

OPoS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-670002

54. TÍTULO

Método para preparación del Escitalopram

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H Lundbeck A/S

DOMICILIO

Valby - Copenhagen, Dinamarca

74. APODERADO

Emilio Ferrero
codigo 1092

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04067002 00000000

Folios: 69^{ión}

Fecha (RPD): 2004-07-14 16:50:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NACI 411 PRESENTO

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	☒ Patente de Invención.	SOLICITUD DE:		☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.		
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca Dirección: 9, Ottilavej, DK-2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____	
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: 438.019 T.P. 31.929	
4	INVENTOR (ES) (72)	1. Haleh AHMADIAN Digeparken 12, DK-2680 Solrød Strand, Dinamarca 2. Hans PETERSEN Guldagervej 11, DK-2720 Vanløse, Dinamarca		
5	PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK02/00837</u> Fecha: <u>09 de diciembre de 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/051861 A1</u> Fecha: <u>26 de junio de 2003</u>			
6	Título (54) MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DEL ESCITALOPRAM			
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 307/87, C07B 57/00, C07M 7/00</u> <u>A61K31/843</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>14 de diciembre de 2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>PA 2001 01881</u>

9

Comprobante de pago No.: 04-48.868Fecha: 22 de junio de 2004

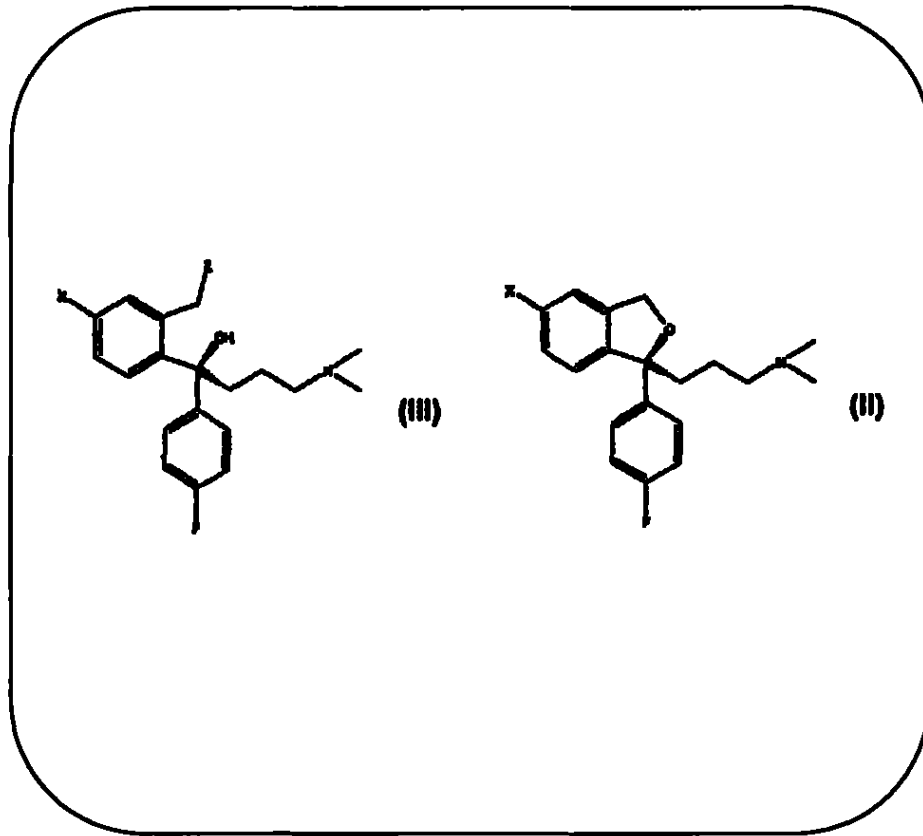
10

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

240 CO 2

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned (Yo (nosotros), abajo firmado (s))
H. LUNDBECK A/S
of/domiciliado (s) en G. Ottensvej 1, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003
06049

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, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

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, by which they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before the authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before administrative, administrative contencioso-administrative, and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters relating to the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, 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, renounce, and ratify acts done by representative without a power of attorney.

14 JUL 2004

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1989
in/en Copenhagen
H. LUNDBECK A/S

PABLO MEJIA

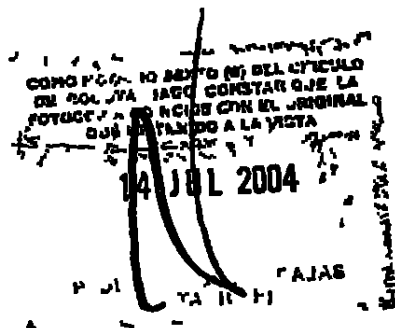
G. CAVELIER ABOGADOS
WPRODERE 1 MINUT 6 11 25

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 les 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 CÓNUL DE COLOMBIA: Si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul 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

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

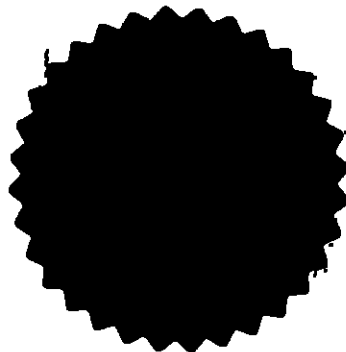
H LUNBECK A/S,

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 12 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P A

L. Helgaard
L. HELGAARD

COMO NOTARIO SEXTO (1) DEL CIRCULO
E HAYOTA 11470 CONSTAN QUE LA
O U. PLACOL CIDE CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA

14 JUL 2004

Notary public of Co
Dennmark

COMO NOTARIO SEPTU (S) ESTE CIRCULO
DE BOGOTA, LAGO CONIAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUL 2004
PABLO REYES CANAJAS
NOTARIO (S)



ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET

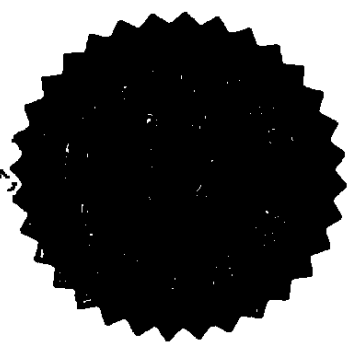
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H LUNDBECK A/S"
Ottilliavej 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
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark

RECEIVED
14 JUL 2004
PUBLISHED
ORIGINAL

PADL F L E
T



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

TELETYPE UNIT
P. A. SØDEQUIST
ED
16 MAJ 1998
BUSINESS AFFAIRS
E A
INGER ELGAARD

2

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A

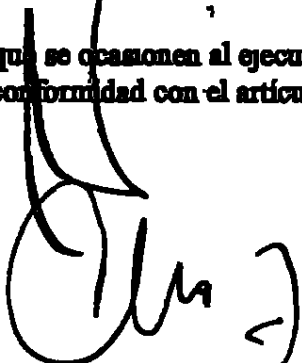
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado

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 Mendahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr A/S 22472, 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 51 del Estatuto tributario "

Copenhague, Junio 23 de 1998


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado Impuesto Timbre USD 6 00
Derechos Consulares USD 100 00



RECEIVED
CONSULADO DE COLOMBIA
COPENHAGUE
DINAMARCA
23 JUN 1998
P 21508

MINISTERIO DE LOS ACORDES
EXTERIORES

051208
Roberto
SECRETARÍA DE ESTADO
RELACIONES EXTERIORES

MINISTERIO DE LOS ACORDES
EXTERIORES

05 JUL - 1. 1992 40
[Signature]
SECRETARÍA DE ESTADO
RELACIONES EXTERIORES

COMO
DE
OTUC
ESTADO DEL CIRCULO
IN DE CONSTATAR QUE LA
OCTA DE CON EL DIGNO
TENDI A LA VISTA
14 JUL 2004
FABLO ME DEY ARIJAS
NOTARIO (C)
[Signature]

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 en un notario junto al del Consulado, medio de la Embajada de la Dinamarca, que me tengo a la vista H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de **GERMAN CAVALIER**, **GONZALO PERDOMO**, **EMILIO FERRERO** y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. PASLO MENDEZ NOTARIO
(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"
Ottilliavej 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 14, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

COMO NOTARIO VISTO EN EL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FIRMA QUE SE VE EN EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA

14 JUL 2004

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

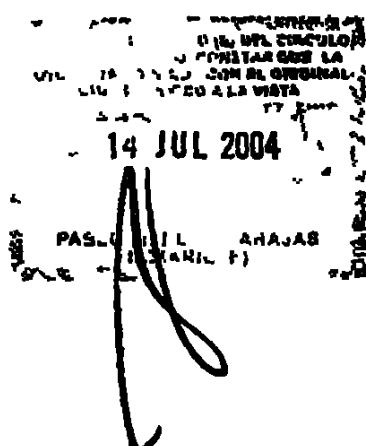
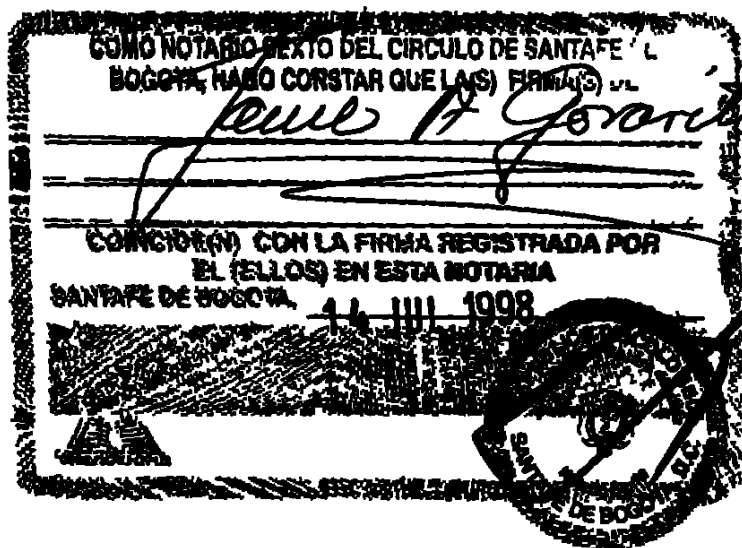
Santafé de Bogotá, D C , julio 8 de 1998

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
051248
Carpe

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

RECIBO
EL 14 JUL 2004
PABLO M. N. 7



RECEIVED
JUL 15 1998
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE L
BOGOTA

RECEIVED
JUL 15 1998
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE L
BOGOTA

CAVELIER

ABOGADOS

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

EDIFICIO SISO
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 al artículo 66 del 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

NIT. 860.041.367-3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998
Ante MI, PABLO MÉNDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ.
Compareció(eron) [Firma]

quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C. 2899924
638019

y la(s) Libreta(s) Militar(es) 832-3929

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) propia(s)
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

COPIA DEL ORIGINAL DEL CÍRCULO
NOTARIAL PARA CONSTAR QUE LA
COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
DEL CÍRCULO A LA VISTA
14 JUL 2004

[Firma]

[Firma]


(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/051861 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 307/87, C07B 57/00, C07M 7/00

(21) International Application Number: PCT/DK02/00837

(22) International Filing Date: 9 December 2002 (09.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01881 14 December 2001 (14.12.2001) DK
60/340,450 14 December 2001 (14.12.2001) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AHMADIAN, Haleh [DK/DK]; Digeparken 12, DK-2680 Solrød Strand (DK). PETERSEN, Hans [DK/DK]; Guldagervej 11, DK-2720 Vanløse (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility 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, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

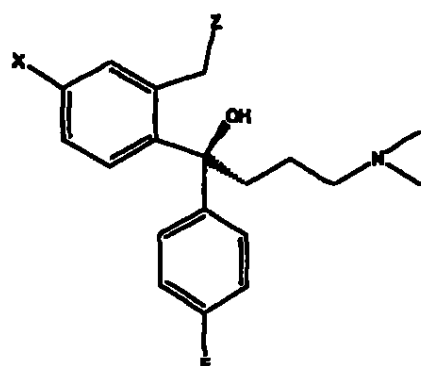
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,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

Published:

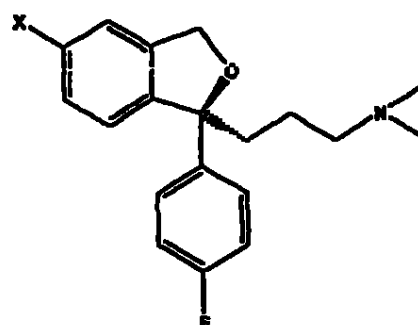
— with international search report

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

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF ESCITALOPRAM



(III)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to a method for the preparation of escitalopram by cyanation of optically active intermediates of the formulas (III) and (II) below, and the preparation of such intermediates by optical resolution.

