

05-21991/395
CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A. +1 202 462 1600

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-021991- -00010-0000

Fecha: 2007-09-05 16:23:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 30

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 05.021.991
Asunto : Solicitud de patente para: **METODO PARA LA
SEPARACION DE INTERMEDIARIOS QUE PUEDEN
SER UTILIZADOS PARA LA PREPARACION DE
ESCITAL**
Solicitante : **H. LUNDBECK A/S**
Opositor : **PROCAPS S.A.
TECNOQUIMICAS S.A.**

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIONES

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de Apoderado de la sociedad solicitante de la patente de invención de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a las oposiciones formuladas por el doctor Reinaldo PINILLA MORENO apoderado de la sociedad **PROCAPS S.A.**, y por el doctor José Luis Reyes Villamizar apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, opositores en el asunto de la referencia.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

Los oficios número 3268 y 3269, en los cuales su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentos a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación

en lista el nueve (9) de marzo de dos mil siete(2007). El día 5 de junio de 2007, presenté memorial solicitando se otorgara a favor de mi representada un plazo adicional de sesenta días para atender los oficios No. 3268 y 3269. Por tanto, esta defensa está siendo presentada dentro de la oportunidad legal.

III. RESPUESTA A LA PETICIÓN

Me opongo a las peticiones de las sociedades opositoras y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento las oposiciones presentadas por **PROCAPS S.A., y TECNOQUIMICAS S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado **METODO PARA LA SEPARACION DE INTERMEDIARIOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM** cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes. Por tanto, solicito se sirva otorgar a mi representada la patente solicitada.

IV. MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Informo a ese Despacho, que junto con este escrito presento el Formulario de Modificaciones y Correcciones, con un nuevo capítulo reivindicatorio el cual solicito sea tenido en cuenta por ese Despacho.

Este nuevo capítulo reivindicatorio está compuesto por sesenta y dos (62) reivindicaciones.

V. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En primer lugar, solicito a ese Despacho tener en cuenta para el estudio de patentabilidad el nuevo pliego reivindicatorio aquí presentado, con el cual se subsanan las objeciones sobre nivel inventivo, que ha señalado el apoderado de la sociedad opositora.

En relación con las objeciones presentadas por los representantes legales de las compañías PROCAPS S.A. y TECNOQUIMICAS S.A. (en adelante PROCAPS y TECNOQUIMICAS) al invento titulado **METODO PARA LA SEPARACION DE INTERMEDIARIOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM**, señalo lo siguiente:

De acuerdo con los argumentos expuestos por las partes opositoras, la solicitud reivindicada por mi representada no cumple con los requisitos de patentabilidad, ya que antes de la fecha de prioridad reivindicada por mi representada, esto es, agosto 12 de 2002, existían los siguientes documentos:

- D1: EP0347066 A1, 1989-12-20.
- D2: ES2068891, 1989-12-20.
- D3: WO 00/12044, 200-03-09.
- D4: ES2169709, 2002-07-01.
- D5: WO 99/30548, 1999-04-14.

Con respecto a los documentos arriba mencionados, me permito hacer la siguiente salvedad:

- Los documentos D1, D3 y D5 son los documentos que el apoderado de la compañía TECNOQUIMICAS, estableció como el estado del arte mas cercano y que afectan el nivel inventivo de la solicitud de patente de mi representada.
- Los documentos D2 y D4 son los documentos que la apoderada de la compañía PROCAPS, estableció como el estado del arte mas cercano y que afectan el nivel inventivo de la solicitud de patente de mi representada. Sin embargo, es importante aclarar que los documentos D1 y D2 son equivalentes, al igual que los documentos D3 y D4 ya que se refieren a la misma invención.
- En consecuencia, solo haremos referencia a los documentos D1, D3 y D5.
- Finalmente, deseo poner de presente que los documentos D3 y D5 no divulgan nada nuevo con respecto a la manufactura de enantiomeros de citalopram de la Formula General II, con respecto a lo divulgado en el documento D1. Por esta razón el estado del arte mas cercano y el documento sobre el cual debe versar el estudio de nivel inventivo es el documento D1, ya que trata sobre un tema relacionado con el problema técnico de la solicitud de patente de mi representada, que es la forma de producción de Ecitalopram.

A continuación procederemos a explicar las razones por las cuales los documentos D1, D3 Y D5 no afectan el nivel inventivo de la invención solicitada por mi representada.

VII. ANEXOS

Anexo a este escrito los siguientes documentos:

- 7.1. Formulario de Modificaciones y Correcciones con el cual se presenta nuevo capítulo reivindicatorio y el recibo de pago por concepto de la tasa correspondiente para modificaciones.

