



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 691 999 A5

51 Int. Cl.<sup>7</sup>: C 07 D 307/87  
B 01 D 001/22  
A 61 K 031/34  
A 61 P 025/24

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 01412/01

22 Anmeldungsdatum: 26.07.2001

30 Priorität: 28.12.2000 DK PA2000/01943  
22.03.2001 CH 546/01

24 Patent erteilt: 31.12.2001

45 Patentschrift  
veröffentlicht: 31.12.2001

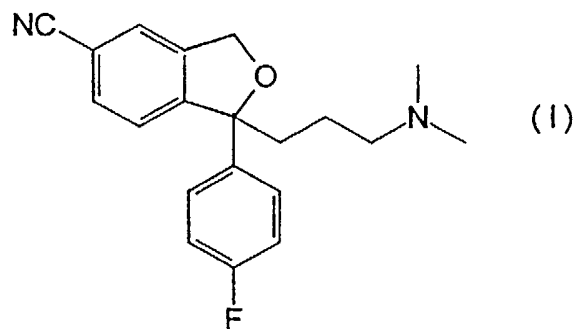
73 Inhaber:  
H. Lundbeck A/S, 9, Ottiliavej,  
2500 Valby-Copenhagen (DK)

72 Erfinder:  
Federico Sbrogiò, Via Passo Pordoi 9,  
30030 Favaro Veneto (VE) (IT)  
Andrea Castellin, Via Garibaldi 15,  
35035 Mestrino (PD) (IT)  
Giulio Volpe, Via Gabelli 82,  
35100 Padova (PD) (IT)

74 Vertreter:  
E. Blum & Co., Patentanwälte, Vorderberg 11,  
8044 Zürich (CH)

54 Verfahren zur Herstellung von reinem Citalopram.

57 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines gereinigten Citalopramprodukts, worin eine rohe Citaloprambase einem Filmdestillationsverfahren zur Entfernung von hochmolekularen Reaktionsverunreinigungen unterworfen wird. Das resultierende Citalopramprodukt wird dann gegebenenfalls weiter gereinigt und aufgearbeitet und als Base oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert.

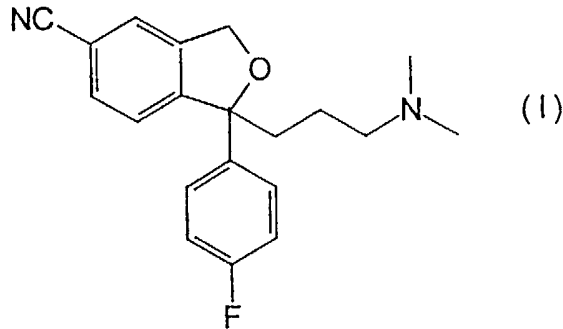


**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des wohlbekannten Antidepressivums Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranarbonitril.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG:**

Citalopram ist ein wohlbekanntes Antidepressivum, das schon seit einigen Jahren auf dem Markt ist und die folgende Struktur besitzt:



Es ist ein selektiver, zentral wirkender Serotonin-(5-Hydroxytryptamin; 5-HT)-Wiederaufnahmehemmer, von dem weiterhin offenbart wurde, dass er Wirkungen in der Behandlung von Demenz und cerebrovaskulären Störungen zeigt, vgl. EP-A-474 580.

Citalopram wurde zuerst in DE 2 657 013 offenbart, entsprechend US 4 136 193. Diese Patentveröffentlichung umreißt unter anderem ein Verfahren zur Herstellung von Citalopram aus dem entsprechenden 5-Bromderivat durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel. Weitere Verfahren zur Herstellung von Citalopram durch Austausch von 5-Halogen oder  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$ , wobei n gleich 0 bis 8 ist, gegen Cyano werden in WO 0 011 926 und WO 0 013 648 offenbart.

