



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2061753 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 253/34 (2006.01)
C07C 255/53 (2006.01)
C07D 307/87 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2011.12.12
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.08.03
(86)	Europeisk søknadsnr:	08801398.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.09.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.05.27
(30)	Prioritet	2007.09.11 DK 200701314
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 92500 Valby-Copenhagen, Danmark
(72)	Oppfinner	DE FAVERI, Carla, Via dei Colli 28I-31020 Farra di Soligo (TV), Italia HUBER, Florian Anton Martin, Via Zardo 5I-36050 Bolzano Vicentino (VI), Italia DANCER, Robert James, Sønderkær 53DK-2650 Hvidovre, Danmark
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

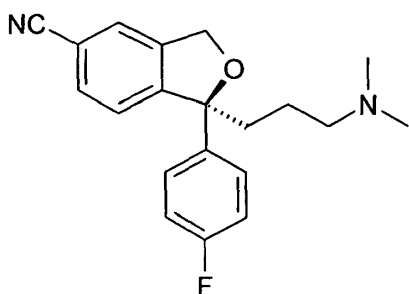
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av escitalopram
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 347 066 B1, WO-A-2007/012954 B1, WO-A-2006/106531 B1

Oppfinnelsens tekniske område

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av det
5 velkjente antidepressive midlet escitalopram.

Oppfinnelsens bakgrunn

Escitalopram er et velkjent antidepressivt legemiddel som har den følgende
strukturen:



10

Det er en selektiv, sentralt aktiv serotonin (5-hydroksytryptamin; 5-HT)
gjenopptakshemmer, som følgelig har antidepressive aktiviteter.

- 15 Escitalopram og dets farmasøytiske aktivitet er beskrevet i US-patent nr.
4 943 590. To fremgangsmåter for fremstilling av escitalopram er beskrevet. I en
av dem krystalliseres 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-
(hydroksymetyl)-benzonitril fraksjonelt som et salt med (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-
(*S,S*)-vinsyre i 2-propanol. Det krystallinske produktet fremstillet på denne måten
20 består av små krystaller som drenerer svært langsomt og tenderer til å holde på
moderlutene. Utilstrekkelig fjerning av moderlutene gir et produkt med en lav
enantiomer renhet og derfor er ytterligere rensinger nødvendig. Rensinger er tid
og løsemiddelforbrukende. Disse problemene er mer påtagelige i en industriell
skala.

25

WO 2006/106531 og WO 2007/012954 beskriver også fremgangsmåter for
fremstilling av escitalopram omfattende fraksjonell krystallasjon av et salt av 4-

[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril med (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre fra et organisk løsemiddel. WO 2006/106531 spesifiserer metanol, etanol, 2-propanol, butanol, acetonitril og aceton som mulige løsemidler mens WO 2007/012954 kun spesifiserer 2-

5 propanol.

Oppsummering av oppfinnelsen

Det har nå blitt funnet at oppløsning av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril ved fraksjonell krystallisasjon av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzo-

10 nitril som et salt med (+)-(*S,S*)- eller (-)-(*R,R*)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre i et løsemiddelsystem omfattende 1-propanol hvori ikke mer enn 0,5 mol (+)-(*S,S*)- eller (-)-(*R,R*)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre anvendes per mol 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril gir et krystallinsk produkt hvori krystallene er større og av en annen fasong enn de fra 2-propanol.

15 Denne prosessen har vist seg å være en robust og stabil metode for å fremstille krystaller med gode filtreringsegenskaper. Dette resulterer i mye bedre dreneringsegenskaper og reduserte filtreringstider som har en viktig innvirkning på storskalaproduksjon. Typiske filtreringstider for en batch i industriell skala er noen få timer eller mindre.

20

Denne oppløsningsmetoden er nyttig i fremstillingen av escitalopram.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Ett aspekt av foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for oppløsning av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-

25 (hydroksymetyl)-benzonitril som en racemisk eller ikke-racemisk enantiomerblanding til dens isolerte enantiomerer, nevnte fremgangsmåte omfattende trinnet med fraksjonell krystallising av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril som et salt med (+)-(*S,S*)- eller (-)-(*R,R*)-enantiomeren av *O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre i et løsemiddelsystem hvori 1-propanol

30 utgjør minst 50 % av løsemiddelsystemet.

