



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011135326/04, 29.01.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.01.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.01.2009 FR 0950552

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2013 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 27.06.2014 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1770084 A1, 04.04.2007 (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.08.2011

(86) Заявка РСТ:
EP 2010/051045 (29.01.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/086394 (05.08.2010)

Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ"

(72) Автор(ы):

**НИКОЛЯ Марк (FR),
ЭЛЬБЕ Поль (FR),
ДЬЯР Катрин (FR),
СЮБРА Лоран (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМЕНТ (FR)

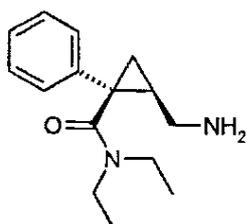
(54) СПОСОБ СИНТЕЗА (1S,2R)-МИЛНАЦИПРАНА

(57) Реферат:

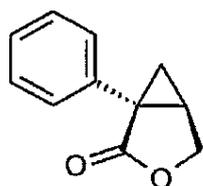
Изобретение относится к способу синтеза фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли (1S,2R)-милнаципрана формулы (I). Способ включает следующие последовательные стадии. На стадии (а) подвергают взаимодействию фенилацетонитрил и (R)-эпихлоргидрин в присутствии основания, содержащего щелочной металл, с последующей обработкой основанием и затем кислотой, чтобы получить лактон формулы (II). На стадии (б) лактон формулы (II) взаимодействует с $MNEt_2$, где М представляет собой щелочной металл, или с $NHEt_2$ в присутствии комплекса кислота Льюиса - амин, чтобы получить амидный спирт формулы (III). На стадии (в) амидный спирт формулы (III) реагирует с тионилхлоридом с получением

хлорсодержащего амида формулы (IV). На стадии (г) хлорсодержащий амид формулы (IV) подвергают взаимодействию с солью фталимида, такой как калиевая соль, чтобы получить фталимидное производное формулы (V). На стадии (д) осуществляют гидролиз фталимидной группы фталимидного производного формулы (V), чтобы получить (1S,2R)-милнаципран. На стадии (е) получают соль (1S,2R)-милнаципрана в подходящей системе растворителей в присутствии фармацевтически приемлемой кислоты. Стадии (а)-(д) проводят в реакционной среде, содержащей один и тот же растворитель, который представляет собой толуол. Использование одного и того же растворителя на всех стадиях, кроме последней, позволяет не

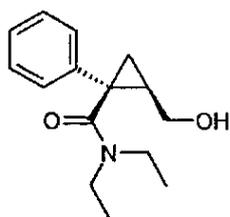
выделять промежуточные продукты и упростить процесс получения. Изобретение относится также к соединению формулы (IV) в его (1S,2R) энантиомерной форме. 2 н. и 7 з.п. ф-лы, 9 пр.



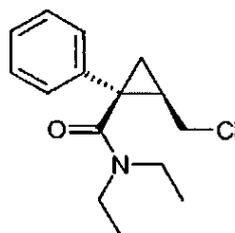
(I)



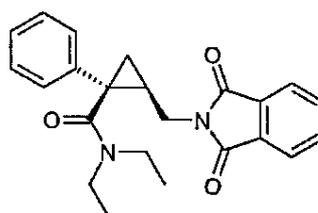
(II)



(III)



(IV)



(V)

(56) (продолжение):

J. TAMIYA et al., Identification of 1S,2R-milnacipran analogs as potent norepinephrine and serotonin transporter inhibitors, BIOORG. MED. CHEM. LETT., 2008, 18, 3328-3332SU 1443797 A3, 07.12.1988

RU 2521342 C2

RU 2521342 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 231/18 (2006.01)
C07C 233/58 (2006.01)
C07C 237/24 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011135326/04, 29.01.2010

(24) Effective date for property rights:
29.01.2010

Priority:

(30) Convention priority:
29.01.2009 FR 0950552

(43) Application published: 10.03.2013 Bull. № 7

(45) Date of publication: 27.06.2014 Bull. № 18

(85) Commencement of national phase: 29.08.2011

(86) PCT application:
EP 2010/051045 (29.01.2010)(87) PCT publication:
WO 2010/086394 (05.08.2010)

Mail address:

197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-PATENT"

(72) Inventor(s):

NIKOLJa Mark (FR),
EhL'E Pol' (FR),
D'JaR Katrin (FR),
SJuBRA Loran (FR)

(73) Proprietor(s):

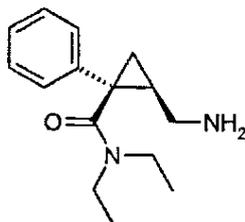
P'ER FABR MEDIKAMENT (FR)

(54) **METHOD FOR (1S,2R)-MILNACIPRAN SYNTHESIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a method for synthesis of a pharmaceutically acceptable salt of (1S,2R)-milnacipran of formula

