



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84258 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/343

A61P 25/24 (2006.01)

C07C 215/00

C07D 307/87 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕСЦИТАЛОПРАМУ

1

2

(21) 20031211985

(22) 12.07.2002

(24) 10.10.2008

(86) РСТ/DK02/00491, 12.07.2002

(31) РА 2001 01101

(32) 13.07.2001

(33) DK

(31) РА 2001 01851

(32) 11.12.2001

(33) DK

(31) РА 2001 01852

(32) 11.12.2001

(33) DK

(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.

(72) БЕК СОММЕР МАЙКЛ, НІЛЬСЕН ОЛЕ, ПЕТЕРСЕН ХАНС, АХМАДІАН ХАЛЕХ, ПЕДЕРСЕН ХЕНРИК, БРЬОСЕН ПЕТЕР, ГАЙСЕР ФАЙОУНА, ЛІДЖЕЙМС, КОКС ДЖЕФРІ, ДАПРЕМОНТ ОЛІВЕР, СЮТЕ КРІСТІНА, АССЕНЗА СЕБАСТЬЯН П., ХАРИХАРАН ШАНКАР, НЕЙР УША

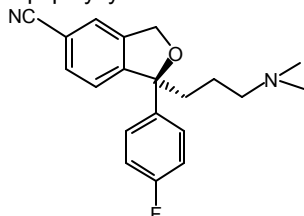
(73) Х. ЛУННБЕК А/С

(56) WO 0143525

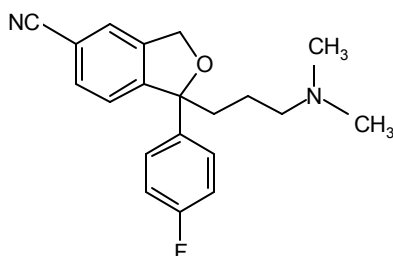
WO 0011926

WO 0013648

(57) 1. Спосіб одержання есциталопраму, що має формулу



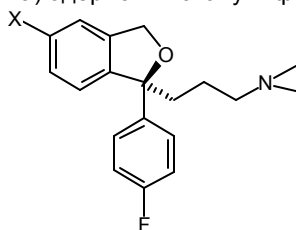
або його фармацевтично прийнятних адитивних солей, який включає розділення енантіомерів сполуки, яка вибрана з групи, що включає проміжні сполуки в приготуванні циталопраму, який має формулу



(I)

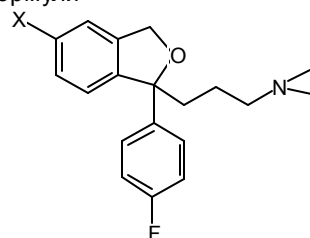
який відрізняється тим, що зазначене розділення енантіомерів здійснюють рідинною хроматографією енантіомерів із застосуванням хіральної нерухомої фази для хроматографії, включаючи:

а) одержання сполуки формули



(IV)

де Х є галогеном або будь-якою іншою групою, яка може бути перетворена на ціаногрупу, оптичним розділенням хроматографією рацемічної сполуки формули



(V)

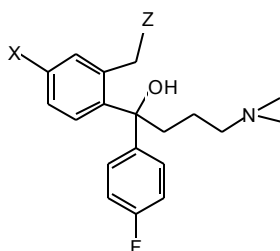
де Х є таким, як визначено вище, та, якщо Х не є ціаногрупою, з наступним перетворенням групи Х в сполуці формули (IV) на ціаногрупу та наступним виділенням есциталопраму або його фармацевтично прийнятної солі, або

б) оптичне розділення хроматографією сполуки формули

(13) C2

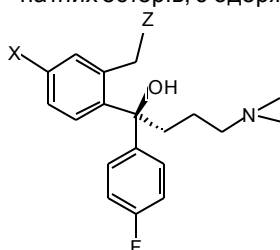
(11) 84258

(19) UA



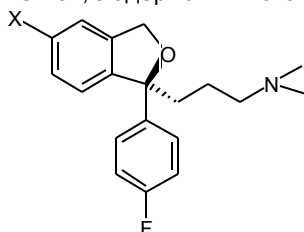
(VI)

де X є ціаногрупою або галогеном, або будь-якою іншою групою, яка може бути перетворена на ціаногрупу, та Z є гідроксильною групою або групою, що вилучається, вибраною з галогену та сульфонатних естерів, з одержанням сполуки формули



(VII)

і, якщо Z є OH, з перетворенням групи Z на групу, що вилучається, вибрану з галогену та сульфонатних естерів, і потім замиканням циклу одержаної сполуки формули (VII), де Z є групою, що вилучається, з одержанням сполуки формули



(IV)

де X є таким, як визначено вище, і, якщо X не є ціаногрупою, з наступним перетворенням групи X в сполучі формули (IV) на ціаногрупу, з наступним виділенням есциталопраму або його фармацевтично прийнятної солі.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують спосіб а) та група X є бромом.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують спосіб б) та група X є ціано.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують спосіб б) та група X є бромом.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що хіральна нерухома фаза включає похідне вуглеводу.

