

(19)



(10) **LT 5577 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **5577**

(51) Int. Cl. (2006): **C07D 307/00**

(21) Paraiškos numeris: **2008 068**

(22) Paraiškos padavimo data: **2008 09 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2009 03 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2009 06 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **PA 2007 01314, 2007 09 11, DK**

(72) Išradėjas:

Carla De FAVERI, IT
Florian Anton Martin HUBER, IT
Robert James DANCER, DK

(73) Patento savininkas:

H. LUNDBECK A/S, Ottilavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, DK

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B,
Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Escitalopramo gamybos būdas

(57) Referatas:

Šis patentas atskleidžia 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3 (hidroksimetil)benzonitrilo, kaip raceminių arba neraceminių enantiomerų mišinio, perskyrimo į jo išskirtus enantiomeras būdą, kai minėtas būdas apima 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo, kaip druskos su O,O'-di-p-toluil-vyno rūgšties (+)-(S,S) arba (-)-(R,R)-enantiomerų frakcinės kristalizacijos pakopą tirpiklių sistemoje, apimančioje 1-propanolį, etanolį arba acetonitrilą.

5 di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgštimi frakcine kristalizacija tirpiklių sistemoje, apimančioje 1-propanolį, kai panaudojama ne daugiau negu 0,5 mol (+)-(S,S)- arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgšties moliui 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo, ir baigiasi tuo, kad gaunamas kristalinis produktas su didesniais kristalais ir skirtinga forma negu tas, kuris gaunamas iš 2-propanolio. Įrodyta, kad šis
10 procesas yra patikimas ir stabilus būdas gaminti kristalus su geromis filtravimosi savybėmis. To pasėkoje pagerinamos džiūvimo savybės ir sutrumpinamas filtravimo laikas, kas turi svarbų poveikį didelės apimties produkcijos gamybai. Įprastas filtravimo laikas pramoninės apimties įkrovai sudaro kelias valandas arba mažiau.

Šis perskyrimo būdas yra naudingas escitalopramo gamybai.

15

Detalus išradimo aprašymas

Vienu šio išradimo objektu yra pateikti 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo kaip raceminių arba neraceminių enantiomerų
20 mišinio perskyrimą į jo išskirtus enantiomeras, kai minėtas būdas apima 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo frakcinę kristalizaciją kaip druskos su (+)-(S,S)- arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgštimi tirpiklių sistemoje, apimančioje 1-propanolį, etanolį arba acetonitrilą.

Konkrečiame įgyvendinime panaudojama ne daugiau negu 1 mol, dažniau – ne
25 daugiau negu 0,5 mol (+)-(S,S)- arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgšties moliui 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo.

Viename įgyvendinime panaudota (+)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgštis. Kitame įgyvendinime panaudota (-)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(R,R)-vyno rūgštis.

Konkrečiame įgyvendinime pagrindiniu tirpiklių sistemos sudedamuoju nariu yra 1-
30 propanolis. Dažniau 1-propanolis tirpiklių sistemoje sudaro mažiausiai 50 %, kaip antai, mažiausiai 75 %, mažiausiai 90 % arba mažiausiai 95%, o dažniausiai 1-propanolis yra vienintelis tirpiklis.

Analogiškame konkrečiame įgyvendinime pagrindiniu tirpiklių sistemos sudedamuoju nariu yra etanolis. Dažniau etanolis tirpiklių sistemoje sudaro mažiausiai 50 (t/t) %, kaip
35 antai, mažiausiai 75 %, mažiausiai 90 % arba mažiausiai 95%, o dažniausiai etanolis yra vienintelis tirpiklis.

5 Analogiškame konkrečiame įgyvendinime pagrindiniu tirpiklių sistemos sudedamuoju nariu yra acetonitrilas. Dažniau acetonitrilas tirpiklių sistemoje sudaro mažiausiai 50 (t/t) %, kaip antai, mažiausiai 75 %, mažiausiai 90 % arba mažiausiai 95%, o dažniausiai acetonitrilas yra vienintelis tirpiklis.

Kitame įgyvendinime tirpiklių sistema apima vieną arba daugiau organinių kotirpiklių, ypatingai parinktų iš grupės, susidedančios iš tolueno, dietileterio, etilacetato, dichlormetano ir acetonitrilo, dažniau – tolueno. Dažniau kotirpiklių kiekis tirpiklių sistemoje sudaro 0-20 (t/t) %, kaip antai, 0-15 %, 0-10 %, 0,5-8 % arba 1,3-3 %.

