



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43461 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕСЦИТАЛОПРАМУ

1

2

(21) u200811050

(22) 10.09.2008

(24) 25.08.2009

(31) РА 2007 01314

(32) 11.09.2007

(33) DK

(46) 25.08.2009, Бюл. № 16, 2009 р.

(72) КАРЛА ДЕ ФАВЕРІ, ІТ, ФЛОРІАН АНТОН МА-
РТИН ХУБЕР, ІТ, РОБЕРТ ДЖЕЙМС ДАНСЕР, DK

(73) Х.ЛУННБЕК А/С, DK

(57) 1. Спосіб одержання есциталопраму, при якому проводять розділення 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу у вигляді рацемічної або нерацемічної суміші енантіомерів на окремі енантіомери, яке 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, діе-

тилового 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 розчиненими 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 годин 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.

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.

UA (11) 43461 (13) U

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 суспендують 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.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-18, який **відрізняється** тим, що далі проводять стереоселективне перетворення одного з виділених енантіомерів 4-

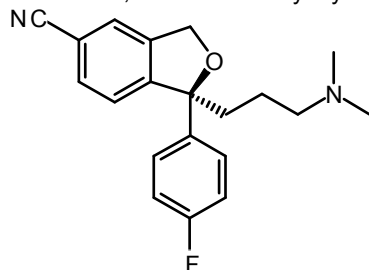
[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в есциталопрам.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що на есциталопрам стереоселективно перетворюють S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил.

21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил піддають реакції з реакційноздатним похідним кислоти, таким як хлорангідрид кислоти або ангідрид кислоти, зокрема, метилсульфонілхлорид або п-толуолсульфонілхлорид, у присутності основи, такої як триетиламін або піридин.

Цей винахід відноситься до способу 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 (+)-O,O'-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)-O,O'-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)-O,O'-ди-п-толуоїл-винної кислоти, приводить до кристалічно-

го 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 набгато 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 цього винаходу 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 O,O'-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 O,O'-ди-п-толуоїл-винної кислоти.

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

ми 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 сорозчинників, особливо, вибраних з групи, що складається з толуолу, діетилового етеру, етилацетату, дихлорметану і ацетонітрилу, особливо толуол. У більш конкретному варіанті здійснення кількість сорозчинника 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, 0-0,4 екв.

У іншому варіанті здійснення систему розчинників разом з розчинниками 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилом і (+)-(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 0,4-0,8 г кристалів затравки/кг 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу, переважніше в діапазоні 0,45-0,7 г/кг, найбільш переважно в діапазоні 0,5-0,6 г/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 перекристалізовують 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 стерео селективно 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 S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил піддають реакції з реакційноздатним 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 винаходу терміни "розділення" і "розділений" відносяться до процесу, в якому збільшують енантімерну чистоту рацемічної або нерацемічної суміші енантімерів, такого як процес, в якому частку небажаного енантімера в суміші зменшують щонайменше на 20 % за умови, що співвідношення енантімерів в одержаній суміші виявляється на користь необхідного енантімера, як ілюструється наступними двома прикладами:

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

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

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

В рамках опису і формули винаходу термін "виділений енантімер" означає енантімер, який є щонайменше на 95 % енантімерно чистим, особливо щонайменше на 97 % енантімерно чистим, конкретніше щонайменше на 98 % енантімерно чистим, а найбільш переважно щонайменше на 99 % енантімерно чистим.

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

В рамках опису і формули винаходу 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 винаходу термін "повторно суспендований" відноситься до процесу, в якому кристалічний матеріал суспендується 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 винаходу 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 ра-

цемічного 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.