IX. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

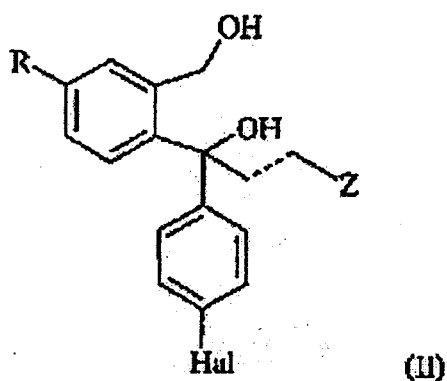
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: H. LUNDBECK A/S Dirección: 9 Ottilavej, 2550 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca Lugar de Constitución: Sociedad constituida bajo las leyes de Dinamarca Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>05.021.991</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento junto con este escrito el nuevo pliego reivindicatorio de la</u> <u>solicitud de Patente de la referencia, que consta de ochenta y tres (83)</u> <u>reivindicaciones.</u>	
6	Comprobante de pago No. <u>07-64,904</u> Fecha: <u>13 de agosto de 2007</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: <u>Emilio Ferrero</u> C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

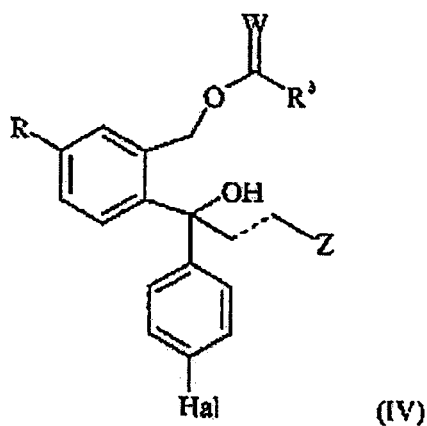
REIVINDICACIONES

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

1. Un método para la preparación del enantiómero R o S de un diol que tiene la formula

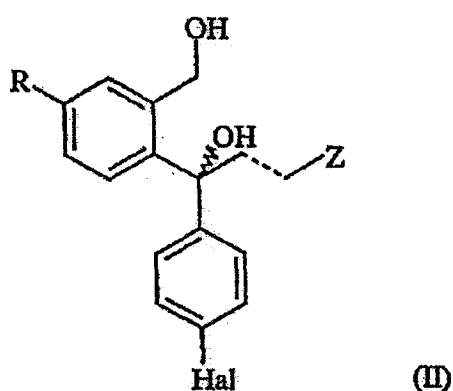


donde R es ciano o un grupo que puede convertirse a un grupo ciano, Z es un grupo $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}'\text{R}'')$ donde R' y R'' son alquilo C_{1-6} , o R' y R'' estan conectados entre si para formar una estructura cíclica incluyendo el átomo N al cual estan unido, o Z es un grupo que puede convertirse a un grupo dimetilaminometilo, la línea punteada representa un enlace doble o simple y Hal es halógeno o una sal del mismo, y/o el enantiomero opuesto de un diol acilado que tiene la formula

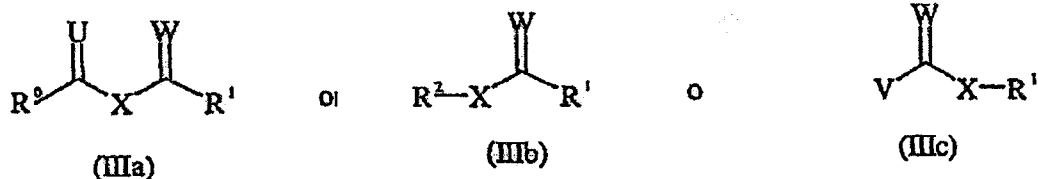


donde R, Z, la línea punteada y Hal son tal como se definieron anteriormente, W es O o S, y R³ es -Y-R¹, donde R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀, di-(alquil C₁₋₁₀)amino, arilo, ariloxi, ariltio y heteroarilo, o R¹ es arilo; en donde cualquiera de los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀ di-(alquil C₁₋₁₀) amino e Y es un enlace, O, S o NH, o una sal del mismo, que comprende

a) someter un compuesto racémico de formula



donde R, Z, la línea punteada y Hal son tal como se definieron anteriormente, para la acilacion enzimatica selectiva utilizando un agente acilante que tiene la formula



o un isocianato que tiene la formula $R^1-N=C=O$ o un isotiocianato que tiene la formula $R^1-N=C=S$;

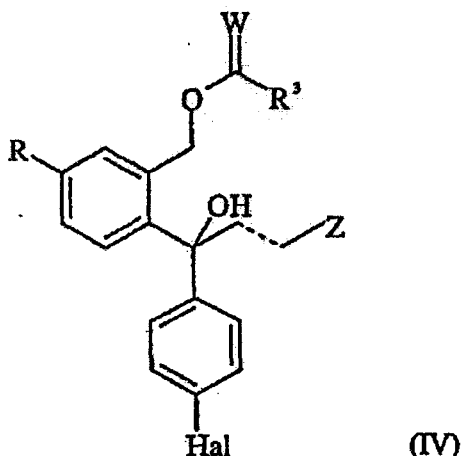
donde X es O o S; W es O o S; U es O o S, V es halógeno;

