



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

0205

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-8776

54. TITULO

METODO PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/345

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby-Copenague, Dinamarca.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

OTF

SS

9. Geoffrey COX

1501 Windermere Rd, Apto. 203,
West Chester,
Pennsylvania 19380
Estados Unidos de América

10. Olivier DAPREMONT

1550 Iron Point Road, #221
Folsom,
California 95630
Estados Unidos de América

11. Christina SUTEU

14 rue du Lt Homps
F-67400 Illkirch
Francia

12. Sebastián P. ASSENZA

15 Truxton Lane
Fort Salonga,
New York 11788
Estados Unidos de América

13. Shankar HARIHARAN

Forest Labs
Inwood,
New York
Estados Unidos de América

14. Usha NAIR

6337 Willow Oak Drive
Nashville,
Tennessee
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00491Fecha: 12 de julio de 2002Publicación Internacional No. WO 03/006449 A1Fecha: 23 de enero de 2003

6

Título (54)

MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 307/87, A61K 31/345

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

DK

DK

(32) Fecha

13 de julio de 200111 de diciembre de 200111 de diciembre de 2001

(31) Número de Solicitud

PA 2001 01101PA 2001 01851PA 2001 01852

9

Comprobante de pago No.: 04 - 5,657Fecha: 26 de enero de 2004

10

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.



Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)



Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)



Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.



Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12x12



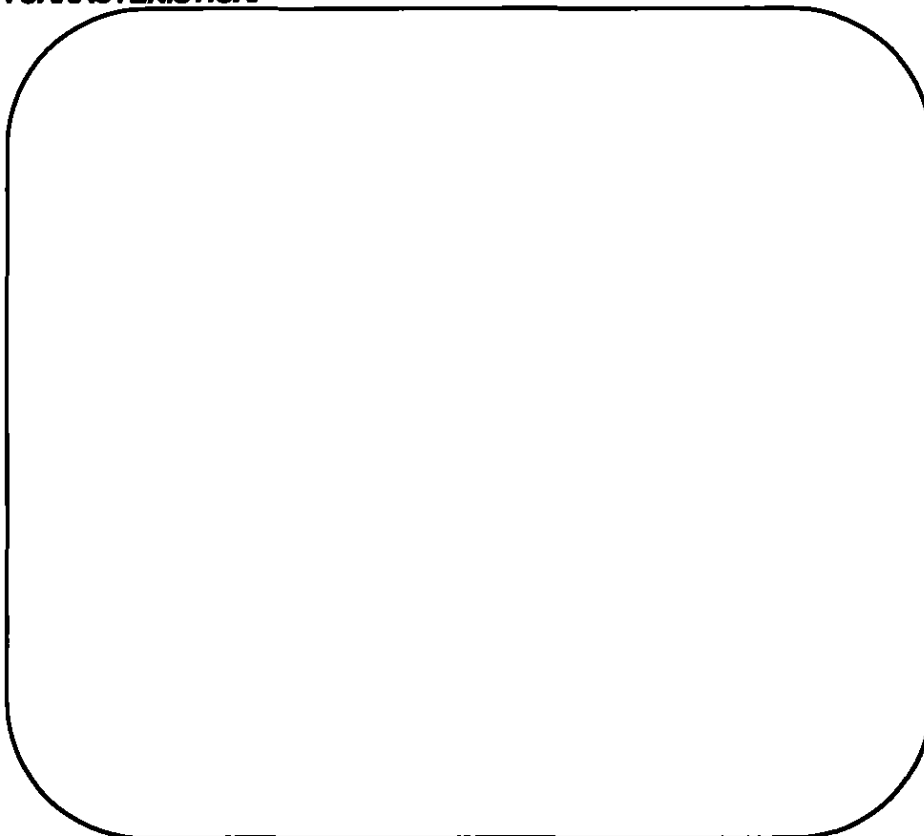
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

REPRESENTACION Y PODER

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottifavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both, of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially: those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Middel Pedersen

John Middel Pedersen

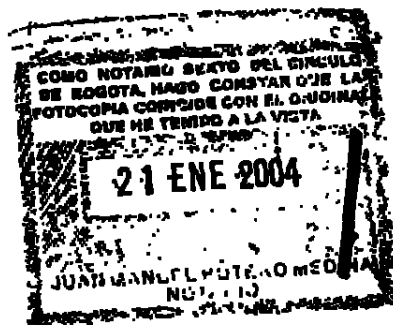
Patent Department

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto le solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

5

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

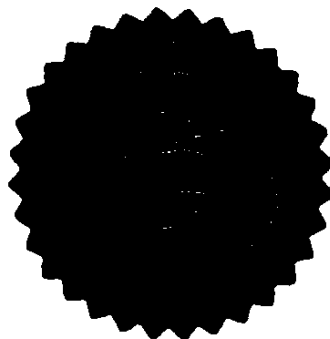
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

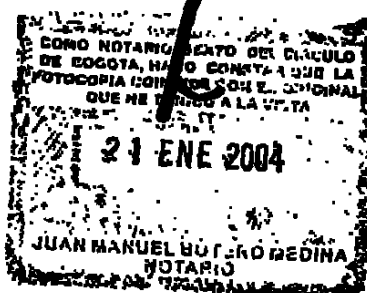


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Inger Elgaard
INGER ELGAARD



Notary public of Colombia
Demerits

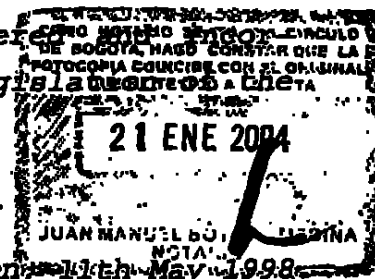
COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2004
JUAN MANUEL GARCIA



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 14th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

NOTARY PUBLIC

16 MAJ 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGEBELG BILGAARD

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22-472, cuya copia se adjunta.

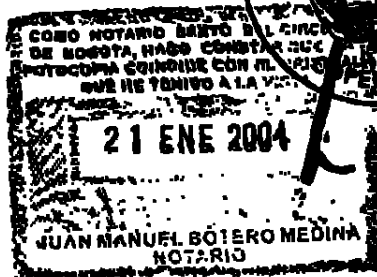
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

28 JUL - 1 PM 2:40

NOTARIO
NOTARIO BRITO DEL CUNCO
NOTARIO, HAGO CONSTAR QUE LA
POTESTAD COINCIDE CON LA ORIGINAL
HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2004
JUAN MANUEL BÓTERO MEDINA
NOTARIO

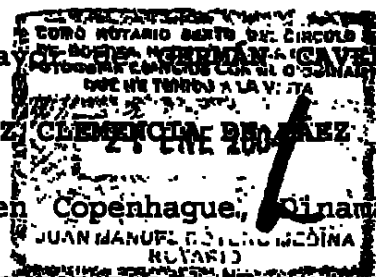
651248
CUBIERTA
CUMPLIMIENTO DE SEÑAL
LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de **ROGER GERHARD CAVELIER,**
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE LAEZ. Dado
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

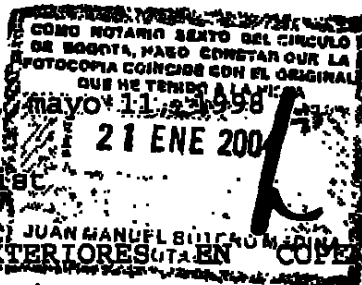
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

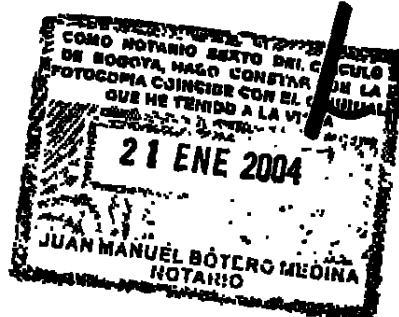
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

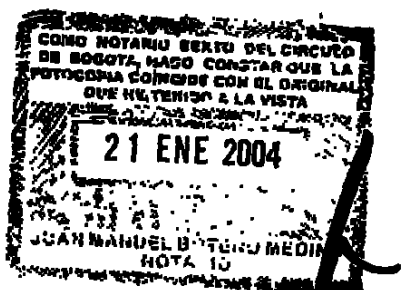
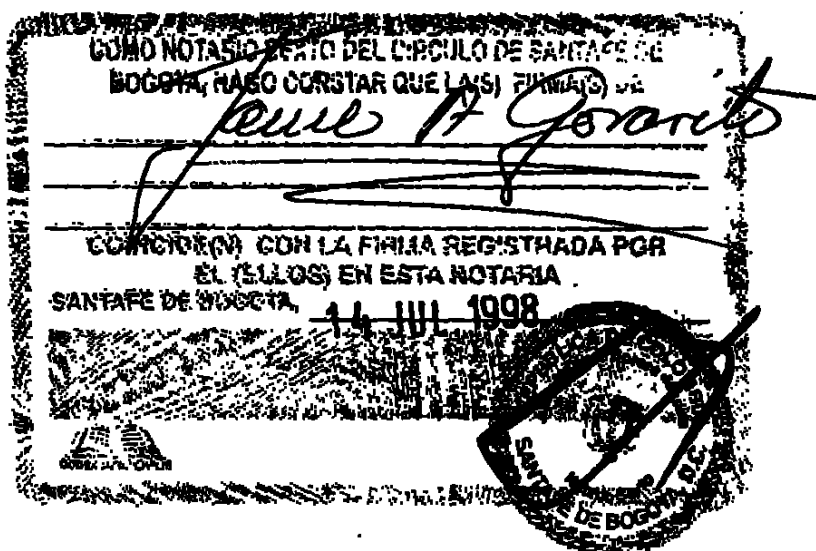
05 JUL 2003

05 JUL 2003

SE HA VERIFICADO LA FIRMA
Y EL DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
En 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





BOGOTA, D.C. 14 JUL 1998

BOGOTA, D.C. 14 JUL 1998

BOGOTA, D.C. 14 JUL 1998

BOGOTA, D.C. 14 JUL 1998

020033

BOGOTA, D.C. 14 JUL 1998

M

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

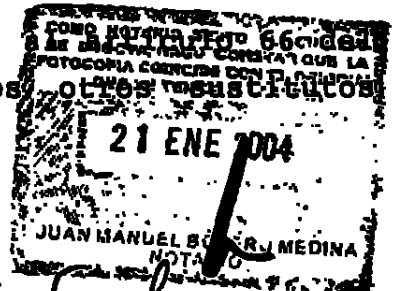
Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,




GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. Nº 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Ante mí, PABLO MENDEZ BARRAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

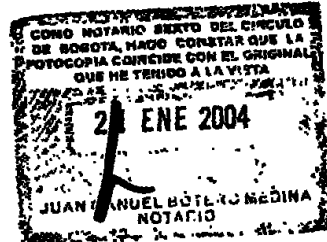
Comp. rsc's (eror)

[Handwritten signature]

2899424
638079

832-31429

El/los declarante(s) en Bogotá y declaro(n) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) misma(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Circular notary stamp of Pablo Menéndez Barrajas S.]

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/006449 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 307/87,
C07B 57/00

(21) International Application Number: PCT/DK02/00491

(22) International Filing Date: 12 July 2002 (12.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01101 13 July 2001 (13.07.2001) DK
PA 2001 01851 11 December 2001 (11.12.2001) DK
PA 2001 01852 11 December 2001 (11.12.2001) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottilavej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BECH SOM-
MER, Michael [DK/DK]; Aldershvidevej 28A, DK-2880
Bagsværd (DK). NIELSEN, Ole [DK/DK]; Nystedvej
19, DK-2500 Valby (DK). PETERSEN, Hans [DK/DK];
Guldagervej 11, DK-2720 Vanløse (DK). AHMADIAN,
Haleh [DK/DK]; Digeparken 12, DK-2680 Solrød Strand
(DK). PEDERSEN, Henrik [DK/DK]; Mølletravangen
63, DK-2700 Brønshøj (DK). BRØSEN, Peter [DK/DK];
Kanonvej 45, DK-2730 Herlev (DK). GEISER, Fiona
[US/US]; 287 A Wilson Avenue, Glen Mills, PA 19342
(US). LEE, James [US/US]; 814 St. Christopher Lane,
Philadelphia, PA 19116 (US). COX, Geoffrey [GB/US];
1505 Windermere Rd, Apartment 203, West Chester, PA
19380 (US). DAPREMONT, Olivier [FR/US]; 1550 Iron

Point Road, #221, Folsom, CA 95630 (US). SUTEU,
Christina [FR/FR]; 14 rue du Lt Homps, F-67400 Illkirch
(FR). ASSENZA, Sebastian, P. [US/US]; 15 Truxton
Lane, Fort Salonga, NY 11768 (US). HARIHARAN,
Shankar [US/US]; Forest Labs, Inwood, NY (US). NAIR,
Usha [US/US]; 6337 Willow Oak Drive, Nashville, TN
(US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/006449 A1

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF ESCITALOPRAM

(57) Abstract: A novel method is provided for the manufacture of escitalopram. The method comprises chromatographic separation of the enantiomers of citalopram or an intermediate in the production of citalopram using a chiral stationary phase such as ChiralpakTM AD or ChiralcelTM OD. Novel chiral intermediates for the synthesis of Escitalopram made by said method are also provided.

METHOD FOR THE PREPARATION OF ESCITALOPRAM

Field of invention

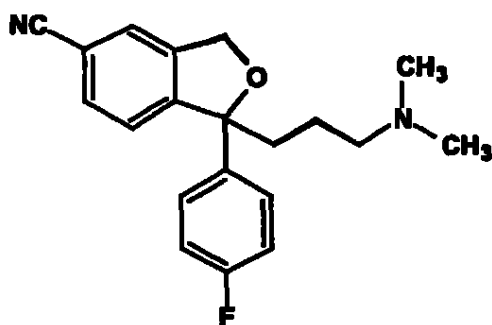
- 5 The present invention relates to the preparation of the compound escitalopram, which is the S-enantiomer of the well-known antidepressant drug citalopram, i.e. (S)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuran-carbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of pharmaceutical preparations.

10

Background of the Invention

Citalopram is a well-known antidepressant drug that has now been on the market for some years and has the following structure:

15



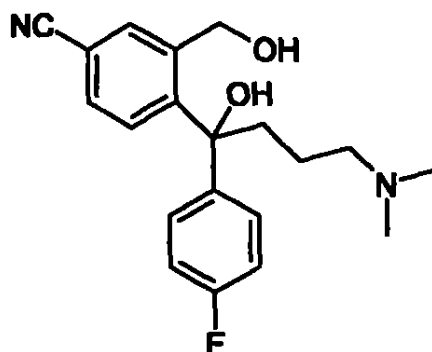
(I)

It is a selective, centrally acting serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities.

- 20 Citalopram was first disclosed in DE 2,657,013, corresponding to US 4,136,193. This patent publication i.a. outlines a process for the preparation of citalopram from the corresponding 5-bromo-derivative by reaction with cuprous cyanide in a suitable solvent. Further processes for the preparation of citalopram by exchange of 5-halogen or CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, n being 0-8, with cyano are disclosed in WO 0011926 and WO
25 0013648.

The diol of formula II, 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, and its use as an intermediate in the preparation of citalopram has been disclosed in e.g. US patent No 4,650,884.