Andere Verfahren beinhalten:

Konvertierung einer 5-Amido- oder 5-Estergruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 9 819 513)

Konvertierung einer 5-Aminogruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 9 819 512)

Konvertierung einer 5-Formylgruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 9 930 548)

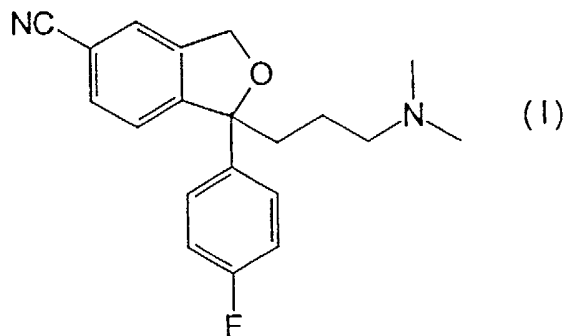
Konvertierung einer 5-Oxazoliny- oder 5-Thiazolinygruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 0 023 431)

Es hat sich als schwierig erwiesen, Citalopram in der erforderlichen Qualität herzustellen. Es wurde jetzt gefunden, dass die Verfahren aus DE 2 657 013, WO 0 011 926 und WO 0 013 648, die den Austausch von 5-Halogen gegen Cyano wie oben beschrieben umfassen, einige Verunreinigungen mit hohem Molekulargewicht, einschliesslich dimerer Reaktionsprodukte, in inakzeptablen Mengen ergeben. Diese Verunreinigungen sind schwierig durch gewöhnliche Aufbereitungsverfahren zu entfernen, was zu umfangreichen und teuren Reinigungsverfahren führt.

Es wurde jetzt gefunden, dass diese hochmolekularen Reaktionsverunreinigungen durch ein Filmdesillationsverfahren entfernt werden können.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG:**

Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ein neues Verfahren zur Herstellung von Citalopram der Formel:

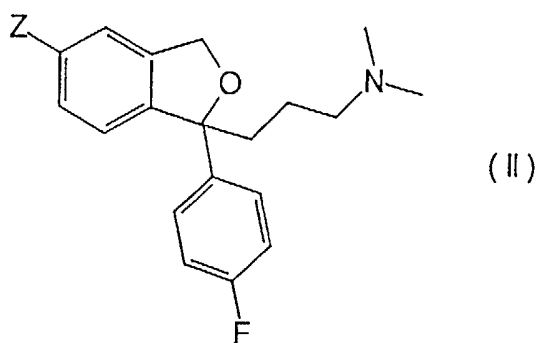


bereit,

worin ein rohes Citalopramprodukt gegebenenfalls einer anfänglichen Reinigung unterworfen wird und die rohe Citaloprambase anschliessend einem Filmdestillationsverfahren unterworfen wird, um hochmolekulare Reaktionsverunreinigungen zu entfernen; das resultierende Citalopramprodukt wird dann gegebenenfalls weiter gereinigt und aufgearbeitet und dann als Base oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert.

Insbesondere umfassen die hochmolekularen Verunreinigungen, die entfernt wurden, dimere Citalopramformen.

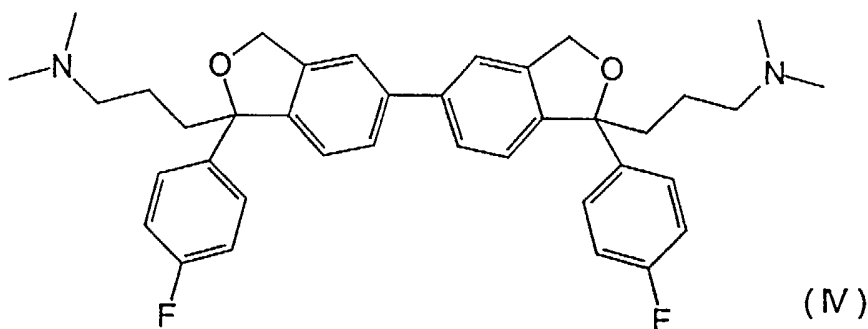
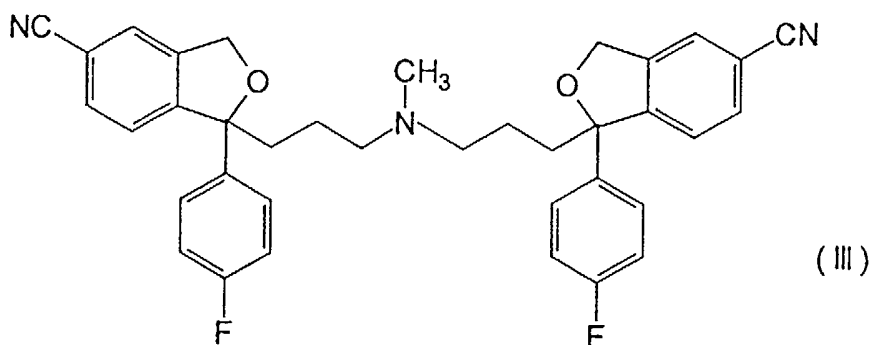
In einer Ausführungsform der Erfindung wird das rohe Citalopramprodukt hergestellt, indem eine Verbindung der Formel II