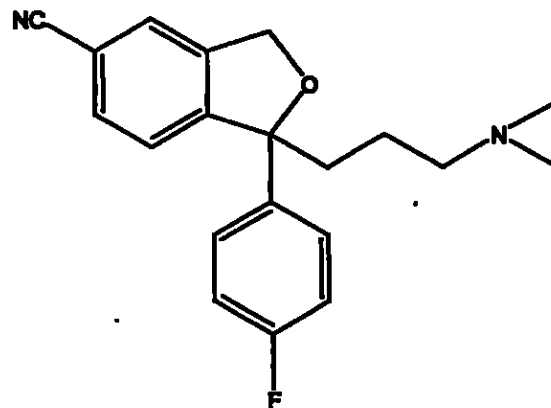
WO 03/051861 A1

Method for the preparation of Escitalopram

The present invention relates to a novel method for the preparation of escitalopram (the S-enantiomer of citalopram) from the S-enantiomer of a citalopram derivative and to the
5 preparation of said S-enantiomer of a citalopram derivative.

Background of the invention

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



Formula (I)

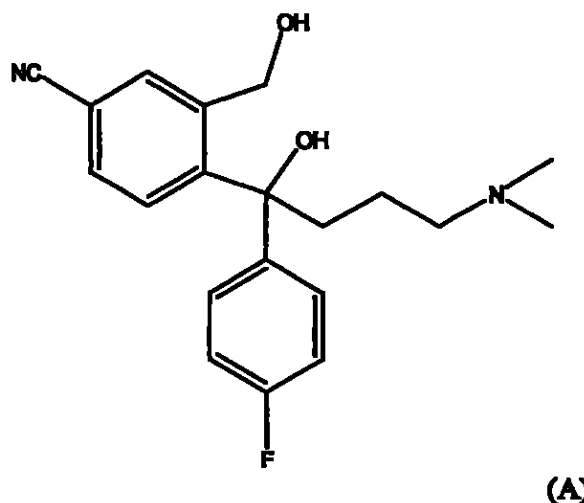
It is a selective, centrally acting serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor,
15 accordingly having antidepressant activities.

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
20 the preparation of citalopram by exchange of 5-halogen or 5-CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, n being 0-8, with cyano are disclosed in WO 00/11926 and WO 00/13648.

US Patent No 4,943,590 corresponding to EP-B1-347 066 describes two processes for the preparation of escitalopram.

25

Both processes use the racemic diol having the formula

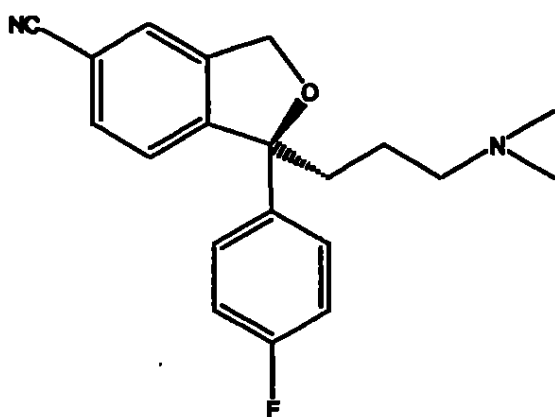


as starting material. According to the first process, the diol of formula (A) is reacted with one of the enantiomers of an optically active acid derivative, such as (+) or (-)- α -methoxy- α -trifluoromethyl-phenylacetyl chloride to form a mixture of diastereomeric esters, which are separated by HPLC or by fractional crystallization, whereupon the ester with the right stereochemistry is enantioselectively converted into escitalopram. According to the second process, the diol of formula (A) is separated into the enantiomers by stereoselective crystallisation of a salt with one of the enantiomers of an optically active acid, such as (+)-di-p-toluoyletartaric acid, whereupon the S-enantiomer of the diol of the formula (A) is enantioselectively converted to escitalopram.

Escitalopram is now marketed as an antidepressant. Hence, there is a desire for an improved method for preparation of escitalopram.

The present invention

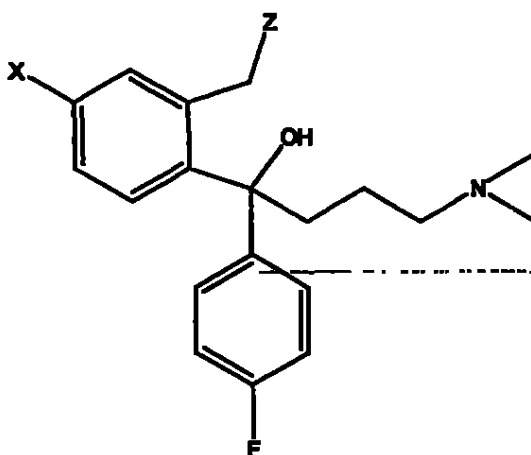
Accordingly the present invention relates to a novel process for the preparation of escitalopram having the formula



(I)

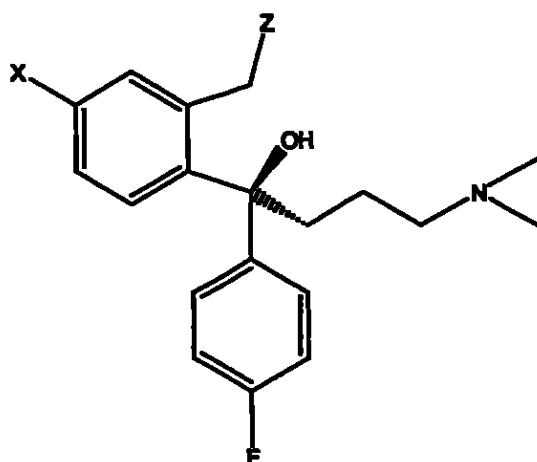
comprising

- 5 a) optical resolution of the racemic compound having the formula



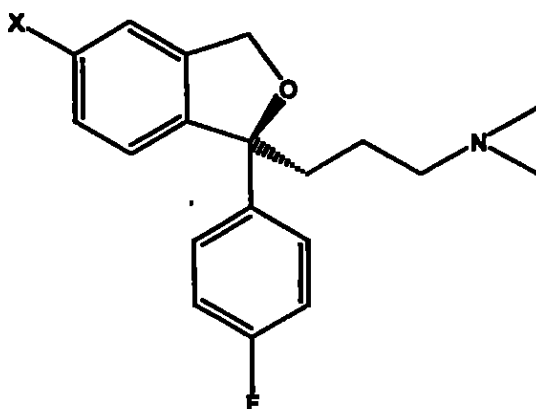
(V)

- 10 wherein X is as defined above and Z is OH or a leaving group, by fractional crystallisation of a diastereomeric salt thereof, or by formation and separation of diastereomeric esters thereof optionally followed by hydrolysis of the correct diastereomeric ester, to form a compound of formula



(III)

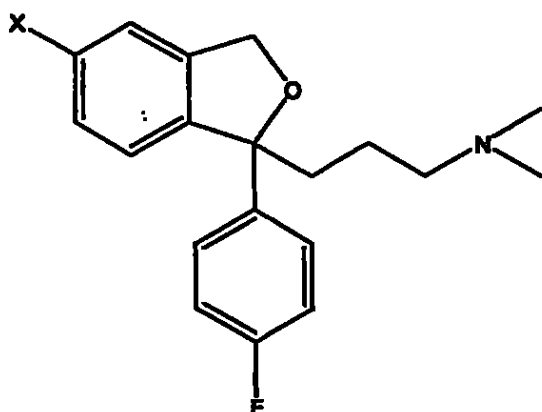
wherein X is as defined above and Z is OH or a leaving group, and when Z is OH
conversion of Z to a leaving group followed by ring closure of the compound of formula (III)
5 to form a compound of formula (II)



(II)

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

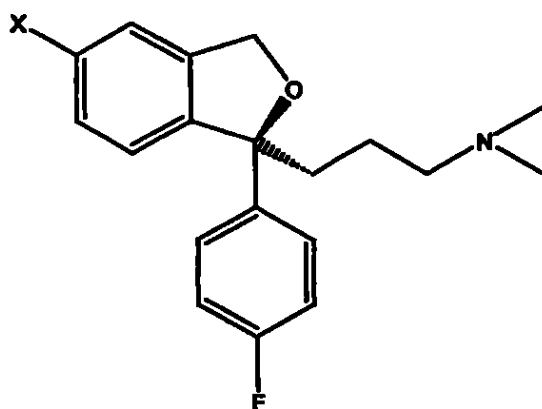
b) optical resolution of the racemic compound of formula



(IV)

5

wherein X is as defined above, by fractional crystallisation of a diastereomeric salt thereof, to form a compound of formula (II)



(II)

10

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

and thereafter conversion of the group X in the compound of formula (II) to a cyano group

15 and isolation of escitalopram in the form of the base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Detailed description of the invention

The racemic compound of formula (IV) and the racemic compound of formula (V) may be resolved by fractional crystallization of diastereomeric salts thereof. Suitable optically active acids for the formation of diastereomeric salts include: tartaric acids, such as dibenzoyltartaric acid, di-(p-toluoyl) tartaric acid and o-nitrobenzoyl tartaric acid, lactic acid, bisnaphthylphosphoric acid, camphorsulfonic acids, such as 8-camphorsulphonic acid and 10-camphorsulphonic acid, mandelic acid, malic acid and 2-phenoxypropionic acid and derivatives thereof.

The fractional crystallisation and isolation of a diastereomeric salt is suitably carried out by treatment of the free base of a compound of formula (IV) or (V) with one of the enantiomers of an optically active acid in an appropriate solvent which may either be a polar solvent, such as water, alcohols containing 1-8 carbon atoms, acetonitrile and acetone or apolar solvents such as, ethers containing 1-8 carbon atoms and alkanes containing 1-8 carbon atoms. As a result, two diastereomeric salts may be formed, which differ in their stability and solubility properties. The diastereomeric salts may be separated by fractional crystallisation.

The compound of formula (II) and (III) may be liberated from their respective diastereomeric salts by treatment with a base.

The compounds of formula V, wherein Z is OH, may also be resolved by formation and separation of diastereomeric ester thereof. According to this embodiment of the invention, the compound of formula V, wherein Z is OH, is reacted with one of the enantiomers of an optically active acid derivative, such as an acid chloride, anhydride or a labile ester, to form diastereomeric esters. The formation of the ester is suitably performed in an inert organic solvent such as toluene, dichloromethane, tetrahydrofuran and acetonitrile. A base, such as triethylamine, N,N-dimethylaniline, pyridine or diisopropylethylamine may be added to neutralise liberated H^+ . In principle, acid derivatives for the formation of diastereomeric esters may be derived from any chiral acid. Suitable chiral acids include tartaric acids, camphanic acids, N-substituted cinnamoylproline derivatives, campher sulfonic acids (campher-10-sulfonic acid, campher-8-sulfonic acid, 3-bromo-campher-10-sulfonic acid, 3-bromo-campher-8-sulfonic acid), optically active amino acids and derivatives thereof (phenylglycine, 4-hydroxyphenylglycine, m-tyrosine, 3,4-dihydroxyalanine, 3,5-diiodothyrosine, N-trifluoroacetylproline), 2-aryl-alkanoic acids (2-phenylpropionic acid, 2-(6-methoxynaphth-2-yl)-propionic acid), menthyl-3-yl-oxyacetic acid, cis and trans chrysanthemic acid, α -

methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid, 2-isopropyl-4'-chlorophenyl acetic acid, mandelic acids, N-benzoyl-cis-2-aminocyclohexanecarboxylic acid, 2-(4-chlorophenyl)isovaleric acid, permethrinic acids and 1,1'-binaphthyl-2,2'-diylphosphate and derivatives of such acids.