I en spesiell utførelsesform anvendes ikke mer enn 1 mol, mer spesielt ikke mer

enn 0,5 mol, av (+)-(S,S)- eller (-)-(R,R)-enantiomeren av *O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre per mol 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril.

- 5 I en utførelsesform anvendes (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-vinsyre. I en annen utførelsesform anvendes (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(R,R)-vinsyre.

I en spesiell utførelsesform utgjør 1-propanol minst 75 %, minst 90 % eller minst 95 % av løsemiddelsystemet og i en mest spesiell utførelsesform er 1-propanol
10 det eneste løsemidlet.

I en annen utførelsesform omfatter løsemiddelsystemet ett eller flere organiske koløsemidler, spesielt valgt fra gruppen bestående av toluen, dietyleter, etylacetat, diklormetan og acetonitril, mer spesielt toluen. I en mer spesiell
15 utførelsesform er mengden av koløsemiddel i området fra 0-20 % (vol/vol) av løsemiddelsystemet, slik som 0-15 %, 0-10 %, 0,5-8 %, 1-5 % eller 1,5-3 %.

I enda en annen utførelsesform omfatter løsemiddelsystemet vann. I en mer spesiell utførelsesform er mengden vann i området 0-8 % (vol/vol) av
20 løsemiddelsystemet, slik som 0,05-5 %, 0,1-3 % eller 0,15-2 %.

I enda en annen utførelsesform omfatter løsemiddelsystemet en achiral syre som er i stand til å protonere 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril, men som ikke presipiterer 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitrilet som et salt ved
25 de foreliggende betingelsene. I en spesiell utførelsesform er den achirale syren valgt fra gruppen bestående av organiske syrer slik som maursyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre og metansulfonsyre, mer spesielt eddiksyre. I en mer spesiell utførelsesform er mengden achiral syre i området fra 0-0,5 ekvivalenter relativt til
30 mengden 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril, slik som 0-0,4 ekv.

I en ytterligere utførelsesform avkjøles løsemiddelsystemet sammen med det oppløste 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksy-
35 metyl)-benzonitrilet og (+)-(S,S)- eller (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre fra en

første temperatur i området fra 20 °C til løsemiddelsystemets refluksstemperatur, spesielt 25 °C til 70 °C, mer spesielt 30 °C til 50 °C, til en andre temperatur i området fra 0 °C til 40 °C, spesielt 10 °C til 30 °C, mer spesielt 15 °C til 25 °C. I en spesiell utførelsesform er forskjellen mellom den første og den andre

- 5 temperaturen i området 5 °C til 50 °C, spesielt 10 °C til 40 °C, mer spesielt 15 °C til 30 °C.

- I en spesiell utførelsesform holdes blandingen av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril, (+)-(S,S)- eller (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre og løsemiddelsystem ved den første temperaturen i en periode i området fra 0-4 timer før avkjøling, mer spesielt 0,5-3 timer og mest spesielt 1-2 timer.
- 10

- I en annen spesiell utførelsesform kimes blandingen av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril, (+)-(S,S)- eller (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre og løsemiddelsystem med krystaller av det ønskede saltet ved den første temperaturen eller under avkjøling. Typisk er mengden kimkrystaller i området 0,4-0,8 g kimkrystaller/kg 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril, mer typisk i området 0,45-0,7 g/kg, mest typisk i området 0,5-0,6 g/kg.
- 15
- 20

- I en like spesiell utførelsesform gjøres avkjølingen innen 8 timer, spesielt innen 4 timer, mer spesielt innen 2 timer. I en annen like spesiell utførelsesform separeres det presipiterte saltet fra moderluten innen 8 timer etter inntreden av presipitasjon, mer spesielt innen 4 timer. I enda en like spesiell utførelsesform vaskes det separerte saltet innen 4 timer, mer spesielt innen 2 timer.
- 25