worin Z Iod, Brom, Chlor oder  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$  ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, einer Cyanidaustauschreaktion unterworfen wird, in der die Gruppe Z gegen Cyanid durch Reaktion mit einer Cyanidquelle ausgetauscht wird.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist jedoch ebenso anwendbar zur Reinigung von rohen Citalopramprodukten, welche durch andere nicht Cyanidaustauschreaktionsmittel hergestellt wurden, wie z.B. rohe Citalopramprodukte, welche gemäss den anderen oben erwähnten Verfahren hergestellt wurden.

Durch das Verfahren der Erfindung werden die hochmolekularen Verunreinigungen, welche im rohen Citalopramprodukt vorhanden sind, wie z.B. diejenigen, die während der Cyanidaustauschreaktion gebildet werden, aus dem rohen Citalopramprodukt entfernt. Die Hauptanteile dieser hochmolekularen Verunreinigungen sind Reaktionsprodukte der Formel (III) und (IV)



Zusätzlich zu den Reaktionsprodukten der Formeln (III) und (IV) können andere dimere oder polymere Verunreinigungen z.B. durch Reaktionen zwischen während der Cyanidaustauschreaktion gebildeten Descyano- und Desmethylcitalopramradikalen gebildet werden. Ausserdem kann die Reaktion unter zweckmässigen Bedingungen durchgeführt werden.

5 Die Cyanidaustauschreaktion kann durchgeführt werden:

– Wenn Z Br ist, durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie in US 4 136 193 beschrieben.

– Wenn Z Iod, Brom, Chlor oder  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$  ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, durch Reaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge  $\text{Cu}^+$  oder  $\text{Zn}^{2+}$ , wie in WO 0 013 648 beschrieben. Bevorzugte Cyanidquellen sind KCN, NaCN oder  $((\text{R}^a)_4\text{N})\text{CN}$ , worin  $(\text{R}^a)_4$  vier Gruppen angibt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl ausgewählt sind. Alternativ kann die Reaktion mit  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt werden.

Der Palladiumkatalysator kann jeder geeignete Pd(0)- oder Pd(II)-haltige Katalysator sein, wie Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>, Pd(dba)<sub>3</sub>, Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc. Die Katalysatoren, Reaktionsbedingungen,  $\text{Cu}^+$ - und  $\text{Zn}^{2+}$ -Quellen etc. werden weiter in Wo 0 013 648 beschrieben.

Das Palladium-katalysierte Verfahren ist insbesondere zweckmässig, wenn Z Br ist.

– Wenn Z Cl oder Br ist, mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators, wie in WO 0 011 926 beschrieben. Bevorzugte Cyanidquellen sind KCN, NaCN oder  $((\text{R}^a)_4\text{N})\text{CN}$ , worin  $(\text{R}^a)_4$  vier Gruppen angibt, die gleich oder verschieden sein können und aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl ausgewählt sind. Die Reaktion kann gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge  $\text{Cu}^+$  oder  $\text{Zn}^{2+}$  durchgeführt werden.