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що похідним вуглеводу є похідне полісахариду.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 5-6, який **відрізняється** тим, що похідне вуглеводу включає фенілкарбаматні замісники, які необов'язково можуть бути заміщені однією або більше C<sub>1-4</sub>-алкільними групами, переважно метильними групами.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 6-7, який **відрізняється** тим, що похідним полісахариду є похідне амілози.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що хіральною нерухомою фазою, яка включає похідне амілази, що містить необов'язково заміщені алкі-

лом фенілкарбаматні замісники, є Chiralpak™ AD від Daicel Chemical Industries Ltd.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 6-7, який **відрізняється** тим, що похідним полісахариду є похідне целюлози.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що хіральною нерухомою фазою, яка включає похідне целюлози, що містить необов'язково заміщені алкілом фенілкарбаматні замісники, є Chiralcel™ OD від Daicel Chemical Industries Ltd.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 5-11, який **відрізняється** тим, що похідне вуглеводу адсорбовано на силікагелі.

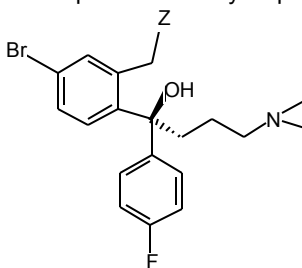
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, який **відрізняється** тим, що хроматографічне розділення включає безперервний хроматографічний процес, а саме методику з імітованим рухливим шаром.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV), у якій X є галогеном, зокрема бромом, перетворюють на есциталопрам взаємодією сполуки формули (IV) з CuCN з наступним очищенням і виділенням есциталопраму або його фармацевтично прийнятної солі.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV), у якій X є галогеном, зокрема бромом або CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-O-, де n дорівнює 0-8, перетворюють на есциталопрам взаємодією сполуки формули (IV) із джерелом ціаніду в присутності паладієвого каталізатора з наступним очищенням і виділенням есциталопраму або його фармацевтично прийнятної солі.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV), у якій X є галогеном, зокрема бромом, перетворюють на есциталопрам взаємодією сполуки формули (IV) із джерелом ціаніду в присутності нікелевого каталізатора з наступним очищенням і виділенням есциталопраму або його фармацевтично прийнятної солі.

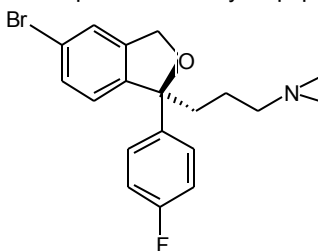
17. Проміжна сполука формули



(VIII)

де Z є таким, як визначено в п. 1; або її сіль.

18. Проміжна сполука формули

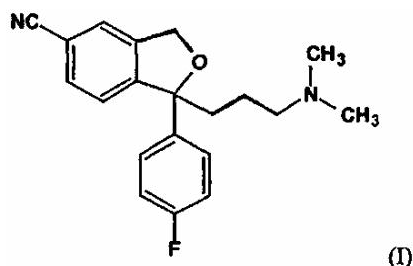


(IX)

або її сіль.

Цей винахід відноситься до одержання есциталопраму, який являє собою S-енантіомер добре відомого антидепресивного лікарського засобу циталопраму, тобто (S)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил, або його фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичних препаративних форм.

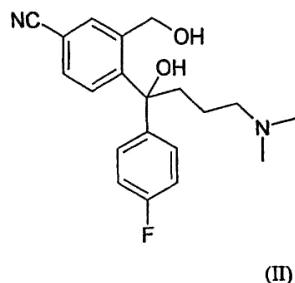
Циталопрам є відомим антидепресантом, що знаходиться на ринку вже протягом кількох років і має наступну структуру:



Він є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-HT) центральної дії та, відповідно, має антидепресивну дію.

Циталопрам уперше був описаний у [DE 2657013, що відповідає патенту США №4136193]. У зазначеній патентній публікації, серед іншого, в загальних рисах описано спосіб одержання циталопраму з відповідного 5-бромопохідного шляхом взаємодії з ціанідом міді  $\text{CuCN}$ , у придатному розчиннику. Інші способи одержання циталопраму заміщенням 5-галогену або  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{SO}_2\text{O}-$ , де  $n$  дорівнює 0-8, ціаногрупою описані в [WO 0011926 і WO 0013648].

У [патенті США №4650884] описана діольна сполука формули II, 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідрокси-1-бутил]-3-(гідроксиметил)бензонітрил, і її застосування як проміжної сполуки для одержання циталопраму.



Есциталопрам, енантіомери діольної сполуки формули II і способи їх одержання описані в [патенті США №4943590]. Описано два шляхи одержання есциталопраму, у яких вихідною сполукою є рацемічна діольна сполука II. За першим шляхом діольну сполуку II піддають взаємодії з енантіомерно чистим похідним кислоти, таким як (+) або (-)- $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -трифторметилфенілацетилхлорид, з

одержанням суміші діастереомерних складних ефірів, які розділяють ВЕРХ або фракційною кристалізацією, і далі складний ефір із правобічною стереохімією енантіоселективно перетворюють на есциталопрам. За другим шляхом діольну сполуку II розділяють на енантіомери стереоселективною кристалізацією енантіомерно чистою кислотою, такою як (+)-ди- $p$ -толуоїлвинна кислота, і далі S-енантіомер діольної сполуки II енантіоселективно перетворюють на есциталопрам. Обидва ці методи включають застосування дорогих енантіомерно чистих реагентів і дають відносно низький вихід, що приводить до того, що вони економічно й екологічно нездійсненні у промисловому виробництві. Стереоселективність фармакологічної дії циталопраму, тобто інгібування зворотного захоплення 5-HT, характерна для S-енантіомера і, отже, антидепресивна дія зазначеного енантіомера також описана в [патенті США №4943590]. Есциталопраму в даний час приділяється багато уваги як антидепресанту. Отже, існує необхідність у поліпшеному способі одержання есциталопраму.