Dar kitame įgyvendinime tirpiklių sistema apima vandenį. Dažniau įgyvendinime vandens kiekis tirpiklių sistemoje sudaro 0-8 (t/t) %, kaip antai, 0,05-5 %, 0,1-3 % arba 0,15-2 %.

Dar kitame įgyvendinime tirpiklių sistema apima achiralinę rūgštį, kuri gali protonizuoti 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilą, bet šiose sąlygose nenusodinti 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilą kaip druską. Konkrečiame įgyvendinime achiralinė rūgštis parinkta iš grupės, susidedančios iš organinių rūgščių, tokių kaip skruzdžių rūgštis, acto rūgštis, trifluoracto rūgštis arba metansulfonrūgštis, dažniau – acto rūgštis. Dažniau achiralinės rūgšties kiekis sudaro 0-0,5 ekvivalento, atitinkantį 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo kiekiui, tokiam kaip 0-0,4 ekvivalento.

Kitame įgyvendinime tirpiklių sistema kartu su ištirpintu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilu ir (+)-(S,S)- arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(S,S)-vyno rūgštimi yra atšaldoma nuo pirmos temperatūros nuo 20 °C iki tirpiklių sistemos flegmos temperatūros, dažnai nuo 25 °C iki 70 °C, dažniau nuo 30 °C iki 50 °C, iki antros temperatūros nuo 0 °C iki 40 °C, dažnai nuo 10 °C iki 30 °C, dažniau nuo 15 °C iki 25 °C. Konkrečiame įgyvendinime skirtumas tarp pirmos ir antros temperatūros sudaro nuo 5 °C iki 50 °C, dažnai nuo 10 °C iki 40 °C, dažniau nuo 15 °C iki 30 °C.

Konkrečiame įgyvendinime 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo ir (+)-(S,S)- arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(S,S)-vyno rūgšties mišinys ir tirpiklių sistema prieš atšaldymą laikomi pirmoje temperatūroje 0-4 valandų laikotarpyje, dažniau - 0,5-3 valandas ir dažniausiai - 1-2 valandas.

Kitame konkrečiame įgyvendinime pirmoje temperatūroje arba šaldymo metu į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo ir (+)-(S,S)-

- 5 arba (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluolil-(S,S)-vyno rūgšties mišinį ir tirpiklių sistemą įterpiama norimos druskos kristalikilo. Įprastas kristaliklio kiekis sudaro 0,4-0,8 g kristaliklio/kg 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo, dažniau 0,45-0,7 g/kg, dažniausiai 0,5-0,6 g/kg.

- Analogiškame konkrečiame įgyvendinime šaldymas vyksta 8 valandas, dažnai 4
10 valandas, dar dažniau 2 valandas. Kitame analogiškame konkrečiame įgyvendinime nusėdusi druska atskiriama nuo pokristalizacinio tirpalo per 8 valandas nuo nusėdimo pradžios, dažniau per 4 valandas. Dar analogiškame konkrečiame įgyvendinime atskirta druska plaunama 4 valandas, dažniau 2 valandas.

- Dar kitame įgyvendinime atskirta druska persuspenduojama arba perkristalizuojama
15 vieną arba daugiau kartų iš tirpiklių sistemos, apimančios 1-propanolį arba etanolį šildant iki nuo 30 °C temperatūros iki tirpiklio flegmos temperatūros, dažniau nuo 40 °C iki 60 °C, po to šaldoma iki nuo 0 °C temperatūros iki 40 °C, dažnai nuo 10 °C iki 30°C, dažniau nuo 15 °C iki 25 °C. Konkrečiame įgyvendinime tirpiklių sistemos pagrindiniai sudedamieji nariai yra 1-propanolis arba etanolis. Dažniau 1-propanolis arba etanolis sudaro mažiausiai 50 %
20 tirpiklių sistemos, kaip antai, mažiausiai 75 %, mažiausiai 90 % arba mažiausiai 95%, o dažniausiai įgyvendinime 1-propanolis arba etanolis yra vienintelis tirpiklis. Konkrečiame įgyvendinime tirpiklių sistemos pagrindiniu sudedamuoju, naudojamu persuspendavimui, yra tas pats tirpiklių sistemos pagrindinis sudedamasis, kuris naudojamas ir kristalizacijai.

- Kitas šio išradimo objektas yra pateikti escilopramo gavimo būdą, apimantį 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo perskyrimą į
25 jo enantiomerus, kaip aprašyta aukščiau.

Viename įgyvendinime vienas iš 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo išskirtų enantiomerų yra stereoselektyviai transformuojamas į escitalopramą.