R^0 es alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-10} , di-(alquil C_{1-10})amino, arilo, ariloxi, ariltio y heteroarilo, o R^0 es arilo, donde cualquiera de los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o mas veces con sustituyentes seleccionados a partir de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-10} y di-(alquil C_{1-10})amino;

R^1 es como se definió para R^0 :

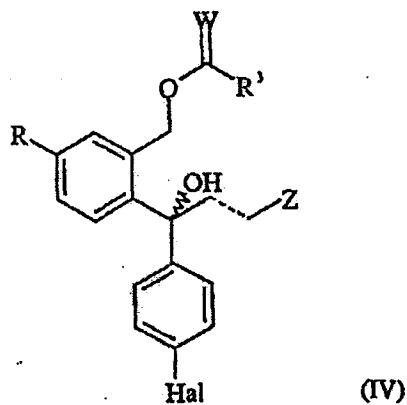
R^2 es como se definió para R^0 , o R^2 es un grupo saliente apropiado;

o R^0 y R^1 juntos forman una cadena de 3 a 5 átomos de carbono; siempre que W y U no sean S cuando X es S; para formar una mezcla del material de partida de la formula (II) en cualquier forma R o S y el enantiomero opuesto de un compuesto que tiene la formula

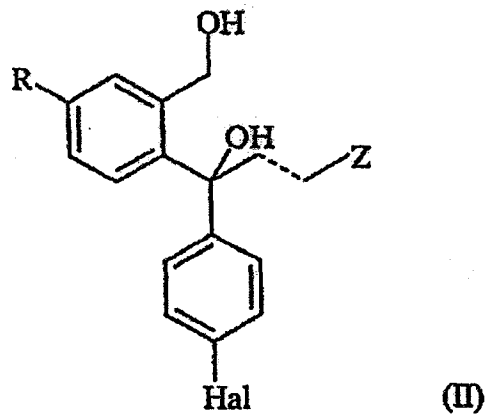


en donde R, W, Hal, R³, la línea punteada y Z son como se definieron anteriormente; o

b) someter una compuesto racemico de formula



en donde R, Z, W, Hal la línea punteada y R³ son como se definieron anteriormente, para desacilacion enzimatico selectiva para formar una mezcla de un compuesto deacilado de formula



en donde R, Hal, la linea punteada y Z son como se definieron anteriormente en cualquier forma R o S y el material de partida acilado de la formula (IV) en la forma del enantiomero opuesto;

opcionalmente seguido de, en cualquier orden, aislamiento del enantiomero S o R del compuesto de formula (II) y/o el enantiomero opuesto del compuesto de formula (IV) o una sal del mismo.

2. El metodo de acuerdo con la reivindicacion 1 a).
3. El metodo de acuerdo con la reivindicacion 1 b).
4. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la acilacion del compuesto de formula (II) da por resultado una mezcla que contiene el compuesto de formula (II) en la forma S y el compuesto de formula (IV) en la forma R.
5. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la acilación del compuesto de formula (II) da por resultado una mezcla del compuesto de formula (II) en la forma R y el compuesto de formula (IV) en la forma S.
6. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en donde la desacilacion del compuesto de formula (IV) da por resultado una mezcla que contiene el compuesto de formula (IV) en la forma S y el compuesto de formula (II) en la forma R.
7. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en donde la desacilacion del compuesto de formula (IV) da por resultado una mezcla que contiene el compuesto de formula (IV) en la forma R y el compuesto de formula (II) en la forma S.
8. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde Hal es fl6or y R es halogeno o ciano, se prefiere que R sea ciano.
9. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde la línea punteada representa un enlace simple.
10. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde y Z es dimetilaminometilo o un grupo que puede convertirse a un grupo dimetilaminometilo, se prefiere que Z sea un grupo dimetilaminometilo.
11. El metodo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-5 y 8-

10 en donde el agente acilante es un compuesto seleccionado de los compuestos de formula (IIIa), (IIIb) y (IIIc).

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el agente acilante es un compuesto seleccionado de los compuestos de formula (IIIa) y (IIIb).

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el agente acilante es un compuesto de formula (IIIa).

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el agente acilante es un compuesto de formula (IIIb).

15. El método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el agente acilante es un compuesto de formula (IIIc).

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13 en donde U es O.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13 en donde W es O.

18. El método de acuerdo con las reivindicaciones 11-17 en donde X es O.

19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-18 en donde R^0 , R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , hidroxí, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-4} y di-(alquil C_{1-4})amino o R^2 es un grupo saliente apropiado, tal como succinimidilo, HOBt y pfp o R^0 y R^1 forman juntos una cadena de 3-5 átomos de carbono.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19 en donde R^0 , R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3} todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con

401

sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, hidroxí, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)amino.

-7

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20 en donde R⁰ y R¹ son alquilo C₁₋₃ y R² es alquilo C₁₋₃ sustituido una o más veces con halógeno o R² es alquenilo C₂₋₃.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 13 en donde R⁰ y R¹ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxí, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₄) amino.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22 en donde R⁰ y R¹ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ y alquinilo C₂₋₃ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, hidroxí, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)amino.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 22 en donde R⁰ y R¹ son alquilo C₁₋₄

25. El método de la reivindicación 24 en donde R⁰ y R¹ son alquilo C₁₋₃, conveniente metilo, etilo o propilo, se prefiere propilo.