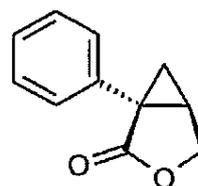


(I)

. The method in-

volves the following sequential stages. At the stage (a), phenylacetonitrile and (R)-epichlorohydrin are reacted in the presence of a base containing an alkaline metal, then processed with the same base and an acid to prepare lactone of formula (II). At the stage (b), lactone

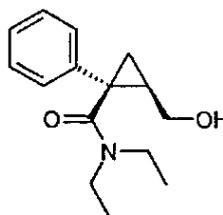
of formula



reacts

(II)

with $MNEt_2$, wherein M represents an alkaline metal, or with $NHEt_2$ in the presence of a complex of Lewis acid and amine to prepare amide alcohol of formula (III). At the stage (c), amide alcohol of formula



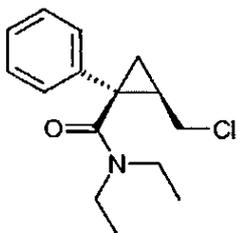
reacts with thionyl

(III)

C 2
2 5 2 1 3 4 2
R U

R U
2 5 2 1 3 4 2
C 2

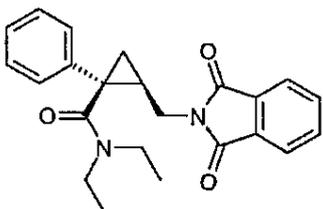
chloride to prepare chlorine amide of formula



. At the stage (d)

(IV)

chlorine amide of formula (IV) reacts with phthalimide salt, such as potassium salt to prepare a phthalimide derivative of formula



. The stage

(V)

(e) involves hydrolysis of the phthalimide group of the phthalimide derivative of formula (V) to prepare (1S,2R)-milnacipran. The stage (f) provides preparing a (1S,2R)-milnacipran salt in the applicable solvent system in the presence of a pharmaceutically acceptable acid. The stages (a)-(e) are performed in a reaction medium containing the same solvent representing toluene. The invention also refers to a compound of formula (IV) in its (1S,1R) enantiomer form.

EFFECT: using the same solvent at all the stages, except for the last one, enables making the procedure free from the recovery of intermediate products, and simplifying the process.

9 cl, 9 ex

R U
2 5 2 1 3 4 2
C 2
2 4 3 1 2 5 2
C 2

R U
2 5 2 1 3 4 2
C 2

Настоящее изобретение относится к способу асимметрического синтеза (1S,2R)-милнаципрана, а также к хлорсодержащему промежуточному соединению в основной (1S,2R) энантиомерной форме.

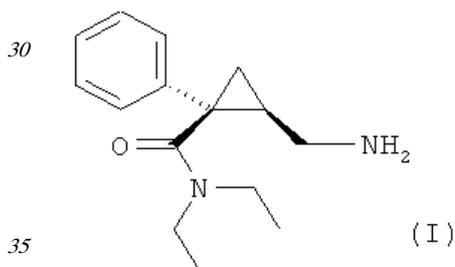
Милнаципран представляет собой антидепрессант, ингибирующий обратный захват серотонина-норадреналина, рекомендованный при лечении депрессии (FR 2508035).

В литературе описаны многочисленные синтезы рацемического соединения (EP 0377381; EP 0200638; EP 1757597; EP 1767522; EP 1845084; EP 1770084; Shuto S. et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2964-2968).

Кроме того, в последнее время было продемонстрировано, что энантиомер (1S,2R)-милнаципрана более активен, чем рацемическая смесь (Viazzo P. et al., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 26, 4519-4522).

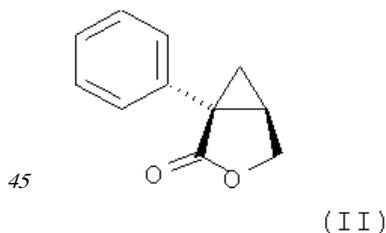
Первый способ получения этого энантиомера в обогащенной форме состоял в отделении или выделении энантиомеров из рацемической смеси (Bonnaud B. et al., J. Chromatogr. 1985, 318, 398-403). Однако такой способ экономически не эффективен в промышленном масштабе, так как существует потеря по меньшей мере половины продукта. Затем разрабатывали энантиоселективные синтезы для получения энантиомерно обогащенного милнаципрана (Doyle M.P. and Hu W. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 299-302; Roggen H. et al., Bioorg. Med. Chem. 2007, 17, 2834-2837; Shuto S. et al., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 641-644; Wang X.-Q. et al, Chinese journal of Pharmaceuticals 2004, 35, 259-260; WO 2005/118 564). Однако в большинстве этих синтезов в качестве реагента используется азид натрия, который едва ли можно рассматривать с точки зрения промышленного производства из-за его токсичности и его нестабильности, которая может привести к взрыву. Следовательно, все еще существует значительная необходимость в новых способах синтеза (1S,2R)-милнаципрана, которые будут более безопасны, более экономичны и более эффективны.