- 30 Konkrečiame įgyvendinime S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilas yra stereoselektyviai transformuojamas į escitalopramą.

- Dažnesniame įgyvendinime S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilas reaguoja su reaktyvios rūgšties dariniu, tokiu kaip rūgšties chloranhidridu arba rūgšties anhidridu, ypatingai metansulfonilchloridu arba *p*-
35 toluensulfonilchloridu, dalyvaujant bazei, tokiai kaip trietilamainas arba piridinas.

Kaip naudojama aprašyme ir išradimo apibrėžtyje, terminai „perskyrimas“ ir „perskirtas“ reiškia būdą, kuriame raceminių arba neraceminių enantiomerų mišinių

5 enantiomerinis grynumas yra padidintas, kadangi būdas, kuriame nepageidaujamo enantiomero proporcija mišinyje yra sumažinta mažiausiai 20 %, su sąlyga, kad enantiomerų santykis gautame mišinyje palankus norimam enantiomerui, kaip parodyta sekančiais dviem pavyzdžiais:

i) raceminis mišinys (50:50) transformuojamas į mišinį, kurio enantiomerų santykis
10 yra mažiausiai 60:40, arba

ii) 80:20 mišinys transformuojamas į mišinį su enantiomerų santykiu mažiausiai 84:16.

Kaip naudojama aprašyme ir išradimo apibrėžtyje, terminas „raceminis mišinys“ reiškia enantiomerų 50:50 mišinį, o terminas „neraceminis mišinys“ reiškia bet kuri
15 enantiomerų mišinį, nesantį 50:50.

Kaip naudojama aprašyme ir išradimo apibrėžtyje, terminas „išskirtas enantiomeras“ reiškia enantiomerą, kuris yra mažiausiai 95 % enantiomerinio grynumo, dažniau mažiausiai 97 % enantiomerinio grynumo, dar dažniau mažiausiai 98 % enantiomerinio grynumo ir dažniausiai mažiausiai 99 % enantiomerinio grynumo.

20 Kaip naudojama aprašyme ir išradimo apibrėžtyje, terminas „frakcinė kristalizacija“ reiškia būdą, kuriame vienas enantiomeras kristalizuojasi kaip druska su chiraline rūgštimi vyraujančiu prieš kitą enantiomerą, o minėtame būde kristalizacija gali prasidėti iš druskos tirpalo arba druskos suspensijos.

Kaip naudojama aprašyme ir išradimo apibrėžtyje, terminas „tirpiklių sistema“ reiškia
25 organinių tirpiklių ir vandens, kai jis yra, derinį. Terminas „organinis tirpiklis“ apima bet kuri protoninę arba aprotoninę tirpiklį, tokį kaip alkoholiai, esteriai, alkanai, eteriai ir aromatiniai, išskyrus rūgštis, tokias kaip karboksirūgštys ir bazės, tokias kaip aminai.

Kaip naudojama aprašyme ir išradimo apibrėžtyje, terminas „persuspenduojama“ reiškia būdą, kuriame kristalinė medžiaga suspenduojama tirpiklyje tokioje temperatūroje,
30 kurioje kristalinė medžiaga iš dalies tirpsta lydima šaldymo, o po to ištirpusi medžiaga vėl iš dalies kristalizuojasi.

Kaip naudojama aprašyme ir išradimo apibrėžtyje, terminas „perkristalizuojama“ reiškia būdą, kuriame kristalinė medžiaga, ištirpinta tirpiklyje šildant, pasirinktinai filtruojama nuo netirpios medžiagos, ir po šaldymo ištirpusi medžiaga vėl iš dalies kristalizuojasi.

35 Jeigu S- arba R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilo produkto chiralinis grynumas, pasiektas čia atskleistu būdu, neatitinka pakankamo grynumo, kuris gali atsirasti *inter alia*, kai naudojamas pokristalizacinis

5 tirpalas kaip produktas, tai chiralinis grynumas gali būti papildomai pagerintas nusodinant raceminį R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilą iš produkto tirpalo, praturtinto S- arba R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilu, paliekant toliau praturtintą S- arba R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilą tirpale, kaip
10 atskleista WO 2004/056754 dokumente.

S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilas gali būti stereoselektyviai transformuotas į escitaloprama, kaip atskleista EP 0347066 dokumente.

R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilas
15 gali būti stereoselektyviai transformuotas į escitaloprama, kaip atskleista WO 03/000672 dokumente.