- I enda en ytterligere utførelsesform slemmes det separerte saltet på nytt eller omkrystalliseres én eller flere ganger i et løsemiddelsystem omfattende 1-propanol eller etanol ved oppvarming til en temperatur i området fra 30 °C til løsemidlets refluksstemperatur, mer spesielt 40 °C til 60 °C, etterfulgt av avkjøling til en temperatur i området fra 0 °C til 40 °C, spesielt 10 °C til 30 °C, mer spesielt 15 °C til 25 °C. I en spesiell utførelsesform er 1-propanol eller etanol hovedbestanddelen i løsemiddelsystemet. I en mer spesiell utførelsesform utgjør 1-propanol eller etanol minst 50 % av løsemiddelsystemet, slik som minst 75 %, 35

minst 90 % eller minst 95 %, og i en mest spesiell utførelsesform er 1-propanol eller etanol det eneste løsemidlet. I en spesiell utførelsesform er hovedbestanddelen i løsemiddelsystemet anvendt for ny slemming den samme som hovedbestanddelen i løsemiddelsystemet anvendt for krystallisasjon.

5

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av escitalopram omfattende oppløsning av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril til dets enantiomerer som beskrevet over.

10

I en utførelsesform omdannes én av de isolerte enantiomerene av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril stereoselektivt til escitalopram.

15 I en spesiell utførelsesform omdannes S-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril stereoselektivt til escitalopram.

I en mer spesiell utførelsesform reageres S-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitrilet med et reaktivt syrederivat slik
20 som et syreklorid eller syreanhydrid, spesielt metansulfonylklorid eller p-toluen-sulfonylklorid, i nærvær av en base, slik som trietylamin eller pyridin.

Som anvendt gjennom beskrivelsen og kravene viser uttrykkene "oppløsning" og "oppløst" til en prosess hvori den enantiomere renheten til en racemisk eller ikke-
25 racemisk blanding av enantiomerer økes, slik som en prosess hvori andel av den uønskede enantiomeren i blandingen reduseres med minst 20 % forutsatt at enantiomerforholdet i den resulterende blandingen er til fordel for den ønskede enantiomeren som eksemplifisert ved de følgende to eksemplene:

i) en racemisk blanding (50:50) omdannes til en blanding med et
30 enantiomerforhold på minst 60:40, eller

ii) en 80:20 blanding omdannes til en blanding med et enantiomerforhold på minst 84:16.

Som anvendt gjennom beskrivelsen og kravene betyr uttrykket "en racemisk blanding" en 50:50 blanding av enantiomerer, mens uttrykket "en ikke-racemisk blanding" betyr enhver blanding av enantiomerer som ikke er 50:50.

5

Som anvendt gjennom beskrivelsen og kravene betyr uttrykket "isolert enantiomer" en enantiomer som er minst 95 % enantiomert ren, spesielt minst 97 % enantiomert ren, mer spesielt minst 98 % enantiomert ren og mest spesielt minst 99 % enantiomert ren.

10

Som anvendt gjennom beskrivelsen og kravene betyr uttrykket "fraksjonell krystallisasjon" en prosess hvori én enantiomer krystalliserer som et salt med en chiral syre fortrinnsvis over den andre enantiomeren og i nevnte prosess kan krystallisasjonen start fra en løsning av saltet eller en suspensjon av saltet.

15

Som anvendt gjennom beskrivelsen og kravene betyr uttrykket "løsemiddel-system" kombinasjonen av organiske løsemidler og vann, når nærværende. Uttrykket "organisk løsemiddel" omfatter ethvert protisk eller aprotisk løsemiddel, slik som alkoholer, estere, alkaner, etere og aromater, men utelukker syrer slik som karboksylsyrer og baser slik som aminer.

20

Som anvendt gjennom beskrivelsen og kravene viser uttrykket "slemmet på nytt" til en prosess hvori det krystallinske materialet suspenderes i et løsemiddel ved en temperatur hvorved det krystallinske materialet oppløses delvis etterfulgt av avkjøling hvorpå det oppløste materialet igjen krystalliserer delvis.

