(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20080425 A2

HR P20080425 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

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

(21) Broj prijave: P20080425A
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 02.09.2008.
(43) Datum objave prijave patenta: 30.04.2010.

(31) Broj prve prijave: PA200701314 (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.09.2007. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DK

(71) Podnositelj prijave: **H. Lundbeck A/S, 9, Ottiliavej, 2500 Valby-Copenhagen, DK**
(72) Izumitelj: **Carla De Faveri, Via dei Colli 28, 31020 Farra di Soglio, (TV), IT**
Florian Anton Martin Huber, Via Zardo 5, 36050 Bolzano Vicentino (VI), IT
Robert James Dancer, Sønderkaer 53, 2650 Hvidovre, DK
(74) Zastupnik: odvjetnik Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **POSTUPAK ZA PROIZVODNJU ESCITALOPRAMA**

(57) Sažetak: Ovaj patent otkriva postupak za razdvajanje 4-[4-(dimetilamino)-1-(4´-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao racemične ili neracemične enantiomerne smjese u njegove izolirane enantiomere, pri čemu navedeni postupak sadrži korak frakcijske kristalizacije 4-[4-(dimetilamino)-1-(4´-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao soli s (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-enantiomera O,O'-di-p-toluoil-vinske kiseline u sustavu otapala koji sadrži 1-propanol, etanol ili acetonitril.

HR P20080425 A2

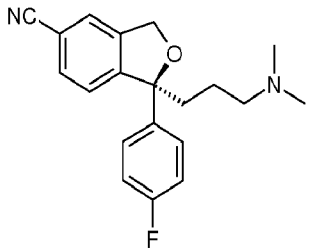
OPIS IZUMA

Tehničko područje izuma

Predstavljeni izum se odnosi na postupak za proizvodnju dobro poznatog antidepresiva escitaloprama.

Osnova izuma

Escitalopram je dobro poznat antidepresivni lijek koji ima sljedeću strukturu:



On je selektivan, centralno aktivan inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-hidroksitriptamina; 5-HT), koji prema tome ima djelovanje antidepresiva.

Escitalopram i njegovo farmaceutsko djelovanje opisani su u US Patentu br. 4,943,590. Opisana su dva postupka za pripremu escitaloprama. U jednom od njih 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril je frakcijski kristaliziran kao sol s (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinskom kiselinom u 2-propanolu. Kristalni proizvod koji je proizveden na ovaj način sastoji se od malih kristala koji se suše vrlo sporo i imaju tendenciju da zadrže ishodne tekućine. Nedovoljno uklanjanje ishodnih tekućina daje proizvod niske enantiomerne čistoće i prema tome potrebno je dodatno pročišćavanje. Pročišćavanje zahtjeva utrošak vremena i otapala. Ovi problemi su očigledniji kod proizvodnje u industrijskim razmjerima.

Sažetak izuma

Sada je nađeno da razdvajanje 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila frakcijskom kristalizacijom 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao soli sa (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinskom kiselinom u sustavu otapala koji sadrži 1-propanol gdje je ne više od 0.5 mola (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline uporabljeno po molu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila dalo kristalni proizvod gdje su kristali veći i drugačijeg oblika od onih iz 2-propanola. Ovaj postupak se dokazao kao stabilan za proizvodnju kristala s dobrim osobinama filtriranja. Ovo ima za rezultat mnogo bolje osobine dreniranja i smanjena vremena filtracije, što ima važan utijecaj na proizvodnju u velikim razmjerima. Tipična vremena filtracije za dijelove u industrijskim razmjerima je nekoliko sati ili manje.

Ovaj postupak razdvajanja je koristan u proizvodnji escitaloprama.

Detaljan opis izuma

Jedno ostvarenje predstavljenog izuma jest osigurati postupak za razdvajanje 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao racemične ili neracemične enantiomerne smjese u njegove izolirane enantiomere, pri čemu navedeni postupak sadrži korak frakcijske kristalizacije 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao soli sa (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-enantiomerom *O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline u sustavu otapala koji sadrži 1-propanol, etanol ili acetonitril.