Jeigu S-citalopramo produkto chiralinis grynumas čia atskleistame būde neatitinka pakankamo grynumo, kuris gali atsirasti *inter alia*, kai naudojamas pokristalizacinis tirpalas kaip produktas, tai chiralinis grynumas gali būti papildomai pagerintas nusodinant raceminį
20 citalopramą iš produkto tirpalo, praturtinto S-citalopramu, paliekant toliau praturtintą S-citalopramą tirpale, kaip atskleista WO 03/000672 dokumente.

Eksperimentinė dalis

25 Aprašyme ir išradimo apibrėžtyje naudojami sekantys sutrumpinimai:

„Eq“ reiškia ekvivalentą ir apskaičiuotą kaip molinį santykį, atitinkantį 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo kiekiui.

„V“ (t) reiškia tūrį ir apskaičiuotą kaip tirpiklio mililitrai gramui 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo laisvos bazės.

30 Molinė išeiga apskaičiuota kaip molis S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo produkte moliui 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo raceminės pradinės medžiagos.

Kristalikliai

35

Kristalikliai gali būti gauti sumaišant S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo (10 g) 1-propanolyje (9,5 ml) tirpalą su (+)-O,O'-

- 5 di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgštis (11,6 g) 1-propanolyje (88 ml) tirpalu, arba sumaišant R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo (10 g) 1-propanolyje (9,5 ml) tirpalą su (-)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(R,R)-vyno rūgštis (11,6 g) 1-propanolyje (88 ml) tirpalu. Alternatyviai, kristalikliai gali būti gauti tokiu pat būdu, tik vietoje 1-propanolio tirpikliu naudojant etanolį. Geriau, kai kristalikliai yra kristalizuojami iš
- 10 to paties tirpiklio kaip ir tas, kuris bus naudojamas kristalizacijai. Kristalai, gauti pagal žemiau pateiktus pavyzdžius, taip pat gali būti panaudoti kaip kristalikliai.

S- arba R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilas, naudojamas kristaliklių gamybai, gali būti gautas kaip atskleista EP 0347066 arba WO 03/006449 dokumente.

15

1 eksperimentas

- (+)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgštis (0,39 eq) ištirpinta 1-propanolyje (3,44 V). Mišinys pašildytas iki maždaug 40 °C ir pridėta acto rūgštis (0,2 eq). Šis tirpalas per vieną
- 20 valandą perkeliamas į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo laisvos bazės 1-propanolyje (0,95 V) tirpalą, turintį 0,1 V tolueno. Į perskyrimo mišinį, dabar turintį viso 4,4 V 1-propanolio, įterpiamas kristaliklis, apimantis S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilą ir (+)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgštį ir po to maišomas 40 °C temperatūroje 2 valandas.
- 25 Mišinys 2 valandų laikotarpyje atšaldytas iki 20-25 °C. Produktas nufiltruotas ir du kartus perplautas 1-propanoliu. Enantiomerinis grynumas buvo kaip įprastai nuo apie 91 % iki apie 98 % S srityje.

- Produktas 2 valandų laikotarpyje resuspenduotas 1-propanolyje (2,5 V) apie 50 °C temperatūroje. Mišinys atšaldytas iki 20-25 °C. Produktas nufiltruotas ir perplautas 1-
- 30 propanoliu. Enantiomerinis grynumas buvo kaip įprastai apie 99,3 % S.

Molinė išeiga buvo kaip įprastai 34-36 %.

2 eksperimentas

- 35 (+)-*O,O'*-di-*p*-toluol-(S,S)-vyno rūgštis (0,4 eq) ištirpinta 1-propanolyje (3,5 V). Mišinys pašildytas iki maždaug 40 °C, pridėta acto rūgštis (0,2 eq), o po to tirpalas perkeltas į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo laisvos

- 5 bazės 1-propanolyje tirpalą, turintį 0,1 V tolueno. Į perskyrimo mišinį, dabar turintį viso 4,5 V 1-propanolio, įterpiamas kristaliklis, apimantis S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilą ir (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštį ir po to maišomas 40 °C temperatūroje 2 valandas. Mišinys 2 valandų laikotarpyje atšaldytas iki 20-25 °C. Produktas nufiltruotas (filtravimo reaktoriuje) ir perplautas 1-propanoliu.
- 10 Enantiomerinis grynumas buvo kaip įprastai apie 97 % S arba didesnis.
Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 33,8 %; enantiomerinį grynumą: 99,0 % S.