Фахівцям у даній галузі техніки відомо, що два енантіомери у певних ситуаціях можуть бути розділені рідинною хроматографією із застосуванням хіральної нерухокої фази. Хіральна нерухома фаза повинна бути знайдена серед доступних хіральних нерухомих фаз скринінгом таким чином, щоб вона була ефективною при розділенні пари цільових енантіомерів, і не завжди буває доступна хіральна нерухома фаза, яка підходить для даної мети.

Звичайна рідинна хроматографія являє собою періодичний процес, який вимагає великої кількості розчинників і, отже, звичайно не є економічно підходящою для промислового застосування. Методи хроматографії, які є більш кращими, тому що вони є безупинними і потребують меншої кількості розчинників, відомі фахівцям у даній галузі техніки. Хроматографія з імітованим рухливим шаром (SMB) є одним з таких безупинних хроматографічних процесів.

В [EP 563388] описаний метод хроматографії з імітованим рухливим шаром (SMB), у якому розділяють енантіомери оптично активної сполуки, і нерухома фаза якого містить силікагель, покритий хіральним матеріалом, таким як складний ефір целюлози.

Отже, існує необхідність у хіральній нерухомій фазі, яка є ефективною для розділення енантіомерів циталопраму або сполуки, яка є проміжною сполукою при одержанні циталопраму.

Не існує способу, який давав би можливість а *priori* прогнозувати, яка хіральна нерухома фаза буде ефективною при розділенні даної пари енантіомерів. Хіральна нерухома фаза для розділення пари енантіомерів повинна бути знайдена лабораторним тестуванням хіральних нерухомих фаз, обраних з величезної кількості доступних хіральних нерухомих фаз.

Даний винахід відноситься до нового й економічно здійсненого хроматографічного способу

розділення енантіомерів циталопраму або сполуки, яка є проміжною сполукою для одержання циталопраму.

Даний винахід також відноситься до нових оптично розділених проміжних сполук для одержання есциталопраму.

У даному описі термін "розділення енантіомерів" і "розділення на енантіомери" відноситься до будь-якого процесу, що дає дві або більше фракцій, у яких співвідношення між двома енантіомерами відрізняється від 1:1. Термін "оптично розділений" відноситься до продукту будь-якого такого процесу.

У даному описі термін "чистота" означає чистоту енантіомера, яку вимірюють як відсоток енантіомерного надлишку (е.н.).

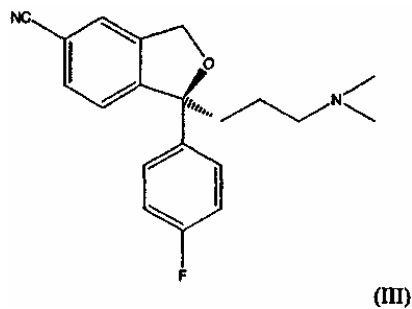
У даному описі термін "похідне вуглеводу" означає будь-яку сполуку, яка головним чином є вуглеводним похідним, одержаним за допомогою заміщення однієї або більш гідроксильних груп іншим замісником, який залишає стереохімічну структуру неущождженою.

У даному описі термін "проміжна сполука для виробництва есциталопраму" і "проміжна сполука для одержання циталопраму" означає будь-яку проміжну сполуку в будь-якому відомому процесі виробництва есциталопраму.

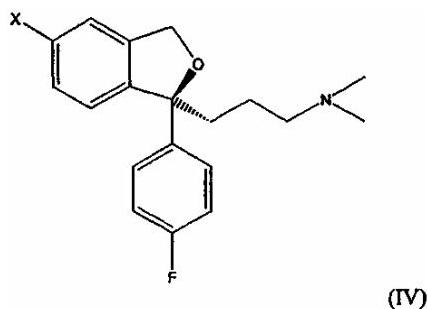
В описі заявки структурні формули хіральних сполук відносяться до рацематів, якщо стереохімія не зазначена.

Лабораторні експерименти дали новий, що має винахідницький рівень, спосіб виробництва есциталопраму, який включає розділення енантіомерів циталопраму або сполуки, яка є проміжною при виробництві циталопраму, хроматографією із застосуванням хіральної нерухомої фази.

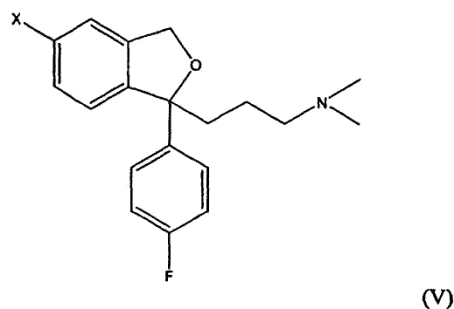
Отже, цей винахід відноситься до нових способів одержання есциталопраму, який має формулу