5



(II)

Escitalopram, the enantiomers of the diol II and methods for their preparation are disclosed in US Patent No 4,943,590. Two routes to escitalopram are disclosed, both of them are starting with the racemic diol II. In the first route, the diol II is reacted with an enantiomerically pure acid derivative, such as (+) or (-)- α -methoxy- α -trifluoromethyl-phenylacetyl chloride to form a mixture of diastereomeric esters, which are separated by HPLC or fractional crystallization, whereupon the ester with the right stereochemistry is enantioselectively converted into escitalopram. In the second route, the diol II is separated into the enantiomers by stereoselective crystallization with an enantiomerically pure acid such as (+)-di-p-toluoyltartaric acid, whereupon the S-enantiomer of the diol II is enantioselectively converted to escitalopram. Both of these routes involve consumption of expensive, enantiomerically pure reagents and give relatively low yields resulting in that they are economically and environmentally infeasible for industrial production. The stereoselectivity of the pharmacological action of citalopram, i.e. the 5-HT-reuptake inhibition residing in the S-enantiomer, and accordingly, the antidepressant effect of said enantiomer is also disclosed in US Patent No 4,943,590. Escitalopram has now been developed as an antidepressant. Hence, there is a desire for an improved method for preparation of escitalopram.

It is known to those skilled in the art that two enantiomers in certain situations may be separated by liquid chromatography using a chiral stationary phase. The chiral stationary phase has to be found by screening of the available chiral stationary phases for one, which is effective in separating the pair of enantiomers in question, and there
5 may not always be an available chiral stationary phase suitable for the purpose.

Conventional liquid chromatography is a batch process consuming large amounts of solvents and, hence, is generally not economically feasible for industrial production. Chromatographic processes, which are advantageous by being continuous and
10 generally consuming reduced amounts of solvents, are known to those skilled in the art. Simulated moving bed (SMB) chromatography is one such continuous chromatographic process.

EP 563,388 discloses a simulated moving bed (SMB) chromatographic process
15 wherein enantiomers of an optically active compound are separated and the stationary phase comprises silica gel coated with a chiral material such as a cellulose ester.

Hence, there is a desire for a chiral stationary phase which is effective in separating the enantiomers of citalopram, or a compound which is an intermediate in the
20 manufacture of citalopram.

There is no method which enables one, *a priori*, to forecast which chiral stationary phase will be effective in separating a given pair of enantiomers. The chiral stationary phase for separation of a pair of enantiomers has to be found by laborious testing of
25 chiral stationary phases selected from the vast amount of available chiral stationary phases.

Objects of the Invention

30 One object of the invention is to provide a novel and economically feasible chromatographic method for separating the enantiomers of citalopram, or a compound which is an intermediate in the manufacture of citalopram.

Another object of the invention is to provide novel optically resolved intermediates for the manufacture of escitalopram.

Summary of the Invention

5

As used herein, the terms 'separation of enantiomers' and 'separation into enantiomers' refer to any process resulting in two or more fractions wherein the ratio between the two enantiomers deviates from 1:1. The term 'optically resolved' refers to the product of any such process.

10

As used herein, the term 'purity' means the purity of the enantiomer measured as percent enantiomeric excess (ee).

As used herein, the term 'carbohydrate derivative' means any compound which
15 principally can be derived from a carbohydrate by substitution of one or more hydroxyl groups with another substituent leaving the stereochemical structure intact.

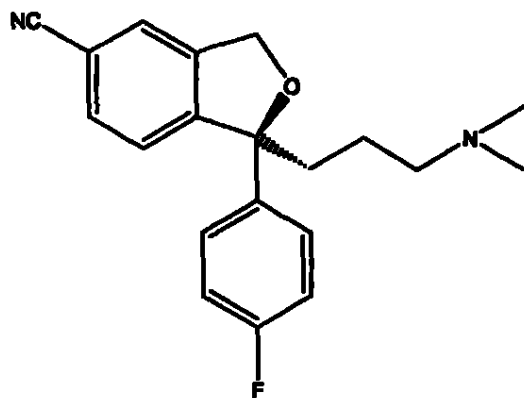
As used herein, the terms 'intermediate for the manufacture of escitalopram' and 'intermediate compounds in the preparation of citalopram' means any intermediate in
20 any known process for the manufacture of escitalopram.

Throughout the application, structural formula of chiral compounds refer to the racemates if the stereochemistry is not indicated.

25 Laborious experimentation has now resulted in a new and inventive process for the manufacture of escitalopram comprising separation of the enantiomers of citalopram or an intermediate in the manufacture of citalopram by chromatography using a chiral stationary phase.

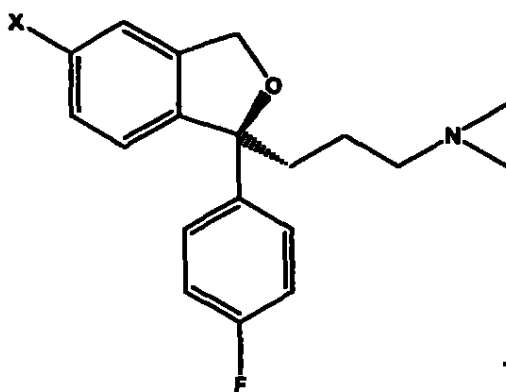
30 Accordingly, the present invention relates to a novel process for the preparation of escitalopram having the formula

5



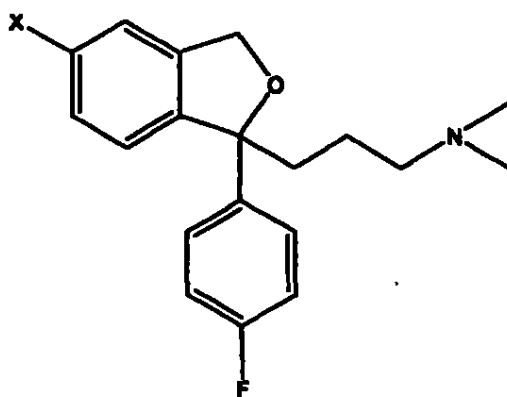
(III)

comprising preparation of a compound of formula



(IV)

5 wherein X is a cyano group, halogen or any other group which may be converted to a cyano group by optical resolution by chromatography of the racemic compound of formula

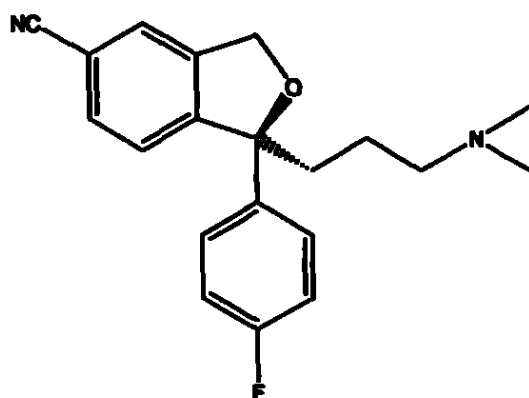


(V)

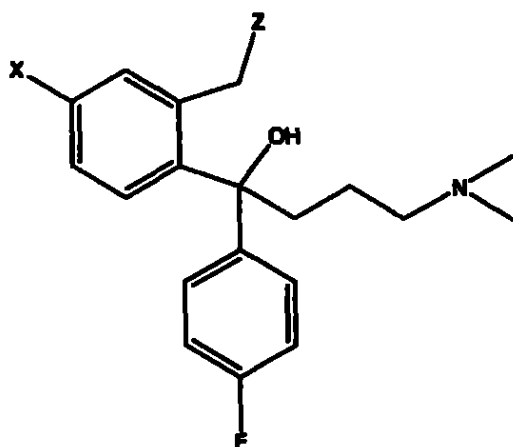
wherein X is as defined above; and if X is not a cyano group, then followed by conversion of X to a cyano group and thereafter isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 In one preferred embodiment of the invention, citalopram is separated into its enantiomers by chromatography using a chiral stationary phase.

Accordingly the present invention relates to a novel process for the preparation of escitalopram having the formula



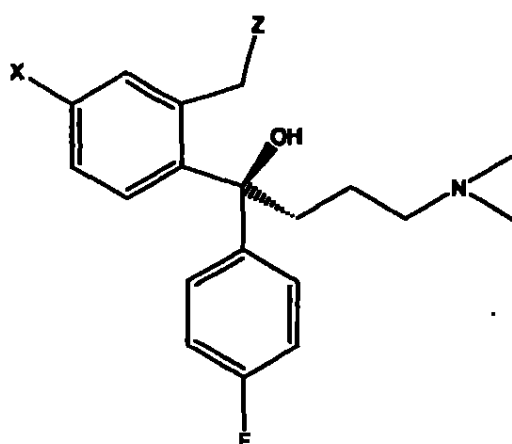
comprising optical resolution by chromatography of a compound of formula



wherein X is a cyano group, halogen or any other group that may be converted to a

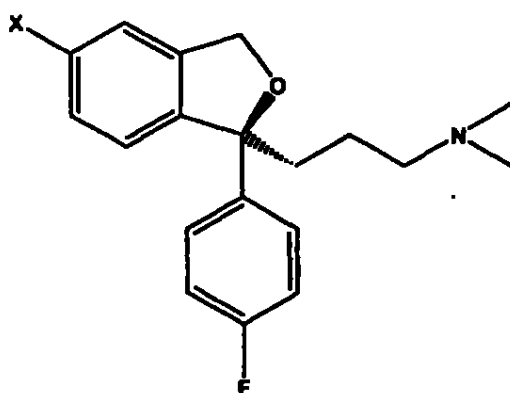
16

cyano group and Z is hydroxy or a leaving group, to form the compound of formula



(VII)

and if Z is OH conversion of the group Z to a leaving group and then ring closure of
 5 the resulting compound of formula (VII) wherein Z is a leaving group to form a compound of formula



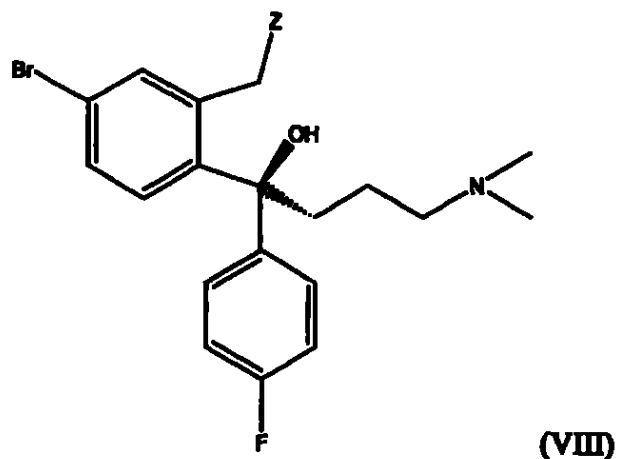
(IV)

10 wherein X is as defined above, and if X is not a cyano group, then followed by conversion of the group X in the compound of formula (III) to a cyano group, followed by isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another preferred embodiment of the invention, the intermediate diol II 4-[4-
 15 (dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzo-
 nitrile is separated into its enantiomers by chromatography using a chiral stationary
 phase. The obtained (S)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-
 butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile may be transformed into escitalopram by

methods known to those skilled in the art, such as treatment with para-toluensulfonylchloride and a base, e.g. triethylamine, as disclosed in US 4,943,590.

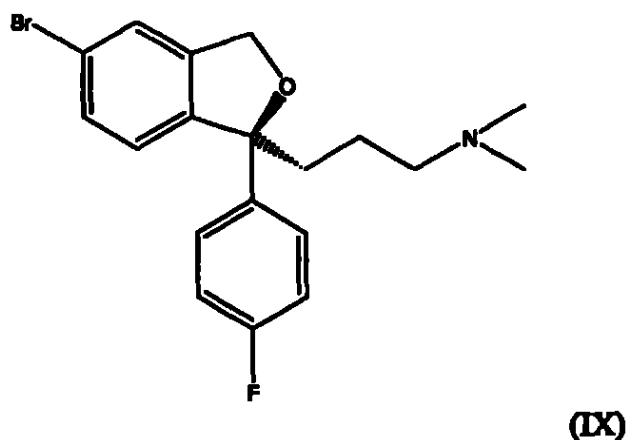
The invention also relates to the intermediate having the formula



wherein Z is as defined above.

In a further embodiment, the present invention relates to the S-enantiomer of 5-Br-citalopram having the formula

10



or salts thereof.

15 The racemic compounds of formula (V) and (VI) may be resolved by liquid chromatography or super or sub critical chromatography using a chiral stationary phase.

The chiral stationary phase may comprise an optically active high molecular compound, e.g. a polysaccharide derivative, such as esters or carbamates of cellulose or amylose, a polyacrylate derivative (e.g. a methacrylate derivative, such as poly(triphenylmethylmethacrylate)) or a polyamide derivative, a protein with an asymmetric or disymmetric chain (bovine serum albumin bonded to silica, cellulase covalently bonded to aldehyde silica), polymers with an asymmetric centre in its side chains etc..

Another possibility is a chiral stationary phase comprising a low molecular compound having optical resolution capability, e.g. crown ethers ((S) or (R)-18-crown-6-ether on silica) and cyclodextrin derivatives (alpha cyclodextrin bonded to silica).

Other important chiral separation factors which may be comprised by the chiral stationary phase are amino acids and derivatives thereof, esters or amids of amino acids, acetylated amino acids and oligopeptides.

Still another possibility is a particulate polysaccharide material, e.g microcrystalline cellulose triacetate.

Chiral stationary phases including polysaccharide derivatives and polyamides useful for separation of enantiomers are described in EP 0 147 804, EP 0 155 637, EP 0 157 365, EP 0 238 044, WO 95/18833, WO 97/04011, EP 0656 333 and EP 718 625.

Particles of polysaccharides useful for the separation of optical enantiomers are described in EP 0706 982.

Preferably, the chiral stationary phase comprises a carbohydrate derivative, more preferred a polysaccharide derivative and most preferred an amylose or cellulose derivative.

Suitably, the polysaccharide adsorbed on the silica gel carry groups such as phenylcarbamoyl, 3,5-dimethyl-phenylcarbamoyl, 4-chlorophenylcarbamoyl, 3,5-

dichloro-phenylcarbamoyl, acetyl, benzoyl, cinnamoyl, 4-methyl-benzoyl or S-alpha-phenylethyl carbamoyl.

Preferably, the carbohydrate derivative comprises phenyl carbamate substituents,
5 which optionally may be substituted with one or more C₁₋₄-alkyl groups, preferably methyl groups.

The chiral compound, which is the chiral separating factor of the stationary phase, may suitably be adsorbed on a carrier, such as silica gel.

10

Suitably, the chiral stationary phase is Chiralpak™ AD, a silica gel supported amylose derivative wherein the majority of the hydroxyl groups are substituted with 3,5-dimethylphenyl carbamate groups, or Chiralcel™ OD, a silica gel supported cellulose derivative wherein the majority of the hydroxyl groups are substituted with 3,5-
15 dimethylphenyl carbamate groups. Chiralpak™ AD and Chiralcel™ OD are both obtainable from Daicel Chemical Industries Ltd.

Chiral stationary phases comprising amylose phenyl carbamate derivatives are especially suitable for resolution of compounds of formula (VI). Exemplary of such
20 chiral stationary phases is Chiralpak™ AD.

Chiral stationary phases comprising cellulose phenyl carbamate derivatives are especially suitable for resolution of compounds of formula (V). Exemplary of such chiral stationary phases is Chiralcel™ OD.

25

The nature of the substituent X has little influence on the resolution of the compounds as it is distant from the chiral center.