3 eksperimentas

- 15 Pritaikyta 2 eksperimento bendroji procedūra, tačiau buvo panaudota 0,5 eq (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgšties ir 10 V 1-propanolio. Sistemoje nebuvo nei tolueno, nei acto rūgšties.
Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 29,5 %; enantiomerinį grynumą: 99,2 % S.

20 4 eksperimentas

- Pritaikyta 2 eksperimento bendroji procedūra. Į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo laisvos bazės 1-propanolyje tirpalą pridėta 0,05 V vandens. Sistemoje nebuvo nei tolueno, nei acto rūgšties.
- 25 Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 29,3 %; enantiomerinį grynumą: 99,3 % S.

5 eksperimentas

- Pritaikyta 2 eksperimento bendroji procedūra panaudojant tik 0,25 eq (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgšties. Sistemoje nebuvo acto rūgšties.
- 30 Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 29,4 %; enantiomerinį grynumą: 99,0 % S.

6 eksperimentas

- 35 Pritaikyta 2 eksperimento bendroji procedūra. Sistemoje nebuvo acto rūgšties.
Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 32,6 %; enantiomerinį grynumą: 98,0 % S.

5 **7 eksperimentas**

Pritaikyta 2 eksperimento bendroji procedūra. Sistemoje nebuvo acto rūgšties. Eksperimentas atliktas su mažu vandens kiekiu (0,01 V).

Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 32,5 %; enantiomerinį grynumą: 98,7 % S.

10

8 eksperimentas

Pritaikyta 2 eksperimento bendroji procedūra. Sistemoje nebuvo acto rūgšties. Eksperimentas atliktas su didesniu vandens kiekiu (0,05 V).

15 Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 34,7 %; enantiomerinį grynumą: 99,0 % S.

9 eksperimentas

20 Pritaikyta 2 eksperimento bendroji procedūra. Papildomai į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo laisvos bazės 1-propanolyje tirpalą pridėtas mažas kiekis vandens (0,05 V).

Pavyzdinė įkrova davė molinę išeigą: 33,0 %; enantiomerinį grynumą: 99,1 % S.

10 eksperimentas

25

100 g (0,292 mol) 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo ištirpinta 40 °C temperatūroje 150 ml gryno etanolio. Palaikant temperatūrą apie 40 °C, tirpalas, pagamintas iš 57,5 g (0,148 mol) (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgšties ir 350 ml gryno etanolio, pridėtas 1 valandos laikotarpyje. Į mišinį įterptas
30 kristaliklis, o po to per naktį šaldytas iki kambario temperatūros. Suspensija atšaldyta iki 0 °C, o tada filtruota.

Molinė išeiga: 29,5 %; enantiomerinis grynumas: 98,2 % S.

11 eksperimentas

35

(+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis (0,25 eq) ištirpinta 1-propanolyje (200 ml). Mišinys šildytas iki maždaug 40 °C, o po to tirpalas perkeltas į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-

- 5 fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo laisvos bazės (100 g) 1-propanolyje (100 ml) tirpalą, turintį 11g tolueno. Į perskyrimo mišinį, dabar turintį viso 3 V 1-propanolio, 40 °C temperatūroje įterptas kristaliklis, apimantis S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilą ir (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštį, o po to 2 valandas maišytas 40 °C temperatūroje. Mišinys 2 valandų laikotarpyje atšaldytas iki 20 °C, 10 o po to 20 °C temperatūroje laikytas per naktį. Produktas nufiltruotas (filtravimo reaktoriuje) ir perplautas 1-propanoliu.

Molinė išeiga: 31,8 %; enantiomerinis grynumas: 95,5 % S.

12 eksperimentas

15

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 10 V.

Molinė išeiga: 30,7 %; enantiomerinis grynumas: 98,9 % S.

13 eksperimentas

20

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 4,3 V ir buvo panaudota 0,39 eq (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis. Šis pavyzdys buvo pakartotas keletą kartų. Kristalizacijos įkrova laikyta 20 °C temperatūroje iki 16 valandų, įprastai iki 8 valandų.

- 25 Molinė išeiga: apie 35 %; enantiomerinis grynumas: >98 % S.

14 eksperimentas

- 30 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 4,5 V, buvo panaudota 0,50 eq (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 0,5 valandos.

Molinė išeiga: 36%; enantiomerinis grynumas: 97,2 % S.

15 eksperimentas

- 35 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 4,4 V, buvo panaudota 0,60 eq (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 0,5 valandos.

5 Molinė išeiga: 38,9%; enantiomerinis grynumas: 82,8 % S.

16 eksperimentas

10 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 4,5 V, buvo panaudota 0,675 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 35,2%; enantiomerinis grynumas: 76,2 % S.