Таким образом, в частности предметом настоящего изобретения является способ синтеза фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли (1S,2R)-милнаципрана следующей формулы (I):



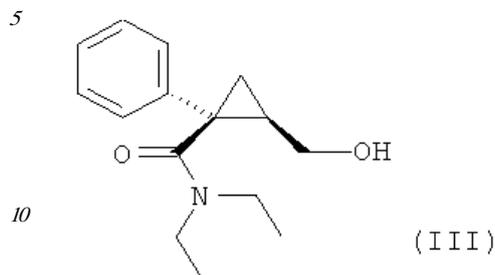
включающий следующие последовательные стадии, на которых:

(а) подвергают взаимодействию фенилацетонитрил и (R)-эпихлоргидрин в присутствии основания, содержащего щелочной металл, с последующей обработкой основанием и затем обработкой кислотой, чтобы получить лактон следующей формулы (II):

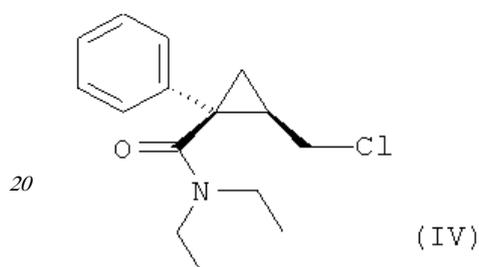


(б) подвергают взаимодействию лактон (II), полученный на предыдущей стадии (а), с $MNEt_2$, где М представляет собой щелочной металл, или с $NHEt_2$ в присутствии

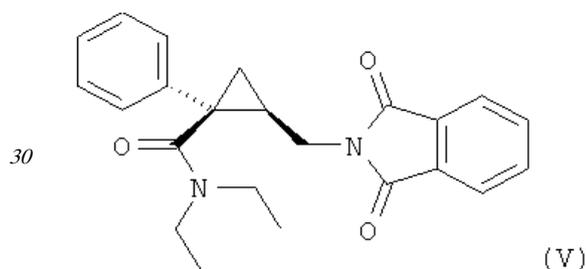
комплекса кислота Льюиса - амин, где амин выбран из диэтиламина, триэтиламина, диизопропилэтиламина, N,N-диэтиланилина, N,N-диметилбензиламина, N-метилпиперидина, N-метилморфолина, N,N'-диметилпиперазина и гексаметилентетрамина, чтобы получить амидный спирт следующей формулы (III):



(в) подвергают взаимодействию амидный спирт формулы (III), полученный на предыдущей стадии (б), с тионилхлоридом, чтобы получить хлорсодержащий амид следующей формулы (IV):



(г) подвергают взаимодействию хлорсодержащий амид формулы (IV), полученный на предыдущей стадии (в), с солью фталимида, такой как калиевая соль, чтобы получить фталимидное производное следующей формулы (V):



(д) осуществляют гидролиз фталимидной группы фталимидного производного формулы (V), полученного на предыдущей стадии (г), чтобы получить (1S,2R)-милнаципран, и

(е) получают соль (1S,2R)-милнаципрана, полученного на предыдущей стадии (д), в подходящей системе растворителей в присутствии фармацевтически приемлемой кислоты.

40 В настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемый» описывает, что это является пригодным при получении фармацевтической композиции, которая, как правило, является безопасной, нетоксичной и биологически или иным образом подходящей, и которая приемлема как для ветеринарного использования, так и для фармацевтического применения человеком.

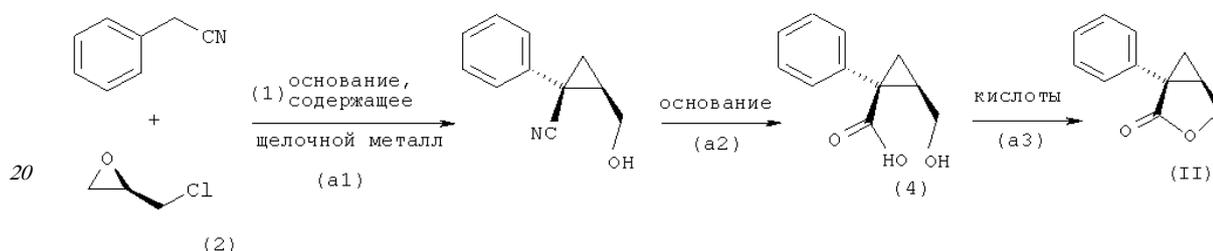
45 Термин «фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль» соединения предназначен для обозначения в настоящем изобретении солей, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено здесь, которые обладают требуемой фармакологической активностью исходного соединения и которые получают путем

добавления фармацевтически приемлемой кислоты к соединению.

