



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월16일
(11) 등록번호 10-2134179
(24) 등록일자 2020년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/87 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 307/87 (2013.01)
A61K 31/343 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0110630
(22) 출원일자 2018년09월17일
심사청구일자 2018년09월17일
(65) 공개번호 10-2020-0032281
(43) 공개일자 2020년03월26일
(56) 선행기술조사문헌
Green Chem. 2015, Vol. 17, pp. 1176-1185
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
(주)유케이케미팜
경기도 안산시 단원구 목내로122번길 11 (목내동)
(72) 발명자
이영근
경기도 안산시 상록구 송호로 7-6, 205호 (이동, 행복빌라)
오영선
경기도 안산시 상록구 용하공원로 7, 405동 1106호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 **카보네이트를 이용한 시탈로프람 및 에스시탈로프람의 새로운 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은 시탈로프람 및 에스시탈로프람의 제조에 있어서 고리화 반응 공정 이전에 중간체 화합물을 별도 분리 수득하지 않고, 화학식 3으로 표시되는 4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)벤조니트릴 또는 화학식 3a로 표시되는 (S)-(-)-4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)-벤조니트릴을 카보네이트 화합물을 이용하여 중간체 화합물의 분리 농축 등의 후속 처리 과정없이 고리화 반응시켜 고순도 및 고수율의 시탈로프람 및 에스시탈로프람을 제조하고, 이를 이용하여 부가염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/24 (2018.01)

(72) 발명자

김정진

경기도 구리시 응달말로52번길 17-4

차영남

인천광역시 부평구 부평4동 부흥북로 57, 40-6

오기범

서울특별시 강남구 언주로 30길, 26 G동 5402호 (도곡동, 타워팰리스)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020070083586 A

US04650884 A

W02006106531 A1

W02007012954 A1

CN101607951 A

명세서

청구범위

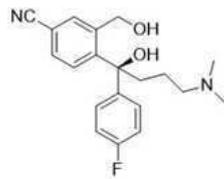
청구항 1

시탈로프람과 S-거울상이성질체인 에스시탈로프람의 염의 제조방법에 있어서,

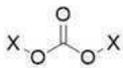
하기 화학식 3의 4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시부틸]-3-(하이드록시메틸)벤조니트릴, 또는 화학식 3a의 (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)-벤조니트릴 화합물을, 하기 화학식 4의 카보네이트 화합물과 용매 및 염기의 존재하에 반응시켜, 중간체를 분리하는 과정없이 화학식 3 또는 3a의 화합물을 고리화시켜 하기 화학식 1 또는 1a 화합물을 제조하고, 상기 화학식 1 또는 1a 화합물을 감압, 농축한 후 여기에 산을 가하여 염을 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1 또는 1a 화합물의 산 부가염 제조방법.



[화학식 3]



[화학식 3a]

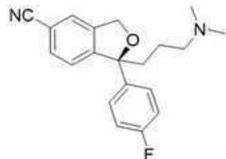


X=Methyl, Ethyl, Phenyl

[화학식 4]



[화학식 1]



[화학식 1a]

여기서 X=Methyl, Ethyl, Phenyl 중에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 4의 화합물이 다이 페닐 카보네이트인 것을 특징으로 하는 화학식 1 또는 1a 화합물의 산 부가염 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

용매가 다이메틸설폭사이드, 다이옥산, 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세트아미드, 아세토나이트릴 중에서 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 화학식 1 또는 1a 화합물의 산 부가염 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

염기가 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 수산화 세슘, 메톡사이드리튬, 메톡사이드나트륨, 메톡사이드칼륨 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1 또는 1a 화합물의 산 부가염 제조방법.

청구항 5

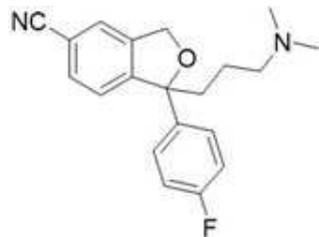
제1항에 있어서,

산이 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 또는 옥살산, 시트르산, 숙신산, 신남산, p-톨루엔설폰산 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화학식 1 또는 1a 화합물의 산 부가염 제조방법.