17 eksperimentas

15

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 6 V, buvo panaudota 0,75 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 0,5 valandos.

Molinė išeiga: 24,8%; enantiomerinis grynumas: 99,4 % S.

20

18 eksperimentas

25 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 6 V, buvo panaudota 0,75 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 31%; enantiomerinis grynumas: 99,4 % S.

19 eksperimentas

30 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 4,5 V, buvo panaudota 0,75 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 30,3%; enantiomerinis grynumas: 99,0 % S.

35

5 **20 eksperimentas**

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad bendras 1-propanolio tūris buvo 4,5 V, buvo panaudota 0,75 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 4 dienos.

10 Molinė išeiga: 32,2%; enantiomerinis grynumas: 92,8 % S.

21 eksperimentas

15 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas acetonitrilas bendru tūriu 10 V, buvo panaudota 0,25 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 30,0%; enantiomerinis grynumas: 96,0 % S.

22 eksperimentas

20

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas acetonitrilas bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,50 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 24,7%; enantiomerinis grynumas: 99,2 % S.

25

23 eksperimentas

30 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (50:50) bendru tūriu 2 V ((+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis ir 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo laisva bazė ištirpinti 4,5 V dichlormetano, 3,5 V dichlormetano buvo nudistiliuota ir pridėta 1 V 1-propanolio), buvo panaudota 0,25 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 18,5%; enantiomerinis grynumas: 96,9 % S.

35

5 **24 eksperimentas**

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (95:5) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,35 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per
10 naktį.

Molinė išeiga: 35,7%; enantiomerinis grynumas: 78,8 % S.

25 eksperimentas

15 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (85:15) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,4 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 31%; enantiomerinis grynumas: 98,2 % S.

20

26 eksperimentas

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (50:50) bendru tūriu 4,4 V, buvo
25 panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 16,4%; enantiomerinis grynumas: 98,9 % S.

27 eksperimentas

30

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (75:25) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

35 Molinė išeiga: 34,2%; enantiomerinis grynumas: 98,8 % S.

5 **28 eksperimentas**

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad kristalizacijos mišinys neturi tolueno, o tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (85:15) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 37,8%; enantiomerinis grynumas: 98,8 % S.

28 eksperimentas

15 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (85:15) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 36,6%; enantiomerinis grynumas: 97,6 % S.

20

29 eksperimentas

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (90:10) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį. Šis eksperimentas kartotas du kartus gaunant sekančius rezultatus.

Molinė išeiga: 38,9%; enantiomerinis grynumas: 97,7 % S.

Molinė išeiga: 35,8%; enantiomerinis grynumas: 98,5 % S.

30 **30 eksperimentas**

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (92,5:7,5) bendru tūriu 6 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį. Šis eksperimentas kartotas du kartus gaunant sekančius rezultatus.

Molinė išeiga: 35,1%; enantiomerinis grynumas: 98,6 % S.

Molinė išeiga: 39,0%; enantiomerinis grynumas: 81,3 % S.

5 **31 eksperimentas**

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (95:5) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 0,5 valandos.

Molinė išeiga: 35,0%; enantiomerinis grynumas: 98,4 % S.

32 eksperimentas

15 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir dichlormetano mišinys (90:10) bendru tūriu 4,6 V, buvo panaudota 0,6 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

Molinė išeiga: 38,5%; enantiomerinis grynumas: 99,1 % S.

20

33 eksperimentas

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir acetonitrilo mišinys (15:85) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 0,5 valandos.

Molinė išeiga: 25,9%; enantiomerinis grynumas: 99,2 % S.

34 eksperimentas

30

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir acetonitrilo mišinys (85:15) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per naktį.

35 Molinė išeiga: 18,5%; enantiomerinis grynumas: 99,4 % S.

5 **35 eksperimentas**

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir acetonitrilo mišinys (90:10) bendru tūriu 4,5 V, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoloil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo per
10 naktį.

Molinė išeiga: 29,9%; enantiomerinis grynumas: 99,3 % S.

36 eksperimentas

15 Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir acetonitrilo mišinys (31:69) bendru tūriu 4,5 V, po to pridėtas papildomas 2 V 1-propanolio kiekis, buvo panaudota 0,5 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoloil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 0,5 valandos.

Molinė išeiga: 28,6%; enantiomerinis grynumas: 98,4 % S.