А именно под «фармацевтически приемлемой кислотой» подразумевают неорганические кислоты, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные, или органические кислоты, такие как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гидроксинафтойная кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, пропионовая кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, дибензоил-L-винная кислота, винная кислота, p-толуол-сульфоновая кислота, триметилуксусная кислота, трифторуксусная кислота и подобные. Предпочтительно это соляная кислота.

Стадия (а):

Данная стадия соответствует следующей реакционной последовательности:



Под «основанием, содержащим щелочной металл», подразумевается в смысле настоящего изобретения основание формулы RM, где

- M представляет собой щелочной металл, и, в частности, натрий (Na), калий (K) или литий (Li), и

- R представляет собой атом водорода, алкил (такой как бутил или гексил), алкокси (такой как трет-бутилокси) или группу NR_2^1 , где R^1 представляет собой атом водорода, алкил (такой как изопропил) или группу $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Под «алкилом» подразумевается в смысле настоящего изобретения насыщенная, линейная или разветвленная углеводородная цепь, состоящая из 1-6 атомов углерода. В частности, это будет бутильная, гексильная или изопропильная группа.

Под «алкокси» подразумевается в смысле настоящего изобретения алкильная группа, как определено выше, связанная с остальной частью молекулы посредством атома кислорода. В частности, это будет группа трет-бутилокси.

Основание, содержащее щелочной металл, в частности, выбрано из NaH, NaNH_2 , гексаметилдисилазана калия или лития (KHMDS или LiHMDS), бутиллития, гексиллития, трет-бутилата натрия или калия или диизопропиламида лития (LDA). Преимущественно это будет NaH или NaNH_2 , и предпочтительно это будет NaNH_2 .

С помощью последующей обработки основанием возможно гидролизовать нитрильную функциональную группу соединения (3) до карбоновой кислоты, чтобы получить соединение (4). Гидроксид щелочного металла особенно подходит для этой обработки, такой как NaOH или KOH, и в особенности NaOH.

Кроме того, с помощью обработки кислотой возможно осуществить циклизацию гидроксильного производного кислоты (4) в лактон (II). Особенно подходящей кислотой для этой обработки является соляная кислота, а именно в водном растворе, например 25%.

Стадии (а1), (а2) и (а3) преимущественно проводят в одном и том же реакционном аппарате, не выделяя промежуточные продукты (3) и (4) (способ описан как однореакторный метод). При этих условиях преимущественно один и тот же простой растворитель используют на этих 3 стадиях, и предпочтительно им является толуол, однако основание и кислоту на стадиях (а2) и (а3) преимущественно вводят в форме водного раствора.

Стадия (б):

Конкретнее под «щелочным металлом» имеют в виду натрий, калий и литий.

В частности, $MNEt_2$ может быть получен по реакции $NHEt_2$ с алкоголятом щелочного металла. К тому же $MNEt_2$ может быть преимущественно получен *in situ*, то есть путем добавления двух реагентов, $NHEt_2$ и алкоголята щелочного металла в реакционную среду, содержащую лактон.

Под «алкоголятом щелочного металла» в смысле настоящего изобретения имеют в виду соединение формулы $Alk-O-M$, где M представляет собой щелочной металл, как определено выше, и Alk представляет собой насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, включающую от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. А именно им является $MeONa$, $MeOK$, $EtONa$ или еще $EtOK$.

Когда $M=Li$, $LiNEt_2$ может быть получен путем добавления литиевого производного, такого как бутиллитий, к $NHEt_2$. В этом случае $LiNEt_2$ предпочтительно заранее получают перед введением в реакционную среду, содержащую лактон.

Под «литиевым производным», в частности, имеют в виду в смысле настоящего изобретения производное формулы $Alk'Li$, где Alk' представляет собой насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, включающую от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. В частности им является бутиллитий.

Под «кислотой Льюиса» имеют в виду в смысле настоящего изобретения химическую частицу, способную акцептировать пару электронов и поэтому способную образовывать комплекс с кислородным атомом карбонила $C=O$ лактона (II). В связи с этим карбонил лактона может быть активирован и поэтому может быть добавлено нуклеофильное соединение ($NHEt_2$) к лактону. В частности кислотой Льюиса может быть $AlCl_3$.

Предпочтительно эту стадию выполняют в присутствии диэтиламина и комплекса $AlCl_3-NHEt_2$.

В частности, эту стадию можно проводить в толуоле в качестве растворителя, применяя в этом случае $NHEt_2$ в присутствии кислоты Льюиса, несмотря на то, что можно ожидать реакцию ацилирования Фриделя-Крафтса между лактоном и толуолом в присутствии кислоты Льюиса, такой как $AlCl_3$.