U određenoj verziji ne više od 1 mola, posebno ne više od 0.5 mola, (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-enantiomera *O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline se koristi po molu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila.

U jednoj verziji koristi se (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinska kiselina. U sljedećoj verziji koristi se (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(R,R)-vinska kiselina.

U određenoj verziji 1-propanol je glavni sastavni dio sustava otapala. U posebnoj verziji 1-propanol čini najmanje 50% sustava otapala, kao što je najmanje 75%, najmanje 90% ili najmanje 95% i u posebnoj verziji 1-propanol je jedino otapalo.

U jednako posebnoj verziji etanol je glavni sastavni dio sustava otapala. U posebnoj verziji etanol čini najmanje 50% (vol/vol) sustava otapala, kao što je najmanje 75%, najmanje 90% ili najmanje 95% i u posebnoj verziji etanol je je jedino otapalo.

U jednako posebnoj verziji acetonitril je glavni sastavni dio sustava otapala. U posebnoj verziji acetonitril čini najmanje 50% (vol/vol) sustava otapala, kao što je najmanje 75%, najmanje 90% ili najmanje 95% i u posebnoj verziji acetonitril je jedino otapalo.

U sljedećoj verziji sustav otapala sadrži jedno ili više organskih ko-otapala, posebno izabranih iz grupe koju čine toluen, dietileter, etil acetat, diklorometan i acetonitril, posebno toluen. U posebnoj verziji količina ko-otapala je u opsegu od 0-20% (vol/vol) sustava otapala, kao što je 0-15%, 0-10%, 0.5-8%, 1-5% ili 1.5-3%.

U sljedećoj verziji sustav otapala sadrži vodu. U posebnoj verziji količina vode je u opsegu od 0-8% (vol/vol) sustava otapala, kao što je 0.05-5%, 0.1-3% ili 0.15-2%.

U sljedećoj verziji sustav otapala sadrži akiralnu kiselinu, koja je sposobna za protonaciju 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, ali ne taloži 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril kao sol u predstavljenim uvjetima. U posebnoj verziji akiralna kiselina je izabrana iz grupe koju čine organske kiseline kao što su mravlja kiselina, octena kiselina, trifluorooctena kiselina i metansulfonska kiselina, posebno octena kiselina. U posebnoj verziji količina akiralne kiseline je u opsegu od 0-0.5 ekvivalenata u odnosu na količinu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, kao što je 0-0.4 ekvivalenta.

U sljedećoj verziji sustav otapala zajedno s otopljenim 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilom i (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinskom kiselinom je hlađen od prve temperature u opsegu od 20°C do refluks temperature za sustav otapala, posebno 25°C do 70°C, poželjnije 30°C do 50°C, do druge temperature u opsegu od 0°C do 40°C, posebno 10°C do 30°C, poželjnije 15°C do 25°C. U posebnoj verziji razlika između prve i druge temperature je u opsegu od 5°C do 50°C, posebno 10°C do 40°C, poželjnije 15°C do 30°C.

U posebnoj verziji smjesa 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline i sustava otapala održavana je na prvoj temperaturi u toku perioda u opsegu od 0-4 sati prije hlađenja, posebno 0.5-3 sata i posebno 1-2 sata.

U sljedećoj posebnoj verziji smjesa 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline i sustava otapala zasijana je kristalima željene soli na prvoj temperaturi ili u toku hlađenja. Tipično je veličina kristala za zasijavanje u opsegu od 0.4-0.8 g kristala za zasijavanje/kg 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, tipičnije u opsegu od 0.45-0.7 g/kg, najtipičnije u opsegu od 0.5-0.6 g/kg.

U jednako posebnoj verziji hlađenje je izvedeno u roku od 8 sati, posebno u roku od 4 sata, poželjnije u roku od 2 sata. U sljedećoj jednako posebnoj verziji istaložena sol je odvojena od ishodne tekućine u roku od 8 sati poslije početka taloženja, poželjnije u roku od 4 sata. U sljedećoj jednako posebnoj verziji odvojena sol je isprana u roku od 4 sata, poželjnije u roku od 2 sata.