Der Nickelkatalysator kann jeder geeignete Ni(0)- oder Ni(II)-haltige Komplex sein, der als Katalysator wirkt, wie Ni( $\text{PPh}_3$ )<sub>3</sub>, ( $\sigma$ -Aryl)-Ni( $\text{PPh}_3$ )<sub>2</sub>Cl etc., und er wird bevorzugt in situ hergestellt. Die Nickelkatalysatoren und die Reaktionsbedingungen werden weiter in WO 0 011 926 beschrieben.

Das nickelkatalysierte Verfahren ist insbesondere zweckmässig, wenn Z Cl ist.

Der Begriff Alkyl bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, 2-Methyl-2-propyl und 2-Methyl-1-propyl.

Die Zwischenstufe der Formel (II), in der Z Brom oder Chlor ist, kann aus Brom- bzw. Chlorphthalid hergestellt werden, wie in DE 2 657 013 beschrieben, entsprechend US 4 136 193. Die Verbindung, in der Z Iod ist oder Z  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$  ist, kann wie in WO 0 013 648 beschrieben hergestellt werden. Bevorzugt wird die Zwischenstufe verwendet, in der Z Br ist.

Im Anschluss an die Cyanidaustauschreaktion und vor der Destillation kann die Reaktionsmischung einer anfänglichen Reinigung unterworfen werden, wie Waschen, Extraktion, Kristallisation. Bevorzugt wird die Reaktionsmischung mit einer Mischung aus einem wässrigen Lösungsmittel und einem organischen Lösungsmittel gewaschen, z.B. mit einer Mischung aus  $\text{H}_2\text{O}$ /Ethylendiamin und Toluol oder aus einer wässrigen EDTA-Lösung und Toluol, um Metallsalz (das aus der Cyanidquelle stammt) zu entfernen, und dann wird das resultierende rohe Citalopram als Base isoliert, die ein Öl ist.

Das rohe Citalopramöl, das destilliert wird, kann zweckmässig in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden, d.h. einem inerten organischen Lösungsmittel, das bei unter 93°C flüssig ist und bei der Verdampfer Temperatur ein Gas ist, um zu vermeiden, dass die Destillation in der Bildung eines festen Produkts resultiert. Bevorzugt wird Sulfolan verwendet.

Das Filmdestillationsverfahren kann jedes im industriellen Massstab nützliche Destillationsverfahren sein. Der Begriff «Filmdestillation» bezeichnet ein Destillationsverfahren, in dem die Verdampfung flüchtiger Substanzen aus einer zu destillierenden Mischung durch Erwärmen der Mischung als Film durchgeführt wird. Zweckmässige Destillationsverfahren sind eine Kurzweg- oder Dünnschichtdestillation.

Dünnschichtdestillation, die ebenfalls Wischfilmdestillation genannt werden kann, ist ein Verfahren, in dem die zu destillierende Mischung auf eine Oberfläche in einer erwärmten Vorrichtung als dünner Film aufgetragen wird. Gewöhnlich wird das Material auf die Innenwand eines erwärmten zylindrischen Verdampfers durch einen konzentrisch in der Vorrichtung angebrachten Rotor oder Wischer aufgetragen. Das Destillat wird gewöhnlich in einem externen Kondensator kondensiert. Kurzwegdestillation ist ein Dünnschichtdestillationsverfahren, in dem ein interner Kondensator innerhalb eines kurzen Weges von den Dämpfen aus der Verdampfungsoberfläche des Kondensators angeordnet wird.

Erfindungsgemäss kann das Filmdestillationsverfahren unter den folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

Zufuhrtemperatur höher als 93°C, bevorzugt ca. 100°C.

Temperatur des kondensierten Destillats höher als 93°C, bevorzugt ca. 100°C.

Destillationstemperatur 200 bis 330°C bei einem Druck von 13,33 bis 266,64 Pa (0,1 bis 2,0 mmHg).

Die genaue Temperatur hängt vom Druck ab und kann durch einen Fachmann bestimmt werden. Die dem Verdampfer zugeführte rohe Citaloprambase kann in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden, d.h. einem inerten organischen Lösungsmittel, das bei unter 93°C flüssig ist und bei der Verdampfer Temperatur ein Gas ist.