який включає одержання сполуки формули



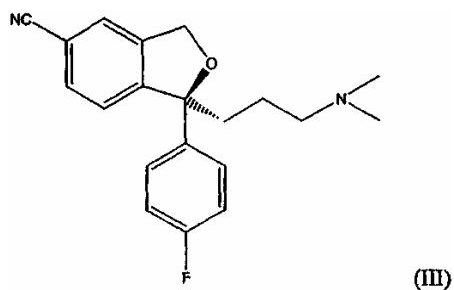
де X є ціаногрупою, галогеном або будь-якою іншою групою, яка може бути перетворена на ціаногрупу, оптичним розділенням за допомогою хроматографії рацемічної сполуки формули



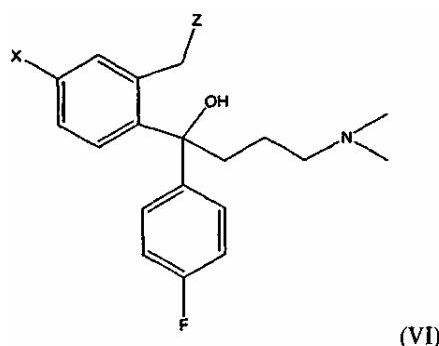
де X є таким, як визначено вище; і якщо X не є ціаногрупою, з наступним перетворенням X на ціаногрупу і наступним виділенням есциталопраму або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному кращому варіанті здійснення даного винаходу циталопрам розділяють на енантіомери хроматографією із застосуванням хіральної нерухомої фази.

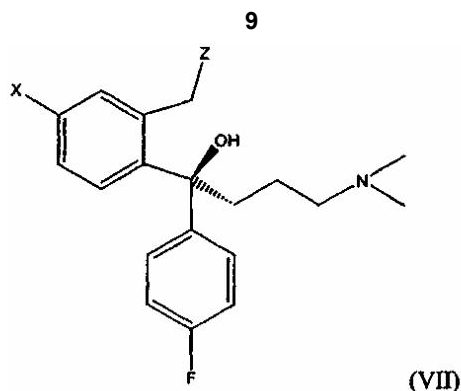
Відповідно, даний винахід відноситься до способу одержання есциталопраму, який має формулу



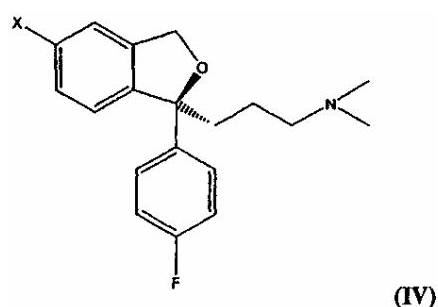
який включає оптичне розділення хроматографією сполуки формули



де X є ціаногрупою, галогеном або будь-якою іншою групою, яка може бути перетворена на ціаногрупу, і Z є гідроксильною групою або групою, що вилучається, з одержанням сполуки формули



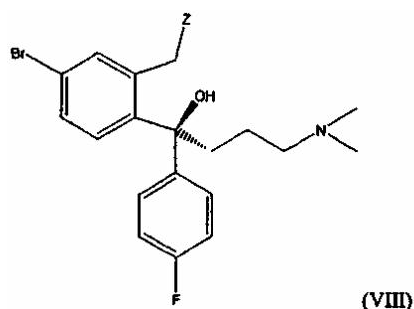
і, якщо Z є OH, перетворення групи Z на групу, що вилучається, і потім замикання циклу одержаної сполуки формули (VII), де Z є групою, що вилучається, з одержанням сполуки формули



де X є таким, як визначено вище, і, якщо X не є ціаногрупою, наступне перетворення групи X в сполуці формули (IV) на ціаногрупу, з наступним виділенням есциталопраму або його фармацевтично прийнятної солі.

В іншому кращому варіанті винаходу проміжну діольну сполуку II, 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідрокси-1-бутил]-3-(гідроксиметил)бензонітрил, розділяють на її енантіомери хроматографією із застосуванням хіральної нерухомої фази. Одержаний (S)-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідрокси-1-бутил]-3-(гідроксиметил)бензонітрил може бути перетворений на есциталопрам за способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, такими як обробка паратолуодсульфонілхлоридом і основою, наприклад триетиламіном, як описано в [US 4943590].

Даний винахід також відноситься до проміжної сполуки, яка має формулу

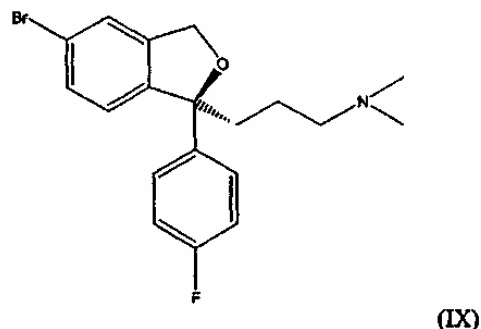


де Z є таким, як визначено вище.

84258

10

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до S-енантіомера 5-Br-циталопраму, що має формулу



або його солей.

Рацемічні сполуки формули (V) і (VI) можуть бути розділені рідинною хроматографією або хроматографією в над- або субкритичних умовах із застосуванням хіральної нерухомої фази.

Хіральна нерухома фаза може містити оптично активну високомолекулярну сполуку, наприклад, похідне полісахариду, таке як складні ефіри або карбамати целюлози або амілози, похідне поліакрилату (наприклад, похідне метакрилату, таке як полі(трифенілметилметакрилат) або похідне поліаміду, білок з асиметричним або дисиметричним ланцюгом (альбумін бичачої сироватки, зв'язаний з діоксидом кремнію, целюлоза, ковалентно зв'язана з альдегідом діоксиду кремнію), полімери з асиметричним центром на його бічному ланцюзі тощо.