5

The diastereomeric esters formed may be separated by chromatography, including in particular liquid chromatography or by fractional crystallisation of a salt thereof. The diastereomeric ester of formula (III) with the correct configuration may be treated directly with a strong base in an inert organic solvent to form the compound of formula (II).

10

The following optically active acid derivatives have been found very useful for the formation of diastereomeric esters: (S)-2-(6-methoxynaphth-2-yl)-propionyl chloride, (S)-2-(4-isobutylphenyl)propionyl chloride, (S)-O-acetylmandeloyl chloride, (S)-benzyloxycarbonylprolyl chloride, (S)-2-phenylbutyryl chloride, ((S)- α -methoxy-phenylacetyl chloride and (S)-N-acetyl-alanine. The diastereomeric esters formed with these acid derivatives may be separated by chromatography and after isolation of the correct distereomer, treatment with a base in an inert organic solvent as described below leads directly to formation of a compound of formula (II).

15

Alternatively, if the ester formed is not a good leaving group, the diastereomeric ester of formula (III) may be treated with a base, such as NaOH, KOH, NH_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$ or LiOH in a mixture of water and an organic solvent such as toluene, THF or diethylether or with NH_3 , NaH, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$, triethylamine or diisopropylethylamine in an inert organic solvent, such as toluene, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, dioxane or acetonitrile, yielding the compound of formula (III) wherein Z is OH.

20
25

The group Z in the compound of formula (III) wherein Z is OH is then converted to a suitable leaving group. A suitable leaving group is any group which upon treatment of the compound of formula (III) carrying the group with a base in an inert organic solvent, as described below, leads to ringclosure of the compound of formula (III). Suitable leaving groups are sulfonate esters or a halides. The sulfonate esters are formed by reaction with sulfonyl halides, such as methanesulfonyl chloride and p-toluenesulfonyl chloride. The halides are obtained by reaction with halogenating agents such as thionyl chloride or phosphorus tribromide.

30

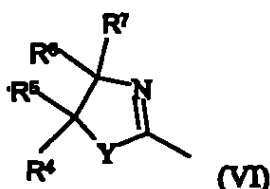
Ring closure of the compounds of formula (III) wherein Z is a leaving group, for example sulfonate ester or halogen, to form a compound of formula (II), may thereafter be carried out by treatment with a base such as $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ and other alkoxides, NaH and other hydrides, triethylamine, ethyldiisopropylamine or pyridine in an inert organic solvent, such as tetrahydrofuran, toluene, DMSO, DMF, t-butyl methyl ether, dimethoxyethane, dimethoxymethane, dioxane, acetonitrile and dichloromethane.

This process has already been described in US patent No. 4,943,590.

10 As mentioned above, X may be halogen, preferably chloro or bromo, or any other compound which may be converted to a cyano group.

Such groups, X, 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,
15 -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



20 wherein Y is O or S;

R⁴ – R⁵ are each independently selected from hydrogen and C₁₋₆ alkyl or R⁴ and R⁵ together form a C₂₋₅ alkylene chain thereby forming a spiro ring; R⁶ is selected from hydrogen and C₁₋₆ alkyl, R⁷ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, a carboxy group or a precursor group therefore, or R⁶ and R⁷ together form a C₂₋₅ alkylene chain thereby forming a spiro ring.

When X is halogen, in particular bromo or chloro, conversion of the compound of formula (II) to form escitalopram may be carried out as described in US 4,136,193, WO 00/13648, WO 00/11926 and WO 01/02383.

30 According to US 4,136,193 conversion of the 5-bromo group in a compound corresponding to the compound of formula (II) to a cyano group, is carried out by reaction with CuCN.

WO 00/13648 and WO 00/11926 describe the conversion of a 5-halogen or a triflate group in a compound corresponding to the compound of formula (II) to a cyano group by cyanation with a cyanide source in presence of a Pd or Ni catalyst.

5 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 $(R')_4$ indicates four groups which may be the same or different and are selected from hydrogen and straight chain or branched C_{1-6} alkyl.

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

The palladium catalyst may be any suitable Pd(0) or Pd(II) containing catalyst, such as
15 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh)_2Cl_2$, 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 of the invention, the reaction is carried out in the presence of a catalytic amount of Cu^+ or Zn^{2+} .

20

Catalytic amounts of Cu^+ and Zn^{2+} , respectively, mean 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.

25

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 as a
30 catalyst, such as $Ni(PPh_3)_3$, $(\sigma\text{-aryl})\text{-Ni}(PPh_3)_2Cl$, 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 $NiBr_2$ by a metal,
35 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%.

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

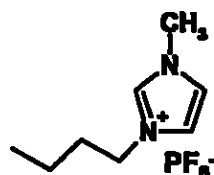
Catalytic amounts of Cu^+ and Zn^{2+} , respectively, mean substoichiometric amounts such as 0.1 - 5, preferably 1 - 3%. Any convenient source of Cu^+ and Zn^{2+} may be used. Cu^+ is preferably
10 used in the form of CuI , and Zn^{2+} is conveniently used as the $\text{Zn}(\text{CN})_2$ salt or formed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

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

15

The cyanide exchange reaction may also be performed in an ionic liquid of the general formula $(\text{R}'')_4\text{N}^+$, 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, the ionic liquid is represented by the formula

20



(B)

- 25 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. However, when the reaction is
30 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 145-155 °C.

18
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.

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

Other processes for the conversion of a compound of formula (II) wherein X is bromo to the corresponding 5-cyano derivative involve reaction of 5-bromocitalopram with magnesium to
10 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.

Alternatively, compound of formula (II) wherein X is bromo is reacted with magnesium to
15 form a Grignard reagent, followed by reaction with a compound containing a CN group bound to a leaving group.

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

- 20 Compounds of formula (II), wherein the group X is $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, wherein n is 0-8, may be converted to escitalopram by methods analogous to those described in WO 00/13648.

Compounds of formula (II), wherein the group X is -CHO, may be converted to escitalopram by methods analogous to those described in WO 99/00210.

- 25 Compounds of formula (II), 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.

- 30 Compounds of formula (II), wherein the group X is $\text{-CONR}^2\text{R}^3$, wherein R^2 and R^3 are selected from hydrogen and optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl may be converted to escitalopram by methods analogous to those described in WO 98/00081 and WO 98/19511.

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

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

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

Methods

10 Formation of diastereomeric esters:

General procedure:

- A mixture of an enantiomerically pure acid (*S*-enantiomer) (1.3 eqv.) and thionyl chloride (10 eqv) and a few drops of dimethylformamide in toluene (50 mL) is heated to reflux for ½ h.
15 after cooling to room temperature, evaporation and re-evaporation from toluene, the residue is dissolved in dry THF (10% w/v solution) and added to a solution of 1-(4-bromo-2-hydroxymethyl-phenyl)-4-dimethylamino-1-(4'-fluorophenyl)-butan-1-ol., (1 eqv.) and triethylamine (1.5 to 2 eqv.) and dimethylaminopyridine (DMAP) (catalytic amount) in THF (50 mL). The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. After filtration and
20 evaporation, silica gel chromatography (EtOAc; n-heptane; triethylamine 16: 8: 1) a mixture of two diastereomeric esters may be obtained as a residue.

Separation of the diastereomers:

25 General procedure:

A column with the dimensions 4.6 × 250 mm packed with Daicel® AD (5 µm particle size) is used as the stationary phase. The mobile phase that is used is carbon dioxide and a modifier in a ratio of 90:10. The modifier may be methanol with diethylamine (0.5%) and trifluoroacetic acid (0.5%). The operation conditions is as follows:

- 30 Temperature: room temperature
Flow rate: 2 ml/min
Detection: UV 210 and 254 nm
Pressure: 20 MPa

- 35 The identification of the (*S,S*) and (*S,R*) diastereomers is based on comparison with the retention times of the corresponding esters synthesised from (*S*)-1-(4-bromo-2-

hydroxymethyl-phenyl)-4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-butan-1-ol and the (S)-enantiomers of acid chlorides.

Ring closure of the (S,S)-enantiomer of the esters to make escitalopram:

5

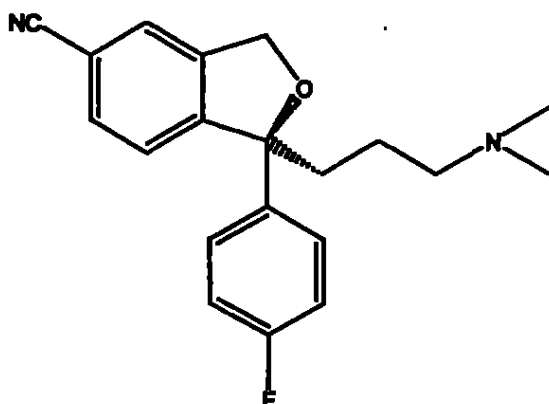
General procedure:

NaH (1.1 eqv., 60% dispersion in mineral oil) is added to a solution of the (S,S)-enantiomer of the ester in DMF (5% w/v solution) at room temperature. The resulting mixture is stirred for 1 h, then poured into saturated ammonium chloride solution and extracted with diethyl ether
10 three times. The combined organic phases are extracted twice with 1 M HCl solution. The aqueous phase is basified with konc. NaOH and extracted twice with diethyl ether. The organic phases are dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford crude (S)-Br-citalopram.

Claims:

1. A method for the preparation of escitalopram having the formula

5

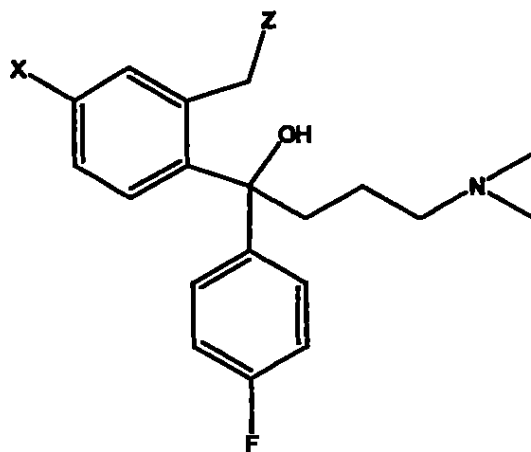


(I)

comprising

- a) optical resolution of the racemic compound having the formula

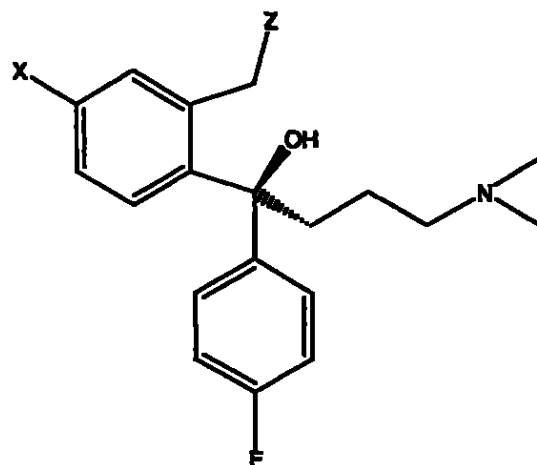
10



(V)

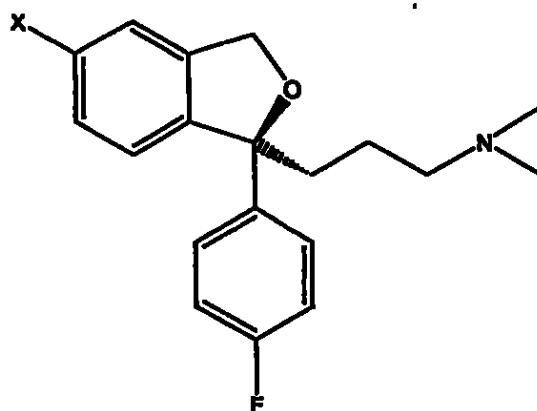
wherein X is as defined above and Z is OH or a leaving group by fractional crystallisation of a diastereomeric salt thereof, or by formation and separation of diastereomeric esters thereof optionally followed by hydrolysis of the correct diastereomeric ester to form a compound of formula

