: 29,3%; енантіомерна чистота: 99,3% S.

Експеримент 5

Використовували загальну процедуру Експерименту 2, використовуючи тільки 0,25екв. (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти. Оцтова кислота в системі не була присутня.

Приклад завантаження дав молярний вихід: 29,4%; енантіомерна чистота: 99,0% S.

Експеримент 6

Використовували загальну процедуру Експерименту 2. Оцтова кислота в системі не була присутня.

Приклад завантаження дав молярний вихід: 32,6%; енантіомерна чистота: 98,0% S.

Експеримент 7

Використовували загальну процедуру Експерименту 2. Оцтова кислота в системі не була присутня. Експеримент проводили з малою кількістю води (0,01об.).

Приклад завантаження дав молярний вихід: 32,5%; енантіомерна чистота: 98,7% S.

Експеримент 8

Використовували загальну процедуру Експерименту 2. Оцтова кислота в системі не була присутня. Експеримент проводили з більшою кількістю води (0,05об.).

Приклади завантаження дали:

Молярний вихід: 34,7%; енантіомерна чистота: 99,0% S.

Експеримент 9

Використовували загальну процедуру Експерименту 2. Додатково до розчину вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в 1-пропанолі додавали малу кількість води (0,05об.).

Приклад завантаження дав молярний вихід: 33,0%; енантіомерна чистота: 99,1% S.

Експеримент 10

100г (0,292моль) 4-(4-диметиламіно-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил)-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу розчиняли в 150мл чистого етанолу при 40°C. Підтримуючи температуру приблизно 40°C, через одну годину додавали розчин, одержаний з 57,5г (0,148моль) (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти і 350мл чистого етанолу. До суміші додавали затравку і потім суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Суспензію охолоджували до 0°C і потім фільтрували.

Молярний вихід 29,5%, енантіомерна чистота 98,2% S.

Експеримент 11

(+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту (0,25екв.) розчиняли в 1-пропанолі (200мл). Суміш нагрівали приблизно до 40°C і потім розчин помістили в розчин вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу (100г) в 1-пропанолі (100мл), що містить 11г толуолу. До суміші для розділення, що містить тепер в цілому 3об. 1-пропанолу, при 40°C додали кристали затравки, які містять S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил і (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту, і потім перемішували при 40°C протягом двох годин. Суміш через дві години охолоджували до 20°C і витримували при 2°C протягом ночі. Продукт відфільтрували (фільтрувальний реактор) і промивали 1-пропанолом.

Молярний вихід: 31,8%, енантіомерна чистота: 95,5% S.

Експеримент 12

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 10об.

Молярний вихід: 30,7%, енантімерна чистота: 98,9% S.

Експеримент 13

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 4,3об. і використовували 0,39екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти. Цей приклад повторювали кілька разів. Завантаження кристалізації витримували при 20°C протягом аж до 16 годин, звичайно до 8 годин.

Молярний вихід: приблизно 35%, енантімерна чистота: >98% S.

Експеримент 14

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 4,5об., використовували 0,50екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а час витримування перед фільтрацією складав 0,5 години.

Молярний вихід: 36%, енантімерна чистота: 97,2% S.

Експеримент 15

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 4,4 об., використовували 0,60 екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а час витримування перед фільтрацією складав 0,5 години.

Молярний вихід: 38,9%, енантімерна чистота: 82,8% S.

Експеримент 16

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 4,5об., використовували 0,675екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 35,2%, енантімерна чистота: 76,2% S.

Експеримент 17

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 6об., використовували 0,75екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а час витримування перед фільтрацією складав 0,5 години.

Молярний вихід: 24,8%, енантімерна чистота: 99,4% S.

Експеримент 18

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 6 об., використовували 0,75 екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 31%, енантімерна чистота: 99,4 % S.

Експеримент 19

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 4,5об., використовували 0,75екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 30,3%, енантімерна чистота: 99,0% S.

Експеримент 20

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що загальний об'єм 1-пропанолу складав 4,5об., використовували 0,75екв. (+)-О,О'-ди-п-

толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а час витримування перед фільтрацією складав 4 дні.

Молярний вихід: 32,2%, енантімерна чистота: 92,8% S.