26. El método de la reivindicación 14 en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de C₁₋₄-alcoxi, C₁₋₄-alquiltio, hidroxí, halógeno, amino, nitro,

ciano, C₁₋₄-alquilamino y di-(C₁₋₄-alquil)amino o R² es otro grupo saliente apropiado, tal como succinimidilo, HOBT y pfp.

27. El metodo de la reivindicacion 26 en donde R¹ se selecciona de C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo y C₂₋₃-alquinilo todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, hidroxi, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)amino y R² es alquilo C₁₋₄ sustituido una o mas veces con halógeno o R² es alquenilo C₂₋₄.

28. El metodo de acuerdo con la reivindicación 27 en donde R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ y alquinilo C₂₋₃ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₃, lquiltio C₁₋₃, hidroxi, halógeno, amino, nitro, ciano, lquilamino C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)amino y R² es alquilo C₁₋₃ sustituido una o mas veces con halógeno o R² es alquenilo C₂₋₃.

29. El metodo de la reivindicación 27 en donde R¹ es C₁₋₃-alquilo.

30. El metodo de acuerdo con la reivindicación 29 en donde R¹ es alquilo C₁₋₃, tal como metilo, etilo o propilo y C₁₋₃-alquilo sustituido una o mas veces con halógeno y R² es alquenilo C₂₋₃.

31. El metodo de acuerdo con la reivindicación 30 donde R² es vinilo.

32. El metodo de acuerdo con la reivindicación 31 en donde R' es propilo.

33. El metodo de acuerdo con la reivindicación 15 en donde R¹ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxi, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino.

34. El metodo de acuerdo con la reivindicación 33 en donde R¹ es -alquilo C₁₋₃, -alquenilo C₂₋₃ y alquinilo C₂₋₃ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₃,

alquiltio C₁₋₃, hidroxí, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₃ y di(alquil) C₁₋₃ amino.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34 en donde R¹ es alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃, se prefiere que R¹ sea alquilo C₁₋₃, tal como metilo, etilo o propilo, se prefiere propilo.

36. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-5 y 8-10 en donde el agente acilante es un isocianato de fórmula R¹-N=C=O o un isotiocianato de la fórmula R¹-N=C=S.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36 en donde el agente acilante es un isotiocianato de la fórmula R'-N=C=S.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 36 en donde el reactivo acilante es un isocianato de la fórmula R¹-N=C=O.

39. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-38 en donde R¹ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxí, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₄)amino.

40. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 donde R¹ es alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, hidroxí, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)amino.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en donde R¹ es alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃.

42. El método de la reivindicación 41 en donde R¹ es metilo, etilo o propilo, se prefiere propilo.

43. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 6-10 en donde el compuesto racémico de fórmula (IV) utilizado es un compuesto donde Y es O, o S.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43 en donde el compuesto racémico de fórmula (IV) es un compuesto donde Y es O.
45. El método de acuerdo con la reivindicación 43 en donde el compuesto racémico de fórmula (IV) utilizado es un compuesto donde Y es S.
46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 6-10 en donde el compuesto racémico de fórmula (IV) utilizado es un compuesto donde Y es un enlace.
47. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 6-10 en donde el compuesto racémico de fórmula (IV) utilizado es un compuesto donde Y es NH.
48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-47 en donde R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ o -alquino C₂₋₁₀ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀, di-(alquil C₁₋₁₀) amino.
49. El método de acuerdo con la reivindicación 48 en donde R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ o alquino C₂₋₁₀ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, nitro y ciano.
50. El método de acuerdo con la reivindicación 49 en donde R¹ es C₁₋₁₀-alquilo.
51. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-5 y 842 en donde la acilación enzimática se lleva a cabo con una hidrolasa, tal como una lipasa, una esterasa, una acilasa o una proteasa.
52. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6-10 y 40-50 en donde la desacilación enzimática se lleva a cabo con una hidrolasa, tal como una lipasa, una esterasa, una acilasa o una proteasa.
53. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-52 en donde la hidrolasa se utiliza en la forma de una enzima inmovilizada o enzimas cristalizadas y reticuladas (CLEC).

54. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-53 en donde la enzima utilizada se selecciona de lipoproteína lipasa de *Pseudomonas* sp., lipasa B de *Candida antarctica* y lipasa de *Thermomyces lanuginosus* o un mutante o variante de estas enzimas.
55. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-54 en donde la enzima es la lipoproteína lipasa de *Pseudomonas* sp. o un mutante o una variante de la lipoproteína lipasa de *Pseudomonas* sp.
56. El método de acuerdo con la reivindicación 55 en donde la enzima utilizada es la lipoproteína lipasa de *Pseudomonas* sp.
57. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-54 en donde la enzima es la lipasa B de *Candida antarctica* o un mutante o variante de la lipasa B de *Candida antarctica*.
58. El método de acuerdo con la reivindicación 57 en donde la enzima es lipasa B de *Candida antarctica*.
59. El método de acuerdo con la reivindicación 58 en donde la enzima es Novozyme®435.
60. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-54 en donde la enzima es la lipasa de *Thermomyces lanuginosus* o un mutante o variante de la lipasa de *Thermomyces lanuginosus*.
61. El método de acuerdo con la reivindicación 60 en donde la enzima es la lipasa de *Thermomyces lanuginosus*.
62. El método de acuerdo con la reivindicación 61 en donde la enzima es la Lypozyme™ TLIM.
63. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-62 en donde la acilación enzimática o la desacilación enzimática se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o un ácido orgánico o una mezcla de los mismos.
64. El método de acuerdo con la reivindicación 63 en donde la acilación enzimática o la desacilación enzimática se lleva a cabo en presencia de un ácido orgánico.

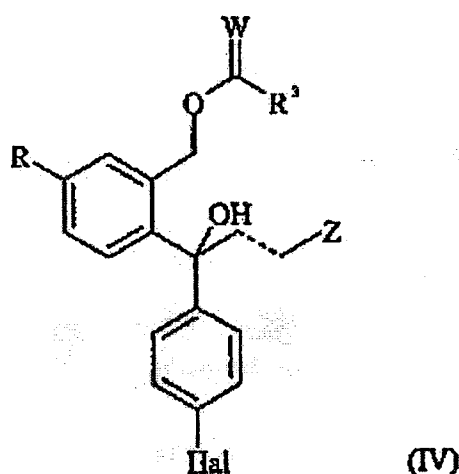
65. El método de acuerdo con la reivindicación 64 en donde la acilacion enzimatica se lleva a cabo en presencia de un ácido orgánico.

66. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 64-65 en donde el ácido orgánico es un ácido carboxílico aromático o un ácido carboxílico alifático.

67. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63-66 en donde el ácido orgánico se selecciona del ácido n-propionico, ácido iso propionico, ácido n-butirico, ácido iso-butirico, ácido iso-valerico, ácido 2-etilbutirico, ácido ciclohexancarboxilico, ácido pivalico, ácido benzoico, ácido p-toluico, ácido salicilico y ácido 3-fenilpropionico.

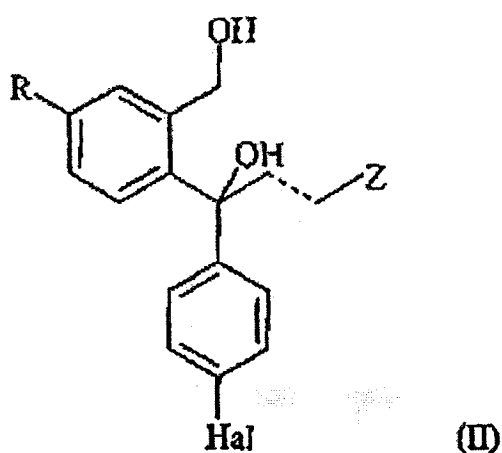
68. El método de acuerdo con la reivindicación 67 en donde el ácido orgánico es ácido pivalico.

69. Un método para el aislamiento y la purificación del compuesto que tiene la fórmula



donde R es ciano, o un grupo que puede convertirse a un grupo ciano, la línea punteada es un enlace doble o simple Hal es halógeno, y Z es un grupo -CH₂-N(R'R'') donde R' y R'' son alquilo C₁₋₆, o R' y R'' están conectados entre si para formar una estructura cíclica que incluye el N-atomo al cual están unidos, o Z es un grupo que puede convertirse a un grupo dimetilaminometilo, W es O o S y R³ es -Y-R¹ donde Y es un enlace, O, S o NH y R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀ todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos una o mas veces con

sustituyentes seleccionados de alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀, di-(alquil C₁₋₁₀)amino, arilo, arilo, ariltio y heteroarilo, o R' es arilo, donde cualquiera de los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o mas veces con sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀ y di(alquil C₁₋₁₀)amino, o una sal de los mismos y/o el diol de formula



donde R, Z, Hal y la linea punteada son como se definieron anteriormente o una sal de los mismos, a partir de una mezcla que contiene el compuesto de Formula (IV) y el diol de formula (II), que comprende:

- a) tratar dicha mezcla que contiene el compuesto de formula (IV) y el diol de formula (II) en una mezcla de agua y un solvente orgánico en presencia de un ácido;
- b) separar la fase acuosa que contiene el diol de formula (II) como una sal de dicho ácido de la fase orgánica para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto de formula (IV) como una sal de dicho ácido; y