Any liquid chromatographic separation method may be used for the separation of the enantiomers. Preferably, the chromatographic separation method comprises a continuous chromatographic technology, suitably simulated moving bed technology.

- 5 The eluent is typically selected from the group comprising acetonitrile, alcohols, such as methanol, ethanol or isopropanol, and alkanes, such as cyclohexane, hexane or heptane, and mixtures thereof. An acid such as formic acid, acetic acid and trifluoroacetic acid and/or a base such as diethylamine, triethylamine, propylamine, isopropylamine and dimethyl-isopropyl-amine may be added to the eluent.

10

Alternatively, super or sub critical carbon dioxide containing a modifier may be used as eluent. The modifier is selected from lower alcohols such as methanol, ethanol, propanol and isopropanol. An amine, such as diethylamine, triethylamine, propylamine, isopropylamine and dimethyl-isopropyl-amine and optionally an acid,

- 15 such as formic acid, acetic acid and trifluoroacetic acid may be added.

Suitably, the chromatographic method used is a liquid chromatographic method.

A suitable eluent according to this embodiment of the invention is acetonitrile.

20

Another suitable eluent according to this embodiment of the invention is a mixture of iso-hexane and isopropanol. A suitable mixture contains iso-hexane 98% vol and isopropanol 2% vol.

- 25 Another suitable eluent according to the invention is super or sub critical carbon dioxide containing 10% vol methanol with 0.5% vol diethylamine and 0.5% vol trifluoroacetic acid.

- One embodiment of the invention comprises novel optically resolved intermediates
30 for the manufacture of escitalopram.

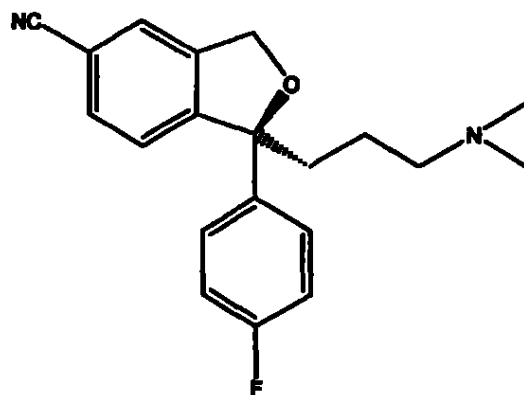
When Z is OH in the compound of formula (VII), the alcohol group, Z, may be converted to a suitable leaving group such as a sulfonate ester or a halide. The former is carried out by reaction with sulfonyl halides, such as methanesulfonyl chloride and p-toluensulfonyl chloride. The latter is achieved by reaction with halogenating agents
5 such as thionyl chloride or phosphorus tribromide.

Ring closure of the compounds of formula (VII), wherein Z is a leaving group, such as a sulfonate ester or halogen may thereafter be carried out by treatment with a base such as KOC(CH₃)₃, or other alkoxides, NaH or other hydrides, triethylamine, ethyldiisopropylamine or pyridine in an inert organic solvent, such as tetrahydrofuran,
10 toluene, DMSO, DMF, t-butyl methyl ether, dimethoxyethane, dimethoxymethane, dioxane, acetonitrile or dichloromethane.

The ring closure is analogous to the process described in US 4,943,590.

15

The compound of formula (IV) may be converted to escitalopram having the formula



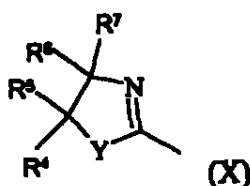
(III)

by a number of methods as described below.

20 As mentioned above, X in the compound of formula (IV) may be a cyano group, halogen, preferably chloro or bromo, or any other compound which may be converted to a cyano group.

Such other groups, X, which may be converted to a cyano group may be selected from the groups of formula $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, wherein n is 0-8, -OH, -CHO, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR¹, -COOR², -CONR²R³, wherein R¹ is hydrogen or alkylcarbonyl, and R² and R³ are selected from hydrogen optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl,

and a group of formula



wherein Y is O or S;

10

R⁴ - R⁵ are each independently selected from hydrogen and C₁₋₄ alkyl or R⁴ and R⁵ together form a C₂₋₅ alkylene chain thereby forming a spiro ring; R⁶ is selected from hydrogen and C₁₋₄ alkyl, R⁷ is selected from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, a carboxy group or a precursor group for a carboxy group, or R⁶ and R⁷ together form a C₂₋₅ alkylene chain thereby forming a spiro ring.

15

When X is halogen, in particular bromo or chloro, conversion of the compound of formula (IV) to form escitalopram may be carried out according to the procedures described in US 4,136,193, WO 00/13648, WO 00/11926 and WO 01/02383 or other procedures suitable for such conversions.

20

According to US 4,136,193, conversion of the 5-bromo group may be carried out by reaction of a compound of formula (IV) wherein X is bromo, with CuCN.

25

WO 00/13648 and WO 00/11926 describes the conversion of a 5-halogen or a triflate group to a cyano group by cyanation with a cyanide source in presence of a Pd or Ni catalyst.

The cyanide source used according to the catalysed cyanide exchange reaction may be any useful source. Preferred sources are KCN, NaCN or $(R')_4NCN$, where (R') , indicates four groups which may be the same or different and are selected from hydrogen and straight chain or branched C_{1-4} alkyl.

5

The cyanide source is used in stoichiometric amount or in excess, preferably 1-2 equivalents are used per equivalent starting material. $(R')_4N^+$ may conveniently be $(Bu)_4N^+$. The cyanide source is preferably NaCN or KCN or $Zn(CN)_2$.

- 10 The palladium catalyst may be any suitable Pd(0) or Pd(II) containing catalyst, such as $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, etc. The Pd catalyst is conveniently used in an amount of 1-10, preferably 2-6, most preferably about 4-5 mol%.

- In one embodiment, the reaction is carried out in the presence of a catalytic amount of
15 Cu^+ or Zn^{2+} . Catalytic amounts of Cu^+ and Zn^{2+} , respectively, means substoichiometric amounts such as 0.1 - 5, preferably 1 - 3 mol. Conveniently, about $\frac{1}{2}$ eq. is used per eq. Pd. Any convenient source of Cu^+ and Zn^{2+} may be used. Cu^+ is preferably used in the form of CuI , and Zn^{2+} is conveniently used as the $Zn(CN)_2$ salt.

- 20 In a preferred embodiment, cyanation is carried out by reaction with $ZnCN_2$ in the presence of a Palladium catalyst, preferably $Pd(PPh_3)_4$ (tetrakis(triphenylphosphine)palladium).

- The nickel catalyst may be any suitable Ni(0) or Ni(II) containing complex which acts
25 as a catalyst, such as $Ni(PPh_3)_4$, $(\sigma\text{-aryl})\text{-Ni}(PPh_3)_2Cl$, etc. The nickel catalysts and their preparation are described in WO 96/11906, EP-A-613720 and EP-A-384392.

- In a particularly preferred embodiment, the nickel(0) complex is prepared *in situ* before the cyanation reaction by reduction of a nickel(II) precursor such as $NiCl_2$ or
30 $NiBr_2$ by a metal, such as zinc, magnesium or manganese in the presence of excess of complex ligands, preferably triphenylphosphine.

The Ni-catalyst is conveniently used in an amount of 0.5-10, preferably 2-6, most preferably about 4-5 mol%.

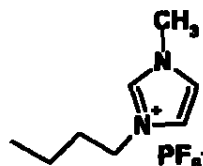
35

In one embodiment, the reaction is carried out in the presence of a catalytic amount of Cu^+ or Zn^{2+} .

Catalytic amounts of Cu^+ and Zn^{2+} , respectively, means substoichiometric amounts such as 0.1 - 5, preferably 1 - 3%. Any convenient source of Cu^+ and Zn^{2+} may be used. Cu^+ is preferably used in the form of CuI and Zn^{2+} is conveniently used as the $\text{Zn}(\text{CN})_2$ salt or formed *in situ* by reduction of a nickel (II) compounds using zinc.

The cyanation reaction may be performed neat or in any convenient solvent, such solvent includes DMF, NMP, acetonitril, propionitrile, THF and ethylacetate.

The cyanide exchange reaction may also be performed in an ionic liquid of the general formula $(\text{R}'')_4\text{N}^+\text{Y}^-$, wherein R'' are alkyl-groups or two of the R'' groups together form a ring and Y^- is the counterion. In one embodiment of the invention, $(\text{R}'')_4\text{N}^+\text{Y}^-$ represents



In still another alternative, the cyanide exchange reaction is conducted with apolar solvents such as benzene, xylene or mesitylene and under the influence of microwaves by using *i.e.* Synthewave 1000™ by Prolabo.

The temperature ranges are dependent upon the reaction type. If no catalyst is present, preferred temperatures are in the range of 100-200 °C. When the reaction is conducted under the influence of microwaves, the temperature in the reaction mixture may raise to above 300 °C. More preferred temperature ranges are between 120-170 °C. The most preferred range is 130-150 °C.

If a catalyst is present, the preferred temperature range is between 0 and 100 °C. More preferred are temperature ranges of 40-90 °C. Most preferred temperature ranges are between 60-90 °C.

Other reaction conditions, solvents, etc. are conventional conditions for such reactions and may easily be determined by a person skilled in the art.

Another process for the conversion of a compound of formula (IV), wherein X is Br to the corresponding 5-cyano derivative involves reaction of 5 -Br-citalopram of formula (IV) with magnesium to form a Grignard reagent, followed by reaction with a formamide to form an aldehyde. The aldehyde is converted to an oxime or a hydrazone which is converted to a cyano group by dehydration and oxidation, respectively.

10

Alternatively, 5-Br-citalopram of formula (IV), wherein X is bromo, may be reacted with magnesium to form a Grignard reagent, followed by reaction with a compound containing a CN group bound to a leaving group.

15 A detailed description of the above two procedures may be found in WO 01/02383.

Compounds of formula (IV), wherein the group X is -CHO, may be converted to escitalopram by methods analogous to those described in WO 99/30548.

20 Compounds of formula (IV), wherein the group X is NHR^1 , wherein R^1 is hydrogen or alkylcarbonyl may be converted by to escitalopram methods analogous to those described in WO 98/19512.

Compounds of formula (IV), wherein the group X is $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, wherein R^2 and R^3 are selected from hydrogen optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl, may be converted to escitalopram by methods analogous to those described in WO 98/19513 and WO 98/19511.

Compounds of formula (IV), wherein the group X is a group of formula (X), may be converted to escitalopram by methods analogous to those described in WO 00/23431.

30

Compounds of formula (IV), wherein X is OH, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, and any of the other groups X above, may be converted to escitalopram by methods analogous to those prepared in WO 01/168632.

- 5 Starting materials of formulas (V) and (VI) may be prepared according to the above mentioned patents and patent applications or by analogous methods.

Thus the acid addition salts used according to the invention may be obtained by treatment of intermediates for the synthesis of escitalopram with the acid in a solvent
10 followed by precipitation, isolation and optionally re-crystallisation by known methods and, if desired, micronisation of the crystalline product by wet or dry milling or another convenient process or preparation of particles from a solvent-emulsification process.

- 15 In the following, the invention is illustrated by way of examples. However, the examples are merely intended to illustrate the invention and should not be construed as limiting.

Example 1

20

Separation of the enantiomers of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile

- 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-
25 benzonitrile, which may be manufactured according to US patent No 4,650,884, was separated into its enantiomers as follows.

A Novasep Licosep™ 10-50 Simulated Moving Bed Chromatograph was fitted with eight 50 mm i.d. columns each packed to a bed length of 15 cm with Chiralpak™ AD
30 (20 µm) packing material using standard techniques. A SMB system of 8 columns in a 2-2-2-2 configuration was chosen for this separation. Acetonitrile (Baker HPLC grade) was used as mobile phase.

The SMB operating conditions were:

Temperature:	30 °C
Feed Flow (65 mg/mL):	10 mL/min
Eluent Flow (make-up):	102 mL/min
5 Extract Flow:	69 mL/min
Raffinate Flow:	48 mL/min
Recycle Flow:	210 mL/min
Switch Time:	1.18 min

- 10 The products were isolated from the eluent by evaporation resulting in viscous oils. Both enantiomers were isolated with a purity exceeding 99% ee.

The obtained (S)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile may be transformed into escitalopram by methods
15 known to those skilled in the art, such as treatment with para-toluensulfonylchloride and a base, e.g. triethylamine, as disclosed in US 4,943,590.

Example 2

*Separation of 1-(4-bromo-2-hydroxymethyl-phenyl)-4-dimethylamino-1-(4-
20 fluorophenyl)-butan-1-ol.*

A column with the dimensions 280 x 110 mm packed with ChiralPak® (20 µm particle size) was used as the chiral stationary phase. A mixture of 95% acetonitrile and 5% methanol was used as the mobile phase.

25

The operation conditions were as follows:

Temperature: 29 °C
Flow rate: 500 mL/min
30 Detection: UV 280 nm

500 g of a crude citalopram product containing 89% racemate was separated on the column. The first eluting enantiomer with a retention time of 11.0 min was isolated from the eluent with an enantiomeric excess of 99.5% in 99% yield. The second

eluting enantiomer with a retention time of 14.1 min was isolated from the eluent with an enantiomeric excess of 99.2% in 98% yield.

Example 3

5

Separation of 1-(4'-fluorophenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromophthalane into its enantiomers.

10 A column with the dimensions 280 x 110 mm packed with Chiralcel®OD (20 µm particle size) was used as the chiral stationary phase. A mixture of 98% vol isohexane and 2% vol isopropanol was used as the mobile phase.

The operation conditions were as follows:

15 Temperature: Ambient temperature

Flow rate: 500 mL/min

Detection: UV 285 nm

20 500 g of a crude product containing 89% racemate was separated on the column. The first eluting enantiomer with a retention time of 5.4 min was isolated from the eluent with an enantiomeric excess of 99.5% in 96% yield. $[\alpha]_D = -0.81^\circ$ ($c = 0.99$, MeOH); The second eluting enantiomer with a retention time of 6.7 min was isolated from the eluent with an enantiomeric excess of 99.4% in 99% yield. $[\alpha]_D = +0.95^\circ$ ($c = 1.26$, MeOH);

25

Example 4

Separation of 1-(4'-fluorophenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromophthalane into its enantiomers using supercritical fluid chromatography.

30

A column with the dimensions 250 x 10 mm packed with Chiralcel®OD (10 µm particle size) was used as the chiral stationary phase. As mobile phase was used carbon dioxide and modifier in a ratio of 90:10. The modifier was methanol with diethylamine (0.5%) and trifluoroacetic acid (0.5%).

35

The operation conditions were as follows:

Temperature: Ambient temperature

Flow rate: 18.9 mL/min

5 Pressure: 20 kPa

Detection: UV 254 nm

75 mg of racemic mixture was separated on the column.

Both enantiomers were isolated from the eluent. The enantiomers were isolated with
10 an enantiomeric excess of 86.1% (RT 3.25 min) and 87.1% (RT 3.67 min), respectively.