Експеримент 21

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували ацетонітрил в загальному об'ємі 10об., використовували 0,25екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 30,0%, енантімерна чистота: 96,0% S.

Експеримент 22

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували ацетонітрил в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,50екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 24,7%, енантімерна чистота: 99,2% S.

Експеримент 23

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (50:50) в загальному об'ємі 2об. ((+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту і вільну основу 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу розчиняли в 4,5об. дихлорметану, 3,5об. дихлорметану відігнали і додавали 1об. 1-пропанолу), використовували 0,25екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 18,5%, енантімерна чистота: 96,9% S.

Експеримент 24

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (95:5) в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,35екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 35,7%, енантімерна чистота: 78,8% S.

Експеримент 25

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (85:15) в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,4екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 31%, енантімерна чистота: 98,2% S.

Експеримент 26

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (50:50) в загальному об'ємі 4,4об., використовували 0,5екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 16,4%, енантіомерна чистота: 98.9% S.

Эксперимент 27

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (75:25) в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,5екв. (+)-О,О'-ди-*n*-толуол-(*S,S*)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 34,2%, енантіомерна чистота: 98.8% S.

Эксперимент 28

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що суміш кристалізації не містила толуол, а замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (85:15) в загальному об'ємі 4,5 об., використовували 0,5 екв. (+)-О,О'-ди-*n*-толуоліл-(*S,S*)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 37,8%, енантіомерна чистота: 98.8% S.

Эксперимент 29

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (85:15) в загальному об'ємі 4,5 об., використовували 0,5екв. (+)-О,О'-ди-*n*-толуойл-(*S,S*)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 36,6%, енантіомерна чистота: 97,6% S.

Эксперимент 29

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (90:10) в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,5екв. (+)-O,O'-ди-*n*-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі. Цей експеримент проводили двічі з наступними результатами.

Молярний вихід: 38,9%, енантіомерна чистота: 97.7% S.

Молярний вихід: 35,8%, енантіомерна чистота: 98,5% S.

Эксперимент 30

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (92,5:7,5) в загальному об'ємі 6,0 об., використовували 0,5 екв. (+)-O,O'-ди-*n*-толуойл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі. Цей експеримент проводили двічі з наступними результатами.

Молярний вихід: 35,1%, енантіомерна чистота: 98.6% S.

Молярний вихід: 39,0%, енантіомерна чистота: 81,3 % S.

Эксперимент 31

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (95:5) в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,5екв. (+)-О.О'-ди-п-толуїл-(S,S)-винної кислоти.

а час витримання перед фільтрацією складав 0.5 години.

Молярний вихід: 35,0%, енантіомерна чистота: 98,4% S.

Эксперимент 32

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і дихлорметану (90:10) в загальному об'ємі 4,6об., використовували 0,6екв. (+)-О,О'-ди-*n*-толуойл-(*S,S*)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 38,5%, енантіомерна чистота: 99,1% S.

Эксперимент 33

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і ацетонітрилу (15:85) в загальному об'ємі 4,5 об., використовували 0,5екв. (+)-О,О'-ди-п-толуїл-(S,S)-винної кислоти, а час витримання перед фільтрацією складав 0,5 години.

Молярний вихід: 25,9%, енантіомерна чистота: 99,2% S.

Эксперимент 34

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і ацетонітрилу (85:15) в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,5екв. (+)-О,О'-ди-*n*-толуїл-(*S,S*)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 18,5%, енантіомерна чистота: 99.4% S.

Эксперимент 35

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і ацетонітрилу (90:10) в загальному об'ємі 4,5об., використовували 0,5екв. (+)-О,О'-ди-п-толуїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 29,9%, енантіомерна чистота: 99,3% S.

Эксперимент 36

Експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і етилацетату (31:69) в загальному об'ємі 4,5об., після чого додавали додаткові 2об. 1-пропанолу, використовували 0,5екв. (+)-О,О'-ди-п-толуїл-(S,S)-винної кислоти, а час витримання перед фільтрацією складав 0,5 години.

Молярний вихід: 28,6%, енантіомерна чистота: 98.4% S.