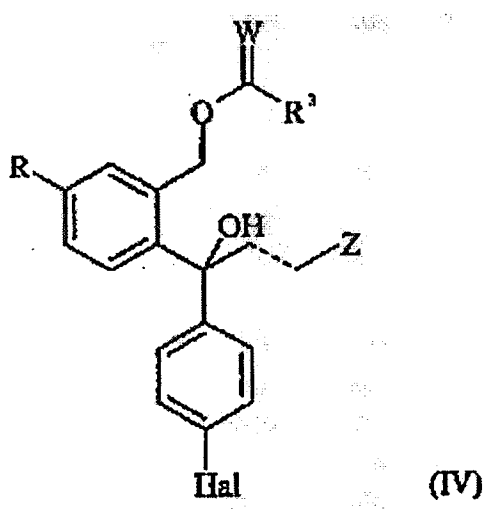
opcionalmente aislar el compuesto de formula (II) como la base o como una sal del mismo, y opcionalmente aislar el compuesto de formula (IV) como la base o una sal del mismo.

70. El método de acuerdo con la reivindicación 69 en donde el enantiómero S del diol de formula (II) se separa del enantiómero R del derivado de acilo de formula (IV).

71. El método de acuerdo con la reivindicación 69 en donde el enantiómero S del derivado de acilo de formula (IV) se separa del enantiómero R del diol de formula (II).

72. El método de acuerdo con las reivindicaciones 69-71 en donde la mezcla del enantiomero R o S de un derivado de acilo de formula (IV) y el enantiomero opuesto de un diol de formula (II) utilizado en el paso a) ha sido preparado de acuerdo con el método en las reivindicaciones 1-62.

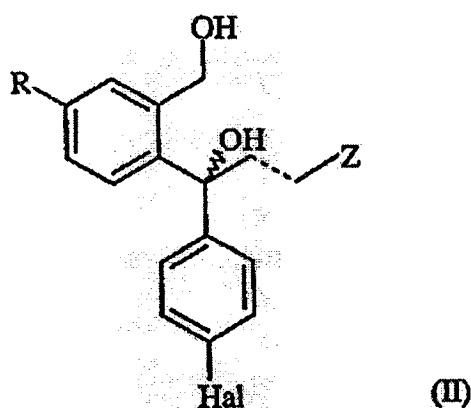
73. Un método para el aislamiento y purificación del derivado de acilo que tiene la formula



donde R es ciano o un grupo que puede convertirse a un grupo ciano, Hal es halógeno, la Línea punteada representa un enlace doble o simple, Z es un grupo -CH₂-N(R'R'') donde R' y R'' son -alquilo C₁₋₆, o R' y R'' están conectados entre si para formar una estructura cíclica que incluye el átomo N al cual están unidos, o Z es un grupo que puede convertirse a un grupo dimetilaminometilo, W es O o S; y R³ es -Y-R¹ donde Y es un enlace, O, S o NH y R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀ todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de -alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxí,

halógeno, amino, nitro, ciano, Iquilamino C₁₋₁₀, di(alquil)amino C₁₋₁₀, arilo, ariloxi, arilitio y heteroarilo, o R¹ es arilo, donde cualquiera de los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₁₀, -alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀ y di-(alquil C₁₋₁₀)amino, o una sal de los mismos.

y/o el diol de formula



donde R, Hal, Z y la linea punteada son como se definieron anteriormente, a partir de una mezcla que contiene el derivado de acilo de formula (IV) y el diol de formula (II), que comprende:

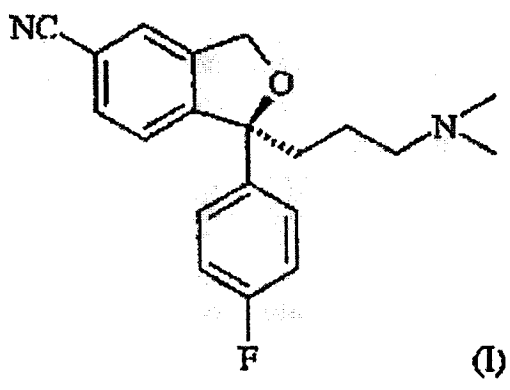
a) tratar dicha mezcla que contiene el derivado de acilo de formula (IV) y el diol de formula (II) en una mezcla de agua, un solvente orgánico protico y un solvente organico apolar;

b) separar la fase acuosa que contiene el diol de formula (II), de la fase organica para obtener una fase orgánica que contiene el derivado de acilo de formula (IV); y

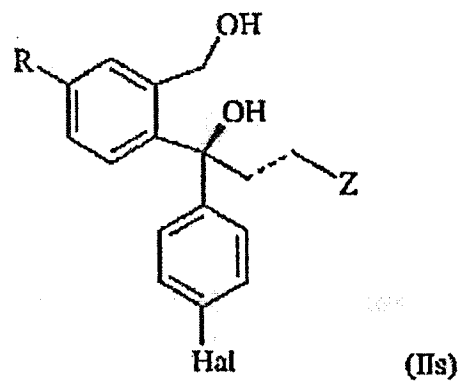
aislar opcionalmente el diol de formula (II) y/o el compuesto de formula (IV) de la fase acuosa / orgánica, y opcionalmente la conversión del compuesto de formula (II) y/o (IV) a una sal del mismo.