U sljedećoj verziji odvojena sol je ponovno suspendirana ili rekristalizirana jedan ili više puta u sustavu otapala koji sadrži 1-propanol ili etanol zagrijavanjem do temperature u opsegu od 30°C do relfuks temperature za otapalo, posebno 40°C do 60°C, nakon čega slijedi hlađenje do temperature u opsegu od 0°C do 40°C, posebno 10°C do 30°C, poželjnije 15°C do 25°C. U posebnoj verziji 1-propanol ili etanol je glavni sastavni dio sustava otapala. U posebnoj verziji 1-propanol ili etanol čini najmanje 50% sustava otapala, kao što je najmanje 75%, najmanje 90% ili najmanje 95%, i u najviše posebnoj verziji 1-propanol ili etanol je jedino otapalo. U posebnoj verziji glavni sastavni dio sustava otapala uporabljen za ponovno suspendiranje je isti kao glavni sastojak sustava otapala koji je korišten za kristalizaciju.

Sljedeće ostvarenje predstavljenog izuma je osigurati postupak za proizvodnju escitaloprama koji obuhvaća razdvajanje 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila u njegove enantiomere kao što je opisano u prethodnom tekstu.

U jednoj verziji jedan od izoliranih enantiomera 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila je stereoselektivno transformiran u escitalopram.

U posebnoj verziji S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril je stereoselektivno transformiran u escitalopram.

U posebnoj verziji S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril reagira s reaktivnim kiselim derivatom kao što je kiseli klorid ili kiseli anhidrid, posebno metan sulfonilklorid ili p-toluen sulfonilklorid, u prisutnosti baze, kao što je trietilamin ili piridin.

Kao što je korišteno u opisu i patentnim zahtjevima pojmovi "razdvajanje" i "razdvojen" odnose se na postupak gdje je enantiomerna čistoća racemične ili neracemične smjese enantiomera povećana, kao što je postupak gdje je udio neželjenog enantiomera u smjesi smanjen za najmanje 20% uz uvjet da odnos enantiomera u dobivenoj smjesi ide u prilog željenog enantiomera kao što je prikazano u sljedeća dva primjera:
racemična smjesa (50:50) je transformirana u smjesu s odnosom enantiomera od najmanje 60:40, ili
80:20 smjesa je transformirana u smjesu s odnosom enantiomera od najmanje 84:16.

Kao što je korišteno u opisu i patentnim zahtjevima pojam "racemična smjesa" označava 50:50 smjesu enantiomera, pri čemu pojam "neracemična smjesa" označava svaku smjesu enantiomera koja nije 50:50.

Kao što je korišteno u opisu i patentnim zahtjevima pojam "izolirani enantiomer" označava enantiomer koji je najmanje 95% enantiomerno čist, posebno najmanje 97% enantiomerno čist, poželjnije najmanje 98% enantiomerno čist, i najpoželjnije najmanje 99% enantiomerno čist.

Kao što je korišten u opisu i patentnim zahtjevima, pojam "frakcijska kristalizacija" označava postupak gdje jedan enantiomer kristalizira kao sol s kiralnom kiselinom primarno preko drugog enantiomera i u navedenom postupku kritalizacija može početi od otopine soli ili suspenzije soli.

Kao što je korišten u opisu i patentnim zahtjevima pojam "sustav otapala" označava kombinaciju organskih otapala i vode, kada je prisutan. Pojam "organsko otapalo" obuhvaća svako protonsko ili aprotonsko otapalo, kao što su alkoholi, esteri, alkani, eteri i aromatične tvari ali isključuje kiseline kao što su karbonske kiseline i baze kao što su amini.

Kao što je korišten u opisu i patentnim zahtjevima pojam "ponovno suspendiran" označava postupak u kome je kristalni materijal suspendiran u otapalu na temperaturi pri čemu se kristalni materijal otapa djelomično, nakon čega slijedi hlađenje uslijed kojeg otopljeni materijal ponovno kristalizira djelomično.