Эксперимент 37

Повторювали експеримент 11 за винятком того, що замість 1-пропанолу як розчинник використовували суміш 1-пропанолу і етанолу (50:50) в загальному об'ємі 4,4об., використовували 0,5екв. (+)-O,O'-ди-*n*-толуойл-(*S,S*)-винної кислоти, а час витримання перед фільтрацією складав 0,5 години.

Молярний вихід: 27,4%, енантіомерна чистота: 99,4% S.

Експеримент 38

Проводили серію експериментів по дослідженню розділення діолу з (+)-(S,S)-DTT. Загальна процедура описана нижче, а деталі та результати для кожної реакції наведені в Таблиці 1.

Рацемічний діол (20г, 58,4ммоль) розчиняли приблизно в половині розчинника, використовуюваного для експерименту, при 40°C. (+)-(S,S)-DTT.H₂O (кількість вказана в таблиці) додавали у формі розчину в іншій половині розчинника. Розчин витримували при 40°C і протягом двох хвилин додавали як затравку кристали (S)-діол.1/2(+)-(S,S)-DTT (приблизно 5мг). Кристалізація зазвичай починалася протягом 5-10 хвилин після додавання затравки. Після 2 годин при 40°C температуру розчину знижували до 20°C за 2 години та розчин витримували при цій температурі ще 1 годину. Продукт потім відокремлювали фільтрацією, промивали відповідним розчинником (2×20мл) і висушували протягом ночі при 60°C при зниженому тиску.

Хоча експерименти проводили, використовуючи (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту, яка

осаджується разом з S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилом, залишаючи маточний розчин, збагачений R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилом, фахівцеві зрозуміло, що також можна використовувати (-)-O,O'-ди-п-толуоїл-(R,R)-винну кислоту, яка осаджується разом з R-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилом, залишаючи маточний розчин, збагачений S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилом.

Хоча стандартний спосіб додавання такий, що: (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту додають до 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу; ця процедура додавання може бути зворотною, при якій 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил додають до (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти.

Таблиця

Результати експерименту 38

Номер експерименту	Розчинник або суміш розчинників (суміш виражена як об./об.%)	Загальний об'єм використаного розчинника (мл)	Еквіваленти використаної DTT	Вихід (%)	Співвідношення S/R
38a	1-пропанол	60	0,25	16,7	96,0/4,0
38b	1-пропанол	86	0,39	19,9	97,0/3,0
38c	1-пропанол	90	0,5	26	77,3/22,7
38d	1-пропанол	90	0,68	15,8	98,4/1,6
38e	1-пропанол	120	0,75	11,5	96,6/3,4
38f	Ацетонітрил	200	0,25	9,4	91,8/8,2
38g	Ацетонітрил	90	0,5	17,2	78,7/21,3
38h	1-пропанол/ацетонітрил (15/85)	90	0,5	14,2	99,3/0,7
38i	1-пропанол/ацетонітрил (85/15)	90	0,5	9,8	99,0/1,0
38j	1-пропанол/ацетонітрил (90/10)	90	0,5	13,9	99,4/0,6
38k	1-пропанол/етилацетат (31/69)	90	0,25	15,1	94,0/6,0
38l	1-пропанол/етанол (50/50)	90	0,5	15,4	99,3/0,7
38m	1-пропанол/DCM (50/50)	40	0,25	11,7	96,0/4,0
38n	1-пропанол/DCM (85/15)	90	0,4	34,6	98,6/1,4
38o	1-пропанол/DCM (75/25)	90	0,5	26,6	98,4/1,6
38p	1-пропанол/DCM (85/15)	90	0,5	33,7	98,8/1,2
38q	1-пропанол/DCM (90/10)	90	0,5	35,8	99,3/0,7
38r	1-пропанол/DCM (92,5/7,5)	120	0,5	37,6	99,0/1,0
38s	1-пропанол/DCM (95/5)	90	0,5	36,6	99,4/0,6
38t	1-пропанол/DCM (90/10)	90	0,6	29,6	99,1/0,9
38u	Етанол/DCM (50/50)	60	0,5	0	не визначено
38v	Етанол/DCM (75/25)	90	0,5	0,7	96,5/3,5
38w	Етанол/DCM (85/15)	90	0,5	9,9	98,8/1,2
38x	Етанол	100	0,5	20,7	99,6/0,4