25

Som anvendt gjennom beskrivelsen og kravene viser uttrykket "omkrystallisert" til en prosess hvori det krystallinske materialet oppløses i et løsemiddel ved en temperatur, eventuelt filtreres for å fjerne uløselig materiale, og etterfølges av avkjøling hvorpå det oppløste materialet igjen krystalliserer delvis.

30

Hvis den chirale renheten til et S- eller R-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril-produkt resulterende fra fremgangsmåten beskrevet heri ikke er tilstrekkelig høy hvilket blant annet kan forekomme når moderlut anvendes som produktet, kan den chirale renheten bli

35

ytterligere forbedret ved presipitasjon av racemisk 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril fra en løsning av produktet anriket med S- eller R-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril som etterlater et ytterligere anriket

- 5 S- eller R-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril i løsning som beskrevet i W02004/056754.

S-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril kan bli stereoselektivt omdannet til escitalopram som beskrevet i

- 10 EP0347066.

R-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril kan bli omdannet til escitalopram som beskrevet i W003/000672.

- 15 Hvis den chirale renheten til et S-citalopram-produkt resulterende fra fremgangsmåten som beskrevet heri ikke er tilstrekkelig høy hvilket kan forekomme blant annet når moderlut anvendes som produktet, kan den chirale renheten bli ytterligere forbedret ved presipitasjon av racemisk citalopram fra en løsning av produktet anriket med S-citalopram som etterlater et ytterligere
- 20 anriket S-citalopram i løsning som beskrevet i W02003/000672.

Eksperimentell del

Gjennom beskrivelsen og kravene anvendes de følgende forkortelsene:

- 25 Ekv betyr ekvivalenter og beregnes som det molare forhold relativt til mengden 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril.

V betyr volumer og beregnes som milliliter løsemiddel per gram 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril-fri base.

- 30 Molart utbytte beregnes som mol S-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril i produktet per mol

racemisk 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-hydroksymetyl)-benzonitril utgangsmateriale.

Kimkrystaller

Kimkrystaller kan fremstilles ved blanding av en løsning av S-4-[4-(dimetyl-
 5 amino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril (10 g) i
 1-propanol (9,5 ml) med en løsning av (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-vinsyre (11,6
 g) i 1-propanol (88 ml) eller ved blanding av en løsning av R-4-[4-(dimetyl-
 amino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril (10 g) i
 1-propanol (9,5 ml) med en løsning av (-)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(R,R)-vinsyre (11,6
 10 g) i 1-propanol (88 ml). Alternativt kan kimkrystaller lages på en lignende måte
 ved å anvende etanol som løsemidlet istedenfor 1-propanol. Fortrinnsvis krystal-
 liseres kimkrystallene fra det samme løsemidlet som det for krystallisasjonen hvor
 de skal anvendes. Krystaller fremstilt ifølge eksemplene under kan også anvendes
 som kimkrystaller.

15

S- eller R-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-
 (hydroksymetyl)-benzonitril anvendt for fremstillingen av kimkrystaller kan
 oppnås som beskrevet i EP0347066 eller WO03/006449.

Eksperiment 1

20 (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-vinsyre (0,39 ekv) ble oppløst i 1-propanol (3,44 V).
 Blandingen ble varmet til ca. 40 °C og eddiksyre (0,2 ekv.) ble tilsatt. Denne
 løsning ble overført innen én time til en løsning av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-
 fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril-fri base i 1-propanol
 (0,95 V) inneholdende 0,1 V toluen. Oppløsningsblandingen, nå inneholdende
 25 totalt 4,4 V 1-propanol, ble kimet med kimkrystaller omfattende S-4-[4-
 (dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril
 og (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-vinsyre og deretter omrørt ved 40 °C i 2 timer.
 Blandingen ble avkjølt til 20-25 °C innen 2 timer. Produktet ble filtrert og vasket
 to ganger med 1-propanol. Den enantiomere renheten var typisk i området fra
 30 omkring 91 % til omkring 98 % S.

Produktet ble igjen slemmet i 1-propanol (2,5 V) ved omkring 50 °C i 2 timer.