20

37 eksperimentas

Pakartotas 11 eksperimentas, išskyrus tai, kad tirpikliu vietoje 1-propanolio buvo panaudotas 1-propanolio ir etanolio mišinys (50:50) bendru tūriu 4,4 V, buvo panaudota 0,5
25 eq (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoloil-(S,S)-vyno rūgštis, o išlaikymo laikas iki filtravimo buvo 0,5 valandos.

Molinė išeiga: 27,4%; enantiomerinis grynumas: 99,4 % S.

38 eksperimentas

30

Atlikta eilė eksperimentų tiriant diolio perskyrimą su (+)-(*S,S*)-DTT. Bendroji procedūra aprašyta žemiau, o kiekvienos reakcijos detalės ir rezultatai yra 1 lentelėje.

Raceminis diolis (20 g, 58,4 mmol) ištirpintas 40 °C temperatūroje apytiksliai pusėje tirpiklio, panaudoto eksperimentui. (+)-(*S,S*)-DTT·H₂O (kiekis nurodytas lentelėje) kaip
35 tirpalas pridėtas į kitą pusę tirpiklio. Tirpalas laikytas 40 °C temperatūroje ir per 2 minutes įterpti (*S*)-diol.1/2(+)-(*S,S*)-DTT kristalai (apytiksliai 5 mg). Kristalizacija įprastai prasidėjo per 5-10 minučių po įterpimo. Po 2 valandų 40 °C temperatūroje, tirpalo temperatūra per 2

- 5 valandas pažeminta iki 20 °C, ir tirpalas laikytas šioje temperatūroje dar 1 valandą. Tada produktas atskirtas filtruojant, perplautas tinkamu tirpikliu (2 × 20 ml) ir džiovintas per naktį 60 °C temperatūroje sumažintame slėgyje.

1 lentelė. 38 eksperimento rezultatai

10

Eksperi- mento numeris	Tirpiklis arba tirpiklių mišinys (mišiniai išreikšti kaip (t/t %))	Bendras panaudoto tirpiklio tūris (ml)	Panaudoto DTT ekvivalentai	Išėiga (%)	S/R santykis
38a	1-propanolis	60	0,25	16,7	96,0/4,0
38b	1-propanolis	86	0,39	19,9	97,0/3,0
38c	1-propanolis	90	0,5	26	77,3/22,7
38d	1-propanolis	90	0,68	15,8	98,4/1,6
38e	1-propanolis	120	0,75	11,5	96,6/3,4
38f	Acetonitrilas	200	0,25	9,4	91,8/8,2
38g	Acetonitrilas	90	0,5	17,2	78,7/21,3
38h	1-propanolis/acetonitrilas (15/85)	90	0,5	14,2	99,3/0,7
38i	1-propanolis/acetonitrilas (85/15)	90	0,5	9,8	99,0/1,0
38j	1-propanolis/acetonitrilas (90/10)	90	0,5	13,9	99,4/0,6
38k	1-propanolis/etilacetatas (31/69)	90	0,25	15,1	94,0/6,0
38l	1-propanolis/etanolis (50/50)	90	0,5	15,4	99,3/0,7
38m	1-propanolis/DCM (50/50)	40	0,25	11,7	96,0/4,0
38n	1-propanolis/DCM (85/15)	90	0,4	34,6	98,6/1,4
38o	1-propanolis/DCM (75/25)	90	0,5	26,6	98,4/1,6
38p	1-propanolis/DCM (85/15)	90	0,5	33,7	98,8/1,2
38q	1-propanolis/DCM (90/10)	90	0,5	35,8	99,3/0,7

38r	1-propanolis/DCM (92,5/7,5)	120	0,5	37,6	99,0/1,0
38s	1-propanolis/DCM (95/5)	90	0,5	36,6	99,4/0,6
38t	1-propanolis/DCM (90/10)	90	0,6	29,6	99,1/0,9
38u	Etanolis/DCM (50/50)	60	0,5	0	Nenusta- tyta
38v	Etanolis/DCM (75/25)	90	0,5	0,7	96,5/3,5
38w	Etanolis/DCM (85/15)	90	0,5	9,9	98,8/1,2
38x	Etanolis	100	0,5	20,7	99,6/0,4

5

Nors aukščiau aprašyti eksperimentai atlikti naudojant (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštį, kuri nusėda kartu su S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilu, palikdama pokristalizacinį tirpalą praturtintą R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilu, patyręs asmuo

10 pamatys, kad jis taip pat gali panaudoti (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(R,R)-vyno rūgštį, kuri nusėda kartu su R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilu, paliekančiu pokristalizacinį tirpalą praturtintą S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilu.