Предпочтительно эту стадию выполняют в присутствии $NHEt_2$ и $AlCl_3$ в качестве кислоты Льюиса.

Стадия (в):

В ходе этой стадии хлорирования образуется соляная кислота. Важно удалить это соединение перед следующей стадией. Использование растворителя, такого как толуол, это удаление может облегчить в ходе концентрирования реакционной среды. Несомненно с помощью толуола возможно удалить соляную кислоту в ходе соиспарения более легко, чем с растворителем, таким как метиленхлорид, из-за его более высокой температуры кипения.

Стадия (г):

Эту стадию преимущественно осуществляют с калиевой солью фталимида. Реакцию

преимущественно можно проводить в толуоле в качестве растворителя.

Стадия (д):

Эту стадию гидролиза производного фталимида в первичном амине преимущественно осуществляют в ходе реакции с гидразином, алкиламином, таким как метиламин, или гидроксикаламином, таким как этаноламин.

Под «алкиламином» имеют в виду в смысле настоящего изобретения амин формулы Alk^nNH_2 , где Alk^n представляет собой насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, включающую от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. В частности, им является метиламин.

Под «гидроксикаламином» имеют в виду в смысле настоящего изобретения гидроксил-амин формулы $\text{HO-R}^2\text{-NH}_2$, где R^2 представляет собой насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, включающую от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. В частности, им является этаноламин.

Предпочтительно эту стадию проводят в присутствии этаноламина.

Эту стадию можно преимущественно осуществлять в растворителе, таком как толуол. Однако гидразин, алкиламин или гидроксикаламин могут быть добавлены в форме водного раствора.

Стадия (е):

На этой стадии возможно получить соль (1S,2R)-милнаципрана, полученного на предыдущей стадии (д), и одновременно очистить и выделить кислотную аддитивную соль (1S,2R)-милнаципрана в ходе кристаллизации и затем фильтрации.

Предпочтительно эту стадию осуществляют в присутствии соляной кислоты, чтобы получить гидрохлорид (1S,2R)-милнаципрана.

Преимущественно система растворителей, используемая для солеобразования, включает толуол, и предпочтительно представляет собой смесь толуола, изопрпилацетата и изопропанола.

Предпочтительно эта смесь имеет следующий состав относительно общего объема растворителей:

- 0-50%, преимущественно от 30 до 40% по объему толуола,
- 40-90%, преимущественно от 50 до 80% по объему изопрпилацетата, и
- 5-25%, преимущественно от 10 до 20% по объему изопропанола.

А именно стадии (а)-(д) преимущественно проводят в реакционной среде, включающей один и тот же простой растворитель, такой как толуол.

Несомненно, используя один и тот же простой растворитель на всех стадиях (за исключением последней стадии солеобразования), возможно упростить процедуру получения соединения и понизить ее стоимость в той мере, что растворитель не нужно менять на каждой стадии. При этих условиях, следовательно, не является необходимым выделять промежуточные продукты реакции, даже если стадии экстракции могут быть осуществлены для удаления некоторых примесей, которые могут мешать надлежащему протеканию последующих стадий.

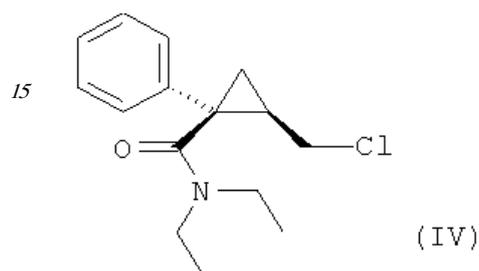
Таким образом, авторами изобретения неожиданно открыто, что всю последовательность реакций можно осуществлять с одним и тем же простым растворителем на стадиях (а)-(д), и предпочтительно с толуолом.

При этих условиях преимущественно не выделяют промежуточные продукты, полученные на стадиях (а)-(г), и предпочтительно (а)-(д), из реакционной среды. Таким образом, понятно, что полученные промежуточные продукты всегда находятся в растворе в реакционной среде, предпочтительно в толуоле, и их никогда не выделяют

в сухой или квазисухой форме. Однако можно выполнять стадии концентрирования реакционной среды, в частности, после стадий экстракции, но преимущественно не выпаривают реакционную среду до сухого состояния особенно по причинам стоимости и удобства. Дополнительное преимущество состоит в предотвращении дополнительных потерь продукта в ходе промежуточных стадий очистки.

Таким образом, с помощью данного способа возможно получить (1S,2R)-милнаципран с энантиомерным избытком (эи) по меньшей мере 95%, и предпочтительно по меньшей мере 98%, и преимущественно с выходом более 40%, предпочтительно более 45%, относительно (R)-эпихлоргидрина, используемого в качестве исходного продукта.