In einer besonderen, bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Dünnschichtdestillationsverfahren verwendet. Die Dünnschichtdestillation wird in einem Dünnschichtverdampfer durchgeführt, der eine zylindrische Vorrichtung mit einer Doppelwand ist, die für den Umlauf eines Wärmeüber-

tragungsmediums sorgt und mit Rotoren oder Wischern ausgestattet ist, die konzentrisch auf einer Achse im Zylinder platziert sind. Die Vorrichtung besitzt einen Auslass für den Rückstand bzw. für das Destillat. Letzterer Auslass führt durch einen Kondensator. Die erfindungsgemässe Dünnschichtdestillation kann zweckmässig unter den folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

- 5 – Die Zuführtemperatur ist höher als 93°C, bevorzugt ca. 100°C.
- Die Temperatur des kondensierten Destillats ist höher als 93°C, bevorzugt ca. 120°C.
- Die Destillationstemperatur, insbesondere die Wischer- oder Rotortemperatur, ist 200 bis 330°C und der Druck ist 13,33 Pa bis 266,64 Pa (0,1 bis 2,0 mmHg), bevorzugt 240 bis 270°C bei einem Druck von 79,99 Pa bis 106,66 Pa (0,6 bis 0,8 mmHg).
- 10 – Die Rotor- oder Wischergeschwindigkeit ist 500 bis 2000 U/min (Umdrehungen pro Minute), abhängig vom Rotor und entsprechend der Vorrichtungsgrösse. Je kleiner die Rotoren sind, desto höher ist die Geschwindigkeit. Eine zweckmässige Rotorgeschwindigkeit ist 1700 bis 1800 U/min in einer kleineren Vorrichtung oder 700 U/min in einem Dünnschichtverdampfer im Industriemassstab.
- Die dem Verdampfer zugeführte rohe Citaloprambase kann in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden, d.h. einem inerten organischen Lösungsmittel, das bei unter 93°C flüssig ist und bei der Verdampfer-temperatur ein Gas ist. Bevorzugt wird Sulfolan verwendet.

15 Die weitere Reinigung des durch die Destillation erhaltenen Citalopramprodukts kann, falls erforderlich, durch eine Säure/Basenwäsche, Kristallisation und Umkristallisation der Citaloprambase (vgl. NL-PS 1 016 435) und/oder Kristallisation und Umkristallisation eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes von Citalopram durchgeführt werden.

20 Das pharmazeutisch akzeptable Salz von Citalopram, wie das Hydrobromid oder Hydrochlorid, kann durch auf diesem Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden. So kann die Base mit entweder der berechneten Menge Säure in einem wassermischbaren Lösungsmittel, wie Aceton oder Ethanol, mit anschliessender Isolierung des Salzes durch Aufkonzentrieren und Abkühlen oder mit einem Überschuss der Säure in einem wasserunmischbaren Lösungsmittel, wie Ethylether, Ethylacetat oder Dichlormethan, wobei sich das Salz spontan abtrennt, umgesetzt werden. Das Hydrobromid oder Hydrochlorid von Citalopram, erhalten durch das Verfahren der Erfindung, hat eine sehr hohe Reinheit, bevorzugt mehr als 99,7% rein, am meisten bevorzugt mehr als 99,8% Reinheit. Andere Salze von Citalopram, z.B. das Oxalat, können ebenfalls in einer sehr reinen Form durch dieses Verfahren erhalten werden.

30 Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche Citalopram, das gemäss einem Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, umfassen, können in jeder geeigneten Form verabreicht werden, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern oder Sirupen, oder parenteral in Form von gewöhnlichen sterilen Lösungen zur Injektion.

35 Die pharmazeutischen Formulierungen können durch herkömmliche Verfahren auf diesem Gebiet hergestellt werden. Zum Beispiel können Tabletten durch Vermischen des Wirkstoffs mit gewöhnlichen Zusatzstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und anschliessendes Verpressen der Mischung in einer herkömmlichen Tablettiermaschine hergestellt werden. Beispiele für Zusatzstoffe oder Verdünnungsmittel umfassen: Maisstärke, Kartoffelstärke, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Lactose, Gummen und dergleichen. Beliebige andere Zusatzstoffe oder Additive, Farbstoffe, Aromen, Konservierungsmittel etc. können mit der Massgabe verwendet werden, dass sie mit den Wirkstoffen kompatibel sind.