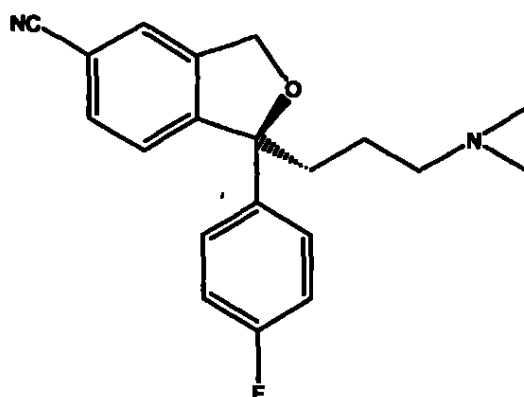
Example 5

15 *Cyanation of (+)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(3-dimethylaminopropyl)-5-bromophthalane.*

5.0 g of the (+)- enantiomer was treated with 3.1 g of $\text{Zn}(\text{CN})_2$ and 0.76 g of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ under the conditions described in the WO 00/13648. The enantiomeric purity of the product was analysed by chiral electrophoresis. Based on the results from chiral
20 electrophoresis and supercritical fluid chromatography, the product was shown to be identical with escitalopram. Yield: 80%; ee 99.6%

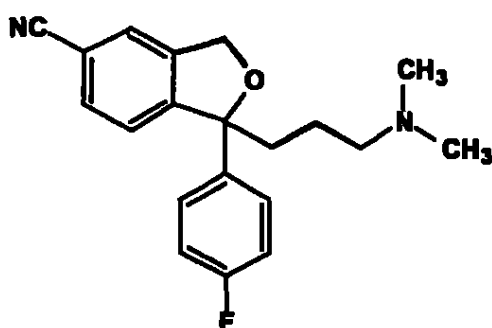
Claims

1. Method for preparation of escitalopram having the formula



(III)

5 or pharmaceutically acceptable addition salts thereof comprising separation of the enantiomers of a compound selected from the group comprising citalopram having the formula

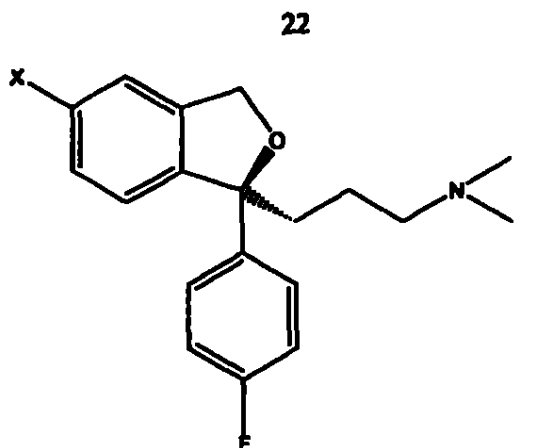


(I)

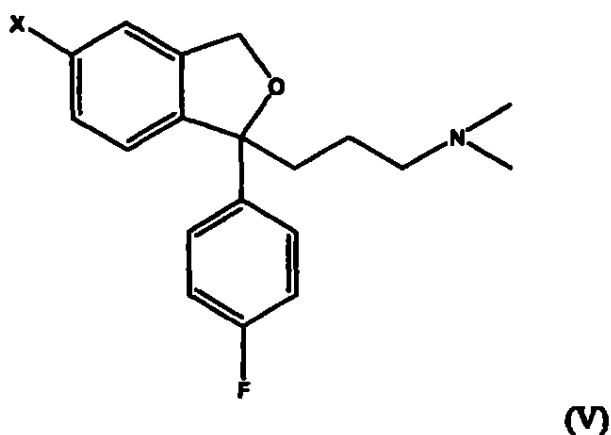
10

and intermediate compounds in the preparation of citalopram, characterised in that said separation of enantiomers is performed by liquid chromatographic separation of enantiomers using a chiral stationary phase for the chromatography.

15 2. A method according to claim 1 comprising preparation of a compound of formula



wherein X is a cyano group or halogen or any other group that may be converted to a
cyano group, by optical resolution by chromatography of a racemic compound of
5 formula

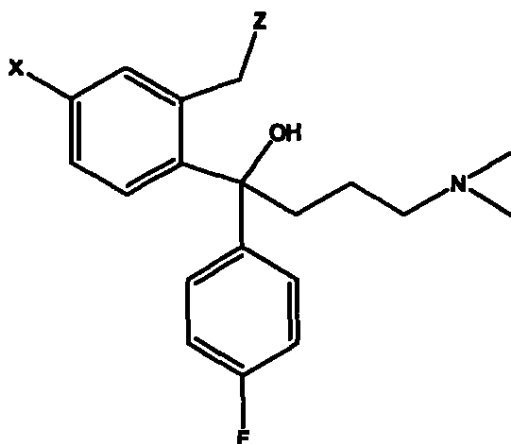


wherein X is as defined above, and if X is not a cyano group then followed by
10 conversion of the group X in the compound of formula (IV) to a cyano group followed
by isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. Method according to claim 2, wherein the group X is cyano.
- 15 4. The method according to claim 2, wherein the group X is bromo.

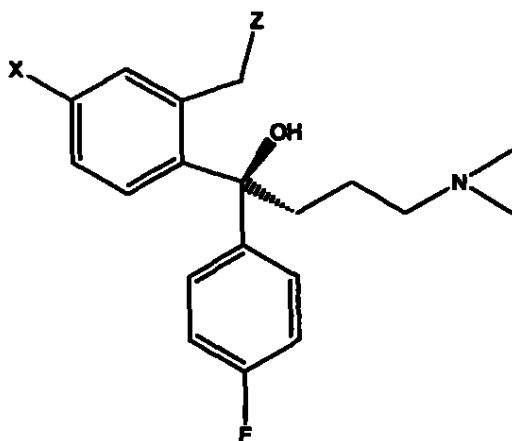
24

5. A method according to claim 1 comprising optical resolution by chromatography of a compound of formula



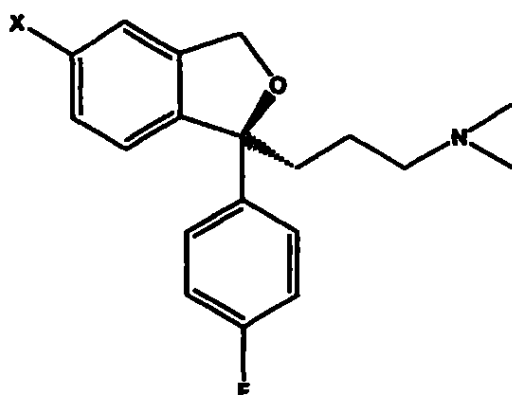
(VI)

5 wherein X is a cyano group or halogen or any other group that may be converted to a cyano group and Z is hydroxy or a leaving group, to form the compound of formula



(VII)

and if Z is OH conversion of the group Z to a leaving group and then ring closure of the resulting compound of formula (VII) wherein Z is a leaving group to form a
10 compound of formula



(IV)

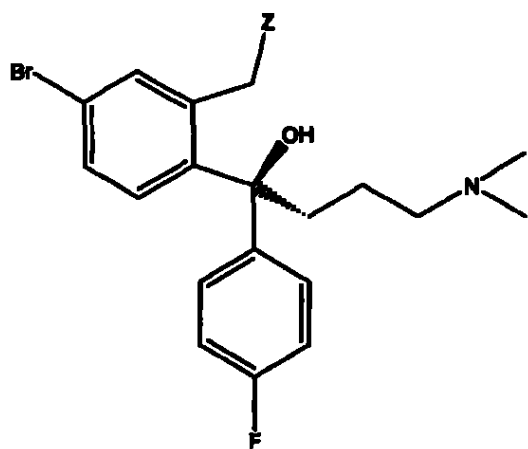
wherein X is as defined above, and if X is not a cyano group then conversion of the group X in the compound of formula (IV) to a cyano group, followed by isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. Method according to claim 5, wherein the group X is cyano.
7. Method according to claim 5, wherein the group X is bromo.
8. Method according to any of claims 1-7, characterised in that the chiral stationary phase comprises a carbohydrate derivative.
9. Method according to claim 8, characterised in that the carbohydrate derivative is a polysaccharide derivative.
10. Method according to any of claims 8-9, characterised in that the carbohydrate derivative comprises phenyl carbamate substituents which optionally may be substituted with one or more C₁₋₄-alkyl groups, preferably methyl groups.
11. Method according to any of claims 9-10, characterised in that the polysaccharide derivative is an amylose derivative.

12. Method according to claim 11, characterised in that the chiral stationary phase comprising an amylose derivative comprising optionally alkyl substituted phenyl carbamate substituents is Chiralpak™ AD from Daicel Chemical Industries Ltd.
- 5 13. Method according to any of claims 9-10, characterised in that the polysaccharide derivative is a cellulose derivative.
14. Method according to claim 13, characterised in that the chiral stationary phase comprising a cellulose derivative comprising optionally alkyl substituted phenyl
10 carbamate substituents is Chiralcel™ OD from Daicel Chemical Industries Ltd.
15. Method according to any of claims 8-14, characterised in that the carbohydrate derivative is adsorbed on silica gel.
- 15 16. Method according to any of claims 1-15, characterised in that the chromatographic separation comprises a continuous chromatographic process, suitably Simulated Moving Bed technology.
17. The method according to any of claims 1-16 wherein a compound of formula (III),
20 wherein X is halogen, in particular bromo, is converted to escitalopram by reaction of the compound of formula (IV) with CuCN followed by purification and isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
18. The method according to any of claims 1-16, wherein the compound of formula
25 (IV), wherein X is halogen, in particular bromo, or $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, wherein n is 0-8, is converted to escitalopram by reaction of the compound of formula (III) with a cyanide source in presence of a palladium catalyst followed by purification and isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 19. The method according to any of claims 1-16 wherein a compound of formula (IV) wherein X is halogen, in particular bromo, is converted to escitalopram by reaction of a compound of formula (III) with a cyanide source in presence of a nickel catalyst

followed by purification and isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. An intermediate having the formula

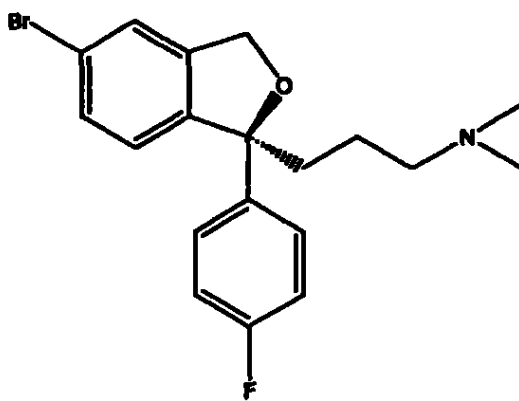


5

(VIII)

wherein Z is as defined in claim 1; or a salt thereof.

21. An intermediate having the formula



(IX)

10 or a salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 02/00491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 307/87, C07B 57/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Chromatography B, Volume 685, 1996, Dan Haupt: "Determination of citalopram enantiomers in human plasma by liquid chromatographic separation on a Chiral-AGP column", page 299 - page 305	1-19
	--	
X	Chromatographia. An International Journal for Rapid Communication in Chromatography, Electrophoresis, and Associated Techniques, Volume 53, March 2001, B. Carlsson et al: "Optimization and Characterization of the Chiral Separation of Citalopram and its Demethylated Metabolites by Response-Surface Methodology", abstract 266, retrieved on 2002-10-28 http://www.chromatographia.de/chroma/daten/march_53_ abstracts.htm	1-19
	--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2002

Date of mailing of the international search report

05-12-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Göran Karlsson/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 02/00491

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0143525 A2 (H. LUNDBECK A/S), 21 June 2001 (21.06.01), page 11 - line 19 --	1-19
X	ChromTech, "Separation of enantiomers by chiral chromatography/chiral HPL", retrieved on 2002-10-29, http://www.chromtech.se/ --	1-19
A	US 4943590 A (BOEGESOE ET AL), 24 July 1990 (24.07.90) --	20-21
A	US 4136193 A (BOGESO ET AL), 23 January 1979 (23.01.79) -----	20-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00491

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see next sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-21

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00491

As is stated in Annex B to Administrative Instructions under the PCT, in force July 1, 1998, (PCT GAZETTE 1998, June 25, pp 45-50) unity of invention exists only when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding "special technical features"- i.e. features that define a contribution which each of the inventions makes over the prior art (cf. PCT Rule 13.2). It is well known to a person skilled in the art, that compounds with 5-HT₄ receptor agonist activity have pharmaceutical use. This leads to the presence of the subjects listed below, each falling under its own restricted inventive concept.

Invention 1. A process according to claims 1-19 concerning a method of preparation of escitalopram by liquid chromatography.

Invention 2. An intermediate compound VII according to claim 20.

Invention 3. An intermediate compound IX according to claim 21.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/10/02

International application No.
PCT/DK 02/00491

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0143525 A2	21/06/01	AU 3535701 A	03/09/01
		AU 3535801 A	25/06/01
		BE 1011177 A	03/07/01
		BE 1012921 A	08/05/01
		FR 2805812 A	07/09/01
		FR 2805813 A	07/09/01
		GR 2001100097 A	31/10/01
		GR 2001100098 A	31/10/01
		NL 1017414 C	00/00/00
		NL 1017415 C	00/00/00
		US 6420574 B	16/07/02
		US 2001027256 A	04/10/01
		US 2002004604 A	10/01/02
		WO 0162754 A	30/08/01
		AU 4229801 A	24/09/01
		WO 0168631 A	20/09/01
US 4943590 A	24/07/90	AT 119896 T	15/04/95
		AU 623144 B	07/05/92
		AU 3629589 A	04/01/90
		CA 1339568 A	02/12/97
		CY 2081 A	16/10/98
		DE 68921672 D,T	27/07/95
		DK 11593 A	01/02/93
		DK 170280 B	24/07/95
		DK 259989 A	15/12/89
		EP 0347066 A,B	20/12/89
		SE 0347066 T3	
		ES 2068891 T	01/05/95
		FI 91527 B,C	31/03/94
		FI 98627 B,C	15/04/97
		FI 892823 A	15/12/89
		FI 941829 A	20/04/94
		FI 20000507 A	06/03/00
		GB 8814057 D	00/00/00
		GR 3015889 T	31/07/95
		HK 139596 A	02/08/96
		HU 211460 B	28/11/95
		HU 9500496 A	28/09/95
		IE 65734 B,L	15/11/95
		IE 891859 L	14/12/89
		IL 90465 A	24/01/95
		JP 2036177 A	06/02/90
		JP 3038204 B	08/05/00
		JP 3044253 B	22/05/00
		JP 11292867 A	26/10/99
		MX 9203346 A	31/08/92
		NO 172892 B,C	14/06/93
		NO 892447 A	15/12/89
		NZ 229426 A	21/12/90
		PT 90845 A,B	29/12/89
		US RE34712 E	30/08/94
		ZA 8904476 A	25/04/90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/10/02

International application No.