15



(III)

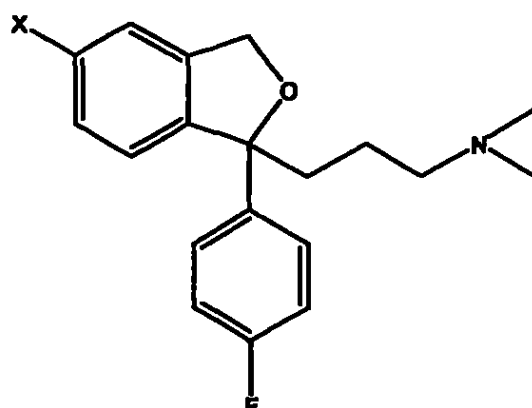
wherein X is as defined above and Z is OH or a leaving group, and when Z is OH
 conversion of Z to a leaving group, followed by ring closure of the compound of formula
 5 (III) to form a compound of formula



(II)

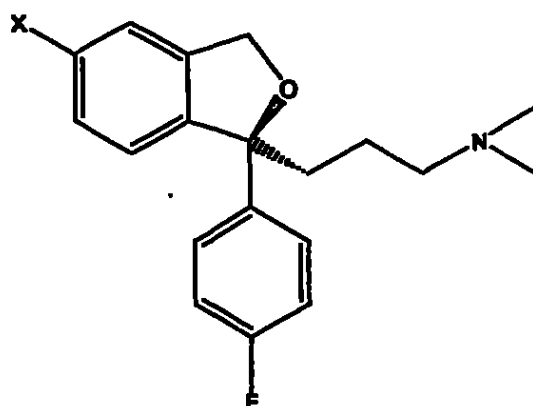
wherein X is halogen or any other group that may be converted to a cyano group; or

- b) optical resolution of the racemic compound of formula



(IV)

- 5 wherein X is as defined above, by fractional crystallisation of a diastereomeric salt thereof to form a compound of formula (II)



(II)

10

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

followed by conversion of the group X in the compound of formula (II) to a cyano group and thereafter isolation of escitalopram in the form of the base or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

2. The method according to claim 1, wherein the racemic compound of formula (IV) is

resolved by fractional crystallisation of a diastereomeric salt formed with one of the enantiomers of an optically active acid optionally followed by treatment with a base to form the free base of the compound of formula (II).

5 3. The method according to claim 1, wherein the racemic compound of formula (V) is resolved by reaction with one of the enantiomers of an optically active acid derivative followed by separation of the diastereomeric esters formed by chromatography or fractional crystallisation of a salt thereof, followed by ringclosure of the correct diastereomeric ester to form a compound of formula (II), or followed by treatment of the correct diastereomeric ester
10 with a base in presence of water to form a compound of formula (III) wherein Z is OH, thereafter conversion of the group Z to a leaving group and then ringclosure to form a compound of formula (II).

4. The method according to claim 1, wherein the racemic compound of formula (V) is
15 resolved by fractional crystallisation of a diastereomeric salt formed with one of the enantiomers of an optically active acid, optionally followed by treatment with a base to form the free base of the compound of formula (III) and where Z is not a leaving group, conversion of Z to a leaving group and then ringclosure to form a compound of formula (II).

20 5. The method according to claims 1-4, wherein the group X is bromo.

6. The method of claims 1, 2 and 4 to 5, wherein the optically active acid used for the formation of a diastereomeric salt is an enantiomer of tartaric acid, lactic acid, bisnaphthylphosphoric acid, camphorsulfonic acids, mandelic acid, malic acid and 2-
25 phenoxypropionic acid or a derivative of any of these acids.

7. The method according to claims 3, wherein the optically active acid used for the formation of diastereomeric esters is an enantiomer of α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid, mandelic acids, a tartaric acids, 2-aryl-alkanoic acids, an
30 optically active amino acid, a camphanic acids or a derivative of any of these acids.

8. The method according to claim 7 wherein the optically active acid derivative used for the formation of diastereomeric esters is (S)-2-(6-methoxynaphth-2-yl)-propionyl chloride, (S)-2-(4-isobutylphenyl)propionyl chloride, (S)-O-acetylmandeloyl chloride, (S)-

benzyloxycarbonylpropyl chloride, (S)-2-phenylbutyryl chloride, (S)- α -methoxy-phenylacetyl chloride or (S)-N-acetyl-alanine.

- 5 9. The method according to claim 1, wherein a compound of formula (II) wherein X is halogen, in particular bromo is formed and thereafter converted to escitalopram by reaction of a compound of formula (II) with CuCN followed by purification and isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 10. The method according to claim 1, wherein a compound of formula (II) wherein X is halogen, in particular bromo, or $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, wherein n is 0-8, is formed and thereafter converted to escitalopram by reaction of the compound of formula (II) with cyanide source in presence of a palladium catalyst optionally followed by purification and isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 11. The method according to claim 1, wherein a compound of formula (II), wherein X is halogen, in particular chloro, is formed and thereafter converted to escitalopram by reaction of a compound of formula (II) with cyanide source in presence of a nickel catalyst optionally followed by purification and isolation of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20

1
INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/DK 02/00837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 307/87, C07B 57/00 // C07M 7:00
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)

CHEM.ABS.DATA, CASREACT, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 0023431 A1 (H. LUNDBECK A/S), 27 April 2000 (27.04.00), page 3, line 18 - page 4, line 4, page 6, formula (IX); page 10, lines 14-17 --	1-11
X,Y	WO 9819512 A2 (H. LUNDBECK A/S), 14 May 1998 (14.05.98), page 3, formula (VI); page 5, lines 13-18; claims --	1-11
X,Y	WO 9930548 A2 (H. LUNDBECK A/S), 24 June 1999 (24.06.99), page 3, line 10 - page 5, line 24; page 6, line 25 - line 26 --	1-11

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"A" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

20 March 2003

21-03-2003

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86Authorized officer
PER RENSTRÖM/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 02/00837

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,A	EP 0347066 A1 (H. LUNDBECK A/S), 20 December 1989 (20.12.89), page 2, line 39 - line 45; page 3, line 1 - line 13; page 3, line 16 - line 29, pages 4-5 --	1-11
P,X	WO 0248133 A1 (C.D. FARMASINT S.R.L.), 20 June 2002 (20.06.02), page 4; page 6, line 15 - line 21 --	1-11
E,X	EP 1281707 A1 (INFOISNT SA), 5 February 2003 (05.02.03), page 4, formulas (V) and (VI); page 8, paragraph [0050]; page 17, figure 1 --	1-11
A	US 4136193 A (BOGESD ET AL), 23 January 1979 (23.01.79), the whole document --	1-11
A	CHIMICA OGGI/chemistry today, Volume 17, No. 9, 1999, Michael J. Cannarsa, "Racemic switches: Historical perspectives and current status" ----- --	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/12/02

International application No.
PCT/DK 02/00837

Patent document cited in search report				Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO	0023431	A1	27/04/00	AT	230738 T	15/01/03
				AU	746665 B	02/05/02
				AU	6326099 A	08/05/00
				BG	105457 A	31/12/01
				BR	9915158 A	07/08/01
				CN	1324351 T	28/11/01
				CZ	20011418 A	17/10/01
				EP	1123284 A,B	16/08/01
				HU	0104128 A	29/04/02
				IL	142346 D	00/00/00
				IT	1302700 B	29/09/00
				IT	MI982242 D	00/00/00
				JP	2002527511 T	27/08/02
				NO	20011936 A	01/06/01
				PL	347189 A	25/03/02
				SK	5352001 A	05/02/02
				US	6365747 B	02/04/02
				IT	1312319 B	15/04/02
				IT	MI991152 A	27/11/00
				IT	MI991724 A	02/02/01
WO	9819512	A2	14/05/98	AT	221522 T	15/08/02
				AU	738359 B	13/09/01
				AU	5116898 A	29/05/98
				BG	104486 A	31/01/01
				DE	1042310 T	19/04/01
				DE	69714480 D	00/00/00
				DK	1042310 T	02/12/02
				EA	2770 B	00/00/00
				EP	1042310 A,B	11/10/00
				SE	1042310 T3	
				ES	2149734 T	16/11/00
				HU	0002953 A	28/04/01
				IL	135641 D	00/00/00
				JP	2002530295 T	17/09/02
				NO	20002077 A	10/05/00
				NZ	504069 A	26/10/01
				PL	340605 A	12/02/01
				SI	1042310 T	00/00/00
				SK	6822000 A	09/10/00
				TR	200001341 T	00/00/00
				US	6258842 B	10/07/01
				ZA	9810058 A	05/05/99
WO	9930548	A2	24/06/99	AU	3137899 A	05/07/99
				BR	9917346 A	26/02/02
				CZ	20013693 A	13/02/02
				DK	9900210 U	10/09/99
				EP	1173431 A	23/01/02
				IT	MI991580 A	15/01/01
				JP	2002509864 T	02/04/02
				NO	20015017 A	15/10/01
				SK	14402001 A	04/04/02
				US	2002040153 A	04/04/02

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/12/02

International application No.
PCT/DK 02/00837

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0347066 A1	20/12/89	SE 0347066 T3 AT 119896 T AU 623144 B AU 3629589 A CA 1339568 A CY 2081 A DE 68921672 D,T DK 11593 A DK 170280 B DK 259989 A ES 2068891 T FI 91527 B,C FI 98627 B,C FI 892823 A FI 941829 A FI 20000507 A GB 8814057 D GR 3015889 T HK 139596 A HU 211460 B HU 9500496 A IE 65734 B,L IE 891859 L IL 90465 A JP 2036177 A JP 3038204 B JP 3044253 B JP 11292867 A MX 9203346 A NO 172892 B,C NO 892447 A NZ 229426 A PT 90845 A,B US RE34712 E US 4943590 A ZA 8904476 A	15/04/95 07/05/92 04/01/90 02/12/97 16/10/98 27/07/95 01/02/93 24/07/95 15/12/89 01/05/95 31/03/94 15/04/97 15/12/89 20/04/94 06/03/00 00/00/00 31/07/95 02/08/96 28/11/95 28/09/95 15/11/95 14/12/89 24/01/95 06/02/90 08/05/00 22/05/00 26/10/99 31/08/92 14/06/93 15/12/89 21/12/90 29/12/89 30/08/94 24/07/90 25/04/90
WO 0248133 A1	20/06/02	AU 2964802 A IT MI20002674 A	24/06/02 12/06/02
EP 1281707 A1	05/02/03	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/12/02

International application No.
PCT/DK 02/00837

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

1/5

(P)

391 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.12.2002 02:39:04 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 01.10.2002)
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	391 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)	AHMADIAN, Haleh
III-1-5	Address:	Digeparken 12 DK-DK-2680 Solrød Strand Denmark
III-1-6	State of nationality	DK
III-1-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

2/5

391 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.12.2002 02:39:04 PM

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)	PETERSEN, Hans
III-2-5	Address:	Guldagervej 11 DK-DK-2720 Vanløse Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
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 MX 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 MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	SI

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	14 December 2001 (14.12.2001)	
VI-1-2	Number	PA200101881	
VI-1-3	Country	DK	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	14 December 2001 (14.12.2001)	
VI-2-2	Number	60/340,450	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
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	-	

PCT REQUEST

391 WQ

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.12.2002 02:39:04 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	13	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	24	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	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	MEIDAH L 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)	AHMADIAN, Haleh	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative		
X-3-1	Name (LAST, First)	PETERSEN, Hans	

FOR 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	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