74. El método de acuerdo con la reivindicación 73 en donde el S-diol del diol de formula (II) se separa del enantiomero R del derivado de acilo de formula (IV).

75. El método de acuerdo con la reivindicación 73 en donde el enantiomero S del derivado de acilo de formula (IV) se separa del enantiomero R del diol de formula (II).
76. El método de acuerdo con las reivindicaciones 73 - 75 donde la mezcla del enantiomero R o S de un compuesto de formula (IV) y el enantiomero opuesto de un compuesto de formula (II) utilizado en el paso a) ha sido preparado de acuerdo con el método en las reivindicaciones 1-62.
77. Un proceso para la preparación de escitalopram que tiene la formula

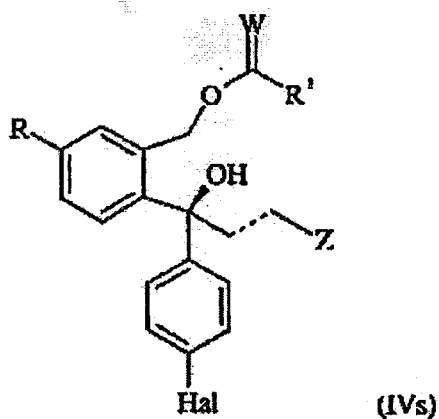


o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo que comprende la preparación del enantiomero S de un diol que tiene la formula

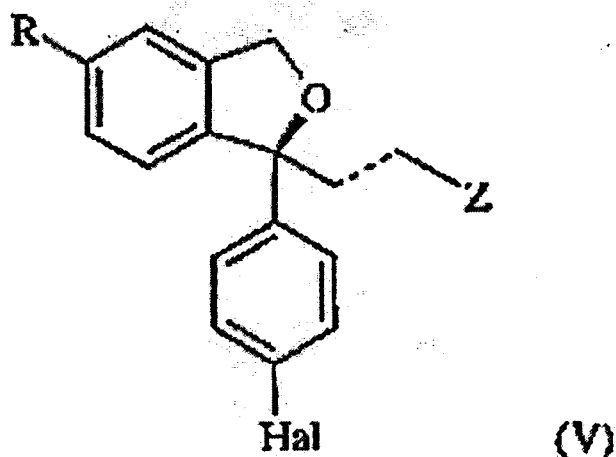


en donde R es ciano o un grupo que puede convertirse a un grupo ciano, la linea punteada representa un enlace doble o simple, Z es un grupo

dimetilaminometilo o un grupo que puede convertirse a un grupo dimetilaminometilo y Hal es halógeno, o una sal del mismo, o el enantiomero S de un diol acilado que tiene la formula



donde R, Z, la línea punteada y Hal son como se definieron anteriormente, W es O o S, y R^1 es $-Y-R^1$, donde R^1 es alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o mas veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-10} , di-(alquil C_{1-10})amino, arilo, ariloxi, ariltio y heteroarilo, o R^1 es arilo; en donde cualquiera de los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-10} y di-(alquil C_{1-10})amino e Y es un enlace, O, S o NH, o una sal del mismo, mediante el metodo en cualquiera de las reivindicaciones 1-62, seguido opcionalmente de, en cualquier orden, la conversion del grupo R a un grupo ciano, la conversion del grupo Z a un grupo dimetilaminometilo, la reduccion de un enlace doble representado por la linea punteada a un enlace simple y/o la conversion del grupo Hal en un grupo fluor y luego el cierre del anillo en condiciones básicas del enantiomero S de formula (IIs) o (IVs) o un derivado de ester labil del mismo para formar un compuesto de formula

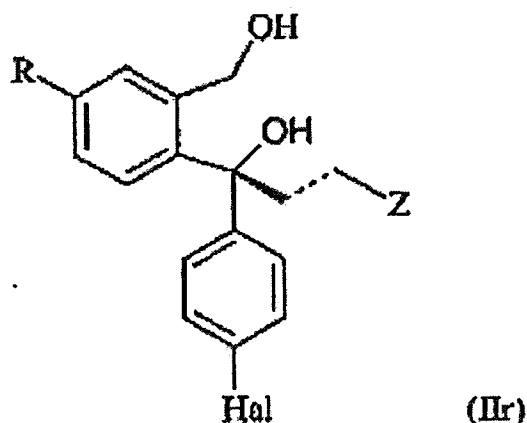


seguido por en cualquier orden; si R no es ciano la conversión del grupo R en un grupo ciano, si Z no es dimetilaminometilo la conversión del grupo Z en un grupo dimetilaminometilo, si la linea punteada representa la reducción de un enlace doble en un enlace simple y si Hal no es floor, la conversión de Hal en un grupo floor, seguido del aislamiento de escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