Kao što je korišten u opisu i patentnim zahtjevima pojam "rekristaliziran" označava postupak u kome je kristalni materijal otopljen u otapalu na temperaturi, izborno filtriran da bi se uklonio netopljivi materijal, nakon čega slijedi hlađenje uslijed kojeg otopljeni materijal ponovno kristalizira djelomično.

Ako kiralna čistoća S- ili R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilnog proizvoda, koji nastaje iz postupka kao što je ovdje opisan, nije dovoljno visoka, što se može javiti uz ostalo kada se koristi ishodna tekućina kao proizvod, kiralna čistoća može biti dodatno poboljšana taloženjem racemičnog 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila iz otopine proizvoda obogaćenog S- ili R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilom dajući dodatno obogaćen S- ili R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril u otopini kao što je opisano u WO2004/056754.

S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril može biti stereoselektivno transformiran u escitalopram kao što je opisano u EP0347066.

R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril može biti transformiran u escitalopram kao što je opisano u WO03/000672.
Ako kiralna čistoća S-citalopramskog proizvoda, koji nastaje iz postupka kao što je ovdje opisan, nije dovoljno visoka, što se pored ostalog može javiti kada se ishodna tekućina koristi kao proizvod, kiralna čistoća može biti dodatno poboljšana taloženjem racemičnog citaloprama iz otopine proizvoda obogaćenog S-citalopramom što daje dodatno obogaćen S-citalopram u otopini kao što je opisano u WO2003/000672.

Eksperimentalni dio

U opisu i patentnim zahtjevima korištene su sljedeće skraćenice:
Eq označava ekvivalente i izračunava se kao molarni odnos u odnosu na količinu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila.

V označava zapremine i izračunava se kao mililitar otapala po gramu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril slobodne baze.

Molarni prinos je izračunavan kao molovi S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila u proizvodu po molu racemičnog 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila početnog materijala.

Kristali za zasijavanje

Kristali za zasijavanje mogu biti pripremljeni miješanjem otopine S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila (10 g) u 1-propanolu (9.5 mL) s otopinom (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline (11.6 g) u 1-propanolu (88 ml) ili miješanjem otopine R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila (10 g) u 1-propanolu (9.5 mL) s otopinom (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(R,R)-vinske kiseline (11.6 g) u 1-propanolu (88 ml). Alternativno, kristali za zasijavanje mogu biti napravljeni na sličan način primjenom etanola kao otapala umjesto 1-propanola. Poželjno, kristali za zasijavanje su iskristalizirani iz istog otapala kao oni za kristalizaciju gdje će oni biti korišteni. Kristali proizvedeni prema primjerima u daljem tekstu također se mogu koristiti kao kristali za zasijavanje.

S- ili R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksilmetil)-benzonitril koji se koristi za pripremu kristala za zasijavanje može biti dobiven kao što je opisano u EP0347066 ili WO03/006449.

Pokus 1

(+)-O,O'-Di-*p*-toluoil-(S,S)-vinska kiselina (0.39 ekv.) je otopljena u 1-propanolu (3.44 V). Smjesa je zagrijavana do oko 40°C i dodana je octena kiselina (0.2 ekv.). Ova otopina je prebačena u roku od jednog sata u otopinu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril slobodne baze u 1-propanolu (0.95 V) koja sadrži 0.1 V toluena. Smjesa za razdvajanje, koja sadrži sada ukupno 4.4 V 1-propanola zasijana s kristalima za zasijavanje koji sadrže S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril i (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinsku kiselinu i zatim miješana na 40°C 2 sata. Smjesa je hlađena do 20-25°C u roku od 2 sata. Proizvod je filtriran i dva puta ispran sa 1-propanolom. Enantiomerna čistoća je tipično u opsegu od oko 91% do oko 98% S.
Proizvod je ponovno suspendiran u 1-propanolu (2.5 V) na oko 50°C 2 sata. Smjesa je hlađena do 20-25°C. Proizvod je filtriran i ispran sa 1-propanolom. Enantiomerna čistoća je tipično oko 99.3% S.
Molarni prinos je tipično 34-36%.