발명의 설명

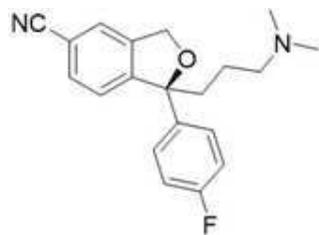
기술 분야

[0001] 본 발명은 항우울제 활성을 가지는 하기 화학식 1로 표시되는 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴(일명 시탈로프람)과 시탈로프람의 S-거울상이성질체, 즉, 하기 화학식 1a로 표시되는 (S)-(+)-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴(일명 에스시탈로프람) 및 이의 산부가염의 제조 방법에 관한 것이다.



[화학식 1]

[0002]



[화학식 1a]

[0003]

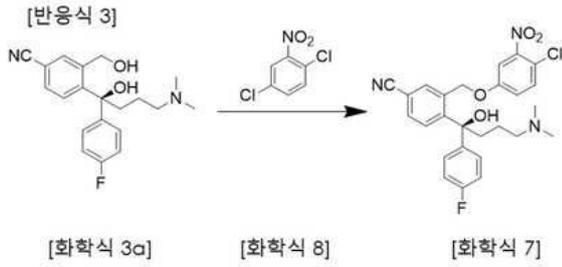
[0004] 본 발명은 다양한 카보네이트 화합물을 이용하여, 시탈로프람 또는 에스시탈로프람 및 그의 염을 제조하는 새로운 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 미국특허 제4,136,193호에 시탈로프람 화합물이 처음 개시되어 있고, 미국특허 제4,943,590에 에스시탈로프람 화합물이 개시되어 있다.

[0006] 에스시탈로프람은 R- 및 S-거울상 이성질체의 라세미 혼합물인 생성물 시탈로프람의 활성 성분이며, 활성 세로토닌(5-히드록시트립타민; 5HT) 재섭취 억제제로써 항우울제 활성을 가지고 있다.

[0007] 미국특허 제4,650,884호에는 황산의 조건하에서 고리화 반응을 하여, 하기 화학식 1로 표시되는 시탈로프람을 형성하는 라세미 디올, 즉, 하기 화학식 3으로 표시되는 4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)벤조니트릴의 용도를 개시하고 있다(하기 반응식 1 참조).



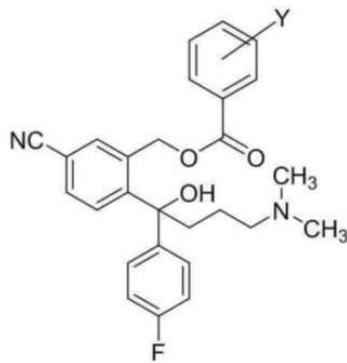
[0021]

[0022]

국제공개특허 제06021971호에 따르면 화학식 8의 화합물을 이용하여 화학식 7의 에테르 화합물을 제조함에 있어, 부톡사이드 화합물과 같은 강염기의 존재하에서 10~15시간의 긴 반응시간을 필요로 하며, 화학식 7의 에테르 화합물을 고순도로 제조하기 위하여 칼럼 크로마토그래피 정제를 수반하는 등, 비경제적인 방법이 사용되고 있어, 산업적 적용에는 한계가 있다.

[0023]

그리고 대한민국 공개특허 제10-2017-0048878호에는 하기의 화학식을 가지는 신규의 중간체를 이용한 시탈로프람 및 에스시탈로프람의 제조 방법이 기재되어 있다.