391 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.12.2002 02:39:04 PM

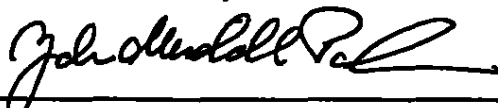
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)
0-9	Applicant's or agent's file reference	391 WO
2	Applicant	H. LUNDBECK A/S, et al.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (DKK)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 1,500
12-2-1	Search fee S	⇒ 7,030
12-2-2	International search to be carried out by	SE
12-3	International fee	
	Basic fee (first 30 sheets) b1	3,300
12-4	Remaining sheets	0
12-5	Additional amount (X) b2	80
12-6	Total additional amount	0
12-7	b1 + b2 = B	3,300
12-8	Designation fees	
	Number of designations contained in international application	96
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5
12-10	Amount of designation fee (X) D	710
12-11	Total designation fees	3,550
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-1,020
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒ 5,830
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (X) P	0
12-16	Total priority document fee	⇒ 0
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S++P)	⇒ 14,360
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office:	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

391 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.12.2002 02:39:04 PM

12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	PDK10
12-22	Date	09 December 2002 (09.12.2002)
12-23	Name and signature	H. LUNDBECK A/S 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: OA: (GQ). Please verify.
		Yellow! Additional national designation added: Obtain updated maintenance tables rather than using this field.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
		Green? Priority 2. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

29 August 2003 (29.08.03)

Applicant's or agent's file reference

391 WO

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/DK02/00837

International filing date (day/month/year)

09 December 2002 (09.12.02)

Priority date (day/month/year)

14 December 2001 (14.12.01)

Applicant

H. LUNDBECK A/S et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR

National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 38(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740-1435

Authorized officer:

Zakaria EL KHODARY

Telephone No. (41-22) 338 8240

PATENT COOPERATION TREATY

391 33 WO H

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

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

To:

PETERSEN, John M.
H. LUNDBECK AS
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby-Copenhagen
DANEMARK

Date of mailing (day/month/year)	15.03.2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference 391 WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/DK 02/00837	International filing date (day/month/year) 09.12.2002	Priority date (day/month/year) 14.12.2001	
Applicant H. LUNDBECK 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/IB/301).

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-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Ullrich, J Tel. +49 89 2399-8048	
---	---	---

3A

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 391 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCTDK 02/00837		International filing date (day/month/year) 09.12.2002	Priority date (day/month/year) 14.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D307/87			
Applicant H. LUNDBECK 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 06.06.2003		Date of completion of this report 15.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 - 4485		Authorized Officer Deutsch, W Telephone No. +49 89 2369-8261 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK 02/00837**

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

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 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/DK 02/00837**

**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	5,8-11
	No: Claims	1-4,6,7
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-11
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-11 (Yes)

2. Citations and explanations

see separate sheet

V

Reference is made to the following documents:

- D1: WO-A1-0023431
- D2: WO-A2-9819512
- D3: WO-A2-9930548
- D4: EP-A1-0347066
- D5: WO-A1-0248133
- D6: EP-A1-1281707
- D7: US-A-493590

Novelty

The disclosures on page 10, lines 14-26 together with steps (d) and (e) on pages 6 and 7 is novelty destroying to the present claim 1.

The term "conventional separation techniques" (cf page 10, lines 20 and 21 of D1) is considered to include "fractional crystallisation of a diastereomeric salts" and the "formation and separation of diastereomeric esters" as used in a) and b) in claim 1.

The separation of diastereomeric salt is also indicated more specifically on page 10, lines 23-26. D1 also explicitly refers to the separation techniques of US-a-4943590 (D7) and is regarded as being incorporated into D1 and thus also relevant for novelty (see column 2, line 50 to column 7, line 23 of D7).

Furthermore claims 2 to 4, 6 and 7 are not novel vis-a-vis D1 and D2.

The disclosures of D2 (see pages 3 and 4, steps c) and d) together with page 5, lines 13-18) are considered to be novelty destroying to the present claim 1.

The subject matter of the claims is considered to be novel vis-a-vis D3.

The process of the present application differs from that of D4 through the fact that

enantiomeric separation occurs prior to formation of citalopram.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D1.

In view of the disclosures of D1, the skilled person could readily have arrived at the claimed subject matter.

The problem underlying the invention could be considered to be the provision of process giving rise to unexpected effects compared to the closest prior art. In the absence of evidence for such effects an inventive step cannot be acknowledged.

The novel claims have a number of features distinguishing them from the prior art, which are completely different. Thus, in claim 5 the distinguishing feature lies in the fact that X is bromo and in claim 9 in the use of CuCN; it is not clear in which feature the inventive concept lies. It is further considered that these features could have been arrived at by the skilled person looking for alternative process to that of D1.

For the purposes of this communication it has been assumed that the priority of the present application is valid. In this case D5 does not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1 (b). It may be noted that D5 contains subject matter, which anticipates that of the present claim 1.

D6 has a filing date prior to the priority date of the present application, but a publication date after that of the filing date of the present application and therefore does not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1 (b).

Traducción

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

Referencia del expediente del agente o solicitante 391 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00837	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 09.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14.12.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 307/87		
Solicitante H. LUNDBECK A/S		

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 08.06.2003	Fecha de terminación de este reporte 15.03.2004
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 - 4485	Funcionario Autorizado Deutsch, W. Teléfono No. +49 89 2399 - 8281

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (enero 2004)

1. 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 1-13, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:
páginas 1-11, 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, en caso de ser necesarias:

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	5, 8 -11	SI
	Reivindicaciones	1 – 4, 6, 7	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 - 11	NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 – 11 (si)	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja aparte

Recuadro Suplementario

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

Continuación de: Punto V

Se hace referencia a los documentos a continuación:

- D1 : WO-A1-0023431
- D2 : WO-A2-9819512
- D3 : WO-A2-9930548
- D4 : EP-A1-0347066
- D5 : WO-A1-0248133
- D6 : EP-A1-1281707
- D7 : US-A-493590

Novedad:

Las revelaciones en la página 10, renglones 14 a 26 junto con las etapas (d) y (e) en las páginas 6 y 7 destruyen la novedad de la presente reivindicación 1.

La expresión "técnicas convencionales de separación" (ver página 10, renglones 20 y 21 del documento D1) se considera que incluye "cristalización fraccionaria de unas sales diaestereoméricas" y la "formación y separación de ésteres diaestereoméricos" como se utiliza en las etapas (a) y (b) de la reivindicación 1.

La separación de sal diaestereomérica también se indica más específicamente en la página 10, renglones 23 – 26. El documento D1 también se refiere explícitamente a las técnicas de separación del documento US-A-4943590 (D7) y es referido como que está incorporado en el documento D1 y por lo tanto también es relevante para la novedad (ver columna 2, renglón 50 a columna 7, renglón 23 del documento D7).

Adicionalmente, las reivindicaciones 2 a 4, 6 y 7 no son novedosas en vista de los documentos D1 y D2.

Las revelaciones del documento D2 (ver páginas 3 y 4, etapas (c) y (d) junto con la página 5, renglones 13 – 18) se considera destruyen la novedad de la presente reivindicación 1.

La materia objeto de las reivindicaciones es considerada novedosa a la luz del documento D3.

El proceso de la presente solicitud de patente difiere del proceso del documento D4 por el hecho que la separación enantiomérica ocurre antes de la formación de citalopram.

Nivel Inventivo

La anterioridad más cercana es considerada ser el documento D1.

En vista de las revelaciones del documento D1, la persona versada podría de manera fácil haber llegado a la materia objeto reivindicada.

El problema que busca solucionar la presente invención podría ser considerado ser la disposición de proceso que da lugar a efectos inesperados en comparación con la anterioridad más cercana. En la ausencia de evidencia para tales efectos no se puede reconocer un nivel inventivo.

Las reivindicaciones novedosas tienen un número de características que las distingue del arte previo, las cuales son completamente diferentes. Por ende, en la reivindicación 5 la característica distintiva recae sobre el hecho que X es bromo y en la reivindicación 9 recae en el uso de CuCN; no es claro en cual característica recae el nivel inventivo. Además se considera que estas características podrían haber sido alcanzadas por una persona versada en la materia que busca procesos alternativos al revelado en el documento D1.

.....

Para los efectos de la presente comunicación se ha asumido que la prioridad de la presente solicitud es válida. En este caso el documento D5 no constituye arte previo dentro de la interpretación de la Regla 64.1.(b). Se podría notar que el documento D5 contiene materia objeto, el cual anticipa el de la presente reivindicación 1.

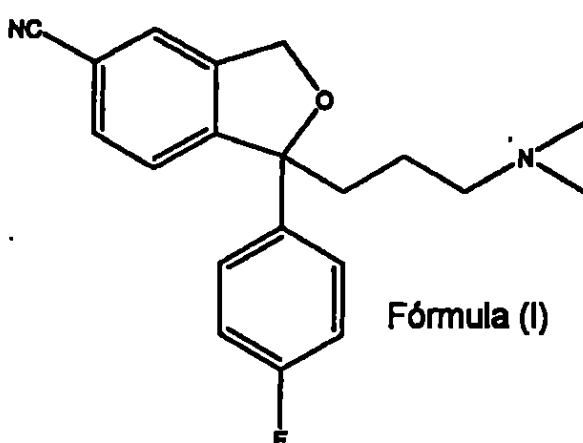
El documento D6 tiene una fecha de presentación anterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud, pero una fecha de publicación posterior a la fecha de presentación de la presente solicitud y por lo tanto no constituye un arte previo dentro de la interpretación de la Regla 64.1 (b).

MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DEL ESCITALOPRAM

La presente invención se refiere a un método novedoso para la preparación del escitalopram (el enantiómero-S del citalopram) a partir del enantiómero-S de un derivado del citalopram, y también se refiere a la preparación de dicho enantiómero-S de un derivado del citalopram.

Antecedentes de la Invención

El citalopram es una droga antidepresiva bien conocida que ha estado ahora en el mercado durante algunos años y que tiene la Fórmula siguiente:



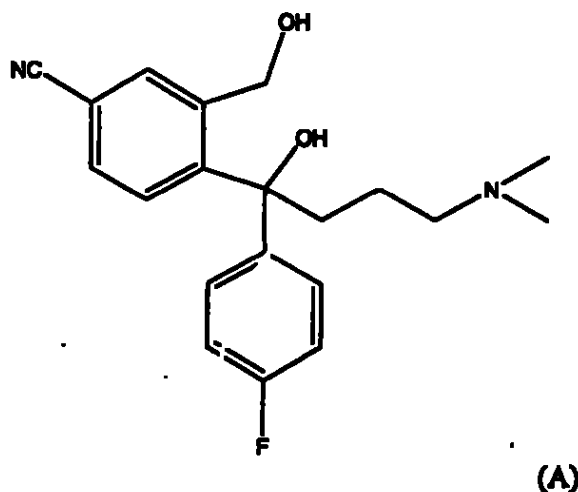
Fórmula (I)

Se trata de un inhibidor selectivo, de acción central, de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), y que por lo tanto presenta una actividad antidepresiva.

El citalopram ha sido revelado por primera vez en el documento DE 2,657,013, correspondiente al documento US 4,136,193. Esta publicación de patente destaca entre otros un proceso para la preparación del citalopram a partir del correspondiente derivado 5-bromo por reacción con cianuro cuproso en un solvente adecuado. Otros procesos para la preparación del citalopram por intercambio de 5-halógeno ó 5-CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, (n = 0 – 8), con ciano, han sido revelados en los documentos WO 01/11926 y WO 00/13648.

En el documento Patente Estadounidense Número 4,943,590, correspondiente al documento EP-B1-347 066, se describen dos procesos para la preparación del escitalopram.