Pokus 2

(+)-*O,O'*-Di-*p*-toluoil-(S,S)-vinska kiselina (0.4 ekv.) je otopljena u 1-propanolu (3.5 V). Smjesa je zagrijavana do oko 40°C, dodana je octena kiselina (0.2 ekv.) i zatim je otopina prebačena u otopinu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril slobodne baze u 1-propanolu koja sadrži 0.1 V toluena. Smjesa za razdvajanje, koja sada sadrži ukupno 4.5 V 1-propanola zasijana je sa kristalima koji sadrže S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril i (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinsku kiselinu i zatim miješana na 40°C dva sata. Smjesa je hlađena do 20-25°C dva sata. Proizvod je filtriran (filter reaktor) i ispran sa 1-propanolom.
Enantiomerna čistoća je tipično bila oko 97% S ili više.
Pokusni dio je dao molarni prinos: 33.8%, enantiomernu čistoću: 99.0% S.

Pokus 3

Korišten je opći postupak iz Pokusa 2, međutim korišteno je 0.5 ekv. (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i 10 V 1-propanola. U sustavu nije bio prisutan toluen ili octena kiselina.
Pokusni dio je dao molarni prinos: 29.5%; enantiomernu čistoću: 99.2% S.

Pokus 4

Korišten je opći postupak iz Pokusa 2. U otopinu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril slobodne baze u 1-propanolu dodano je 0.05 V vode. U sustavu nije bio prisutan toluen ili octena kiselina.
Pokusni dio je dao molarni prinos: 29.3%; enantiomernu čistoću: 99.3% S.

Pokus 5

Korišten je opći postupak iz Pokusa 2 korištenjem samo 0.25 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline. U sustavu nije bila prisutna octena kiselina.
Pokusni dio je dao molarni prinos: 29.4%; enantiomernu čistoću: 99.0% S.

Pokus 6

Korišten je opći postupak iz Pokusa 2. U sustavu nije bila prisutna octena kiselina.
Pokusni dio je dao molarni prinos: 32.6%; enantiomernu čistoću: 98.0% S.

Pokus 7

Korišten je opći postupak iz Pokusa 2. U sustavu nije bila prisutna octena kiselina. Pokus je izveden s malom količinom vode (0.01 V).
Pokusni dio je dao molarni prinos: 32.5%; enantiomernu čistoću: 98.7% S.

Pokus 8

Korišten je opći postupak iz Pokusa 2. U sustavu nije bila prisutna octena kiselina. Pokus je izveden s višom količinom vode (0.05 V).
Pokusni dijelovi su dali:
Molarni prinos: 34.7%; enantiomernu čistoću: 99.0% S.

Pokus 9

Korišten je opći postupak iz Pokusa 2. Pored toga, mala količina vode (0.05 V) dodana je u otopinu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril slobodne baze u 1-propanolu.
Pokusni dio je dao molarni prinos: 33.0%; enantiomernu čistoću: 99.1% S.

Pokus 10

100 g (0.292 mola) 4-(4-dimetilamino-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroksibutil)-3-(hidroksimetil)-benzonitrila otopljeno je u 150 ml čistog etanola na 40°C. Održavajući temperaturu oko 40°C, otopina napravljena od 57.5 g (0.148 mola) (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i 350 ml čistog etanola dodana je za jedan sat. Smjesa je zasijana i zatim hlađena do sobne temperature preko noći. Suspenzija je hlađena do 0°C i zatim filtrirana.
Molarni prinos 29.5%, enantiomerna čistoća 98.2% S.

Pokus 11

(+)-*O,O'*-Di-*p*-toluoil-(S,S)-vinska kiselina (0.25 ekv.) je otopljena u 1-propanolu (200 ml). Smjesa je zagrijavana do oko 40°C i zatim je otapalo prebačenu u otopinu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksilmetil)-benzonitril slobodne baze (100 g) u 1-propanolu (100 ml) koja sadrži 11 g toluena. Smjesa za razdvajanje, koja sada sadrži ukupno 3 V 1-propanola zasijana je na 40°C s kristalima za zasijavanje koji sadrže S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril i (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinsku kiselinu i zatim miješana na 40°C dva sata. Smjesa je hlađena do 20°C dva sata i održavana na 20°C preko noći. Proizvod je filtriran (filter reaktor) i ispran sa 1-propanolom.
Molarni prinos: 31.8%, enantiomerna čistoća: 95.5% S.