PCT/DK 02/00491

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4136193 A	23/01/79	AT 359488 B	10/11/80
		AT 360001 B	10/12/80
		AT 360002 B	10/12/80
		AT 571979 A	15/05/80
		AT 572079 A	15/05/80
		AT 947276 A	15/04/80
		AU 509445 B	15/05/80
		AU 2107377 A	13/07/78
		BE 850401 A	14/07/77
		CA 1094087 A	20/01/81
		CH 626886 A	15/12/81
		CH 632258 A	30/09/82
		CH 632259 A	30/09/82
		DE 2657013 A,C	28/07/77
		DK 13177 A	15/07/77
		DK 143275 B,C	03/08/81
		ES 454980 A	01/04/78
		FI 63754 B,C	29/04/83
		FI 770073 A	15/07/77
		FR 2338271 A,B	12/08/77
		GB 1526331 A	27/09/78
		IE 44055 B,L	29/07/81
		JP 1368581 C	11/03/87
		JP 52105162 A	03/09/77
		JP 61035986 B	15/08/86
		NL 192451 B,C	01/04/97
		NL 7700244 A	18/07/77
		NO 147243 B,C	22/11/82
		NO 770109 A	15/07/77
		NZ 183001 A	02/06/78
		SE 429551 B,C	12/09/83
		SE 7614201 A	15/07/77
		ZA 7700057 A	30/11/77

PCT REQUEST

380 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.07.2002 04:58:30 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	380 WO
I	Title of invention	METHOD FOR THE PREPARATION OF ESCITALOPRAM
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H. LUNDBECK A/S
II-5	Address:	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BECH SOMMER, Michael
III-1-5	Address:	Aldershvilevej 28A DK-2880 Bagsværd Denmark
III-1-6	State of nationality	DK
III-1-7	State of residence	DK

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	NIELSEN, Ole
III-2-5	Address:	Nystedvej 19 DK-2500 Valby Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	PETERSEN, Hans
III-3-5	Address:	Guldagervej 11 DK-2720 Vanløse Denmark
III-3-6	State of nationality	DK
III-3-7	State of residence	DK
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	AHMADIAN, Haleh
III-4-5	Address:	Digeparken 12 DK-2680 Solrød Strand Denmark
III-4-6	State of nationality	DK
III-4-7	State of residence	DK
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	FEDERSEN, Henrik
III-5-5	Address:	Mellemvangen 63 DK-2700 Brønshøj Denmark
III-5-6	State of nationality	DK
III-5-7	State of residence	DK
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	BRØSEN, Peter
III-6-5	Address:	Kanonej 45 DK-2730 Herlev Denmark
III-6-3	State of nationality	DK
III-6-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

380 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.07.2002 04:58:30 PM

III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	GEISER, Fiona
III-7-5	Address:	287 A Wilson Avenue Glen Mills, PA 19342 United States of America
III-7-8	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	LEE, James
III-8-5	Address:	814 St. Christopher Lane Philadelphia, PA 19116 United States of America
III-8-8	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or Inventor	
III-9-1	This person is:	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	COX, Geoffrey
III-9-5	Address:	1505 Windermere Rd, Apartment 203 West Chester, PA 19380 United States of America
III-9-8	State of nationality	GB
III-9-7	State of residence	US
III-10	Applicant and/or Inventor	
III-10-1	This person is:	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	DAPREMONT, Olivier
III-10-5	Address:	1550 Iron Point Road, #221 Folsom, CA 95630 United States of America
III-10-8	State of nationality	FR
III-10-7	State of residence	US
III-11	Applicant and/or Inventor	
III-11-1	This person is:	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	SUTEU, Christina
III-11-5	Address:	14 rue du Lt Homps F-67400 Illkirch France
III-11-8	State of nationality	FR
III-11-7	State of residence	FR

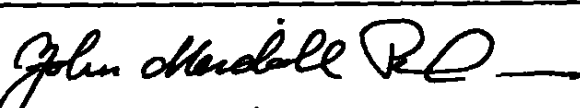
PCT REQUEST

380 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.07.2002 04:58:30 PM

III-12	Applicant and/or inventor	
III-12-1	This person is:	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	ASSENZA, Sebastian, P
III-12-5	Address:	15 Truxton Lane Fort Salonga, NY 11768 United States of America
III-12-6	State of nationality	US
III-12-7	State of residence	US
III-13	Applicant and/or inventor	
III-13-1	This person is:	applicant and inventor
III-13-2	Applicant for	US only
III-13-4	Name (LAST, First)	HARIHARAN, Shankar
III-13-5	Address:	Forest Labs Inwood, NY United States of America
III-13-6	State of nationality	US
III-13-7	State of residence	US
III-14	Applicant and/or inventor	
III-14-1	This person is:	applicant and inventor
III-14-2	Applicant for	US only
III-14-4	Name (LAST, First)	MEMON, Usha, R
III-14-5	Address:	6337 Willow Oak Drive Nashville, TN United States of America
III-14-6	State of nationality	US
III-14-7	State of residence	US
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MY NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	13 July 2001 (13.07.2001)
VI-1-2	Number	PA200101101
VI-1-3	Country	DK
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	11 December 2001 (11.12.2001)
VI-2-2	Number	PA200101851
VI-2-3	Country	DK
VI-3	Priority claim of earlier national application	
VI-3-1	Filing date	11 December 2001 (11.12.2001)
VI-3-2	Number	PA200101852
VI-3-3	Country	DK
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	8	-
IX-2	Description	20	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	35	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1, VI-2, VI-3	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	H. LUNDBECK A/S	
X-1-2	Name of signatory	MEIDAHJ PETERSEN, John	
X-1-3	Capacity	Director of Corporate Patents	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	BECH SOMMER, Michael	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative		
X-3-1	Name (LAST, First)	NIELSEN, Ole	
X-4	Signature of applicant, agent or common representative		
X-4-1	Name (LAST, First)	PETERSEN, Hans	

PCT REQUEST

380 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.07.2002 04:58:30 PM

X-5	Signature of applicant, agent or common representative	
X-5-1	Name (LAST, First)	ARMADIAN, Haleh
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	
X-6-1	Name (LAST, First)	FEDERSEN, Henrik
X-7	Signature of applicant, agent or common representative	
X-7-1	Name (LAST, First)	BRØSEN, Peter
X-8	Signature of applicant, agent or common representative	
X-8-1	Name (LAST, First)	GEISER, Fiona
X-9	Signature of applicant, agent or common representative	
X-9-1	Name (LAST, First)	LEE, James
X-10	Signature of applicant, agent or common representative	
X-10-1	Name (LAST, First)	COX, Geoffey
X-11	Signature of applicant, agent or common representative	
X-11-1	Name (LAST, First)	DAPREMONT, Olivier
X-12	Signature of applicant, agent or common representative	
X-12-1	Name (LAST, First)	SUTEU, Christina
X-13	Signature of applicant, agent or common representative	
X-13-1	Name (LAST, First)	ASSENZA, Sebastian, P
X-14	Signature of applicant, agent or common representative	
X-14-1	Name (LAST, First)	HARIHARAN, Shankar
X-15	Signature of applicant, agent or common representative	
X-15-1	Name (LAST, First)	MENON, Usha, R

PCT REQUEST

8/8

380 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.07.2002 04:58:30 PM

F R RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

37

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottillavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 31 January 2003 (31.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 380 WO	
International application No. PCT/DK02/00491	International filing date (day/month/year) 12 July 2002 (12.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BECH SOMMER, Michael Aldershvilevej 28A DK-2880 Bagsvaerd Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BECH SOMMER, Michael Regattavej 6 DK-2880 Bagsvaerd Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8888
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

38

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottillavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 25 October 2002 (25.10.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 380 WO	
International application No. PCT/DK02/00491	International filing date (day/month/year) 12 July 2002 (12.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

MENON, Usha, R.
6337 Willow Oak Drive
Nashville, TN
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NAIR, Usha
6337 Willow Oak Drive
Nashville, TN
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338 8970) Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:

John Meidahl Petersen
Director of Corporate Patents
and Trademarks
9, Østiliavej
2500 Copenhagen Valby
DANEMARKDate of mailing
(day/month/year)

01.09.2003

Applicant's or agent's file reference
380 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK02/00491International filing date (day/month/year)
12.07.2002Priority date (day/month/year)
13.07.2001Applicant
H. LUNBECK AS et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office
D-80296 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Brell, S
Tel. +49 89 2399-7271

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 380 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/DK02/00491	International filing date (day/month/year) 12.07.2002	Priority date (day/month/year) 13.07.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D307B7			
Applicant H. LUNBECK AS et al.			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 13.02.2003		Date of completion of this report 01.09.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 623856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Deutsch, W Telephone No. +49 89 2399-8281 	

4/

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK0200491**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-20 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK02/00491**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4,7,11,12,14,16-21
	No: Claims	1-3,5,6,8-10,13,15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-21
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

V

The following documents are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: 'Determination of citalopram enantiomers in human plasma by liquid chromatographic separation on a chiral-AGP column', D. Haupt, 'JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B', 685, 1996, 299-305.

D2: Chromatographia. An International Journal for Rapid Communication in Chromatography, Electrophoresis, and Associated Techniques, volume 53, March 2002, B. Carlsson et al., abstract 266 received on 2002-10-28
[Http://www.chromatographia.de/chroma/daten/march_53_abstracts.htm](http://www.chromatographia.de/chroma/daten/march_53_abstracts.htm)

D3: WO-A2-0143525

D4: Chrom tech, "Separation of enantiomers by chiral chromatography/chiral HPLC", retrieved on 2002-10-29, <http://www.chromtech.se/>

D5: US-A-4943590

D6: US-A-4136193

Novelty

Claims 1 to 3 are anticipated by the disclosures of D1 (see inter alia abstract of D1), D2 and D3 (page 11, line 19).

Claims 5 and 6 are anticipated by the disclosures of D5, see reaction scheme 1 (wherein the group equivalent to Z in claim 5 is the $C(=O)CCF_3(OCH_3)Ph$ group).

Claims 8-10, 13 and 15 are anticipated by the disclosures of D1 (cf the use of a Chiralcel OD column; Chiral AGP column in D1).

The remaining claims appear to be novel.

Having regard for claim 20, it may be noted that D5 does not disclose individual isomers corresponding to that of claim 20.

vy

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/DK02/00491

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D1 or D5.

In view of the novelty destroying subject matter that these documents contain, it is considered that the skilled person could have readily arrived at the claimed subject matter.

The problem underlying the invention is considered to be the provision of a process for the preparation of escitalopram of formula (III) having surprising effects compared with the closest prior art processes.

In the absence of any evidence for such surprising effects an inventive step cannot be acknowledged.

Claims 2 and 5 have been formulated as dependent claims, however this does not appear to be the case.

Traducción

TRATADO DE C OOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
 (Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 380 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formulario PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00491	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 12.07.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.07.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 307/87		
Solicitante H. LUNDBECK A/S et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 5 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de ____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- I ☒ Fundamentos del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud Internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la demanda 13.12.2002	Fecha de terminación de este reporte 01.09.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: + 49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Deutsch, w. Teléfono No. + 49 89 2399-8281

Formato PCT/IPEA408 (portada) (enero1994)

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17):*

☒ La descripción:
páginas 1 – 20, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:
números 1 – 21, como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)). *(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)*

6. Observaciones adicionales, si necesarias:

17

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	4, 7, 11, 12, 14, 16- 21	SI
	Reivindicaciones	1- 3, 5, 6, 8- 10, 13, 15	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 - 21	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 - 21	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja aparte

28

Recuadro Suplementario

(Para ser usado cuando el espacio en alguno de los recuadros anteriores no es suficiente)

V

En este comunicado se hace referencia a los siguientes documentos; la numeración va a ser adherida en el resto del procedimiento:

Documento D1: "Determination of citalopram enantiomers in human plasma by liquid chromatographic separation on a chiral-AGP column", D. Haupt, JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, 685, 1996, 299- 305.

Documento D2: Chromatographia. An International Journal for Rapid Communication in Chromatography, Electrohoresis, and Associated Techniques, volumen 53, marzo 2002, B. Carlsson et al., abstract 266 received on 2002-10-28. [Http://www.chromatographia.de/chroma/daten/march_53_abstracts.htm](http://www.chromatographia.de/chroma/daten/march_53_abstracts.htm)

Documento D3: WO-A2-0143525

Documento D4: Chrom tech, "Separation of enantiomers by chiral chromatography/chiral HPLC", recuperado el 29/10/2002, <http://www.chromtech.se/>

Documento D5: US-A-4943590

Documento D6: US-A-4136193

Novedad

Las reivindicaciones 1 a 3 son anticipadas por las revelaciones del documento D1 (ver entre otros el resumen del documentos D1), D2 y D3 (página 11, renglón 19).

24
49

Las reivindicaciones 5 y 6 son anticipadas por las revelaciones del documento D5, ver el esquema de reacción 1 (en donde el grupo equivalente a Z en la reivindicación 5 es el grupo $C(=O)CCF_3(OCH_3)Ph$).

Las reivindicaciones 8 – 10, 13 y 15 son anticipadas por las revelaciones del documento D1 (cotéjese el uso de una columna de OD de quiralcel; columna AGP quiral en el documento D1).

Las reivindicaciones restantes parecen ser novedosas.

Con respecto a la reivindicación 20, se puede anotar que el documento D5 no revela isómeros individuales correspondientes a aquellos de la reivindicación 20.

Nivel Inventivo

Los documentos D1 o D5 son considerados ser el arte previo más cercano.

En vista de la materia objeto que destruye la novedad contenida en dichos documentos, se considera que la persona versada en la materia técnica pudo haber fácilmente llegado a la materia objeto que se reivindica.

El problema que subyace la invención es considerado como ser la disposición de un proceso para la preparación de escitalopram de la fórmula (III) teniendo efectos sorprendentes comparado con los procesos del arte previo más cercano.

En la ausencia de cualquier evidencia para dichos efectos sorprendentes un nivel inventivo no puede ser reconocido.

.....

Las reivindicaciones 2 y 5 han sido formuladas como reivindicaciones dependientes, sin embargo esto no parece ser el caso.

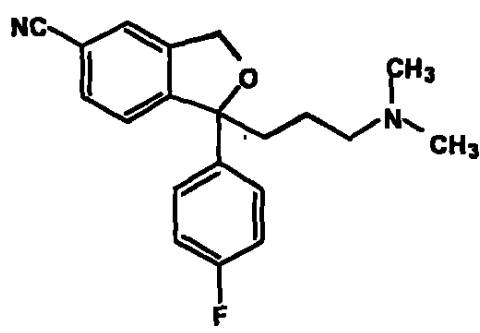
MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la preparación del compuesto escitalopram, el cual es el enantiómero S del fármaco antidepresivo bien conocido citalopram, es decir, (S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofuran-carbonitrilo, o su sal farmacéuticamente aceptable para la preparación de preparaciones farmacéuticas.

Antecedentes de la invención

Citalopram es un fármaco antidepresivo bien conocido que ha estado ahora en el mercado durante algunos años y tiene la siguiente estructura:

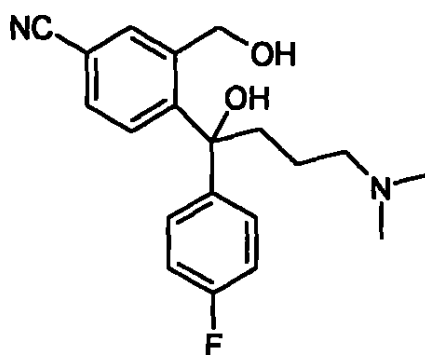


Es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) de acción central, selectivo, que tiene por consiguiente actividades antidepresivas.

Citalopram fue primero descubierto en DE 2.657.013, correspondiente a la Patente de los Estados Unidos 4.136.193. Esta publicación de patente, entre otras cosas, describe un proceso para la preparación de citalopram a partir del correspondiente derivado 5-bromo mediante reacción con cianuro cuproso en un disolvente adecuado. Otros procesos para la preparación de citalopram mediante intercambio de 5-halógeno o $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{SO}_2\text{O}-$, siendo n 0-8, con ciano se describen en WO 0011926 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina P000103080) y WO 0013648 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina P000103055).