Blandingen ble avkjølt til 20-25 °C. Produktet ble filtrert og vasket med 1-propanol. Den enantiomere renheten var typisk omkring 99,3 % S.

Det molare utbyttet var typisk 34-36 %.

5 Eksperiment 2

(+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre (0,4 ekv) ble løst i 1-propanol (3,5 V).

Blandingen ble varmet opp til ca. 40 °C, eddiksyre (0,2 ekv) ble tilsatt og deretter overføres løsningen til en løsning av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril-fri base i 1-propanol inneholdende
 10 0,1 V toluen. Oppløsningsblandingen, nå inneholdende totalt 4,5 V 1-propanol, ble kimet med kimkrystaller omfattende *S*-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril og (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre og deretter omrørt ved 40 °C i to timer. Blandingen ble avkjølt til 20-25 °C i to timer. Produktet ble filtrert (filterreaktor) og vasket med 1-propanol.

15

Den enantiomere renheten var typisk rundt 97 % S eller høyere.

En typisk batch ga molart utbytte: 33,8 %, enantiomer renhet: 99,0 % S.

Eksperiment 3

20 Den generelle prosedyren i eksperiment 2 ble anvendt, imidlertid ble 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre og 10 V 1-propanol anvendt. Ingen toluen eller eddiksyre var til stede i systemet.

En typisk batch ga molart utbytte: 29,5 %; enantiomer renhet: 99,2 % S.

25 Eksperiment 4

Den generelle prosedyren i eksperiment 2 ble anvendt. Til 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril-fri base-løsningen i 1-propanol ble 0,05 V vann tilsatt. Ingen toluen eller eddiksyre var til stede i systemet.

30

En typisk batch ga molart utbytte: 29,3 %; enantiomer renhet: 99,3 % S.

Eksperiment 5

Den generelle prosedyren i eksperiment 2 ble anvendt ved å anvende kun 0,25 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre. Ingen eddiksyre var til stede i systemet.

- 5 En typisk batch ga molart utbytte: 29,4 %; enantiomer renhet: 99,0 % S.

Eksperiment 6

Den generelle prosedyren i eksperiment 2 ble anvendt. Ingen eddiksyre var til stede i systemet.

- 10 En typisk batch ga molart utbytte: 32,6 %; enantiomer renhet: 98,0 % S.

Eksperiment 7

Den generelle prosedyren i eksperiment 2 ble anvendt. Ingen eddiksyre var til stede i systemet. Eksperimentet ble utført med en liten mengde vann (0,01 V)

- 15 En typisk batch ga molart utbytte: 32,5 %; enantiomer renhet: 98,7 % S.

Eksperiment 8

Den generelle prosedyren i eksperiment 2 ble anvendt. Ingen eddiksyre var til stede i systemet. Eksperimentet ble utført med en høyere mengde vann (0,05 V)
Typiske batcher ga:

- 20 Molart utbytte: 34,7 %; enantiomer renhet: 99,0 % S.

Eksperiment 9

Den generelle prosedyren i eksperiment 2 ble anvendt. I tillegg ble en liten mengde vann (0,05 V) satt til 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril-fri base-løsningen i 1-propanol. En

- 25 typisk batch ga molart utbytte: 33,0 %; enantiomer renhet: 99,1 % S.

Eksperiment 11

(+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre (0,25 ekv) ble oppløst i 1-propanol (200 ml). Blandingen ble varmet til ca. 40 °C og deretter ble løsningen overført til en løsning av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril-fri base (100 g) i 1-propanol (100 ml) inneholdende 11 g 5 toluen. Oppløsningsblandingen, nå inneholdende totalt 3 V 1-propanol, ble kimet ved 40 °C med kimkrystaller omfattende *S*-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril og (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre og deretter omrørt ved 40 °C i to timer. Blandingen ble avkjølt til 20 °C i to timer og holdt ved 20 °C natten over. Produktet ble filtrert (filterreaktor) og 10 vasket med 1-propanol.

Molart utbytte: 31,8 %, enantiomer renhet: 95,5 % *S*.