[0024]

[0025]

상기의 특허에서도 중간체 생성 시 발생하는 염산과 고리화 시 발생하는 산부가 염을 자유 염기로 전환 시 사용되는 염기로 알칼리 또는 알칼리토금속 하이드록사이드, 카보네이트, 바이카보네이트 또는 아민 염기를 사용하고 있고, 중간체를 분리하는 공정이 추가되는 등 선행기술들과 동일한 문제점을 가지고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0026]

본 발명은 상기의 선행 기술들의 문제점을 해결하기 위하여 시탈로프람 및 에스시탈로프람의 제조에 있어서, 고리화 반응 공정 이전에 중간체 화합물을 별도 분리 수득하지 않고, 화학식 3으로 표시되는 4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)벤조니트릴, 또는 화학식 3a로 표시되는 (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)-벤조니트릴을 카보네이트 화합물을 이용하여, 중간체 화합물의 분리 농축 등의 후속 처리 과정 없이 고리화 반응시켜, 고순도 및 고수율의 시탈로프람 및 에스시탈로프람을 제조하고, 이를 이용하여 부가염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0027]

본 발명은 종래 기술보다 현저하게 단축된 공정 및 반응시간에 의하여, 경제적이면서 대량생산이 가능한 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0028]

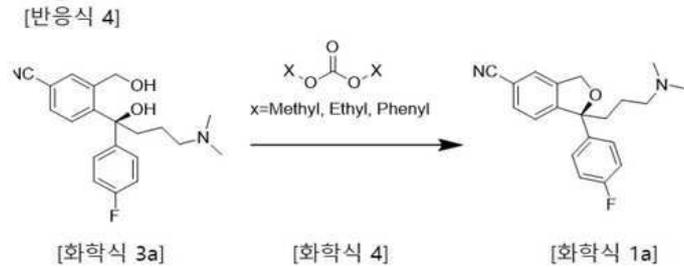
본 발명자들은 상기 선행문헌에서 발생하는 문제점을 해결하고자, 화학식 3, 3a 화합물의 고리화 공정 중에 발생하는 불순물의 형성을 근본적으로 방지함으로써, 염기를 사용할 필요가 없고 고리화 공정을 1 step으로 달성할 수 있는 방법에 대해 오랜 연구 끝에, 화학식 4의 카보네이트 화합물을 사용하여 본 발명을 완성할 수 있게 되었다.

[0029]

이는 화학식 4의 카보네이트 화합물이, 화학식 3, 3a의 수산기와 결합반응에 의하여 생성되는 메탄, 에탄, 벤젠 화합물이, 안정한 상태로 다른 부 반응 등에 영향을 주지 아니하기 때문으로 추정되며, 생성되는 중간체는 전이 상태(transition state)로 고리화 반응이 신속하게 진행되며, 고리화 반응 후 발생하는 부산물도 소듐 카보네이

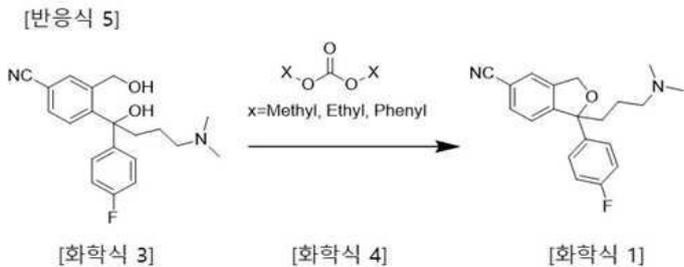
트로 그 분리가 용이하여, 고순도의 시탈로프람 화합물을 수득할 수 있는 것이다.

[0030] 본 발명은 하기 화학식 3a의 화합물과 하기 화학식 4의 카보네이트 화합물을 반응시킴으로써, 중간체를 분리 정제하지 아니한 상태로 1단계 반응으로 고리화 반응시켜, 하기 화학식 1a의 화합물을 제조하고 이로부터 산부가염을 제조하는 방법에 관한 것이다(하기 반응식 4참조).



[0031] .

[0032] 또한, 본 발명은 화학식 3으로 표시되는 4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(4-사이아노-2-하이드록시페닐)벤조트리틸을 출발물질로 하여, 카보네이트 화합물과 반응하여 기존의 단점을 가지고 있는 에스테르 및 에테르형태의 중간체를 경유하는 방법을 획기적으로 개선하여, 매우 경제적이며 고순도, 고수율의 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보트리틸(화학식 1)을 제조하고, 이로부터 염을 제조하는 방법에 관한 것이다(하기 반응식 5 참조).