Pokus 12

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 10 V.
Molarni prinos: 30.7%, enantiomerna čistoća: 98.9% S.

Pokus 13

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 4.3 V i što je korišteno 0.39 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline. Ovaj primjer ponovljen je nekoliko puta. Kristalizacijski dijelovi su održavani na 20°C do 16 sati, tipično do 8 sati.
Molarni prinosi: oko 35%, enantiomerna čistoća: > 98% S.

Pokus 14

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 4.5 V, korišteno je 0.50 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je 0.5 sati.
Molarni prinos: 36%, enantiomerna čistoća: 97.2% S.

Pokus 15

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 4.4 V, korišteno je 0.60 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je 0.5 sati.
Molarni prinos: 38.9%, enantiomerna čistoća: 82.8% S.

Pokus 16

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 4.5 V, korišteno je 0.675 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtarcije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 35.2%, enantiomerna čistoća: 76.2% S.

Pokus 17

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 6 V, korišteno je 0.75 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je 0.5 sata.
Molarni prinos: 24.8%, enantiomerna čistoća: 99.4% S.

Pokus 18

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 6 V, korišteno je 0.75 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 31%, enantiomerna čistoća: 99.4% S.

Pokus 19

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 4.5 V, korišteno je 0.75 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 30.3%, enantiomerna čistoća: 99.0% S.

Pokus 20

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je ukupna zapremina 1-propanola bila 4.5 V, korišteno je 0.75 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je 4 dana.
Molarni prinos: 32.2%, enantiomerna čistoća: 92.8% S.

Pokus 21

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je acetonitril korišten kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 10 V, korišteno je 0.25 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 30.0%, enantiomerna čistoća: 96.0% S.

Pokus 22

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je acetonitril korišten kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.50 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 24.7%, enantiomerna čistoća: 99.2% S.

Pokus 23

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (50:50) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 2 V ((+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinska kiselina i 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksilmetil)-benzonitril slobodna baza otopljeni su u 4.5 V diklorometana, 3.5 V diklorometana je izdestilirano i dodano je 1 V 1-propanola), korišteno je 0.25 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 18.5%, enantiomerna čistoća: 96.9% S.

Pokus 24

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (95:5) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.35 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 35.7%, enantiomerna čistoća: 78.8% S.

Pokus 25

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (85:15) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.4 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 31%, enantiomerna čistoća: 98.2% S.

Pokus 26

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (50:50) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.4 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 16.4%, enantiomerna čistoća: 98.9% S.

Pokus 27

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (75:25) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 34.2%, enantiomerna čistoća: 98.8% S.

Pokus 28

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što kristalizacijska smjesa nije sadržavala toluen, smjesa 1-propanola i diklorometana (85:15) korištena je kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 37.8%, enantiomerna čistoća: 98.8% S.

Pokus 29

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (85:15) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 36.6%, enantiomerna čistoća: 97.6% S.

Pokus 29

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (90:10) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći. Ovaj pokus je izveden dva puta sa sljedećim rezultatima.
Molarni prinos: 38.9%, enantiomerna čistoća: 97.7% S.
Molarni prinos: 35.8%, enantiomerna čistoća: 98.5% S.

Pokus 30

Pokus 11 je ponovljen sa tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (92.5:7.5) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 6.0 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći. Ovaj pokus je izveden dva puta sa sljedećim rezultatima.
Molarni prinos: 35.1%, enantiomerna čistoća: 98.6% S.
Molarni prinos: 39.0%, enantiomerna čistoća: 81.3% S.

Pokus 31

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (95:5) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapemini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je 0.5 sati.
Molarni prinos: 35.0%, enantiomerna čistoća: 98.4% S.

Pokus 32

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i diklorometana (90:10) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapemini od 4.6 V, korišteno je 0.6 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 38.5%, enantiomerna čistoća: 99.1% S.