El diol. de fórmula II, 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxi-1-butil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, y su uso como un intermediario en la preparación de

citalopram han sido descritos en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 4.650.884.



(II)

Escitalopram, los enantiómeros del diol II y los métodos para su preparación son descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 4.943.590. Se describen dos rutas a escitalopram, ambas comienzan con el diol II racémico. En la primera ruta, el diol II se hace reaccionar con un derivado ácido enantioméricamente puro, como ser cloruro de (+) o (-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo para formar una mezcla de ésteres diastereoméricos, los cuales están separados por HPLC o cristalización fraccional, después de lo cual el éster con la estereoquímica correcta es convertido enantioselectivamente en escitalopram. En la segunda ruta, el diol II es separado en los enantiómeros mediante cristalización estereoselectiva con un ácido enantioméricamente puro como ser ácido (+)-di-p-toluoiltartárico, después de lo cual el enantiómero S del diol II es convertido enantioselectivamente en escitalopram. Ambas rutas involucran el consumo de reactivos costosos y enantioméricamente puros y brindan rendimientos relativamente bajos dando como resultado el hecho de que son inadecuados tanto desde el punto de vista económico como del medio ambiente para la producción industrial. La estereoselectividad de la acción farmacológica de citalopram, es decir, la inhibición de la recaptación de 5-HT reside en el enantiómero S, y por

consiguiente, el efecto antidepresivo de dicho enantiómero también es descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 4.943.590. Escitalopram ha sido ahora desarrollado como un antidepresivo. Por lo tanto, existe el deseo de brindar un método mejorado para la preparación de escitalopram.

Los expertos en la técnica saben que dos enantiómeros en ciertas situaciones pueden ser separados mediante cromatografía de líquidos utilizando una fase fija quiral. La fase fija quiral tiene que ser encontrada mediante detección de las fases fijas quirales disponibles para una, que es efectiva para la separación del par de enantiómeros en cuestión, puede que no siempre haya una fase fija quiral disponible adecuada para el propósito.

La cromatografía de líquidos convencional es un proceso discontinuo que consume grandes cantidades de disolventes y, por ende, no es adecuado en general desde un punto de vista económico para la producción industrial. Los procesos cromatográficos, los cuales son ventajosos por ser continuos y que en general consumen cantidades reducidas de disolventes, son conocidos por los expertos en la técnica. La cromatografía de lecho en movimiento simulado (SMB) es un proceso cromatográfico continuo de ese tipo.

La Patente Europea 563.388 describe un proceso cromatográfico de lecho móvil simulado (SMB) en el cual los enantiómeros de un compuesto ópticamente activo son separados y la fase fija comprende gel de sílice revestido con un material quiral como ser un éster de celulosa.

Por consiguiente, existe el deseo de brindar una fase fija quiral que sea efectiva para la separación de los enantiómeros de citalopram, o un compuesto el cual es un intermediario en la fabricación de citalopram.

No existe método alguno que nos permita, a priori, predecir que fase fija quiral será efectiva para la separación de un par determinado de enantiómeros. La fase fija quiral para la separación de un par de enantiómeros debe encontrarse

mediante una ardua tarea de ensayos de fases fijas quirales seleccionadas entre la vasta cantidad de fases fijas quirales disponibles.

Objetivos de la Invención

Un objetivo de la invención consiste en proporcionar un novedoso método cromatográfico posible desde un punto de vista económico para separar los enantiómeros de citalopram, o un compuesto el cual es un intermediario en la fabricación de citalopram.

Otro objetivo de la invención consiste en proporcionar novedosos intermediarios ópticamente resueltos para la fabricación de escitalopram.

Síntesis de la Invención

Como se utilizan en la presente invención, los términos "separación de enantiómeros" y "separación en enantiómeros" se refieren a cualquier proceso que da como resultado dos o más fracciones en donde la relación entre los dos enantiómeros se desvía de 1:1. El término "ópticamente resuelto" se refiere al producto de cualquier proceso de ese tipo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "pureza" significa la pureza del enantiómero medida como porcentaje de exceso enantiomérico (ee).

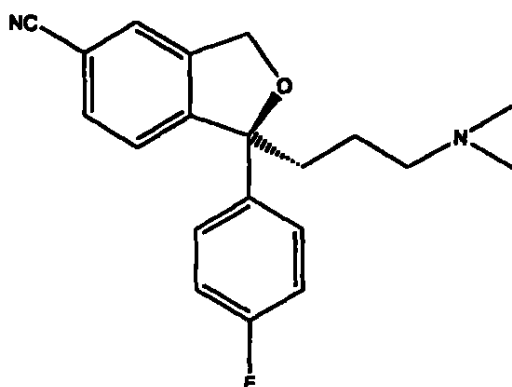
Como se utiliza en la presente invención, el término "derivado de carbohidrato" significa cualquier compuesto que puede ser derivado principalmente de un carbohidrato mediante sustitución de uno o más grupos hidroxilo con otro sustituyente dejando a la estructura estereoquímica intacta.

Como se utilizan en la presente invención, los términos "intermediario para la fabricación de escitalopram" y "compuestos intermediarios en la preparación de citalopram" significa cualquier intermediario en cualquier proceso conocido para la fabricación de escitalopram.

A lo largo de toda la solicitud, fórmula estructural de los compuestos quirales se refiere a los racematos si la estereoquímica no es indicada.

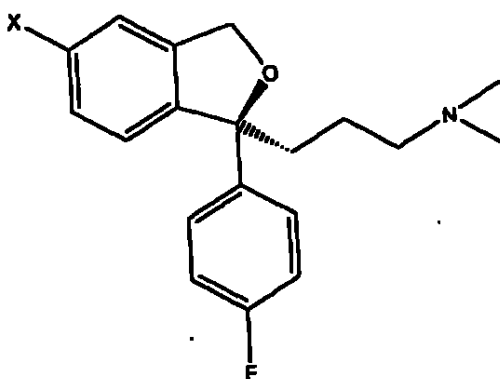
La ardua experimentación ha dado ahora como resultado un proceso nuevo e inventivo para la fabricación de escitalopram que comprende la separación de los enantiómeros de citalopram o un intermediario en la fabricación de citalopram mediante cromatografía utilizando una fase fija quiral.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de escitalopram que tiene la fórmula



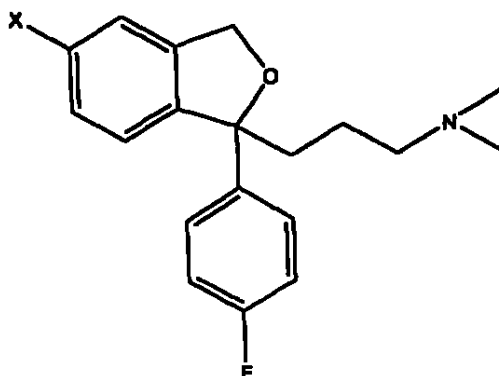
(III)

que comprende la preparación de un compuesto de fórmula



(IV)

en donde X es un grupo ciano, halógeno o cualquier otro grupo el cual puede ser convertido en un grupo ciano mediante resolución óptica mediante cromatografía del compuesto racémico de fórmula

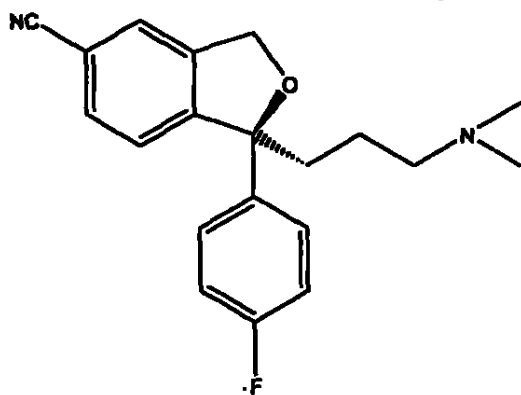


(V)

en la cual X es como se definió anteriormente; y si X no es un grupo ciano, entonces seguido por la conversión de X en un grupo ciano y a continuación aislamiento de escitalopram o de su sal farmacéuticamente aceptable.

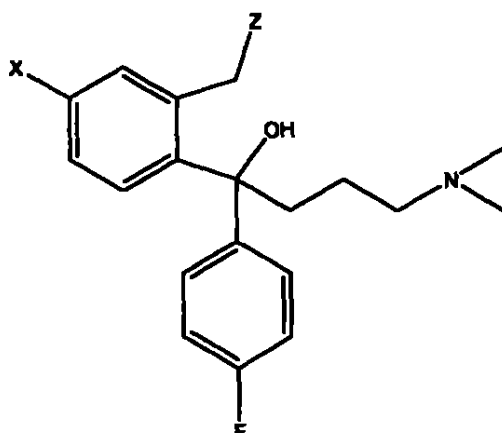
En una realización preferida de la invención, citalopram se separa en sus enantiómeros mediante cromatografía utilizando una fase fija quiral.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de escitalopram que tiene la fórmula



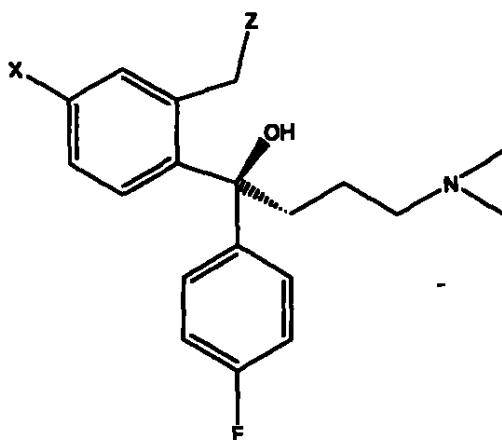
(III)

que comprende la resolución óptica mediante cromatografía de un compuesto de fórmula



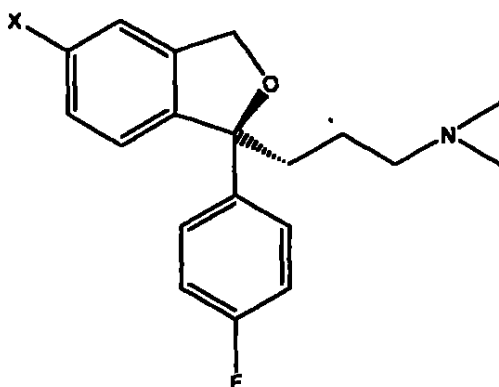
(VI)

en la cual X es un grupo ciano, halógeno o cualquier otro grupo que puede ser convertido en un grupo ciano y Z es hidroxilo o un grupo saliente, para formar el compuesto de fórmula



(VII)

y si Z es OH conversión del grupo Z en un grupo saliente y luego cierre de anillo del compuesto resultante de fórmula (VII) en donde Z es un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula

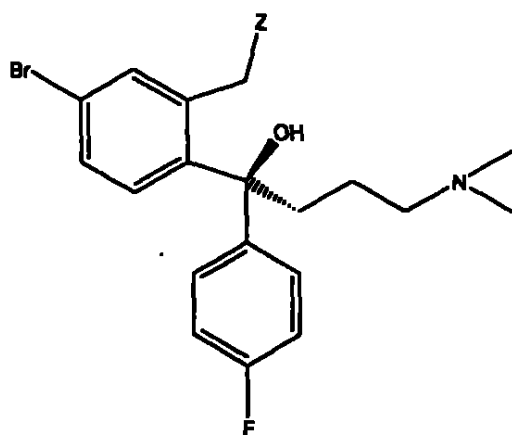


(IV)

en la cual X es según lo definido anteriormente, y si X no es un grupo ciano, entonces seguido por conversión del grupo X en el compuesto de fórmula (III) en un grupo ciano, seguido por aislamiento de escitalopram o de su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida de la invención, el intermediario diol II 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxi-1-butil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es separado en sus enantiómeros mediante cromatografía utilizando una fase fija quiral. El (S)-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxi-1-butil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo puede ser transformado en escitalopram mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, como ser tratamiento con cloruro de para-toluensulfonilo y una base, por ejemplo, trietilamina, como se describe en la Patente de los Estados Unidos 4.943.590.

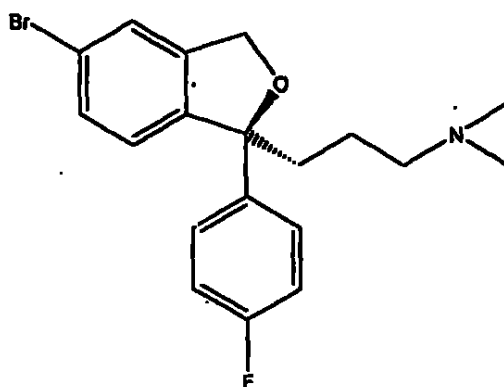
La invención también se refiere al intermediario que tiene la fórmula



(VIII)

en la cual Z es como se definió anteriormente.

En una realización adicional, la presente invención se refiere al enantiómero S de 5-Br-citalopram que tiene la fórmula



(IX)

o sus sales.

Los compuestos racémicos de fórmula (V) y (VI) pueden ser resueltos mediante cromatografía de líquidos o cromatografía super- o subcrítica utilizando una fase fija quiral.

La fase fija quiral puede comprender un compuesto de alto peso molecular y ópticamente activo, por ejemplo, un derivado de polisacárido, como ser ésteres o carbamatos de celulosa o amilosa, un derivado de poliacrilato (por ejemplo, un derivado de metacrilato, como ser poli(trifenilmetilmetacrilato)) o un derivado de

poliamida, una proteína con una cadena asimétrica o disimétrica (seroalbúmina bovina unida a sílice, celulasa unida covalentemente a sílice aldehído), polímeros con un centro asimétrico en sus cadenas laterales, etc.

Otra posibilidad es una fase fija quiral que comprende un compuesto de bajo peso molecular que tiene capacidad de resolución óptica, por ejemplo, éteres de corona ((S) o (R)-18-corona-6-éter sobre sílice) y derivados de ciclodextrina (alfa ciclodextrina unida a sílice).

Otros factores de separación quiral importantes los cuales pueden estar compuestos por la fase fija quiral son los aminoácidos y sus derivados, ésteres o amidas de aminoácidos, aminoácidos acetilados y oligopéptidos.

Aun otra posibilidad es un material polisacárido en partículas, por ejemplo, triacetato de celulosa microcristalina.

Las fases fijas quirales incluyendo los derivados polisacáridos y las poliamidas útiles para la separación de enantiómeros son descritas en la Patente Europea 0 147 804, Patente Europea 0 155 637, Patente Europea 0 157 365, Patente Europea 0 238 044, WO 95/18833, WO 97/04011, Patente Europea 0656 333 y Patente Europea 718 625.

Las partículas de polisacáridos útiles para la separación de enantiómeros ópticos se describen en la Patente Europea 0706 982.

Preferentemente, la fase fija quiral comprende un derivado de carbohidrato, más preferentemente un derivado de polisacárido y más preferentemente un derivado de amilosa o celulosa.

Adecuadamente, el polisacárido adsorbido en el gel de sílice porta grupos como ser fenilcarbamoilo, 3,5-dimetil-fenilcarbamoilo, 4-clorofenilcarbamoilo, 3,5-dicloro-fenilcarbamoilo, acetilo, benzilo, cinnamilo, 4-metil-benzoilo o S-alfa-feniletilcarbamoilo.

Preferentemente, el derivado de carbohidrato comprende sustituyentes de fenilcarbamato, los cuales optativamente pueden ser sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, preferentemente grupos metilo.