[0033] .

[0034] 특히, 화학식 3 또는 3a로부터 카보네이트 화합물을 사용하여, 1 step으로 고리화 공정을 진행하여 경제적 공정으로 화학식 1의 화합물인, 시탈로프람(화학식 1) 또는 에스시탈로프람(화학식 1a)을 제조할 수 있다.

발명의 효과

[0035] 본 발명은 화학식 1 또는 1a로 표시되는 화합물 즉, 시탈로프람 또는 에스시탈로프람을 합성하는 데 있어, 종래 에테르화합물을 합성한 후 에테르화합물을 중간체로 얻고 이를 분리 정제하여, 고리화 반응을 하는 두 단계의 화학 반응을 진행하는데 반해, 화학식 3 또는 3a로부터 카보네이트 화합물을 사용하여 고리화 반응을 1 step으로 진행하여, 중간체를 분리 정제하는 공정을 생략하고 한 단계의 화학 반응만을 가지고, 화학식 1 또는 1a의 화합물을 얻을 수 있기에 제조 공정시간이 단축되므로, 이는 기존 대비 낮은 제조비용으로 화학식 1 또는 1a의 화합물 즉, 시탈로프람 또는 에스시탈로프람을 제조하는 효과가 있는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 이하 본 발명을 실시예 등을 통하여 더욱 구체적으로 설명한다.

[0037] 화학식 3 또는 3a의 화합물과 화학식 4의 화합물을 반응시켜 고리화시킴으로써, 화학식 1 또는 1a의 화합물 및 이의 산 부가염을 수득한다.

[0038] 본 발명 화학식 4의 카보네이트 화합물의 바람직한 예는, Dimethyl carbonate, Diethyl carbonate 또는 Diphenyl carbonate이며, 가장 바람직한 것은 Diphenyl carbonate이다.

[0039] 화학식 1의 화합물의 산 부가염은 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 또는 옥살산, 시트르산, 숙신산, 신남산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 유기산의 염 형태이다.

[0040] 고리화 반응은 임의의 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0041] 사용될 수 있는 용매의 예는 다이메틸설포사이드와 같은 양극성 비양성자성 용매, 다이옥산과 같은 에테르

용매, 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세트아미드와 같은 아미드 용매, 아세토니트릴과 같은 니트릴 용매이며, 바람직하게는 아세토 니트릴이다.

- [0042] 상기 반응은 상온 내지 선택된 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다.
- [0043] 예를 들면 용매가 아세토니트릴의 경우는 반응온도가 70 내지 80℃ 이다.
- [0044] 고리화 반응을 위한 염기로 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 수산화 세슘, 메톡사이드리튬, 메톡사이드 나트륨, 메톡사이드 칼륨 등 수산화기 또는 메톡사이드, 에톡사이드, 터트 부톡사이드기를 포함하는 화합물이며 바람직하게는 메톡사이드나트륨을 사용한다.
- [0045] 반응시간은 선택된 용매에 따라 4 내지 78시간, 바람직하게는 4시간 내지 10시간에 종결될 수 있다.
- [0046] 본 발명은 화학식 3, 3a 화합물에 화학식 4의 화합물 및 소듐메톡사이드를 다이메틸설폭사이드, 다이옥산, 다이 메틸포름아미드, 다이메틸아세트아미드, 및 아세토니트릴 중에서 선택된 어느 하나의 용매 존재하에, 상온 또는 선택된 용매의 환류 온도 범위 내에서 4 내지 78시간 환류, 교반 반응시킨 후, 이를 여과 후 농축한 뒤 에틸아 세테이트 및 정제수 등을 주입하고 교반하여 층 분리한다.
- [0047] 분리된 유기층을 감압, 농축하여 화학식 1, 1a 화합물을 수득한다.
- [0048] 상기 수득한 화학식 1, 1a 화합물을 아세톤, 에틸아세테이트 등의 용매에 용해한 후에 염산, 브롬화수소산, 황 산, 질산, 인산 등의 무기산 또는 옥살산, 시트르산, 숙신산, 신남산, p-톨루엔설폰산 등의 유기산 중에 선택된 산을 부가하여 화학식 1, 1a의 부가염을 제조한다.
- [0049] 상기의 제조방법은 선행기술에 기재된 내용을 참조하며, 통상의 기술자이면 이로부터 그 제조 공정의 함량 및 온도와 반응 시간을 특정하는데 어려움이 없으므로 이에 대한 기재는 생략한다.
- [0050] 종래 방법들은 화학식 3 또는 3a로부터 에테르 화합물을 중간체로 합성하여, 에테르 화합물을 수득한 뒤 고리화 반응을 하는데 반해, 본 발명은 화학식 3 또는 3a로부터 중간체를 분리하지 않고 바로 고리화 반응 1 step으로 진행하여, 시탈로프람 또는 에스시탈로프람을 형성함으로써, 산업적으로 제조 공정이 단순하고 제조 시간을 단 축 및 비용을 절감할 수 있다.
- [0051] 이하에서는 본 발명의 실시예와 비교예(공개특허 제10-2017-0048878호)를 통하여 본 발명의 구체적으로 대비하 여 본다.