Eksperiment 12

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 10 V.
15 Molart utbytte: 30,7 %, enantiomer renhet: 98,9 % *S*.

Eksperiment 13

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 4,3 V og 0,39 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt. Dette eksemplet ble gjentatt flere ganger. Krystallasjonsbatchene ble holdt ved 20 °C i opp til 16 h,
20 typisk opp til 8 h.

Molare utbytter: omkring 35 %, enantiomer renhet: > 98 % *S*.

Eksperiment 14

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 4,5 V,
25 0,50 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var 0,5 h.

Molart utbytte: 36 %, enantiomer renhet: 97,2 % *S*.

Eksperiment 15

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 4,4 V, 0,60 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var 0,5 h.

5 Molart utbytte: 38,9 %, enantiomer renhet: 82,8 % S.

Eksperiment 16

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 4,5 V, 0,675 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

10

Molart utbytte: 35,2 %, enantiomer renhet: 76,2 % S.

Eksperiment 17

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 6 V, 0,75 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før

15 filtrering var 0,5 h.

Molart utbytte: 24,8 %, enantiomer renhet: 99,4 % S.

Eksperiment 18

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 6 V, 0,75 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

20

Molart utbytte: 31 %, enantiomer renhet: 99,4 % S.

Eksperiment 19

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 4,5 V, 0,75 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før
5 filtrering var natten over.

Molart utbytte: 30,3 %, enantiomer renhet: 99,0 % *S*.

Eksperiment 20

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at totalvolumet av 1-propanol var 4,5 V,
10 0,75 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før
filtrering var 4 dager.

Molart utbytte: 32,2 %, enantiomer renhet: 92,8 % *S*.

Eksperiment 23

15 Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og
diklormetan (50:50) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et total-
volum på 2 V ((+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre og 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-
fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksylmetyl)-benzonitril-fri base ble oppløst i
4,5 V diklormetan, 3,5 V diklormetan ble destillert av og 1 V 1-propanol ble
20 tilsatt), 0,25 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden
før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 18,5 %, enantiomer renhet: 96,9 % *S*.

Eksperiment 24

25 Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og
diklormetan (95:5) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et
totalvolum på 4,5 V, 0,35 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og
holdetiden før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 35,7 %, enantiomer renhet: 78,8 % S.

Eksperiment 25

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og
5 diklormetan (85:15) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et totalvolum på 4,5 V, 0,4 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 31 %, enantiomer renhet: 98,2 % S.

10 **Eksperiment 26**

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og diklormetan (50:50) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et totalvolum på 4,4 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

15

Molart utbytte: 16,4 %, enantiomer renhet: 98,9% S.

Eksperiment 27

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og diklormetan (75:25) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et
20 totalvolum på 4,5 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 34,2 %, enantiomer renhet: 98,8 % S.

Eksperiment 28

25 Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at krystallasjonsblandingen ikke inneholdt toluen, en blanding av 1-propanol og diklormetan (85:15) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et totalvolum på 4,5 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 37,8 %, enantiomer renhet: 98,8 % S.

Eksperiment 29

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og
 5 diklormetan (85:15) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et
 totalvolum på 4,5 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og
 holdetiden før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 36,6 %, enantiomer renhet: 97,6 % S.

10 Eksperiment 29a

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og
 diklormetan (90:10) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et
 totalvolum på 4,5 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og
 holdetiden før filtrering var natten over. Dette eksperimentet ble utført to ganger
 15 med de følgende resultater.

Molart utbytte: 38,9 %, enantiomer renhet: 97,7 % S.

Molart utbytte: 35,8 %, enantiomer renhet: 98,5 % S.

20 Eksperiment 30

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og
 diklormetan (92,5:7,5) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et
 totalvolum på 6,0 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og
 holdetiden før filtrering var natten over. Dette eksperimentet ble utført to ganger
 25 med de følgende resultater.

Molart utbytte: 35,1 %, enantiomer renhet: 98,6 % S.

Molart utbytte: 39,0 %, enantiomer renhet: 81,3 % S.

30 Eksperiment 31

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og diklormetan (95:5) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et totalvolum på 4,5 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var 0,5 h.