Предметом настоящего изобретения также является соединение следующей формулы (IV) в (1S,2R) энантиомерной форме:



а именно в качестве промежуточного соединения синтеза.

Это соединение преимущественно получают с энантиомерным избытком более 90%, предпочтительно более 95%, и еще предпочтительнее более 98%.

Настоящее изобретение будет лучше понятно в свете неограничивающих примеров, которые следуют далее.

Примеры:

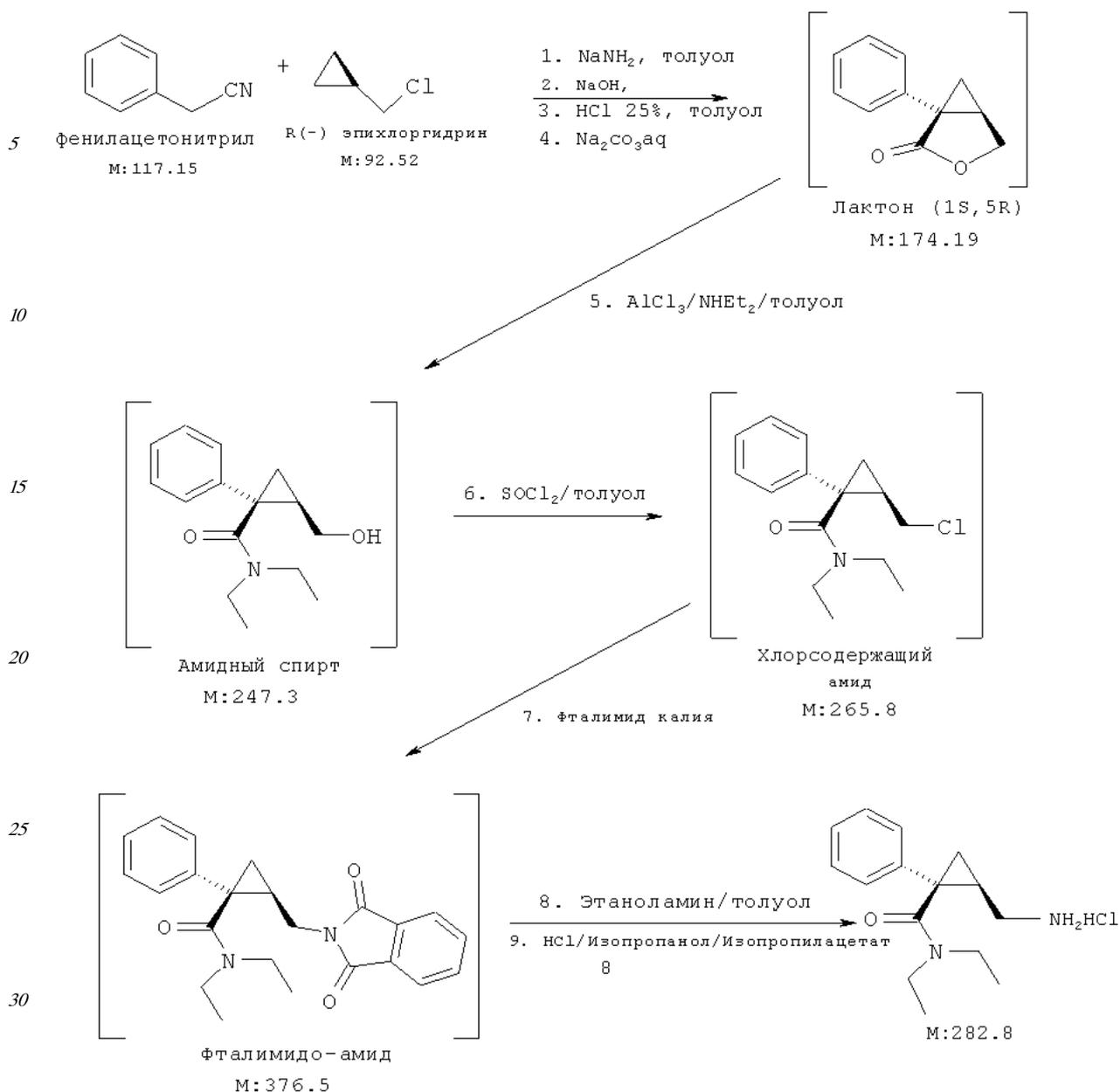
Гидрохлорид (1S,2R)-милнаципрана, исходя из 41 кг конечного продукта, синтезируют согласно следующей схеме и рабочей процедуре:

30

35

40

45



Стадии 1-4:

35 28 кг амида натрия (682 моль) суспендируют в 400 л толуола и затем, интенсивно перемешивая, 85,5 кг фенилацетонитрила (729,5 моль), разбавленного в 10 л толуола, выливают при температуре от 0 до 5°C. Реакционную смесь перемешивают в течение по меньшей мере 1 часа при 10°C. 27 кг хирального эпихлоргидрина (292 моль) в растворе в 20 л толуола добавляют, поддерживая температуру 10°C. По окончании вливания смесь перемешивают в течение по меньшей мере 2 часов. Гидролиз проводят, вливая реакционную смесь в 240 л водного раствора, поддерживая температуру между 5 и 40°C. После концентрирования полученного раствора добавляют 115 кг 30% соды и смесь нагревают до 95°C, чтобы осуществить гидролиз нитрильных функциональных групп. Смесь дважды промывают 190 л толуола. Толуольные фазы удаляют, и водную фазу выделяют после добавления 270 л толуола и подкисляют 25% раствором соляной кислоты до pH в диапазоне между 1 и 2. Затем смесь нагревают до 60°C в течение по меньшей мере 3 часов. После декантации толуольную фазу, содержащую лактон, промывают 140 л воды, нейтрализуют 10% раствором карбоната натрия до pH в диапазоне между 8 и 9 и затем снова промывают 140 л воды. Полученную толуольную

фазу концентрируют до объема 120 л, содержащего 38 кг лактона (218 моль).

Стадия 5:

34 кг хлорида алюминия (255 моль) суспендируют в 240 л толуола и затем 38,3 кг диэтиламина (523,5 моль) добавляют, поддерживая температуру между 15 и 30°C.

5 Концентрат лактона (38 кг), полученный ранее, выливают в смесь, поддерживая 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение по меньшей мере 1 часа 30 минут. Наблюдают образование осадка.

Эту реакционную смесь подвергают гидролизу с 345 л воды и затем фильтруют, добавляя вещество, способствующее фильтрации.

10 После декантации органическую фазу дважды промывают 235 л и 175 л воды и затем концентрируют до образования 110 л амид-спиртового концентрата.

Стадия 6:

24,7 кг тионилхлорида (207 моль) вливают в концентрат в течение 1 часа при 25°C при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь концентрируют в вакууме,

15 ограничивая температуру 50°C. Данную процедуру концентрирования повторяют дважды после добавления дважды 62 л толуола, чтобы получить концентрат хлорсодержащего амида.

Стадия 7:

20 Концентрат хлорсодержащего амида, полученный на предыдущей стадии, выливают в суспензию фталимида калия (51,9 кг фталимида калия (280 моль) в 155 л толуола), и смесь нагревают до 85°C в течение по меньшей мере 3 часов. Реакционную смесь охлаждают до 45°C, дважды промывают 130 л воды. После декантации полученная толуольная фаза содержит около 74 кг фталимидо-амида (196,5 моль).

Стадия 8:

25 92,4 кг этаноламина (1513 моль) вводят в толуольный раствор фталимидо-амида при интенсивном перемешивании; смесь нагревают до 82,5°C в течение 2 часов. После охлаждения и добавления 247 л толуола реакционную смесь промывают 225 л 20% водного солевого раствора NaCl. После 2 противоточных экстракций водной фазы с 52 л толуола толуольные фазы объединяют и дважды промывают 225 л 20% солевого
30 раствора NaCl. После декантации 185 л воды добавляют к толуольной фазе и смесь подкисляют до pH в диапазоне между 2 и 3 с помощью 25% соляной кислоты. После декантации кислотную органическую фазу снова экстрагируют 74 л воды. Затем органическую фазу удаляют. Объединенные кислотные водные фазы дважды
35 экстрагируют 370 и 150 л толуола, после чего возвращают основной pH, составляющий 12-13, с помощью водного раствора 20% соды. Объединенные органические фазы промывают 80 л воды и затем концентрируют.

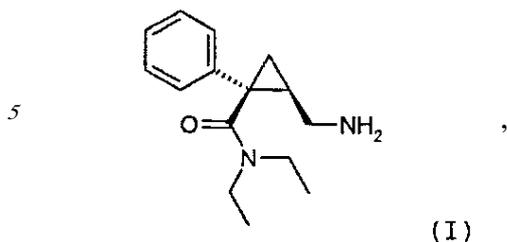
Стадия 9:

40 К толуольному концентрату добавляют 283 л изопропилацетата и 48,4 л изопропанола. 5 н. раствор соляной кислоты в изопропаноле выливают в этот органический раствор, понижая pH до 3-4 (около 30 л раствора), при температуре 30°C. В ходе введения раствора кислоты в осадок выпадает гидрохлорид, смесь охлаждают до 10°C и оставляют по меньшей мере на 2 часа при этой температуре. Суспензию фильтруют, 3 раза промывают 56 л изопропилацетата. Полученный продукт сушат в вакууме при 70°C. Получают 41 кг гидрохлорида (1S,2R)-милнаципрана (145 моль), то
45 есть выход 49,6% относительно хирального эпихлоргидрина.