실시예 1

- [0052] 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3 다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴 및 하이드로 브로마이드염의 합성(시탈로프람 브롬산염)
- [0053] 4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)-벤조니트릴(11.8mmol)에 아세토나이트릴 50mL를 주입하여 용해하였고, 반응물에 다이페닐카보네이트(47.2mmol)와 소듐메톡사이드 (26mmol)를 투입하여 74℃ ~ 76℃에서 8시간 교반하였다.
- [0054] 여과 후 농축한 뒤 에틸아세테이트 50ml와 정제수 100ml를 주입, 교반하여 층 분리하였다.
- [0055] 분리 된 유기층을 농축 하여 3.3g의 시탈로프람을 얻었다.
- [0056] 수득한 시탈로프람 3.3g을 아세톤 50mL를 주입하여 용해한 후, 브로민화 수소 0.8g을 주입하여 미백색 분말 형 태의 (1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3 다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴 하이드로 브로마이드 3.88g을 수득하였다(overall 수율: 81%, 순도 99.6%).

실시예 2

- [0057] ((S)-(+)-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴 및 옥살레이트염의 합성(에스시탈로프람 옥살산염)
- [0058] (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)-벤조니트릴(4.66mmo l)에 아세토나이트릴 50mL를 주입하여 용해하였고, 반응물에 다이페닐카보네이트(14mmol)와 소듐메톡사이드 (5.13mmol)를 투입하여 79℃~80℃에서 4시간 교반하였다.

- [0059] 여과 후 농축한 뒤 에틸아세테이트 100ml와 정제수 50ml를 주입, 교반하여 층 분리하였다.
- [0060] 분리 된 유기층을 농축 하여 2.72g의 에스시탈로프람을 얻었다.
- [0061] 수득한 에스시탈로프람 2.72g에 에틸 아세테이트 100mL를 주입하여 용해한 후, 옥살산이수화물 1.2g을 주입하여 3시간 환류, 교반 후 실온으로 냉각한 뒤 여과하여 미백색 분말 형태의 (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(4-니트로벤조일옥시메틸)-벤조니트릴 옥살레이트 3.02g을 수득하였다(overall 수율 82.4%, 순도 99.87%).