40 Lösungen für Injektionen können durch Lösen des Wirkstoffs und mögliche Additive in einem Teil des Lösungsmittels zur Injektion, bevorzugt sterilem Wasser, Einstellen der Lösung auf das gewünschte Volumen, Sterilisieren der Lösung und Einfüllen in geeignete Ampullen oder Phiolen hergestellt werden. Jedes herkömmlich auf diesem Gebiet verwendete, geeignete Additiv kann zugegeben werden, wie Tonzitätsmittel, Konservierungsmittel, Oxidationsinhibitoren etc.

45 Schliesslich wurde gefunden, dass die Base zu sehr guten und stabilen festen Formulierungen mit guten Freisetzungseigenschaften formuliert werden kann (vgl. NL-PS 1 016 435).

Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

#### 50 BEISPIEL 1

Herstellung von roher Citaloprambase [5-Cyano-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorphenyl)phthalan]:

55 Cu(I)CN (197 g, 2,2 mol) wird zu einer Lösung aus 5-Brom-1-(4-fluorphenyl)-1-(3-methylaminopropyl)phthalan (720 g, 1,9 mol) in Sulfolan (250 ml) gegeben. Nach Erwärmen der Reaktionsmischung auf 150°C für einen Zeitraum von 5 Stunden wird Sulfolan (500 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80°C abgekühlt, worauf Ethylendiamin (wässrig, 50% G/V) hinzugegeben wird. Toluol (2 l) wird hinzugegeben, und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird weiter mit EDTA (wässrig, 500 ml, 5% G/V) und Wasser (2 x 500 ml) gewaschen. Die flüchtigen Stoffe aus der organischen Phase werden im Vakuum entfernt. 540 g rohe Citaloprambase werden als Öl isoliert. Reinheit ca. 85% gemäss HPLC (Peak-Fläche).

65

## BEISPIEL 2

Reinigung von rohem Citalopram durch Dünnschichtdestillation:

- 5 Rohe Citaloprambase [5-Cyano-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorphenyl)phthalan] (20 kg, Reinheit ca. 89% gemäss HPLC (Peak-Fläche)) und Sulfolan (4 l) werden auf ca. 100°C erwärmt. Die heisse Mischung wird einer Dünnschichtdestillationsvorrichtung (Wischfilmdestillation) zugeführt, in der die Wischertemperatur 245°C beträgt, was in einem Druck von ca. 0,7 mmHg resultiert. Die Temperatur des kondensierten Destillats wird auf 120°C gehalten, um eine Kristallisation der freien Base zu verhindern.
- 10 Das Destillat enthält rohes Citalopram (Reinheit ca. 96% gemäss HPLC (Peak-Fläche)) und Sulfolan.

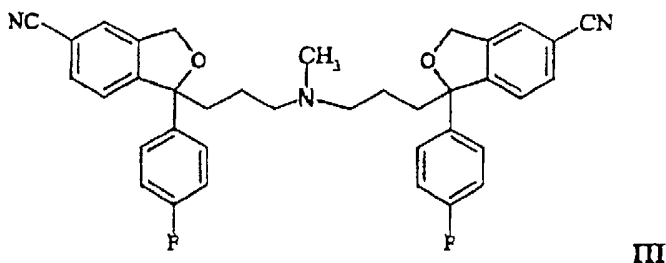
## BEISPIEL 3

- 15 Weitere Reinigung des Destillats (rohe Citaloprambase) wie oben durch Kristallisation der freien Base von Citalopram:

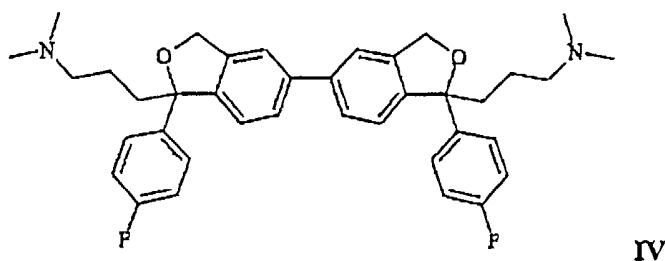
- Das Destillat (4 kg) wie oben wird in MeOH (12 l) bei Umgebungstemperatur gelöst. Wasser wird hinzugegeben, bis eine «milchige» Färbung der Mischung bestehen bleibt. Diese Mischung wird mit Kristallen aus freier Citaloprambase geimpft. Die Kristalle werden durch Filtration isoliert, nachdem die Temperatur auf 10°C für 2 Stunden abgesenkt worden ist. Die Kristallisation aus MeOH/Wasser wie oben wird wiederholt. Zwei weitere Umkristallisationen aus n-Heptan ergeben freie Citaloprambase (2,3 kg) mit einer Reinheit von ca. 99,5% (HPLC: Peak-Fläche).
- 20

## Patentansprüche

- 25 1. Verfahren zur Herstellung eines gereinigten Citalopramproduktes, dadurch gekennzeichnet, dass ein rohes Citalopramprodukt gegebenenfalls einer anfänglichen Reinigung unterworfen wird; die rohe Citaloprambase wird dann einem Filmdestillationsverfahren unterworfen, um die hochmolekularen Reaktionsverunreinigungen zu entfernen und das resultierende Citalopramprodukt wird dann gegebenenfalls weiter gereinigt und aufgearbeitet und als Base oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon isoliert.
- 30 2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die hochmolekularen Reaktionsverunreinigungen, welche entfernt werden, dimere Citalopramformen umfassen, welche die Formeln aufweisen:

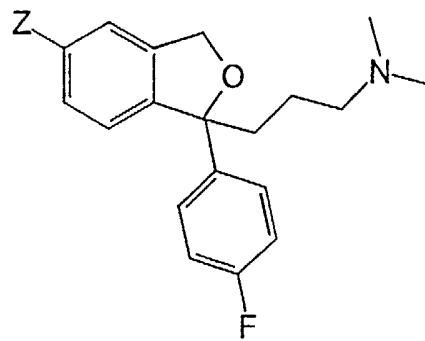


und/oder



3. Das Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, worin das Citalopramprodukt hergestellt wird, indem eine Verbindung der Formel II

65



(II)

worin Z Iod, Brom, Chlor oder  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$  ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, einer Cyanidaustauschreaktion unterworfen wird, worin die Gruppe Z gegen Cyanid durch Reaktion mit einer Cyanidquelle ausgetauscht wird;

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Filmdestillationsverfahren eine Kurzweg- oder Dünnschichtdestillation ist, bevorzugt eine Dünnschichtdestillation.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die rohe Citaloprambase in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt Sulfolan, gelöst wird, bevor sie der Filmdestillation unterworfen wird.

6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Destillationstemperatur 200 bis  $330^\circ\text{C}$  beträgt und der Druck 13,33 bis 266,64 Pa beträgt.

7. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Destillationstemperatur 240 bis  $270^\circ\text{C}$  beträgt und der Druck 79,99 bis 106,66 Pa beträgt.

8. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z Br ist und die Cyanidaustauschreaktion durch Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z Iod, Brom, Chlor oder  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{SO}_2\text{-O-}$  ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, und dass die Cyanidaustauschreaktion durch Reaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge  $\text{Cu}^+$  oder  $\text{Zn}^{2+}$  durchgeführt wird.

10. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z Iod, Brom, Chlor oder  $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{SO}_2\text{-O-}$  ist, wobei n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist, und dass die Cyanidaustauschreaktion mit  $\text{Zn(CN)}_2$  in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt wird.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass Z Br ist.

12. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z Cl oder Br ist und dass die Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle in Gegenwart eines Nickelkatalysators durchgeführt wird, bevorzugt in Gegenwart einer katalytischen Menge  $\text{Cu}^+$  oder  $\text{Zn}^{2+}$ .

13. Verfahren gemäss Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass Z Cl ist.