El compuesto quiral, el cual es el factor separador quiral de la fase fija, puede ser adecuadamente adsorbido en un portador, como ser gel de sílice.

Adecuadamente, la fase fija quiral es ChiralpakTM AD, un derivado de amilosa soportado en gel de sílice en donde la mayoría de los grupos hidroxilo son sustituidos con grupos 3,5-dimetilfenilcarbamato, o ChiralcelTM OD, un derivado de celulosa soportado en gel de sílice en el cual la mayoría de los grupos hidroxilo son sustituidos con grupos 3,5-dimetilfenilcarbamato. ChiralpakTM AD y ChiralcelTM OD ambos son obtenibles de Daicel Chemical Industries Ltd.

Las fases fijas quirales que comprenden derivados fenilcarbamato de amilosa son especialmente adecuadas para la resolvatación de los compuestos de fórmula (VI). Ejemplos de tales fases fijas quirales es ChiralpakTM AD.

Las fases fijas quirales que comprenden derivados fenilcarbamato de celulosa son especialmente adecuadas para la resolvatación de los compuestos de fórmula (V). Ejemplos de tales fases fijas quirales es ChiralcelTM OD.

La naturaleza del sustituyente X tiene poca influencia sobre la resolvatación de los compuestos ya que está distante del centro quiral.

Puede utilizarse cualquier método de separación cromatográfica de líquidos para la separación de los enantiómeros. Preferentemente, el método de separación cromatográfica comprende una tecnología cromatográfica continua, adecuadamente tecnología de lecho móvil adecuadamente simulado.

El eluyente se selecciona típicamente entre el grupo que comprende en acetonitrilo, alcoholes, como ser metanol, etanol o isopropanol, y alcanos, como ser ciclohexano, hexano o heptano y sus mezclas. Un ácido como ser ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético y/o una base como ser dietilamina,

triethylamina, propilamina, isopropilamina y dimetil-isopropil-amina puede agregarse al eluyente.

Alternativamente, puede utilizarse un dióxido de carbono super- o subcrítico que contiene un modificador como eluyente. El modificador se selecciona entre alcoholes inferiores como ser metanol, etanol, propanol e isopropanol. Puede agregarse una amina, como ser dietilamina, trietilamina, propilamina, isopropilamina y dimetil-isopropil-amina y optativamente un ácido, como ser ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético.

Adecuadamente, el método cromatográfico utilizado es un método de cromatografía de líquidos.

Un eluyente adecuado de acuerdo con esta realización de la invención es acetonitrilo.

Otro eluyente adecuado de acuerdo con esta realización de la invención es una mezcla de iso-hexano e isopropanol. Una mezcla adecuada contiene iso-hexano 98% vol e isopropanol 2% vol.

Otro eluyente adecuado de acuerdo con la invención es dióxido de carbono super o sub crítico que contiene 10% vol de metanol con 0,5% vol de dietilamina y 0,5% vol de ácido trifluoroacético.

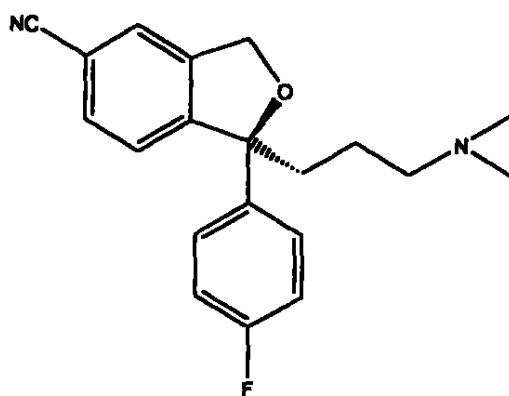
Una realización de la invención comprende novedosos intermediarios ópticamente resueltos para la fabricación de escitalopram.

Cuando Z es OH en el-compuesto de fórmula (VII), el grupo alcohol, Z, puede ser convertido en un grupo saliente adecuado como ser un éster de sulfonato o un haluro. Lo primero se lleva a cabo mediante reacción con haluros de sulfonilo, como ser cloruro de metansulfonilo y cloruro de p-toluensulfonilo. Lo último se logra mediante reacción con agente halogenantes, como ser cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo.

El cierre de anillo de los compuestos de fórmula (VII), en donde Z es un grupo saliente, como ser un éster de sulfonato o halógeno puede llevarse a cabo, a continuación, mediante tratamiento con una base como ser $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ u otros alcóxidos, NaH u otros hidruros, trietilamina, etildiisopropilamina o piridina en un disolvente orgánico inerte, como ser tetrahidrofurano, tolueno, DMSO, DMF, t-butilmetiléter, dimetoxietano, dimetoximetano, dioxano, acetonitrilo o diclorometano.

El cierre de anillo es análogo al proceso descrito en la Patente de los Estados Unidos 4.943.590.

El compuesto de fórmula (IV) puede ser convertido en escitalopram que tiene la fórmula



(III)

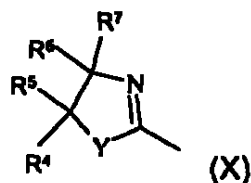
mediante una cantidad de métodos según lo descrito más adelante.

Como se mencionó anteriormente, X en el compuesto de fórmula (IV) puede ser un grupo ciano, halógeno, preferentemente cloro o bromo, o cualquier otro compuesto el cual puede ser convertido en un grupo ciano.

Tales otros grupos, X, los cuales pueden ser convertidos en un grupo ciano se pueden seleccionar entre los grupos de fórmula $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, en donde n es 0-8, -OH, -CHO, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR¹,

$-\text{COOR}^2$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, en donde R^1 es hidrógeno o alquilcarbonilo, y R^2 y R^3 se seleccionan entre alquilo, aralquilo o arilo sustituido optativamente con hidrógeno,

y un grupo de fórmula



en la cual Y es O ó S;

$\text{R}^4 - \text{R}^5$ son cada uno en forma independiente seleccionado entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} o R^4 y R^5 juntos forman una cadena alquilenos C_{2-5} formando de ese modo un anillo espiro; R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , R^7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , un grupo carboxi o un grupo precursor para un grupo carboxi, o R^6 y R^7 forman en conjunto una cadena alquilenos C_{2-5} formando de ese modo un anillo espiro.

Cuando X es halógeno, en particular bromo o cloro, la conversión del compuesto de fórmula (IV) para formar escitalopram puede llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos 4.136.193, WO 00/13648, WO 00/11926 y WO 01/02383 u otros procedimientos adecuados para ese tipo de conversiones.

De acuerdo con la Patente de los Estados Unidos 4.136.193, la conversión del grupo 5-bromo puede llevarse a cabo mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV) en donde X es bromo, con CuCN .

WO 00/13648 y WO 00/11926 describen la conversión de un grupo 5-halógeno o un triflato en un grupo ciano mediante cianación con una fuente de cianuro en presencia de un catalizador de Pd o Ni.

La fuente de cianuro utilizada de acuerdo con la reacción de intercambio de cianuro catalizada puede ser cualquier fuente útil. Las fuentes preferidas son KCN , NaCN ó $(\text{R}')_4\text{NCN}$, donde $(\text{R}')_4$ indica cuatro grupos los cuales pueden ser

65

iguales o diferentes y se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_{1-8} de cadena recta o ramificado.

La fuente de cianuro se utiliza en cantidad estequiométrica o en exceso, preferentemente se utilizan 1-2 equivalentes pr. material de partida equivalente. $(R')_4N^+$ puede ser convenientemente $(Bu)_4N^+$. La fuente de cianuro es preferentemente NaCN ó KCN ó $Zn(CN)_2$.

El catalizador de paladio puede ser cualquier catalizador que contiene Pd(0) o Pd(II), como ser $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh)_2Cl_2$ etc. El catalizador de Pd se utiliza convenientemente en una cantidad de 1-10, preferentemente 2-6, más preferentemente de aproximadamente 4-5 % mol.

En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de Cu^+ o Zn^{2+} . Las cantidades catalíticas de Cu^+ y Zn^{2+} , respectivamente, significa cantidades subestequiométricas como ser 0,1 – 5, preferentemente 1 – 3 mol. Convenientemente, se utiliza aproximadamente $\frac{1}{2}$ eq. por cada eq. de Pd. Puede utilizarse cualquier fuente conveniente de Cu^+ y Zn^{2+} . Cu^+ se utiliza preferentemente en la forma de CuI, y Zn^{2+} se utiliza convenientemente como la sal $Zn(CN)_2$.

En una realización preferida, la cianación se lleva a cabo mediante reacción con $ZnCN_2$ en presencia de un catalizador de Paladio, preferentemente $Pd(PPh_3)_4$ (tetrakis(trifenilfosfin)paladio).

El catalizador de níquel puede ser cualquier complejo que contiene Ni(0) o Ni(II) el cual actúa como un catalizador, como ser $Ni(PPh_3)_3$, $(\sigma\text{-aril})\text{-Ni}(PPh_3)_2Cl$, etc. Los catalizadores de níquel y su preparación se describen en WO 96/11906, EP-A-613720 y EP-A-384392.

En una realización particularmente preferida, el complejo de níquel(0) es preparado in situ antes de la reacción de cianación mediante reducción de un precursor de níquel(II) como ser $NiCl_2$ o $NiBr_2$ por un metal, como ser zinc,

magnesio o manganeso en presencia de exceso de ligandos complejos, preferentemente trifenilfosfina.

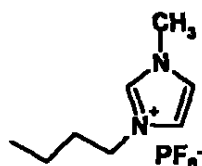
El catalizador de Ni se utiliza convenientemente en una cantidad de 0,5-10, preferentemente 2-6, más preferentemente aproximadamente 4-5 % mol.

En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de Cu^+ o Zn^{2+} .

Las cantidades catalíticas de Cu^+ y Zn^{2+} , respectivamente, significa cantidades subestequiométricas como ser 0,1 – 5, preferentemente 1 – 3%. Puede utilizarse cualquier fuente conveniente de Cu^+ y Zn^{2+} . Cu^+ se utiliza preferentemente en la forma de CuI y Zn^{2+} se utiliza convenientemente como la sal $\text{Zn}(\text{CN})_2$ o se forma in situ mediante reducción de un compuesto níquel (II) utilizando zinc.

La reacción de cianación puede efectuarse pura o en cualquier disolvente conveniente, tal disolvente incluye DMF, NMP, acetonitrilo, propionitrilo, THF y etilacetato.

La reacción de intercambio de cianuro también puede llevarse a cabo en un líquido iónico de la fórmula general $(\text{R}'')_4\text{N}^+ \text{Y}^-$, en donde R'' son grupos alquilo o dos de los grupos R'' juntos forman un anillo e Y^- es el contraión. En una realización de la invención, $(\text{R}'')_4\text{N}^+ \text{Y}^-$ representa



En aun otra alternativa, la reacción de intercambio de cianuro se lleva a cabo con disolventes apolares como ser benceno, xileno o mesitileno y bajo la influencia de microondas utilizando, es decir, Synthrowave 1000™ por Prolabo.

Los rangos de temperatura dependen del tipo de reacción. Si no hay ningún catalizador, las temperaturas preferidas están en el rango de 100-200 °C. Cuando la reacción se lleva a cabo bajo la influencia de microondas, la temperatura en la

Los compuestos de fórmula (IV), en donde el grupo X es $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, en donde R^2 y R^3 se seleccionan entre alquilo, aralquilo o arilo sustituido optativamente por hidrógeno, pueden ser convertidos a escitalopram por métodos análogos a aquellos descritos en WO 98/00081 (correspondiente a la patente Argentina P980103282 y WO 98/19511 (equivalente a la Solicitud de Patente Argentina P980105658).

Los compuestos de fórmula (IV), en donde el grupo X es un grupo de fórmula (X), pueden ser convertidos a escitalopram por métodos análogos a aquellos descritos en WO 00/23431 (equivalente a la solicitud de Patente Argentina P990105305).

Los compuestos de fórmula (IV), en donde X es OH , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_3$ y cualquiera de los otros grupos X anteriores, pueden ser convertidos a escitalopram por métodos análogos a aquellos preparados en WO 01/168632.

Los materiales de partida de las fórmulas (V) y (VI) se pueden preparar de acuerdo con las patentes y solicitudes de patente antes mencionadas o por métodos análogos.

Por consiguiente, las sales de adición de ácido utilizadas de acuerdo con la invención se pueden obtener mediante tratamiento de los intermediarios para la síntesis de escitalopram con el ácido en un disolvente seguido por precipitación, aislamiento y optativamente recristalización por métodos conocidos y, si se desea, micronización del producto cristalino por molido en húmedo o en seco u otro proceso o preparación conveniente de partículas de un proceso de emulsificación de disolvente.

En lo que sigue, la invención es ilustrada mediante ejemplos. Sin embargo, los ejemplos meramente tienen el propósito de ilustrar la invención y no deberían ser interpretados como limitativos.

Ejemplo 1

Separación de los enantiómeros de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxi-1-butil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo

Los compuestos de fórmula (IV), en donde el grupo X es $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, en donde R^2 y R^3 se seleccionan entre alquilo, aralquilo o anilo sustituido optativamente por hidrógeno, pueden ser convertidos a escitalopram por métodos análogos a aquellos descritos en WO 98/00081 (correspondiente a la patente Argentina P980103282 y WO 98/19511 (equivalente a la Solicitud de Patente Argentina P980105658).

Los compuestos de fórmula (IV), en donde el grupo X es un grupo de fórmula (X), pueden ser convertidos a escitalopram por métodos análogos a aquellos descritos en WO 00/23431 (equivalente a la solicitud de Patente Argentina P990105305).

Los compuestos de fórmula (IV), en donde X es OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_3$ y cualquiera de los otros grupos X anteriores, pueden ser convertidos a escitalopram por métodos análogos a aquellos preparados en WO 01/168632.

Los materiales de partida de las fórmulas (V) y (VI) se pueden preparar de acuerdo con las patentes y solicitudes de patente antes mencionadas o por métodos análogos.

Por consiguiente, las sales de adición de ácido utilizadas de acuerdo con la invención se pueden obtener mediante tratamiento de los intermediarios para la síntesis de escitalopram con el ácido en un disolvente seguido por precipitación, aislamiento y optativamente recristalización por métodos conocidos y, si se desea, micronización del producto cristalino por molido en húmedo o en seco u otro proceso o preparación conveniente de partículas de un proceso de emulsificación de disolvente.

En lo que sigue, la invención es ilustrada mediante ejemplos. Sin embargo, los ejemplos meramente tienen el propósito de ilustrar la invención y no deberían ser interpretados como limitativos.

Ejemplo 1

Separación de los enantiómeros de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxi-1-butil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo

4-[4-(dimetilamino)-1 -(4'- fluorofenil)- 1-hidroxi- 1-butil]-3- (hidroximetil)-benzonitrilo, el cual puede ser manufacturado de acuerdo con la patente de los Estados Unidos No. 4.650.884, fue separado en sus enantiómeros de la siguiente manera.

Un Cromatógrafo de Lecho Móvil Simulado Novasep Licosep™ Simulated Moving Bed Chromatograph fue equipado con ocho columnas de 50 mm i.d. cada una empacada a una longitud de lecho de 15 cm con material de envasado (20 um) Chiralpak™ AD utilizando técnicas convencionales. Un sistema SMB de 8 columnas en una configuración 2-2-2-2 fue escogido para esta separación. Se utilizó acetonitrilo (Baker calidad de HPLC) como fase móvil.