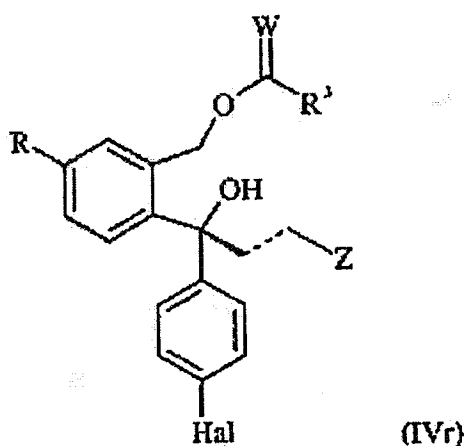
78. El método de acuerdo con la reivindicación 77 en donde la mezcla del enantiomero R o S de un compuesto de formula (II) y el enantiomero opuesto del compuesto de formula (IV) obtenido mediante la acilacion enzimatica ha sido separado uno de otro mediante el proceso de aislamiento y purificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69-72.

79. El método de acuerdo con la reivindicación 77 en donde el enantiomero R o S de un compuesto de formula (II) y el enantiomero opuesto del compuesto de formula (IV) obtenido mediante la vacilación enzimático ha sido separado uno de otro mediante el proceso de aislamiento y purificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 73 - 76.

80. Un método para la preparación de citalopram racémico y/o escitalopram o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo que comprende la preparación del enantiomero R de un diol que tiene la formula

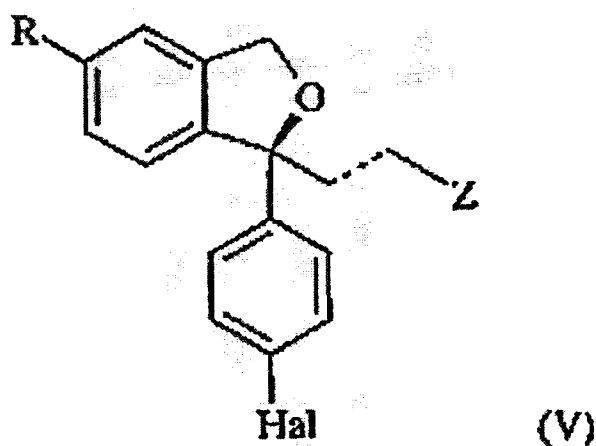


en donde R es ciano o un grupo que puede convertirse a un grupo ciano, la línea punteada representa un enlace doble o simple y Z es un grupo dimetilaminometilo o un grupo que puede convertirse a un grupo dimetilaminometilo y Hal es halógeno, o una sal del mismo, o el enantiomero R de un diol acilado que tiene la formula



en donde R, Z, la línea punteada son como se definieron anteriormente, W es O o S, y R^3 es $-Y-R^1$, donde R^1 es alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o mas veces con sustituyentes seleccionados a partir de alcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-10} , di-(alquil C_{1-10})amino, arilo, ariloxi, ariltio y heteroarilo, o R^1 es arilo, donde cualquiera de los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o mas veces con sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo,

halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀ y di(alquil C₁₋₁₀)amino y Y es un enlace, O, S o NH o una sal del mismo, mediante el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-62, seguido opcionalmente de, en cualquier orden, la conversión del grupo R a un grupo ciano, la reducción de un enlace doble representado por la línea punteada a un enlace simple, la conversión del grupo Z a un grupo dimetilaminometilo, y/o la conversión del grupo Hal en un grupo fluor y luego el cierre del anillo en condiciones ácidas del enantiómero R de fórmula (IIr) o (IVs) para formar una mezcla del enantiómero del compuesto de fórmula



y una menor cantidad del enantiómero R correspondiente, seguido de, en cualquier orden; si R no es ciano la conversión del grupo R en un grupo ciano, si Z no es dimetilaminometilo la conversión del grupo Z en un grupo dimetilaminometilo, si la línea punteada representa la reducción de un enlace doble en un enlace simple y si Hal no es fluor, la conversión de Hal en un grupo fluor, seguido del aislamiento de escitalopram y/o citalopram racémico o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo.

81. El método de acuerdo con la reivindicación 80 en donde el citalopram racémico se aísla mediante precipitación de la base libre del citalopram racémico o una sal del mismo y el escitalopram se recupera del agua madre de la precipitación.

82. El método de acuerdo con la reivindicación 80 en donde la mezcla del enantiómero R o S de un compuesto de fórmula (II) y el enantiómero opuesto del

compuesto de formula (IV) obtenido mediante la acilaci6n enzimatica ha sido separado uno de otro mediante el proceso de aislamiento y purificaci6n de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 - 72.

83. El m6todo de acuerdo con la reivindicaci6n 80 en donde el enantiomero R o S de un compuesto de formula (II) y el enantiomero opuesto del compuesto de formula (IV) obtenido mediante la acilacion enzimatica ha sido separado uno de otro mediante el proceso de aislamiento y purificaci6n de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 73 - 76.

p.: H. LUNDBECK A/S

424

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,904
FECHA : AGOSTO 13 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-021991- -00010-0000

Fecha: 2007-09-05 16:23:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 30

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769917	13/08/2007	39,640,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

03003- 841-001-0