실시예 3

- [0062] ((S)-(+)-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴 및 옥살레이트염의 합성
- [0063] (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)-벤조니트릴 (4.66 mmol)에 아세트나이트릴 50mL를 주입하여 용해하였고, 반응물에 다이페닐 카보네이트(14 mmol)와 소듐하이드록사이드(5.13mmol)를 투입하여 79℃~80℃에서 4시간 교반하였다.
- [0064] 여과 후 농축한 뒤 에틸 아세테이트 50ml와 정제수 100ml를 주입, 교반하여 층 분리하였다.
- [0065] 분리 된 유기층을 농축하여 2.85g의 에스시탈로프람을 얻었다.
- [0066] 수득한 에스시탈로프람 2.85g에 에틸 아세테이트 50mL를 주입하여 용해한 후, 옥살산이수화물 1.2g을 주입하여 미백색 분말 형태의 (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(4-니트로벤조일옥시메틸)-벤조니트릴 옥살레이트 2.87g을 수득하였다(overall 수율: 76%, 순도 99.1%).
- [0067] [비교예]
- [0068] S)-(+)-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴 및 옥살레이트염의 합성 (S)-(-)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(하이드록시메틸)-벤조니트릴(186.71 mmol)에 염화메틸렌 400mL를 주입하여 용해하였고, 트리에틸아민 65mL를 주입하였다.
- [0069] 반응물에 4-니트로벤조일클로라이드(224.05 mmol)와 염화메틸렌 100mL의 혼합액을 30℃ 이하로 천천히 주입한 후, 실온에서 2시간 교반하였다.
- [0070] 반응물에 탄산수소나트륨 수용액 600mL를 주입, 교반하여 층분리하였다.
- [0071] 분리된 유기층을 농축 후, 아세톤 400mL를 주입하여 용해한 후, 냉각하고, 35%염산을 주입하여 미백색 분말 형태의 (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(4-니트로벤조일옥시메틸)-벤조니트릴의 하이드로클로라이드(중간체)를 수득하였다(수율: 91%).
- [0072] 수득한 (S)-4-[4-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-1-하이드록시-1-부틸]-3-(4-니트로벤조일옥시메틸)-벤조니트릴의 하이드로클로라이드(164.78mmol)에 초산에틸 445mL와 탄산수소나트륨 수용액 890mL를 주입하고 교반하여 층분리 하였다.
- [0073] 분리된 유기층을 농축 후, 다이메틸설폭사이드 250mL를 주입하여 용해하고, 90℃로 승온하였다.
- [0074] 반응물에 탄산칼륨 48.93g을 투입 후, 100℃로 2시간 교반하였다.
- [0075] 반응물을 20℃로 냉각 후, 초산에틸 330mL 및 수산화나트륨 수용액 745mL를 주입, 교반하여 층분리 하고, 분리된 유기층을 합하여 염수로 세척한 후, 농축하여 S)-(+)-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴을 수득하였다.
- [0076] 수득한 S)-(+)-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란 카보니트릴 농축잔사에 옥살산을 가하여 미백색 분말 형태의 (S)-(+)-1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-5-아이소벤조푸란카보니트릴 옥살레이트를 수득하였다(수율: 82%, overall 수율: 74.6%).
- [0077] 이상에서 살펴본 바와 같이 종래의 기술인 비교예는 중간체의 제조, 에스시탈로프람의 제조 및 그 염의 제조로 3단계의 공정을 거치므로, 출발물질로부터 중간체 합성 수율이 91%이고, 중간체로부터 목적물 수율이 82%로 최종 수율(overall 수율)은 74.6%이므로, 본 발명보다 공정도 길고 수율도 낮은 것을 알 수 있어, 본 발명은 경제적으로 우수한 품질의 시탈로프람 또는 에스시탈로프람을 제조할 수 있는 것이다.

- [0078] 본 발명의 실시예에 의한 화학식 1 또는 1a 화합물 및 그의 염의 제조는 비교예에 비하여 중간체의 분리없이 1 단계로 고리화하여 화학식 1, 1a 및 그의 산부가염을 제조할 수 있고, 최종 수율(overall yield)도 높으며 공정의 간략화에 따라 기존 기술 대비 낮은 제조비용으로 화학식 1 또는 1a의 화합물 즉, 시탈로프람 또는 에스시탈로프람 및 그의 산부가염을 경제적으로 제조할 수 있다.
- [0079] 한편, 본 발명은 실시예를 참고하여 설명되었으나, 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것인바, 본 발명의 진정한 기술적 보호범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서 정해져야 할 것이다.