Експериментальна частина

У описі і формулі винаходу 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 (10г) в 1-пропанолі (9,5 мл) з розчином (+)-O,O'-ди-n-толуол-(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-толуол-(R,R)-винної кислоти (11,6 г) 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

(+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту (0,39 екв.) розчиняли в 1-пропанолі (3,44 об.). Суміш нагрівали приблизно до 40 °С і додавали оцтову кислоту (0,2 екв.). Цей розчин переносили протягом однієї години в розчин вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в 1-пропанолі (0,95 об.), що містить 0,1 об. толуолу. До суміші для розділення, що містить тепер в цілому 4,4 об. 1-пропанолу, додавали кристали затравки, що містять S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил і (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту, і потім її перемішували при 40 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 20-25 °С 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 (2,5 об.) при приблизно 50 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 20-25 °С. Продукт відфільтрували і промивали 1-пропанолом. Енантіомерна чистота зазвичай складала приблизно 99,3 % S.

Молярний вихід зазвичай складав 34-36 %.

Експеримент 2

(+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-ВНННУ кислоту (0,4 екв.) розчиняли в 1-пропанолі (3,5 об.). Суміш нагрівали приблизно до 40 °С, додавали оцтову кислоту (0,2 екв.), а потім розчин переміщали в розчин вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу в 1-пропанолі, що містить 0,1 об. толуолу. До суміші для розділення, що містить тепер в цілому 4,5 об. 1-пропанолу, додавали кристали затравки, що містять S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрил і (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту, а потім перемішували при 40 °С протягом двох годин. Суміш через дві години охолоджували до 20-25 °С. 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 0,5 екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти і 10 об. 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 до-

давали 0,05 об. 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 0,25 екв. (+)-О,О'-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 (0,01 об.)

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 (0,05 об.).

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 (0,05 об.).

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

Експеримент 10

100 г (0,292 моль) 4-(4-диметиламіно-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил)-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу розчиняли в 150 мл чистого етанолу при 40 °С. Підтримуючи температуру приблизно 40 °С, через одну годину додавали розчин, одержаний з 57,5 г (0,148 моль) (+)-О,(9'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти і 350 мл чистого етанолу. До суміші додавали затравку і потім суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Суспензію охолоджували до 0 °С і потім фільтрували.

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

Експеримент 11

(+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту (0,25 екв.) розчиняли в 1-пропанолі (200 мл). Суміш нагрівали приблизно до 40 °С і потім розчин помістили в розчин вільної основи 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-3-(гідроксиметил)-бензонітрилу (100 г) в 1-пропанолі (100 мл), що містить 11г толуолу. До суміші для розділення, що містить тепер в цілому 3 об. 1-пропанолу, при 40 °С додали кристали затравки, які містять S-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідроксибутил]-

3-(гідроксиметил)-бензонітрил і (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винну кислоту, і потім перемішували при 40 °С протягом двох годин. Суміш через дві години охолоджували до 20 °С і витримували при 20 °С 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 10 об.

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

Експеримент 13

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

Молярні виходи: приблизно 35 %, енантіомерна чистота: >98 % S.

Експеримент 14

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

Молярний вихід: 36 %, енантіомерна 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 %, енантіомерна чистота: 82,8 % S.

Експеримент 16

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

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

Експеримент 17

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 час витримування перед фільтрацією складав 0,5 години.

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

Експеримент 19

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

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

Експеримент 20

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

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

Експеримент 21

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

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

Експеримент 22

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

Молярний вихід: 24,7 %, енантіомерна 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 2 об. ((+)-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 4,5 об. дихлорметану, 3,5 об. дихлорметану відігнали і додавали 1 об. 1-пропанолу), використовували 0,25 екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 18,5 %, енантіомерна 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 4,5 об., використовували 0,35 екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а суміш перед фільтрацією витримували протягом ночі.

Молярний вихід: 35,7 %, енантіомерна 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 4,5 об., використовували 0,4 екв. (+)-О,О'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кис-

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

Молярний вихід: 28,6 %, енантімерна чистота: 98,4 % S.

Експеримент 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 4,4 об., використовували 0,5 екв. (+)-O,O'-ди-п-толуоїл-(S,S)-винної кислоти, а час витримування перед фільтрацією складав 0,5 години.

Молярний вихід: 27,4 %, енантімерна 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 (20 г, 58,4 ммоль) 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 5 мг). 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 x 20 мл) 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 1

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