Ambos procesos utilizan el diol racémico que tiene la siguiente Fórmula:

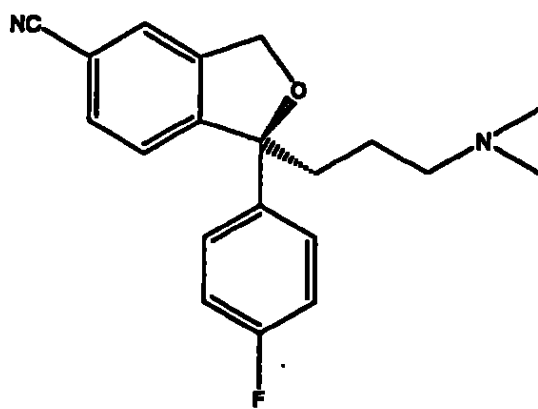


como material de partida. De acuerdo con el primer proceso, el diol de la Fórmula (A) es hecho reaccionar con uno de los enantiómeros de un derivado ácido ópticamente activo, tal como el cloruro de (+) ó (-)-alfa-metoxi-alfa-trifluormetil-fenilacetilo, de manera de formar una mezcla de ésteres diastereoméricos, que son separados por HPLC o por cristalización fraccionada, después de lo cual el éster con la estereoquímica correcta es enantioméricamente convertido en escitalopram. De acuerdo con el segundo proceso, el diol de la Fórmula (A) es separado en sus enantiómeros mediante la cristalización selectiva de una sal con uno de los enantiómeros de un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (+)-di-p-toluoiltartárico, después de lo cual el enantiómero S de la Fórmula (A) es enantioselectivamente convertido en escitalopram.

El escitalopram es ahora comercializado como antidepresivo. Por ello existe el deseo de un método mejorado para la preparación del escitalopram.

La presente Invención

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación del escitalopram que tiene la siguiente Fórmula:

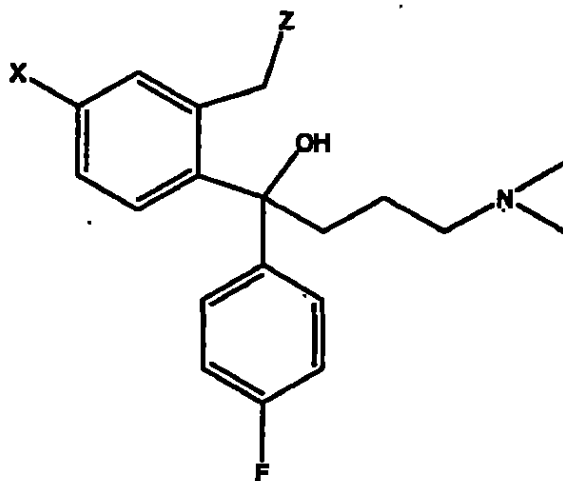


(I)

que comprende:

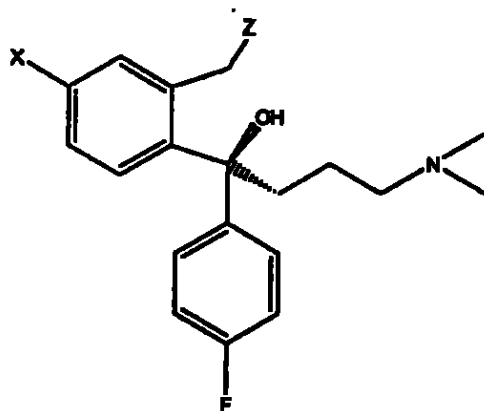
a).- la resolución óptica del compuesto racémico que tiene la siguiente

Fórmula:



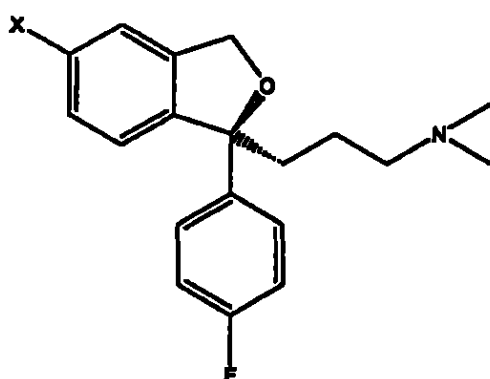
(V)

en la cual X es como anteriormente definido y Z es OH o un grupo saliente, mediante la cristalización fraccionada de una sal diastereomérica del mismo, o mediante la formación y separación de los ésteres diastereoméricos del mismo opcionalmente seguido por la hidrólisis del éster diastereomérico correcto, de manera de formar un compuesto de la siguiente Fórmula:



(III)

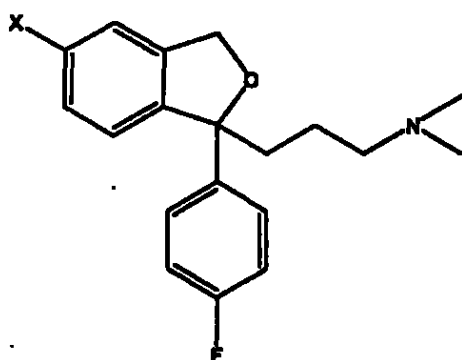
en la cual X es como anteriormente definido y Z es OH o un grupo saliente, y cuando Z es OH, mediante la conversión de Z en un grupo saliente seguido por cierre de anillo del compuesto de la Fórmula (III) de manera de formar un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

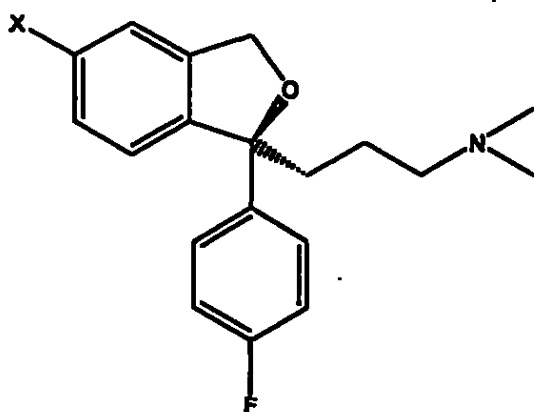
en la cual X es halógeno o cualquier otro grupo que pueda ser convertido en un grupo ciano, o mediante:

b).- resolución óptica del compuesto racémico de la Fórmula:



(IV)

en la cual X es como anteriormente definido, por cristalización fraccionada de una sal diastereomérica del mismo, de manera de formar un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

en la cual X es halógeno o cualquier otro grupo que pueda ser convertido en un grupo ciano;

seguido por la conversión del grupo X presente en el compuesto de la Fórmula (II) en un grupo ciano, y aislación del escitalopram en forma de su base o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

El compuesto racémico de la Fórmula (IV) y el compuesto racémico de la Fórmula (V) pueden ser resueltos por cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas de los mismos. Los ácidos ópticamente activos adecuados para la formación de sales diastereoméricos incluyen: los ácidos tartáricos tales como

el ácido dibenzoyltartárico, el ácido di-(p-toluoil) tartárico y el ácido o-nitrobenzoyl tartárico, el ácido láctico, el ácido bisnaftilfosfórico, los ácidos alcanforsulfónicos, tales como el ácido 8-alcanforsulfónico y el ácido 10-alcanforsulfónico, el ácido mandélico, el ácido málico y el ácido 2-fenoxipropiónico, y los derivados de los mismos.

La cristalización fraccionada y la aislación de una sal diastereomérica es convenientemente llevada a cabo mediante el tratamiento de la base libre de un compuesto de la Fórmula (IV) ó (V) con uno de los enantiómeros de un ácido ópticamente activo en un solvente adecuado que puede ser sea un solvente polar, tal como el agua, los alcoholes que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, el acetonitrilo y la acetona, o los solventes apolares tales como los éteres que contienen de 1 a 8 átomos de carbono y los alcanos que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Como resultado pueden formarse dos sales diastereoméricas que difieren en cuanto a sus propiedades de estabilidad y solubilidad. Las sales diastereoméricas pueden ser separadas mediante cristalización fraccionada.

Los compuestos de las Fórmulas (II) y (III) pueden ser liberados de sus respectivas sales diastereoméricas mediante un tratamiento con una base.

Los compuestos de la Fórmula V, en la cual Z es OH, también pueden ser resueltos por formación y separación de sus ésteres diastereoméricos. De acuerdo con esta forma de realización de la invención, el compuesto de la Fórmula V, en la cual Z es OH, es hecho reaccionar con uno de los enantiómeros de un derivado de ácido, ópticamente activo, tal como un cloruro de ácido, anhídrido o un éster lábil, de manera de formar ésteres diastereoméricos. Es conveniente que la formación del éster sea llevada a cabo en un solvente orgánico inerte tal como tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, o acetonitrilo. Puede adicionarse una base tal como trietilamina, N,N-dimetilanilina, piridina o diisopropiletilamina, a efectos de neutralizar el H⁺ liberado. En principio, los

derivados ácidos para la formación de los ésteres diastereoméricos pueden ser derivados de cualquier ácido quiral. Los ácidos quirales adecuados incluyen los ácidos tartáricos, los ácidos alcanfánicos, los derivados de cinamóilprolina N-sustituídos, los ácidos alcanforsulfónicos (ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido alcanfor-8-sulfónico, ácido 3-bromo-alcanfor-10-sulfónico, ácido 3-bromo-alcanfor-8-sulfónico), los amino ácidos ópticamente activos y los derivados de los mismos (fenilglicina, 4-hidroxifenilglicina, m-tirosina, 3,4-dihidroxianilina, 3,5-diiodo tirosina, N-trifluoracetilprolina), los ácidos 2-aril-alcanoicos (ácido 2-fenil propiónico, el ácido 2-(6-metoxinaft-2-il) propiónico, ácido mentil-3-il-oxiacético, ácido cis- y trans -crisantémico, el ácido alfa-metoxi-alfa-trifluormetilfenilacético, ácido 2-isopropil-4'-clorofenil -acético, los ácidos mandélicos, el ácido N-benzoil-cis-2-aminociclohexano carboxílico, ácido 2-(4-clorofenil)isovalérico, los ácidos permetrínicos y el 1,1'-binaftil-2,2'-diilfosfato, y los derivados de dichos ácidos.

Los ésteres diastereoméricos formados pueden ser separados por cromatografía, lo cual incluye en particular la cromatografía líquida, o mediante cristalización fraccionada, de una sal de los mismos. El éster diastereomérico de la Fórmula (III) con la configuración correcta puede ser tratado directamente con una base fuerte en un solvente orgánico inerte, de manera de formar el compuesto de la Fórmula (I).

Los siguientes derivados de ácido, ópticamente activos, han demostrado ser muy útiles para la formación de ésteres diastereoméricos: el cloruro de (S)-2-(6-metoxinaft-2-il)-propionilo, el cloruro de (S)-2-(4-isobutilfenil)propionilo, el cloruro de (S)-O-acetilmandeloilo, el cloruro de (S)-benciloxoicarbonilprolilo, el cloruro de (S)-2-fenilbutirilo, el cloruro de ((S)-alfa-metoxi-fenilacetilo y la (S)-N-acetil-alanina. Los ésteres diastereoméricos formados con dichos derivados ácidos pueden ser separados por cromatografía, y después de aislación del diastereómero correcto, el tratamiento con una base en un solvente orgánico

inerte como descrito mas adelante, lleva directamente a la formación de un compuesto de la Fórmula (II).

Como alternativa, si el éster formado no es un buen grupo saliente, el éster diastereomérico de la Fórmula (III) puede ser tratado con una base tal como NaOH, KOH, NH_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ó LiOH en una mezcla de agua y un solvente orgánico tal como tolueno, THF ó éter dietílico o con NH_3 , NaH, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_2$, trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico inerte tal como tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano o acetonitrilo, con lo cual se obtiene el compuesto de la Fórmula (III) en la cual Z es OH.

El grupo Z en el compuesto de la Fórmula (III) en la cual Z es OH, es seguidamente convertido en un grupo saliente adecuado. Un grupo saliente adecuado es cualquier grupo que, al ser tratado el compuesto de la Fórmula (III) que lleva el grupo con una base en un solvente orgánico inerte, como descrito a continuación, lleva al cierre del anillo del compuesto de la Fórmula (III). Los grupos salientes adecuados incluyen los ésteres de sulfonato o los haluros. Los ésteres de sulfonato son formados por reacción con haluros de sulfonilo, tales como el cloruro de metanosulfonilo y el cloruro de p-toluensulfonilo. Los haluros son obtenidos por reacción con agentes halogenantes tales como el cloruro de tionilo o el tribromuro de fósforo.