Іншою можливістю є хіральна нерухома фаза, яка містить низькомолекулярну сполуку, яка має здатність до оптичного розділення, наприклад, краун-ефіри ((S) або (R)-18-краун-6-ефір на діоксиді кремнію) і похідні циклодекстрину (альфа циклодекстрин, зв'язаний з діоксидом кремнію).

Іншими важливими компонентами хірального розділення, які можуть міститися в хіральній нерухомій фазі, є амінокислоти та їхні похідні, складні ефіри або амід амінокислот, ацетиловані амінокислоти й олігопептиди.

Ще однією можливістю є сипучий полісахаридний матеріал, наприклад, триацетат мікрокристалічної целюлози.

Хіральні нерухомі фази, які включають похідні полісахариду і поліаміди, які застосовуються для розділення енантіомерів, описані в [EP 0147804, EP 0155637, EP 0157365, EP 0238044, WO95/18833, WO 97/04011, EP 0656333 і EP 718625].

Частинки полісахаридів, які застосовуються для розділення оптичних енантіомерів, описані в [EP 0706982].

Переважаю, хіральна нерухома фаза включає похідне вуглеводу, більш переважно похідне полісахариду, а найбільш переважно похідне амілози або целюлози.

Придатний полісахарид, адсорбований на силікагелі, має групи, такі як фенілкарбамоїл, 3,5-диметилфенілкарбамоїл, 4-хлорфенілкарбамоїл, 3,5-дихлорфенілкарбамоїл, ацетил, бензоїл, цин-

намоїл, 4- метилбензоїл або S-альфа-фенілетилкарбамоїл.

Переважно, похідне вуглеводу містить фенілкарбаматні замісники, які необов'язково можуть бути заміщені однією або більше C<sub>1-4</sub>-алкільними групами, переважно метильними групами.

Хіральна сполука, яка є хіральним роздільним фактором нерухокої фази, може бути придатним чином адсорбована на носії, такому як силкагель.

Переважно, хіральною нерухоною фазою є Chiralpak™ AD, похідне амілози на основі з силкагелю, де більшість гідроксильних груп заміщені 3,5-диметилфеніл-карбаматними групами, або Chiralcel™ OD, похідне целюлози на основі з силкагелю, де більшість гідроксильних груп заміщені 3,5-диметилфенілкарбаматними групами. Chiralpak™ AD і Chiralcel™ OD доступні від Daicel Chemical Industries Ltd.

Хіральні нерухомі фази, які містять фенілкарбаматні похідні амілози, особливо підходять для розділення сполук формули (VI). Прикладом таких хіральних нерухомих фаз є Chiralpak™ AD.

Хіральні нерухомі фази, які містять фенілкарбаматні похідні целюлози, особливо підходять для розділення сполук формули (V). Прикладом таких хіральних нерухомих фаз є Chiralcel™ OD.

Природа замісника X має незначний вплив на розділення сполук, тому що він знаходиться на відстані від хірального центра.

Будь-який метод розділення рідинною хроматографією може застосовуватися для розділення енантіомерів. Переважно, метод хроматографічного розділення включає безперервну хроматографічну методику, а саме методику з імітованим рухливим шаром.

Елюент звичайно вибирають із групи, що включає ацетонітрил, спирти, такі як метанол, етанол або ізопропанол, і алкани, такі як циклогексан, гексан або гептан, і їх суміші. До елюенту може бути додана кислота, така як мурашина кислота, оцтова кислота і трифторооцтова кислота, та/або основа, така як діетиламін, триетиламін, пропіламін, ізопропіламін і диметилізопропіламін.

Альтернативно, над- або субкритичний діоксид вуглецю, який містить модифікатор, може використовуватися як елюент. Модифікатор вибирають з нижчих спиртів, таких як метанол, етанол, пропанол й ізопропанол. Може бути доданий амін, такий як діетиламін, триетиламін, пропіламін, ізопропіламін і диметилізопропіламін, і, необов'язково, кислота, така як мурашина кислота, оцтова кислота і трифторооцтова кислота.

Відповідно, застосовуваний метод хроматографії являє собою метод рідинної хроматографії.

Придатним елюентом відповідно до даного варіанта здійснення винаходу є ацетонітрил.

Іншим придатним елюентом відповідно до даного варіанта здійснення винаходу є суміш ізогексану та ізопропанолу. Придатна суміш містить 98%, об'ємних, ізогексану і 2%, об'ємних, ізопропанолу.

Іншим придатним елюентом відповідно до даного винаходу є над- або субкритичний діоксид вуглецю, що містить 10%, об'ємних, метанолу з 0,5%, об'ємних, діетиламіну і 0,5%, об'ємних, трифторооцтової кислоти.

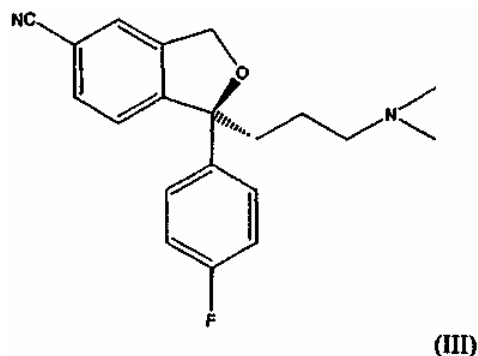
Один з варіантів здійснення даного винаходу включає нові проміжні сполуки для виробництва есциталопраму, розділені на оптичні ізомери.