Pokus 33

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i acetonitrila (15:85) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je 0.5 sati.
Molarni prinos: 25.9%, enantiomerna čistoća: 99.2% S.

Pokus 34

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i acetonitrila (85:15) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 18.5%, enantiomerna čistoća: 99.4% S.

Pokus 35

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i acetonitrila (90:10) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je preko noći.
Molarni prinos: 29.9%, enantiomerna čistoća: 99.3% S.

Pokus 36

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i etilacetata (31:69) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.5 V nakon čega je dodano još 2 V 1-propanola, korišteno je 0.25 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtrcije bilo je 0.5 sati.
Molarni prinos: 28.6%, enantiomerna čistoća: 98.4% S.

Pokus 37

Pokus 11 je ponovljen s tom razlikom što je smjesa 1-propanola i etanola (50:50) korištena kao otapalo umjesto 1-propanola u ukupnoj zapremini od 4.4 V, korišteno je 0.5 ekv. (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline i vrijeme zadržavanja prije filtracije bilo je 0.5 sati.
Molarni prinos: 27.4%, enantiomerna čistoća: 99.4% S.

Pokus 38

Niz eksperimenata je izveden za ispitivanje razdvajanja diola s (+)-(*S,S*)-DTT. Opći postupak je opisan u daljem tekstu i detalji i rezultati za svaku reakciju dani su u Tablici 1.

Racemični diol (20 g, 58.4 mmol) je otopljen u približno polovini otapala korištenog za pokus na 40°C. (+)-(*S*,*S*)-DTT•H_2O (količina naznačena u Tablici) je dodan kao otopina u drugu polovinu otapala. Otopina je održavana na 40°C i zasijana je u roku od dvije minute s kristalima (*S*)-diol•½(+)-(*S*,*S*)-DTT (približno 5 mg). Kristalizacija obično počinje u roku od 5-10 minuta poslije zasijavanja. Poslije 2 sata na 40°C, temperatura otopine je snižena do 20°C u toku 2 sata, i otopina je održavaan na ovoj temperaturi dodatnih 1 sat. Proizvod je zatim odvojen filtracijom, ispran odgovarajućim otapalom (2 x 20 mL) i sušen preko noći na 60°C pod sniženim pritiskom.

Tablica 1: Rezultati pokusa 38

Pokus Broj	Otapalo ili smjesa otapala (smjese su izražene kao vol/vol%)	Ukupna zapremina korištenog otapala (mL)	Ekvivalenti korištenog DTT	Prinos (%)	Odnos *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
38f	Acetonitril	200	0.25	9.4	91.8/8.2
38g	Acetonitril	90	0.5	17.2	78.7/21.3
38h	1-propanol/ acetonitril (15/85)	90	0.5	14.2	99.3/0.7
38i	1-propanol/ acetonitril (85/15)	90	0.5	9.8	99.0/1.0
38j	1-propanol/ Acetonitril (90/10)	90	0.5	13.9	99.4/0.6
38k	1-propanol/etil acetat (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
38u	Etanol/DCM (50/50)	60	0.5	0	Nema podataka
38v	Etanol/DCM (75/25)	90	0.5	0.7	96.5/3.5
38w	Etanol/DCM (85/15)	90	0.5	9.9	98.8/1.2
38x	Etanol	100	0.5	20.7	99.6/0.4

Iako su svi gornji pokusi izvedeni primjenom (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinske kiseline koja se taloži zajedno s S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilom dajući ishodnu tekućinu obogaćenu R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilom, stručnjak će vidjeti da je također moguće koristiti (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(R,R)-vinsku kiselinu koja se taloži zajedno s R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilom dajući ishodnu tekućinu obogaćenu S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilom.