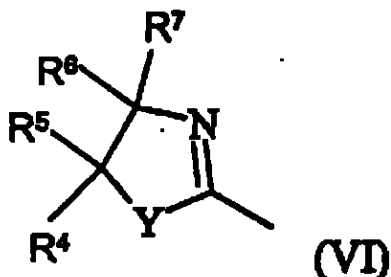
El cierre de anillo de los compuestos de la Fórmula (III) en la cual Z es un grupo saliente, por ejemplo éster de sulfonato o halógeno, para formar un compuesto de la Fórmula (II), puede ser llevado a cabo ulteriormente mediante el tratamiento con una base tal como el $\text{KOC}(\text{CH}_3)_2$ y otros alcóxidos, NaH y otros hidruros, trietilamina, etildiisopropilamina o piridina en un solvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano, tolueno, DMSO, DMF, t-butil metil éter, dimetoxietano, dimetoximetano, dioxano, acetonitrilo y diclorometano.

Este proceso ya ha sido descrito en el documento Patente Estadounidense Número 4,9432,590.

Tal como anteriormente mencionado, X puede ser halógeno, preferentemente cloro o bromo, o cualquier otro componente que puede ser convertido en un grupo ciano.

Dichos grupos, X, pueden ser seleccionados de entre el grupo consistente en las Fórmulas $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, ($n = 0 - 8$), -OH , -CHO , $\text{-CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{NO}_2$, $\text{-CH}_2\text{Cl}$, $\text{-CH}_2\text{Br}$, -CH_3 , -NHR^1 , -COOR^2 , $\text{-CONR}^2\text{R}^3$, siendo R^1 hidrógeno ó alquilcarbonilo, y R^2 y R^3 son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo o arilo, y

un grupo de la Fórmula



en la cual Y es O ó S;

$\text{R}^4 - \text{R}^5$ son, independientemente el uno del otro, seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^4 y R^5 juntos forman una cadena alquilenos $\text{C}_2 - \text{C}_5$ con lo cual forman un anillo espiro; R^6 es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^7 es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxi o un grupo precursor para ello, o R^6 y R^7 juntos forman una cadena alquilenos $\text{C}_2 - \text{C}_5$ con lo cual forman un anillo espiro.

Cuando X es halógeno, en particular bromo o cloro, la conversión del compuesto de la Fórmula (II) de manera de formar el escitalopram, puede ser

llevada a cabo tal como se describe en los documentos Patente Estadounidense Número 4,136,193, WO 00/13648 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° P00 01 03055), WO 00/11926 y WO 01/02883.

De acuerdo con la Patente Estadounidense Número 4,136,193, la conversión del grupo 5-bromo en un compuesto correspondiente al compuesto de la Fórmula (II) en un grupo ciano, es llevada a cabo por reacción con CuCN.

Los documentos WO 00/13648 y WO 00/11926 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° P00 01 03080) describen la conversión de un grupo 6-halógeno o triflato en un compuesto correspondiente al compuesto de la Fórmula (II) en un grupo ciano por cianación con una fuente de cianuro en la presencia de un catalizador Pd o Ni.

La fuente de cianuro utilizada de acuerdo con la reacción catalizada de intercambio de cianuro, puede ser cualquier fuente útil. Las fuentes preferidas son KCN, NaCN ó $(R')_4NCN$, en lo cual $(R')_4$ indica cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes entre si y que son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado.

La fuente de cianuro es utilizada en una cantidad estequiométrica o en exceso, preferentemente se utilizan 1 – 2 por material de partida equivalente. Es conveniente que el $(R')_4N^+$ sea $(Bu)_4N^+$. La fuente de cianuro es preferentemente el NaCN ó el KCN ó el $Zn(CN)_2$.

El catalizador paladio puede ser cualquier catalizador adecuado que contenga Pd (I) o Pd (II), tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_2)Cl_2$, etc. Es conveniente que el catalizador Pd sea utilizado en una cantidad de 1 a 10, preferentemente de 2 a 6, mas preferentemente, de aproximadamente 4 a 5 % mol.

En una forma de realización de la Invención, la reacción es llevada a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de Cu^+ ó de Zn^{2+} .

La expresión "cantidades catalíticas de Cu^+ y de Zn^{2+} " significa respectivamente cantidades subestequiométricas tales como de 0,1 a 5, preferentemente de 1 a 3 % mol. Es conveniente utilizar de aproximadamente $\frac{1}{2}$ de equiv. por equiv, de Pd. Puede utilizarse cualquier fuente adecuada de Cu^+ y de Zn^{2+} . El Cu^+ es preferentemente utilizado en forma de CuI , y es conveniente que el Zn^{2+} sea utilizado en forma de sal $\text{Zn}(\text{CN})_2$.

En una forma de realización preferida, la cianación es llevada a cabo con ZnCN_2 en la presencia de un catalizador paladio, preferentemente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetraquis(trifenilfosfin) paladio).

El catalizador níquel puede ser cualquier complejo adecuado que contenga $\text{Ni}(0)$ ó $\text{Ni}(\text{II})$ y que actúe como catalizador, tal como el $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$, (σ -aril)- $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$, etc. Los catalizadores níquel y su preparación han sido descritos en los documentos WO 96/11906, EP-A-613720 y EP-A-384392.

En una forma de realización particularmente preferida, el complejo de níquel (0) es preparado in situ antes de la reacción de cianación por reducción de un precursor del níquel (II) tal como el NiCl_2 ó el NiBr_2 por un metal, tal como cinc, magnesio o manganeso, en la presencia de un exceso de ligantes complejos, preferentemente trifenilfosfina.

Es conveniente que el catalizador Ni sea utilizado en una cantidad de 0,5 a 10, preferentemente de 2 a 6, mas preferentemente aun, de aproximadamente 4 a 5 % molar.

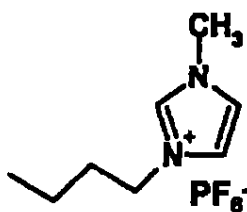
En una forma de realización de la Invención, la reacción es llevada a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de Cu^+ o Zn^{2+} .

La expresión "cantidades catalíticas de Cu^+ y de Zn^{2+} " significa respectivamente cantidades subestequiométricas tales como de 0,1 a 5, preferentemente de 1 a 3 % mol. Puede utilizarse cualquier fuente adecuada de Cu^+ y de Zn^{2+} . El Cu^+ es preferentemente utilizado en forma de CuI , y es

conveniente que el Zn^{2+} sea utilizado en forma de sal $\text{Zn}(\text{CN})_2$ o sea formado in situ mediante la reducción de un compuesto Ni (II) mediante la utilización de cinc.

La reacción de cianación puede ser llevada a cabo en seco o en cualquier solvente adecuado, tal como DMF, NMP, acetonitrilo, propionitrilo, THF y acetato de etilo.

La reacción de intercambio de cianuros también puede ser llevada a cabo en un líquido iónico de la Fórmula General $(\text{R}'')_4\text{N}^+$, Y^- , siendo R'' grupos alquilo, o dos de los grupos R'' juntos forman un anillo e Y^- es el contraión. En una forma de realización de la Invención, el líquido iónico es representado por la siguiente Fórmula:



(B)

En otra forma de realización alternativa mas, la reacción de intercambio de cianuros es llevada a cabo con solventes apolares tales como benceno, xileno o mesitileno, y bajo la influencia de microondas, para lo cual se utiliza por ejemplo el Synthewave 1000 TM de Prolabo.

Los intervalos de temperatura dependen del tipo de reacción. Si no hay catalizador presente, las temperaturas preferidas se hallan en el intervalo de 100 – 120 °C. Sin embargo, si la reacción es llevada a cabo bajo la influencia de microondas, la temperatura en la mezcla reactiva puede elevarse a mas de 300 ° C. Los intervalos de temperatura mas preferidos son de 120 a 170 ° C. El intervalo mas preferido es de 145 a 155 ° C.

Si hay un catalizador presente, el intervalo de temperaturas preferido es de entre 0 y 100 °C. Son mas preferidos los intervalos de temperatura de 40 a 90 °C. Los intervalos de temperatura mas preferidos, son de 60 a 90 °C.

Las otras condiciones para la reacción, tales como los solventes, etc., son condiciones convencionales para dichas reacciones y pueden ser fácilmente determinados por una persona con pericia en el arte.

Los otros procesos para la conversión de un compuesto de la Fórmula (II) en la cual X es bromo, en el correspondiente derivado 5-ciano, implican la reacción del 5-bromocitalopram con magnesio de manera de formar un reactivo de Grignard, seguido por una reacción con una formamida de manera de formar un aldehído. El aldehído es convertido en una oxima o en una hidrazona que son convertidos en un grupo ciano por deshidratación y oxidación, respectivamente.

Como alternativa, el compuesto de la Fórmula (II) en la cual X es bromo, es hecho reaccionar con magnesio de manera de formar un reactivo de Grignard, seguido por una reacción con un compuesto que contiene un grupo CN enlazado a un grupo saliente.

En el documento WO 01/02383 puede encontrarse una descripción detallada de ambos procedimientos.

Los compuestos de la Fórmula (II), en la cual el grupo X es $\text{CF}_3\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, en la cual n vale de 0 a 8, pueden ser convertidos en citalopram mediante métodos análogos a los descritos en el documento WO 00/13648.

Los compuestos de la Fórmula (II), en la cual el grupo X es -CHO , pueden ser convertidos en escitalopram mediante métodos análogos a los descritos en el documento WO 99/00210 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° P99 01 03310).

Los compuestos de la Fórmula (II) en la cual el grupo X es NHR^1 , siendo R^1 , hidrógeno o alquilcarbonilo, pueden ser convertidos en escitalopram mediante

métodos análogos a los descritos en el documento WO 98/19512 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° P98 01 05657).

Los compuestos de la Fórmula (II) en la cual el grupo X es $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, siendo R^2 y R^3 seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo o arilo, pueden ser convertidos en escitalopram mediante métodos análogos a los descritos en los documentos WO 98/00081 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° P98 01 03282 y WO 98/19511 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° P98 01 05658).

Los compuestos de la Fórmula (II) en la cual el grupo X es un grupo de la Fórmula (VI), pueden ser convertidos en escitalopram mediante métodos análogos a los descritos en el documento WO 00/23431 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° P99 01 05305).

Los compuestos de la Fórmula (II) en la cual X es OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_3$ o cualquiera de los grupos anteriormente mencionados, pueden ser convertidos en escitalopram mediante métodos análogos a los descritos en el documento WO 01/168632.

Los materiales de partida de la Fórmula (IV) ó (V) pueden ser preparados de acuerdo con las Patentes y Solicitudes de Patente anteriormente mencionadas o mediante métodos análogos.

Métodos

Formación de Ésteres Diastereoméricos

Procedimiento general:

Una mezcla de ácido enantioméricamente puro (enantiómero-S) (1,3 equiv.) y cloruro de tionilo (10 equiv.) y algunas gotas de dimetilformamida en tolueno (50 mL), es calentada a reflujo durante media hora. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación y re-evaporación a partir de

tolueno, el residuo es disuelto en THF seco (solución de 10 % peso/volumen) y adicionado a una solución de 1-(4-bromo-2-hidroximetil-fenil)-4-dimetilamino-1-(4'-fluorfenil)-bután-1-ol (1 equiv.) y trietilamina (de 1,5 a 2 equiv.) y dimetilaminopiridina (DMAP) (cantidad catalítica) en THF (50 mL). La mezcla resultante es sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtración y evaporación, cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo; n-heptano; trietilamina 6:8:1), es posible obtener una mezcla de dos ésteres diastereoméricos en forma de un residuo.