Якщо Z є OH у сполучі формули (VII), спиртова група Z може бути перетворена на придатну групу, що вилучається, таку як складний ефір сульфонату або галогенід. Перший одержують реакцією із сульфонілгалогенідами, такими як метансульфонілхлорид і п-толуолсульфонілхлорид. Останній одержують взаємодією з галогенувальними агентами, такими як тіонілхлорид або трибромід фосфору.

Замикання циклу сполук формули (VII), де Z є групою, що вилучається, такою як складний ефір сульфонату або галоген, може здійснюватися обробкою основою, такою як KOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> або іншими алкоксидами, NaN або іншими гідридами, триетиламіном, етилдїізопропіламіном або піридином в інертному органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, толуол, ДМСО, ДМФ, трет-бутилметиловий ефір, диметоксиетан, диметоксиметан, діоксан, ацетонітрил або дихлорометан.

Замикання циклу проводять аналогічно способу, описаному в [US 4943590].

Сполука формули (IV) може бути перетворена на есциталопрам, що має формулу

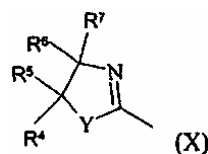


за багатьма способами, описаними нижче.

Як зазначено вище, X у сполучі формули (IV) може бути ціаногрупою, галогеном, переважно хлором або бромом, або будь-якою іншою сполучою, яка може бути перетворена на ціаногрупу.

Такі інші групи X, які можуть бути перетворені на ціаногрупу, можуть бути вибрані з груп формули CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-O-, де n дорівнює 0-8, -OH, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>3</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -COOR<sup>2</sup>, -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, де R<sup>1</sup> є воднем або алкілкарбонілом, а R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є вибраними з водню, необов'язково заміщеного алкілом, аралкілом

і групи формули



де Y є O або S;

R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> кожен є незалежно вибраним з водню і C<sub>1-6</sub>-алкілу, або R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом утворюють C<sub>2-5</sub>-алкіленовий ланцюг, утворюючи спірокільце; R<sup>6</sup> є

вибраним з водню і  $C_{1-6}$ -алкілу,  $R^7$  є вибраним з водню,  $C_{1-6}$ -алкілу, карбоксигрупи або групи попередника для карбоксигрупи, або  $R^6$  і  $R^7$  разом утворюють  $C_{2-5}$ -алкіленовий ланцюг, утворюючи спірокільце.

Якщо  $X$  є галогеном, зокрема, бромом або хлором, перетворення сполуки формули (IV) на есциталограм може проводитися за методиками, описаними у [US 4136193, WO 00/13648, WO 00/11926 і WO 01/02383], або за іншими методиками, які підходять для таких перетворень.

Згідно з [US 4136193], перетворення 5-бромогрупи може проводитися взаємодією сполуки формули (IV), у якій  $X$  є бромом, з  $CuCN$ .

У [WO 00/13648 і WO 00/11926] описано перетворення 5-галоген або трифлатної (трифторметансульфоокислотної) групи на ціаногрупу ціануванням джерелом ціаніду в присутності  $Pd$ - або  $Ni$ -каталізатора.

Джерело ціаніду, яке застосовується у реакції заміщення ціаніду з використанням каталізатору, може бути будь-яким придатним джерелом. Кращими джерелами є  $KCN$ ,  $NaCN$  або  $(R')_4NCN$ , де  $(R')_4$  означає чотири групи, які можуть бути однаковими або різними і які обрані з водню і  $C_{1-6}$ -алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом.

Джерело ціаніду застосовують у стехіометричній кількості або в надлишку, переважно використовують 1-2 еквіваленти на еквівалент вихідного матеріалу.  $(R')_4N^+$  переважно є  $(Bu)_4N^+$ . Джерелом ціаніду переважно є  $NaCN$ , або  $KCN$ , або  $Zn(CN)_2$ .

Паладієвим каталізатором може бути будь-який придатний каталізатор, який містить  $Pd(O)$  або  $Pd(II)$ , такий як  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  тощо.  $Pd$ -каталізатор переважно застосовують у кількості 1-10, більш переважно 2-6, найбільш переважно близько 4-5% моль.

В одному варіанті реакцію здійснюють у присутності каталітичної кількості  $Cu^+$  або  $Zn^{2+}$ . Каталітичні кількості  $Cu^+$  або  $Zn^{2+}$ , відповідно, означають субстехіометричні кількості, такі як 0,1-5, переважно 1-3 моль. Отже, застосовують приблизно 0,5 еквівалента на еквівалент  $Pd$ . Може застосовуватися будь-яке доступне джерело  $Cu^+$  або  $Zn^{2+}$ .  $Cu^+$  переважно застосовують у виді  $CuI$ , і  $Zn^{2+}$  переважно застосовують у виді солі  $Zn(CN)_2$ .

У кращому варіанті здійснення винаходу ціанування проводять взаємодією з  $Zn(CN)_2$  у присутності паладієвого каталізатора, переважно  $Pd(PPh_3)_4$  (тетракіс(трифенілфосфін)паладію).