Las condiciones operativas de SMB fueron:

Temperatura:	30 °C
Flujo de Alimentación (65 mg/ml):	10 ml/ min
Flujo de eluyente (composición):	102 ml/ min
Flujo del Extracto:	69 ml/ min
Flujo del refinado:	48 ml/ min
Flujo de reciclado:	210 ml/ min
Tiempo de sustitución:	1,18 min

Los productos fueron aislados del eluyente mediante evaporación dando como resultado aceites viscosos.

Ambos enantiómeros fueron aislados con una pureza que excedía 99% ee.

El (S)-4-[4-(dimetilamino)-1 -(4'- fluorofenil)- 1-hidroxi- 1-butil]-3- (hidroximetil)-benzonitrilo obtenido puede ser transformado en escitalopram mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, como ser tratamiento con cloruro de para-toluensulfonilo y una base, por ejemplo trietilamina, como se describe en la patente de los Estados Unidos 4.943.590.

Ejemplo 2

Separación de 1-(4-bromo-2-hidroximetil-fenil)-4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-butan-1-ol.

Una columna con las dimensiones 280 x 110 mm envasada con ChiralPak® (tamaño de partícula de 20 µm) se utilizó como la fase inmóvil quiral. Una mezcla de acetonitrilo al 95% y metanol al 5% fue utilizada como la fase móvil.

Las condiciones de operación fueron las siguientes:

Temperatura: 29 °C

Índice de flujo: 500 ml/ min

Detección: UV 280 nm

500 g de un producto de citalopram crudo que contenía 89% de racemato se separaron en la columna. El primer enantiómero eluyente con un tiempo de retención de 11,0 min fue aislado del eluyente con un exceso enantiomérico de 99,5% con un rendimiento del 99%. El segundo enantiómero eluyente con un tiempo de retención de 14,1 min fue aislado del eluyente con un exceso enantiomérico de 99,2% con un rendimiento del 98%.

Ejemplo 3

Separación de 1-(4'- fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano en sus enantiómeros.

Una columna con las dimensiones 280 x 110 mm envasada con Chiralcel OD (tamaño de partícula de 20 µm) se utilizó como la fase inmóvil quiral. Una mezcla de isohexano 98% vol e isopropanol 2% vol fue utilizada como la fase móvil.

Las condiciones de operación fueron las siguientes:

Temperatura: Temperatura ambiente

Índice de flujo: 500 ml/ min

Detección: UV 285 nm

500 g de un producto crudo que contenía 89% de racemato se separaron en la columna. El primer enantiómero eluyente con un tiempo de retención de 5,4 min fue aislado del eluyente con un exceso enantiomérico de 99,5% con un rendimiento del 96%. $[\alpha]_D = -0,81^\circ$ (c = 0,99, MeOH); El segundo enantiómero eluyente con un tiempo de retención de 6,7 min fue aislado del eluyente con un exceso enantiomérico de 99,4% con un rendimiento del 99%. $[\alpha]_D = +0,95^\circ$ (c = 1,26, MeOH);

Ejemplo 4

Separación de 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano en sus enantiómeros utilizando cromatografía de fluidos supercrítica.

Una columna con las dimensiones 250 x 10 mm envasada con Chiralcel OD (tamaño de partícula de 10 μ m) se utilizó como la fase inmóvil quiral. Como fase móvil se utilizó dióxido de carbono y modificador en una relación de 90:10. El modificador era metanol con dietilamina (0,5%) y ácido trifluoroacético (0,5%).

Las condiciones de operación fueron las siguientes:

Temperatura: Temperatura ambiente

Índice de flujo: 18,9 ml/ min

Presión: 20 kPa

Detección: UV 254 nm

Se separaron 75 mg de mezcla racémica sobre la columna.

Ambos enantiómeros fueron aislados del eluyente. Los enantiómeros fueron aislados con un exceso enantiomérico de 86,1% (RT 3,25 min) y 87,1% (RT 3,67 min), respectivamente.

Ejemplo 5

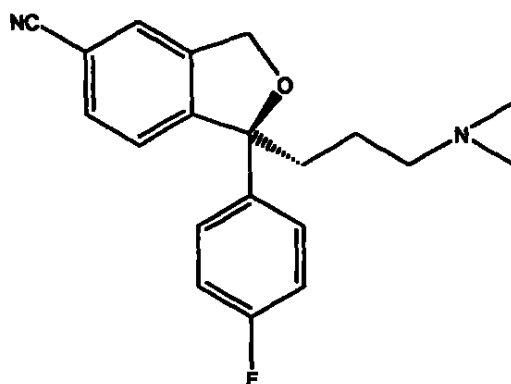
Cianuración de (+)-1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano.

5,0 g del enantiómero (+) se trataron con 3,1 g de $\text{Zn}(\text{CN})_2$ y 0,76 g de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ bajo las condiciones descritas en el documento WO 00/13648. La pureza enantiomérica del producto fue analizada mediante electroforesis quiral. En base a los resultados de la electroforesis quiral y la cromatografía de fluidos supercrítica, se demostró que el producto era idéntico a escitalopram. Rendimiento: 80%; ee 99,6%

REIVINDICACIONES

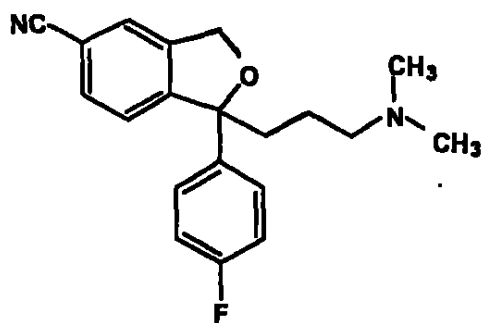
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un método para la preparación de escitalopram que tiene la fórmula



(III)

o sus sales de adición farmacéuticamente aceptables que comprende la separación de los enantiómeros de un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende citalopram que tiene la fórmula

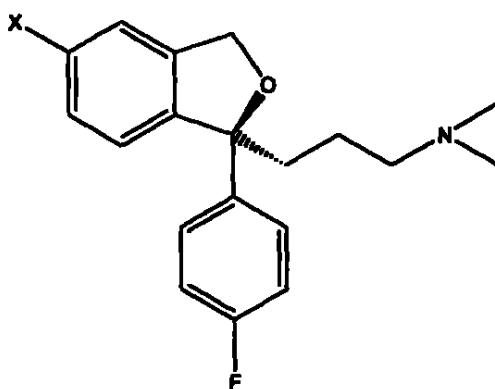


(I)

y compuestos intermediarios en la preparación de citalopram, caracterizado porque dicha separación de enantiómeros se lleva a cabo mediante separación por cromatografía de líquidos de los enantiómeros utilizando una fase fija quiral para la cromatografía.

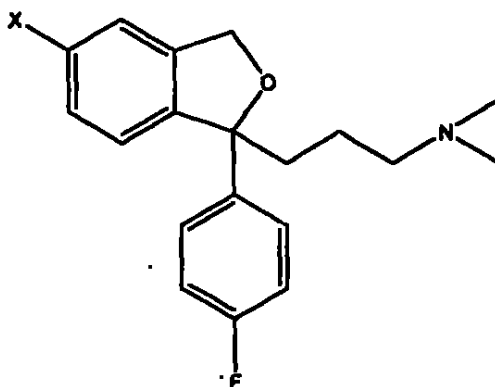
28
74

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la preparación de un compuesto de fórmula



(IV)

en la cual X es un grupo ciano o halógeno o cualquier otro grupo que puede ser convertido en un grupo ciano, mediante resolución óptica mediante cromatografía de un compuesto racémico de fórmula



(V)

en la cual X es como se definió anteriormente, y si X no es un grupo ciano entonces seguido por la conversión del grupo X en el compuesto de fórmula (IV)

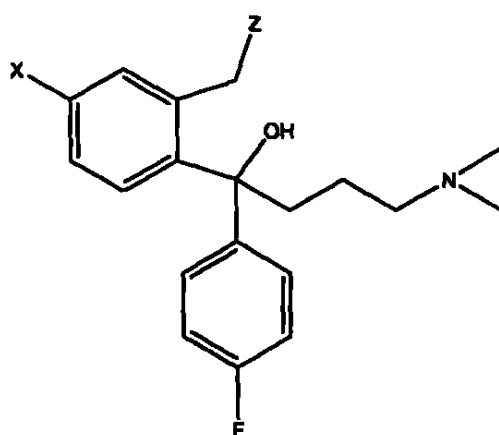
75

en un grupo ciano seguido por aislamiento de escitalopram o de su sal farmacéuticamente aceptable.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el grupo X es ciano.

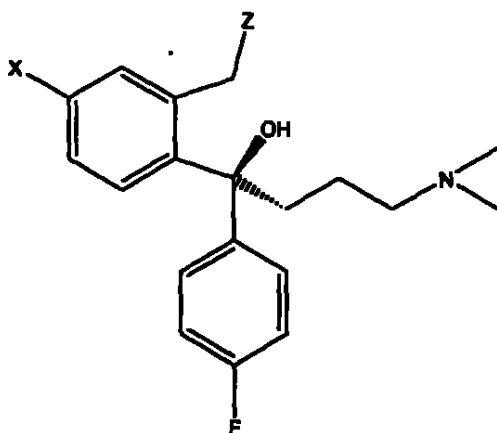
4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el grupo X es bromo.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende resolución óptica mediante cromatografía de un compuesto de fórmula



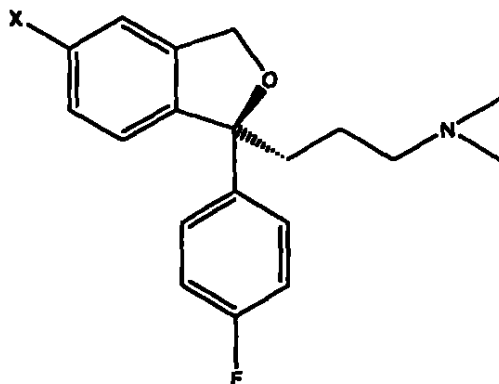
(VI)

en la cual X es un grupo ciano o halógeno o cualquier otro grupo que puede ser convertido en un grupo ciano y Z es hidroxilo o un grupo saliente, para formar el compuesto de fórmula



(VII)

y si Z es OH conversión del grupo Z a un grupo saliente y luego cierre de anillo del compuesto resultante de fórmula (VII) en donde Z es un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula



(IV)

en la cual X es según lo definido anteriormente, y si X no es un grupo ciano, entonces conversión del grupo X en el compuesto de fórmula (IV) en un grupo ciano, seguido por aislamiento de escitalopram o de su sal farmacéuticamente aceptable.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el grupo X es ciano.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el grupo X es bromo.

8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque la fase fija quiral comprende un derivado de carbohidrato.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el derivado de carbohidrato es un derivado polisacárido.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, caracterizado porque el derivado de carbohidrato comprende sustituyentes fenilcarbamato los cuales pueden ser sustituidos optativamente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, preferentemente grupos metilo.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-10, caracterizado porque el derivado polisacárido es un derivado de amilosa.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la fase fija quiral que comprende un derivado de amilosa que comprende sustituyentes fenilcarbamato sustituidos con alquilo optativamente es Chiralpak™ AD de Daicel Chemical Industries Ltd.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-10, caracterizado porque el derivado polisacárido es un derivado de celulosa.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la fase fija quiral que comprende un derivado de celulosa que comprende sustituyentes fenilcarbamato sustituidos con alquilo optativamente es Chiralcel™ OD de Daicel Chemical Industries Ltd.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-14, caracterizado porque el derivado de carbohidrato es adsorbido sobre gel de sílice.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque la separación cromatográfica comprende un proceso cromatográfico continuo, adecuadamente tecnología de Lecho Móvil Simulado.

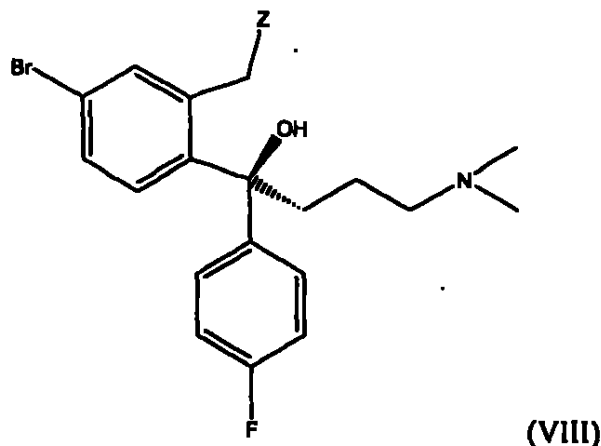
17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en donde un compuesto de fórmula (III), en donde X es halógeno, en particular bromo, es convertido en escitalopram mediante reacción del compuesto de

fórmula (IV) con CuCN seguido por la purificación y aislamiento de escitalopram o de su sal farmacéuticamente aceptable.

18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el compuesto de fórmula (IV), en la cual X es halógeno, en particular bromo, o $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, en donde n es 0-8, es convertido en escitalopram mediante reacción del compuesto de fórmula (III) con una fuente de cianuro en presencia de un catalizador de paladio seguido por la purificación y aislamiento de escitalopram o de su sal farmacéuticamente aceptable.

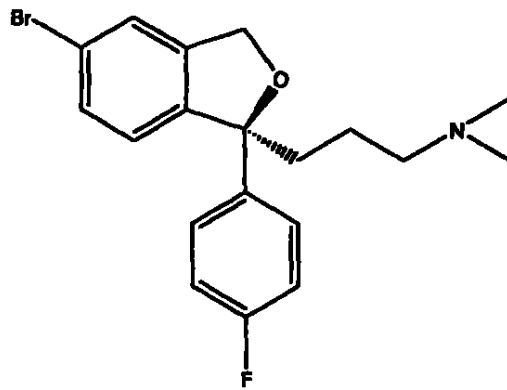
19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde un compuesto de fórmula (IV), en la cual X es halógeno, en particular bromo, es convertido en escitalopram mediante reacción de un compuesto de fórmula (III) con una fuente de cianuro en presencia de un catalizador de níquel seguido por la purificación y aislamiento de escitalopram o de su sal farmacéuticamente aceptable.

20. Un intermediario que tiene la fórmula



en la cual Z es según lo definido en la reivindicación 1; o una sal del mismo.

21. Un intermediario que tiene la fórmula



(IX)

o una sal del mismo.

p: H. LUNDBECK A/S

Resumen

Se provee un método novedoso para la manufactura de escitalopram. El método comprende la separación cromatográfica de los enantiómeros de citalopram o un intermediario en la producción de citalopram utilizando una fase inmóvil quiral como ser Chiralpak™ AD o Chiralcel™ OD. También se proveen intermediarios quirales novedosos para la síntesis de Escitalopram preparados mediante dicho método.

Radicación : 04005776 00000000 Folio: 01
 Fecha (MM): 2004-02-04 17:32:16
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 PALE NACE 411 PRESENTE
 Dependencias 2000 DIVISION DE NORMAS CIRCULARES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 5,657
 FECHA : ENERO 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10497414	26/01/2004	42,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 03003-841-012-9

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(X)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
Descripción de la invención.	()	(X)
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Edwar Navarrio

Fecha: 04-02-2004



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
H Lundbeck A/S

Oficio N° 05185

ASUNTO:	Radicación N°	04 008776
	Solicitud internacional	PCT/DK02/00491
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

21 MAYO 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.