5

Molart utbytte: 35,0 %, enantiomer renhet: 98,4 % S.

Eksperiment 32

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og diklormetan (90:10) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et total-
10 volum på 4,6 V, 0,6 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 38,5 %, enantiomer renhet: 99,1 % S.

Eksperiment 34

15 Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og acetonitril (85:15) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et totalvolum på 4,5 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var natten over.

20 Molart utbytte: 18,5 %, enantiomer renhet: 99,4 % S.

Eksperiment 35

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og acetonitril (90:10) ble anvendt som løsemidlet istedenfor 1-propanol i et totalvolum på 4,5 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og
25 holdetiden før filtrering var natten over.

Molart utbytte: 29,9 %, enantiomer renhet: 99,3 % S.

Eksperiment 37

Eksperiment 11 ble gjentatt bortsett fra at en blanding av 1-propanol og etanol (50:50) ble anvendt som løsemiddel istedenfor 1-propanol i et totalvolum på 4,4 V, 0,5 ekv (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre ble anvendt, og holdetiden før filtrering var 0,5 h.

5

Molart utbytte: 27,4 %, enantiomer renhet: 99,4 % *S*.

Eksperiment 38

En rekke eksperimenter ble utført for å undersøke oppløsningen av diol med (+)-(*S,S*)-DTT. Den generelle prosedyren er beskrevet under, og detaljene og

10 resultatene for hver reaksjon er i tabell 1.

Racemisk diol (20 g, 58,4 mmol) ble oppløst i omtrent halvparten av løsemidlet anvendt i eksperimentet ved 40 °C. (+)-(*S,S*)-DTT.H₂O (kvantitet spesifisert i tabellen) ble tilsatt som en løsning i den andre halvparten av løsemidlet.

15 Løsningen ble holdt ved 40 °C og ble kimet innen to minutter med krystaller av (*S*)-diol.^{1/2}(+)-(*S,S*)-DTT (omtrent 5 mg). Krystallasjon begynte typisk innen 5-10 minutter etter kiming. Etter 2 h ved 40 °C ble temperaturen i løsningen senket til 20 °C over 2 h, og løsningen ble holdt ved denne temperaturen i ytterligere 1 h. Produktet ble deretter separert ved filtrering, vasket med det passende

20 løsemidlet (2 x 20 ml) og tørket natten over ved 60 °C under redusert trykk.

Tabell 1: Resultater fra eksperiment 38

Eksperiment nummer	Løsemiddel eller løsemiddelblandinger (blandinger uttrykkes som vol/vol%)	Totalvolum løsemiddel anvendt (ml)	Ekvivalenter DTT anvendt	Utbytte (%)	Forhold S/R
38a	1-propanol	60	0,25	16,7	96,0/4,0
38b	1-propanol	86	0,39	19,9	97,0/3,0
38c	1-propanol	90	0,5	26	77,3/22,7
38d	1-propanol	90	0,68	15,8	98,4/1,6
38e	1-propanol	120	0,75	11,5	96,6/3,4
38i	1-propanol/acetonitril	90	0,5	9,8	99,0/1,0

Eksperiment nummer	Løsemiddel eller løsemiddelblandinger (blandinger uttrykkes som vol/vol%)	Totalvolum løsemiddel anvendt (ml)	Ekvivalenter DTT anvendt	Utbytte (%)	Forhold S/R
	(85/15)				
38j	1-propanol/acetonitril (90/10)	90	0,5	13,9	99,4/0,6
38k	1-propanol/etylacetat (31/69)	90	0,25	15,1	94,0/6,0
38l	1-propanol/etanol (50/50)	90	0,5	15,4	99,3/0,7
38m	1-propanol/DCM (50/50)	40	0,25	11,7	96,0/4,0
38n	1-propanol/DCM (85/15)	90	0,4	34,6	98,6/1,4
38o	1-propanol/DCM (75/25)	90	0,5	26,6	98,4/1,6
38p	1-propanol/DCM (85/15)	90	0,5	33,7	98,8/1,2
38q	1-propanol/DCM (90/10)	90	0,5	35,8	99,3/0,7
38r	1-propanol/DCM (92,5/7,5)	120	0,5	37,6	99,0/1,0
38s	1-propanol/DCM (95/5)	90	0,5	36,6	99,4/0,6
38t	1-propanol/DCM (90/10)	90	0,6	29,6	99,1/0,9