Нікелевим каталізатором може бути будь-який придатний комплекс, який містить  $Ni(O)$  або  $Ni(II)$ , що діє як каталізатор, такий як  $Ni(PPh_3)_3$ , ( $\sigma$ -арил)- $Ni(PPh_3)_2Cl$  тощо. Нікелеві каталізатори та їх одержання описані в [WO 96/11906, EP-A-613720 і EP-A-384392].

В особливо кращому варіанті здійснення комплексу нікелю(0) одержують *in situ* до реакції ціанування відновленням попередника, що містить нікель(II), такого як  $NiCl_2$  або  $NiBr_2$ , металом, таким як цинк, магній або марганець у присутності надлишку лігандів комплексу, переважно трифенілфосфін.

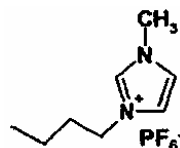
$Ni$ -каталізатор переважно застосовують у кількості 0,5-10, більш переважно 2-6, найбільш переважно близько 4-5% моль.

В одному варіанті реакцію проводять у присутності каталітичної кількості  $Cu^+$  або  $Zn^{2+}$ .

Каталітичні кількості  $Cu^+$  або  $Zn^{2+}$ , відповідно, означають субстехіометричні кількості, такі як 0,1-5, переважно 1-3%. Може застосовуватися будь-яке доступне джерело  $Cu^+$  або  $Zn^{2+}$ .  $Cu^+$  переважно застосовують у виді  $CuI$ , і  $Zn^{2+}$  переважно застосовують у виді солі  $Zn(CN)_2$  або одержують *in situ* відновленням сполук нікелю(II) із застосуванням цинку.

Реакція ціанування може проводитися без розчинника або в будь-якому придатному розчиннику, такі розчинники включають ДМФ, NMP (N-метил-2-піролідоні), ацетонітрил, пропіонітрил, ТГФ і етилацетат.

Реакція ціанідного обміну також може проводитися в юнній рідині загальної формули  $(R'')_4N^+Y^-$ , де  $R''$  є алкільними групами або дві  $R''$  групи разом утворюють кільце і  $Y^-$  є протиіоном. В одному варіанті здійснення даного винаходу  $(R'')_4N^+Y^-$  являється собою



У ще одному варіанті реакцію ціанідного обміну проводять з аполлярними розчинниками, такими як бензол, ксилол або мезитилен, і під впливом мікрохвильового опромінювання із застосуванням, наприклад, Synthwave 1000™ від Prolabo.

Інтервал температур залежить від типу реакції. Якщо каталізатор відсутній, кращими температурами є температури в інтервалі 100-200°C. Якщо реакцію проводять під впливом мікрохвильового опромінювання, температура реакційної суміші може зрости до вище 300°C. Більш переважно температура варіюється в інтервалі 120-170°C. Найбільш кращим інтервалом є 130-150°C.

У присутності каталізатора кращий інтервал температур складає від 0 до 100°C. Більш переважно температура варіюється в інтервалі 40-90°C. Найбільш переважно температура варіюється в інтервалі 60-90°C.

Інші умови реакції, розчинники тощо є звичайними умовами для таких реакцій і можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі техніки.

Інший спосіб перетворення сполуки формули (IV), у якій  $X$  є  $Br$ , на відповідне 5-ціанопохідне включає взаємодію 5- $Br$ -циталограму формули (IV) з магнієм з одержанням реактиву Грін'єра, з наступною взаємодією з формамідом з одержанням альдегіду. Альдегід перетворюють на оксим або гідрозон, які перетворюють на ціаногрупу дегідратацією та окиснюванням, відповідно.

Альтернативно, 5- $Br$ -циталограм формули (IV), де  $X$  є бромом, може бути підданий взаємодії з магнієм з одержанням реактиву Грін'єра, з наступною взаємодією зі сполукою, яка містить  $CN$ -групу, зв'язану з групою, що вилучається.

Докладний опис двох зазначених вище методик дано в [WO 01/02383].

Сполуки формули (IV), де група X є -CHO, можуть бути перетворені на есциталограм за способами, аналогічними тим, що описані у [WO 99/30548].

Сполуки формули (IV), де група X є NHR<sup>1</sup>, де R<sup>1</sup> є воднем або алкілкарбонілом, може бути перетворена на есциталограм за способами, аналогічними тим, що описані в [WO 98/19512].

Сполуки формули (IV), де група X є -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, де R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є вибраними з водню, необов'язково заміщеного алкілом, аралкілом або арилом, можуть бути перетворені на есциталограм за способами, аналогічними тим, що описані у [WO 98/19513 і WO 98/19511].

Сполуки формули (IV), де група X є групою формули (X), можуть бути перетворені на есциталограм за способами, аналогічними тим, що описані у [WO 00/23431].

Сполуки формули (IV), де X є -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>3</sub> і будь-якою із зазначених вище груп X, можуть бути перетворені на есциталограм за способами, аналогічними тим, що описані у [WO 01/168632].

Вихідні матеріали формул (V) і (VI) можуть бути одержані згідно із зазначеними вище патентами і заявками на патенти або за аналогічними способами.

Таким чином, кислотно-адитивні солі, які застосовуються згідно з винаходом, можуть бути одержані обробкою сполук, які є проміжними для синтезу есциталограму, кислотою в розчиннику з наступним осадженням, виділенням і необов'язковою перекристалізацією за відомими методами і, за бажанням, мікронізацією кристалічного продукту вологим або сухим помелом або іншим придатним методом, або одержанням частинок методом емульгування в розчиннику.