Nors standartinis pridėjimo būdas yra: (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis

15 pridedama į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilą; ši pridėjimo procedūra gali būti apversta - 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilas pridedamas į (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštį.

20

25

5

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo kaip raceminių arba neraceminių enantiomerų mišinio perskyrimo būdas į jo išskirtus enantiomeras, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas būdas apima 4-[4-(dimetilamino)-1-
10 (4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo kaip druskos su *O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgšties (+)-(S,S) arba (-)-(R,R)-enantiomeru frakcinės kristalizacijos pakopą tirpiklių sistemoje, apimančioje 1-propanolį, etanolį arba acetonitrilą.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ne daugiau kaip 1 molis, ypatingai ne daugiau kaip 0,5 molio, *O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgšties (+)-(S,S) arba (-)-
15 (R,R)-enantiomero panaudojama moliui 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad panaudojama (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-(S,S)-vyno rūgštis.

4. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad panaudojama (-)-
20 *O,O'*-di-*p*-toluoil-(R,R)-vyno rūgštis.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-propanolis yra pagrindinis tirpiklių sistemos sudedamasis.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad etanolis yra pagrindinis tirpiklių sistemos sudedamasis.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad acetonitrilas yra pagrindinis tirpiklių sistemos sudedamasis.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklių sistema apima vieną arba daugiau organinių kotirpiklių, ypač parinktų iš grupės, susidedančios iš tolueno, dietileterio, etilacetato ir dichlormetano, dažniau – tolueno,

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklių sistema apima vandenį.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklių sistema apima achiralinę rūgštį, kuri gali protonizuoti 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilą, bet esamomis sąlygomis nenusodina 4-[4-
35 (dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilą kaip druską.

5 11. Būdas pagal 10 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad achiralinė rūgštis parenkama iš grupės, susidedančios iš organinių rūgščių, tokių kaip skruzdžių rūgštis, acto rūgštis, trifluoracto rūgštis ir metansulfonrūgštis, dažniau – acto rūgštis.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad tirpiklių sistema kartu su ištirpintu 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-
10 (hidroksimetil)benzonitrilo ir (+)-(S,S) arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(R,R)-vyno rūgštimi atšaldoma nuo pirmos temperatūros nuo 20 °C iki tirpiklių sistemos flegmos temperatūros iki antros temperatūros nuo 0 °C iki 40 °C.

13. Būdas pagal 12 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo, (+)-(S,S) arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-
15 toluolil-(R,R)-vyno rūgšties ir tirpiklių sistemos mišinys laikomas pirmoje temperatūroje prieš atšaldymą 0-4 valandas.

14. Būdas pagal 12 arba 13 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad pirmoje temperatūroje arba šaldymo metu į 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo, (+)-(S,S) arba (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluolil-(R,R)-vyno rūgšties ir
20 tirpiklių sistemos mišinį įterpiami norimos druskos kristalai.

15. Būdas pagal bet kurį iš 12-14 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad šaldymas vyksta 8 valandų laikotarpyje.

16. Būdas pagal bet kurį iš 1-15 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad nusodintą druską atskiria nuo pokristalizacinio tirpalo per 8 valandas nuo nuėdimo pradžios.

25 17. Būdas pagal bet kurį iš 1-16 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad atskirtą druską plauna 4 valandų laikotarpyje.

18. Būdas pagal bet kurį iš 1-17 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad atskirtą druską persuspenduoja arba perkristalيزuoja vieną arba daugiau kartų tirpiklių sistemoje, apimančioje 1-propanolį arba etanolį šildant iki temperatūros nuo 30 °C iki tirpiklio flegmos temperatūros, dažniau nuo 40 °C iki 60°C, o po to šaldant iki temperatūros nuo 0 °C iki 40
30 °C.

19. Escitalopramo gavimo būdas, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad apima būdą pagal bet kurį iš 1-18 punktų.

20. Būdas pagal 19 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jis dar apima 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilo vieno iš
35 išskirtų izomerų stereoselektyvią transformaciją į escitalopramą.

5 21. Būdas pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)-benzonitrilas yra stereoselektyviai transformuojamas į escitalopramą.

 22. Būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-3-(hidroksimetil)benzonitrilas reaguoja su
10 reaktyvios rūgšties dariniu, tokiu kaip rūgšties chloranhidridas arba rūgšties anhidridas, ypatingai metilsulfonilchloridas arba p-toluensulfonilchloridas, dalyvaujant bazei, tokiai kaip trietilaminas arba piridinas.

15

20

25

30

35