Selv om alle eksperimentene over har blitt utført ved å anvende (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre som presipiterer sammen med *S*-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril som etterlater moderluten anriket med *R*-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril, vil fagmannen se at han også kunne anvende (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*R,R*)-vinsyre som presipiterer sammen med *R*-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril som etterlater moderluten anriket med *S*-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril.

Selv om standardmåten for tilsetning er: (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre satt til 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril; kan denne tilsetningsprosedyren inverteres (4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril settes til (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-vinsyre).

Patentkrav

- 1.** Fremgangsmåte for oppløsning av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril som en racemisk eller ikke-
5 racemisk enantiomerblanding til dens isolerte enantiomerer, nevnte fremgangsmåte omfattende trinnet med fraksjonell krystallising av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril som et salt med (+)-(S,S) eller (-)-(R,R)-enantiomeren av *O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre i et løsemiddelsystem hvori 1-propanol utgjør minst 50 % av
10 løsemiddelsystemet.
- 2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at ikke mer enn 1 mol av (+)-(S,S) eller (-)-(R,R)-enantiomeren av *O,O'*-di-*p*-toluoyl-vinsyre anvendes per mol 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-
15 (hydroksymetyl)-benzonitril.
- 3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-vinsyre anvendes.
- 4.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(R,R)-vinsyre anvendes.
- 5.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, k a r a k t e r i s e r t v e d at løsemiddelsystemet omfatter ett eller flere
25 organiske koløsemidler.
- 6.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at løsemiddelsystemet omfatter vann.
- 7.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, k a r a k t e r i s e r t v e d at løsemiddelsystemet omfatter en achiral syre som er i stand til å protonere 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril, men som ikke presipiterer 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-
35 benzonitrilet som et salt ved de foreliggende betingelsene.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at den achirale
5 syren er valgt fra gruppen bestående av organiske syrer.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at løsemiddelsystemet sammen med det
oppløste 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksy-
10 metyl)-benzonitrilet og (+)-(S,S)- eller (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoyl-vinsyre
avkjøles fra en første temperatur i området fra 20 °C til løsemiddelsystemets
reflukstemperatur til en andre temperatur i området fra 0 °C til 40 °C.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at blandingen
15 av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-
benzonitril, (+)-(S,S)- eller (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoyl-vinsyre og løsemiddel-
system holdes ved den første temperaturen i en periode i området fra 0-4 timer
før avkjøling.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9 eller 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at
20 blandingen av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-
(hydroksymetyl)-benzonitril, (+)-(S,S)- eller (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoyl-vinsyre
og løsemiddelsystem kimes med krystaller av det ønskede saltet ved den første
temperaturen eller under avkjøling.

25

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11,
k a r a k t e r i s e r t v e d at avkjølingen gjøres innen 8 timer.

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12,
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at det presipiterte saltet separeres fra
moderluten innen 8 timer etter inntredenen av presipitasjon.

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det separerte saltet vaskes innen 4 timer.

35

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, k a r a k t e r i s e r t v e d at det separerte saltet slemmes på nytt eller omkrystalliseres én eller flere ganger i et løsemiddelsystem omfattende 1-propanol eller etanol ved oppvarming til en temperatur i området fra 30 °C til 5 løsemidlets reflukstemperatur.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av escitalopram omfattende fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15.

10 **17.** Fremgangsmåte ifølge krav 16, ytterligere omfattende en stereoselektiv omdannelse av én av de isolerte enantiomerene av 4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril til escitalopram.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvori S-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-15 1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril omdannes stereoselektivt til escitalopram.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvori S-4-[4-(dimetylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroksybutyl]-3-(hydroksymetyl)-benzonitril reageres med et reaktivt 20 syrederivat slik som et syreklorid eller syreanhydrid i nærvær av en base.