Separación de los Diastereómeros

Procedimiento General:

Una columna con las dimensiones 4,6 x 250 mm relleno con Daicel AD (tamaño de las partículas: 5 µm) es utilizada como fase estacionaria. La fase móvil que es utilizada es el dióxido de carbono y un modificador, en una relación de 90:10. El modificador puede ser metanol con dietilamina (al 0,5 %) y ácido trifluoracético (al 0,5 %). Las condiciones operativas son como sigue:

Temperatura: temperatura ambiente

Caudal: 2 ml/min

Detección: UV 210 y 254 nm

Presión: 20 Mpa

La identificación de los diastereómeros (S,S) y (S,R) se basa en una comparación con los tiempos de retención de los ésteres correspondientes sintetizados a partir de (S)-1-(4-bromo-2-hidroximetil-fenil)-4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-butan-1-ol y los cloruros ácidos de los enantiómeros-(S).

Cierre de Anillo del Enantiómero-(S;S) de los Esteres para Obtener el Escitalopram

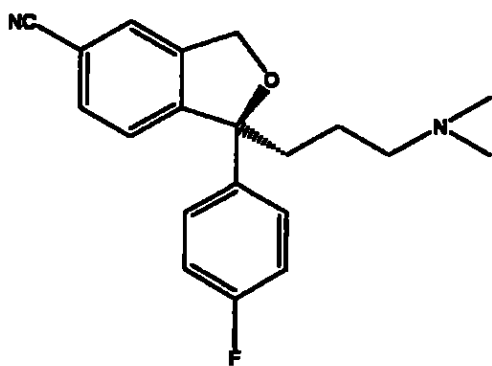
Procedimiento General:

Una cantidad de NaH (1,1 equiv., dispersión al 60 % en aceite), es adicionada a una solución del enantiómero $-(S,S)$ del ester en DMF (solución al 5 % peso/volumen) a temperatura ambiente. La mezcla resultante es sometida a agitación durante 1 hora, seguidamente vertida en una solución saturada de cloruro de amonio y extraída con éter dietílico, tres veces. Las fases orgánicas, combinadas, son extraídas dos veces con una solución de HCl 1M. La fase acuosa es basificada con NaOH concentrado y extraída dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas son secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas, con lo cual se obtiene (S)-Br-citalopram bruto.

REIVINDICACIONES

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

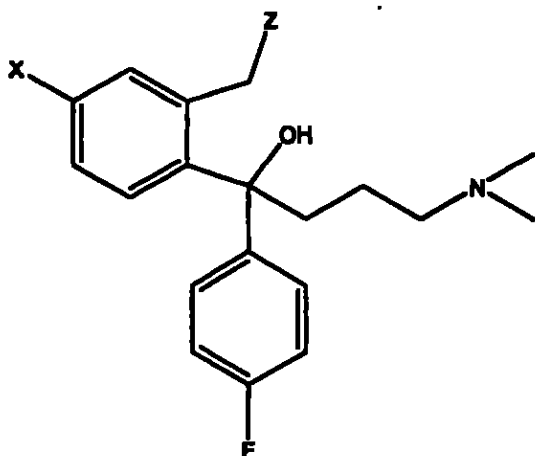
1.- Un método para la preparación del escitalopram que tiene la siguiente Fórmula:



(I)

que comprende:

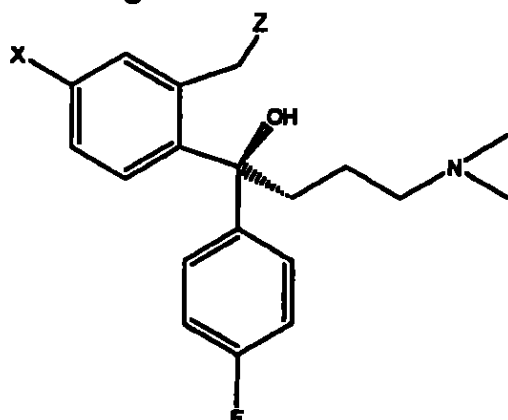
a).- la resolución óptica del compuesto racémico que tiene la siguiente Fórmula:



(V)

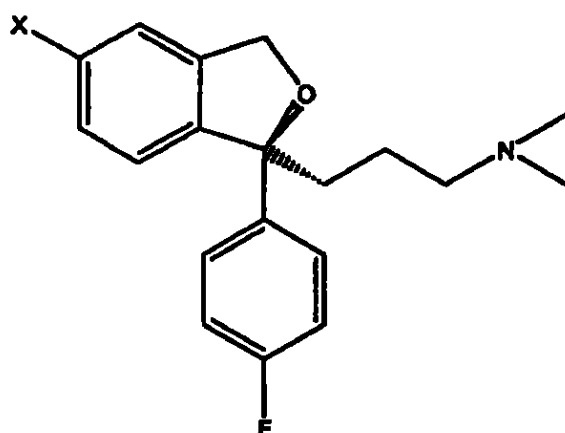
en la cual X es como anteriormente definido y Z es OH o un grupo saliente, mediante la cristalización fraccionada de una sal diastereomérica del mismo, o por formación y separación de los ésteres diastereoméricos del mismo opcionalmente

seguido por hidrólisis del éster diastereomérico correcto, de manera de formar un compuesto de la siguiente Fórmula:



(III)

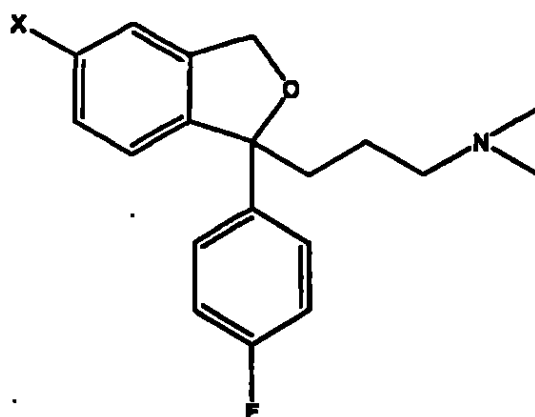
en la cual X es como anteriormente definido y Z es OH o un grupo saliente, y cuando Z es OH, mediante la conversión de Z en un grupo saliente, seguido por cierre de anillo del compuesto de la Fórmula (III) de manera de formar un compuesto de la Fórmula:



(II)

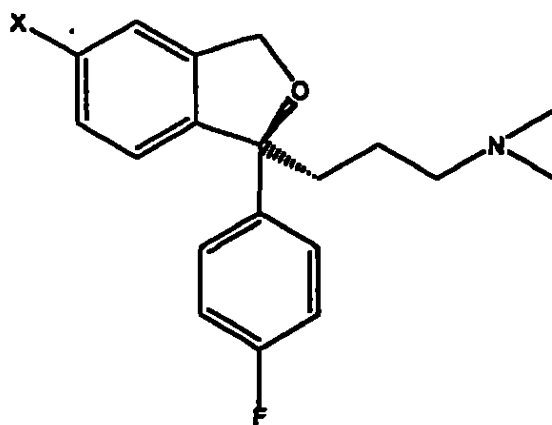
en la cual X es halógeno o cualquier otro grupo que puede ser convertido en un grupo ciano, o mediante:

b).- resolución óptica del compuesto racémico de la Fórmula:



(IV)

en la cual X es como anteriormente definido, por cristalización fraccionada de una sal diastereomérica del mismo, de manera de formar un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

en la cual X es halógeno o cualquier otro grupo que puede ser convertido en un grupo ciano;

seguido por la conversión del grupo X presente en el compuesto de la Fórmula (II) en un grupo ciano, y seguidamente la aislación del escitalopram en forma de la base o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto racémico de la Fórmula (IV) es ~~resuelto mediante la cristalización fraccionada de una sal diastereomérica formada con uno de los enantiómeros de un ácido~~

ópticamente activo, opcionalmente seguido por tratamiento con una base de manera de formar la base libre del compuesto de la Fórmula (II).

3.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto racémico de la Fórmula (V) es resuelto mediante su reacción con uno de los enantiómeros de un derivado ácido ópticamente activo, seguido por la separación de los ésteres diastereoméricos formados mediante cromatografía o cristalización fraccionada de una sal del mismo, seguido por el cierre de anillo del éster diastereoméricamente correcto de manera de formar un compuesto de la Fórmula (II), o seguido por el tratamiento del éster diastereoméricamente correcto con una base en la presencia de agua de manera de formar un compuesto de la Fórmula (III) en el cual Z es OH, seguido por la conversión del grupo Z en un grupo saliente y después cierre de anillo de manera de formar un compuesto de la Fórmula (II).

4.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto racémico de la Fórmula (V) es resuelto mediante la cristalización fraccionada de una sal diastereomérica formada con uno de los enantiómeros de un ácido ópticamente activo, opcionalmente seguido por el tratamiento con una base de manera de formar la base libre del compuesto de la Fórmula (III), y cuando Z no es un grupo saliente, la conversión de Z en un grupo saliente y después cierre de anillo de manera de formar un compuesto de la Fórmula (II).

5.- El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 4, en el cual el grupo X es bromo.

6.- El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 5, en el cual el ácido ópticamente activo utilizado para la formación de una sal diastereomérica es un enantiómero de ácido tartárico, ácido láctico, ácido bisnaftilfosfórico, ácidos alcanforsulfónicos, ácido mandélico, ácidos málico y ácido 2-fenoxipropiónico, o un derivado de cualquiera de estos ácidos.

7.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el ácido ópticamente activo utilizado para la formación de los ésteres diastereoméricos es un enantiómero de ácido alfa-metoxi-alfa-trifluormetilfenilacético, de ácidos mandélicos, ácidos tartáricos, ácidos 2-aryl-alcanoicos, un amino ácido ópticamente activo, ácidos alcanfánicos o un derivado de cualquiera de estos ácidos.

8.- El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual el derivado ácido ópticamente activo utilizado para la formación de los ésteres diastereoméricos es el cloruro de (S)-2-(6-metoxinaft-2-il)-propionilo, cloruro de (S)-2-(4-isobutilfenil) propionilo, cloruro de (S)-O-acetilmandeloilo, cloruro de (S)-benciloxicarbonilpropilo, cloruro de (S)-2-fenilbutirilo, cloruro de (S)-alfa-metoxifenilacetilo, o la (S)-N-acetil-alanina.

9.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual es formado un compuesto de la Fórmula (II) en la cual X es halógeno, en particular bromo, después de lo cual el compuesto es convertido en escitalopram por reacción de un compuesto de la Fórmula (II) con CuCN, seguido por purificación y aislación del escitalopram o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual es formado un compuesto de la Fórmula (II) en la cual X es halógeno, en particular bromo, o CF_3 -(CF_2) $_n$ - SO_2 -O-, siendo n de 0 a 8, después de lo cual el compuesto es convertido en escitalopram por reacción del compuesto de la Fórmula (II) con una fuente de cianuro en la presencia de un catalizador paladio opcionalmente seguido por purificación y aislación del escitalopram o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual es formado un compuesto de la Fórmula (II) en la cual X es halógeno, en particular bromo, después de lo cual el compuesto es convertido en escitalopram por reacción de

un compuesto de la Fórmula (II) con una fuente de cianuro en la presencia de un catalizador níquel opcionalmente seguido por purificación y aislación del escitalopram o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

p.: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

La invención se refiere a un método para la preparación del escitalopram por cianación de compuestos intermedios ópticamente activos, y también se refiere a la preparación de dichos compuestos intermedios.

Expediente No		No de Follo
Item	04067002 No de unidades	✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO K	1
10	OTROS:	
Observaciones: Arte Final		

69

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 48,969
FECHA : JUNIO 22 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicalcion : 04067002 00000000 Folios: 69
Fecha (AMD): 2004-07-14 16:58:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490076	22/06/2004	29,913,560.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 03003-841-015-2

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- 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 o 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:

Claudia M. Nervo

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
H. LUNDBECK A/S.

Oficio N°
C 397

ASUNTO:	Radicación N°	04-67002
	Solicitud internacional	PCT/DK2002/00837
	Fecha inicio fase nacional	14/07/2004
	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.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 AGO. 2004

202057