Формула изобретения

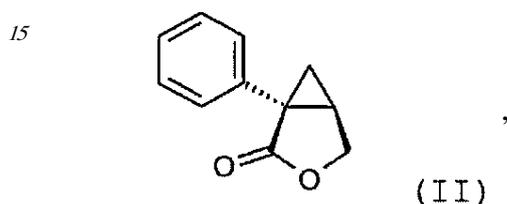
1. Способ синтеза фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли (1S,2R)

-милнаципрапа следующей формулы (I):

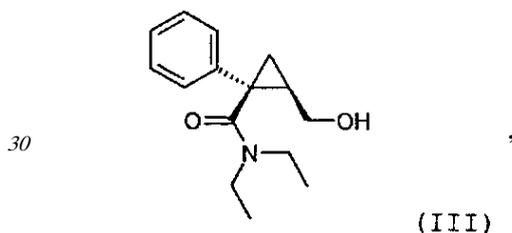


включающий следующие последовательные стадии, на которых:

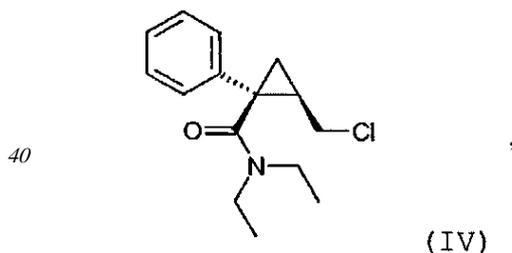
10 (а) подвергают взаимодействию фенилацетонитрил и (R)-эпихлоргидрин в присутствии основания, содержащего щелочной металл, с последующей обработкой основанием и затем обработкой кислотой, чтобы получить лактон следующей формулы (II):



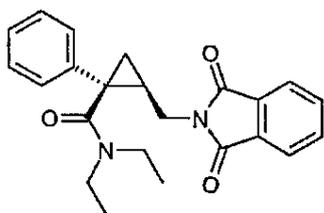
20 (б) подвергают взаимодействию лактон (II), полученный на предыдущей стадии (а), с $MNEt_2$, где М представляет собой щелочной металл, или с $NHEt_2$ в присутствии комплекса кислоты Льюиса - амин, где амин выбран из диэтиламина, триэтиламина, диизопропилэтиламина, N,N-диэтиланилина, N,N-диметилбензиламина, N-метилпиперидина, N-метилморфолина, N,N'-диметилпиперазина и гексаметилентетрамина, чтобы получить amidный спирт следующей формулы (III):



35 (в) подвергают взаимодействию amidный спирт формулы (III), полученный на предыдущей стадии (б), с тионилхлоридом, чтобы получить хлорсодержащий amid следующей формулы (IV):



45 (г) подвергают взаимодействию хлорсодержащий amid формулы (IV), полученный на предыдущей стадии (в), с солью фталимида, такой как калиевая соль, чтобы получить фталимидное производное следующей формулы (V):



(V)

(д) осуществляют гидролиз фталимидной группы фталимидного производного формулы (V), полученного на предыдущей стадии (г), чтобы получить (1S,2R)-милнаципран, и

(е) получают соль (1S,2R)-милнаципрана, полученного на предыдущей стадии (д), в подходящей системе растворителей в присутствии фармацевтически приемлемой кислоты, причем стадии (а)-(д) проводят в реакционной среде, содержащей один и тот же растворитель, который представляет собой толуол.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что ни один из промежуточных продуктов, полученных на стадиях (а)-(г) и предпочтительно (а)-(д), не выделяют из реакционной среды.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что стадию (б) проводят в присутствии NHEt_2 и AlCl_3 в качестве кислоты Льюиса.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что стадию гидролиза (д) проводят в ходе реакции с гидразином, алкиламином, таким как метиламин, или гидроксилалкиламином, таким как этаноламин.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что стадию солеобразования (е) проводят в присутствии соляной кислоты, чтобы получить гидрохлорид (1S,2R)-милнаципрана.

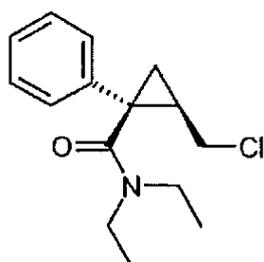
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что стадию солеобразования (е) проводят в системе растворителей, включающей толуол.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что система растворителей представляет собой смесь толуола, изопрпилацетата и изопропанола.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что система растворителей имеет следующий состав относительно общего объема растворителей:

- 0-50%, преимущественно от 30 до 40% по объему толуола,
- 40-90%, преимущественно от 50 до 80% по объему изопрпилацетата, и
- 5-25%, преимущественно от 10 до 20% по объему изопропанола.

9. Соединение следующей формулы (IV) в его (1S,2R) энантиомерной форме:



(IV)