Iako je standardni način dodavanja sljedeći: (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinska kiselina dodaje se 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksilmetil)-benzonitrilu; ovaj postupak dodavanja može biti obrnut, (4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril se dodaje (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinskoj kiselini.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za razdvajanje 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao racemične ili neracemične enantiomerne smjese u njegove izolirane enantiomere, **naznačen time** što navedeni postupak sadrži korak frakcijske kristalizacije 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao soli s (+)-(S,S) ili (-)-(R,R)-enantiomerom *O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline u sustavu otapala koji sadrži 1-propanol, etanol ili acetonitril.
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** što se ne više od 1 mola, posebno ne više od 0.5 mola, (+)-(S,S) ili (-)-(R,R)-enantiomera *O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline koristi po molu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila.
3. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** što je korištena (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vinska kiselina.
4. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** štoje korištena (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(R,R)-vinska kiselina.
5. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** što je 1-propanol glavni sastavni dio sustava otapala.
6. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** što je etanol glavni sastavni dio sustava otapala.
7. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** što je acetonitril glavni sastavni dio sustava otapala.
8. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što sustav otapala sadrži jedno ili više organskih ko-otapala, posebno izabranih iz grupe koju čine toluen, dietileter, etil acetat i diklorometan, posebno toluen.
9. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time** što sustav otapala sadrži vodu.
10. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time** što sustav otapala sadrži akiralnu kiselinu koja je sposobna za protonaciju 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, ali ne taloži 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril kao sol u predstavljenim uvjetima.
11. Postupak prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time** što je akiralna kiselina izabrana iz grupe koju čine organske kiseline kao što su mravlja kiselina, octena kiselina, trifluorooctena kiselina i metansulfonska kiselina, posebno octena kiselina.
12. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačen time** što je sustav otapala zajedno s otopljenim 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilom i (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinskom kiselinom hlađen od prve temperature u opsegu od 20°C do refluks temperature za sustav otapala, do druge temperature u opsegu od 0°C do 40°C.
13. Postupak prema patentnom zahtjevu 12, **naznačen time** što je smjesa 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline i sustava otapala održavana na prvoj temperaturi u toku vremenskog perioda u opsegu od 0-4 sati prije hlađenja.
14. Postupak prema patentnom zahtjevu 12 ili 13, **naznačen time** što je smjesa 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila, (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline i sustava otapala zasijana kristalima željene soli na prvoj temperaturi ili u toku hlađenja.
15. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 12 do 14, **naznačen time** što je hlađenje izvedeno u roku od 8 sati.
16. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time** što je istaložena sol odvojena iz ishodne tekućine u roku od 8 sati poslije početka taloženja.
17. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16, **naznačen time** što se odvojena sol ispire u roku od 4 sata.
18. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 17, **naznačen time** što se odvojena sol ponovno suspendira ili rekristalizira jedan ili više puta u sustavu otapala koji sadrži 1-propanol ili etanol zagrijavanjem do temperature u opsegu od 30°C do refluks temperature za otapalo, posebno 40°C do 60°C, nakon čega slijedi hlađenje do temperature u opsegu od 0°C do 40°C.
19. Postupak za proizvodnju escitaloprama **naznačen time** što obuhvaća postupak bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 18.
20. Postupak prema patentnom zahtjevu 19, **naznačen time** što dalje sadrži stereoselektivnu transformaciju jednog od izoliranih enantiomera 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila u escitalopram.
21. Postupak prema patentnom zahtjevu 20, **naznačen time** što je S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril stereoselektivno transformiran u escitalopram.

22. Postupak prema patentnom zahtjevu 21, **naznačen time** što je S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitril reagirao s reaktivnim kiselim derivatom kao što je kiseli klorid ili kiseli anhidrid, posebno metil sulfonilklorid ili p-toluen sulfonilklorid, u prisutnosti baze, kao što je trietilamin ili piridin.

SAŽETAK

Ovaj patent otkriva postupak za razdvajanje 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao racemične ili neracemične enantiomerne smjese u njegove izolirane enantiomere, pri čemu navedeni postupak sadrži korak frakcijske kristalizacije 4-[4-(dimetilamino)-1-(4′-fluorofenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrila kao soli s (+)-(S,S)- ili (-)-(R,R)-enantiomera *O,O'*-di-*p*-toluoil-vinske kiseline u sustavu otapala koji sadrži 1-propanol, etanol ili acetonitril.