Далі даний винахід проілюстровано прикладами. Проте, приклади призначені тільки для ілюстрації даного винаходу і не повинні вважатися обмежувальними.

#### Приклад 1

Розділення енантіомерів 4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідрокси-1-бутил]-3-(гідроксиметил)бензонітрилу

4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідрокси-1-бутил]-3-(гідроксиметил)бензонітрил, який може бути одержаний згідно з [патентом США №4650884], розділяють на енантіомери в такий спосіб.

Хроматограф з імітованим рухливим шаром Novasep Licoser™ 10-50 обладнують 8 колонками з внутрішнім діаметром 50мм, кожну з яких заповнюють шаром довжиною 15см, що складається з наповнювача Chiralpack™ AD (20мкм) із застосуванням стандартних методик. Для розділення вибирають систему SMB, яка складається з 8 колонок у конфігурації 2-2-2-2. Як рухому фазу використовують ацетонітрил (ступінь чистоти ВЕРХ за Baker).

Умови роботи SMB:

Температура	30°C
Потік сировини (65мг/мл)	10мл/хв.
Потік елюенту (щойно приготований)	102мл/хв.
Потік екстракту	69мл/хв.
Потік рафінату	48мл/хв.

Рециркулюючий потік	210мл/хв.
Час переключення	1,18хв.

Продукти виділяють з елюенту випарюванням з одержанням в'язких олій. Обидва енантіомери виділяють з чистотою, яка перевищує 99% е.н.

Одержаний (S)-4-[4-(диметиламіно)-1-(4'-фторфеніл)-1-гідрокси-1-бутил]-3-(гідроксиметил)бензонітрил може бути перетворений на есциталограм за способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, такими як обробка пара-толуолсульфоніл-хлоридом і основою, наприклад триетиламіном, як описано у [US 4943590].

#### Приклад 2

Розділення 1-(4-бром-2-гідроксиметилфеніл)-4-диметиламіно-1-(4-фторфеніл)бутан-1-олу

Колонку розміром 280X110мм, заповнену ChiralPak® (розмір частинок 20мкм), використовують як хіральну нерухому фазу. Суміш 95% ацетонітрилу і 5% метанолу використовують як рухому фазу.

Умови роботи наступні:

Температура	29°C
Швидкість потоку	500мл/хв.
Визначення УФ	280нм

500г неочищеного циталограму, який містить 89% рацемата, розділяють на колонці. Перший елюований енантіомер з часом утримання 11,0хв. виділяють з елюенту з енантіомерним надлишком 99,5% з виходом 99%. Другий елюований енантіомер з часом утримання (RT) 14,1хв. виділяють з елюенту з енантіомерним надлишком 99,2% з виходом 98%.

#### Приклад 3

Розділення 1-(4'-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-5-бромфталану на енантіомери

Колонку розміром 280X110мм, заповнену Chiralcel® OD (розмір частинок 20мкм), використовують як хіральну нерухому фазу. Суміш 98%, об'ємних, ізогексану і 2%, об'ємних, ізопропанолу використовують як рухому фазу.

Умови роботи наступні:

Температура	температура навколишнього середовища
Швидкість потоку	500мл/хв.
Визначення УФ	285нм

500г неочищеного продукту, який містить 89% рацемата, розділяють на колонці. Перший елюований енантіомер з часом утримання 5,4хв. виділяють з елюенту з енантіомерним надлишком 99,5% з виходом 96%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -0,81° (c=0,99, MeOH). Другий елюований енантіомер з часом утримання 6,7хв. виділяють з елюенту з енантіомерним надлишком 99,4% з виходом 99%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +0,95° (c=1,26, MeOH).

#### Приклад 4

Розділення 1-(4'-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-5-бромфталану на енантіомери із застосуванням надкритичної рідинної хроматографії

Колонку розміром 250X10мм, заповнену Chiralcel® OD (розмір частинок 10мкм), використовують як хіральну нерухому фазу. Як рухому фазу використовують діоксид вуглецю і модифікатор у співвідношенні 90:10. Модифікатор являє собою



метанол з діетиламіном (0,5%) і трифторооцтовою кислотою (0,5%).

Умови роботи наступні:

Температура температура навколишнього середовища

Швидкість потоку 18,9мл/хв.

Тиск 20кПа

Визначення УФ 254нм

75мг рацемічної суміші розділяють на колонці.

Обидва енантіомери виділяють з елюенту. Енантіомери виділяють з енантіомерним надлишком 86,1% (RT 3,25хв.) і 87,1% (RT 3,67хв.), відповідно.

Приклад 5

Ціанування (+)-1-(4'-фторфеніл)-1-(3-диметиламінопропіл)-5-бромфталану  
5,0г (+)-енантіомера обробляють 3,1г  $Zn(CN)_2$  і 0,76г  $Pd(PPh_3)_4$  в умовах, описаних у [WO 00/13648]. Енантіомерну чистоту продукту аналізують хіральним електрофорезом. На підставі результатів хірального електрофорезу і надкритичної рідинної хроматографії був зроблений висновок, що продукт ідентичний есциталопраму. Вихід 80%, е.н. 99,6%.