



No. 06-078916- -00003-0000

Fecha: 2008-03-13 14:21:23 Dep. 2020 NUECRLACIONI
Tra. 11 PATENTLIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 46

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Numero del expediente: 06-078916

Solicitante: H. LUNDBECK A/S

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "METODO PARA LA SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDE SER UTILIZADO PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM". Gaceta: 583

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A	IDENTIFICACIÓN
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201	C.C. ☐ NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio:	C.E. ☐ Otro ☐
	Lugar de Constitución: COLOMBIA BARRANQUILLA	Cual _____
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818 E-mail:	Numero <u>890.106.527-5</u>
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN
	Dirección:	C.C. ☒ NIT ☐
	CARRERA 13 No. 119-95 104	C.E. ☐ Otro ☐
	Teléfono: (571) 2131213 Fax: (571) 6121979	Cual _____
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Numero <u>51'975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Signo opositor: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____

C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06078916

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención
titulada "MÉTODO PARA LA SEPARACIÓN DE
LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDE SER
UTILIZADO PARA LA PREPARACIÓN DE
ESCITALOPRAM"

Solicitante : H. LUNDBECK A/S.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 583 del 18 de diciembre de 2007

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*,  abogada en ejercicio,
identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No.
83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de
apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la
República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla,

4
102
65

Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada **“MÉTODO PARA LA SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDE SER UTILIZADO PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM”**, cuyo titular es **H. LUNDBECK A/S**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

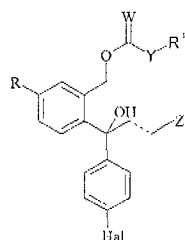
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular escitalopram. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 10 de agosto de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud DK20040000217 del 2004-02-12; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005077891 del 2005-08-25.

2.2. La solicitud colombiana 06078916 objeto de la presente oposición, se refiere a un método para el aislamiento y purificación del compuesto que tiene una fórmula



Donde R es ciano o un grupo el cual puede convertirse en un grupo ciano, la línea punteada representa un enlace simple o doble, Hal es halógeno,

Z es un grupo de dimetilaminometilo o Z es un grupo el cual puede convertirse en un grupo de dimetilaminometilo, W es O o S, Y es un enlace, O, So NH, y R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino,

10
100

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 más veces con sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , -alcoxi C_{1-10} , C_{1-10} alquiltio, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-10} y di-(alquil C_{1-10})amino, o una sal de los mismos.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que define que *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2169709 publicada el 1 de julio de 2002.
- D2: ES2068891 publicada el 20 de diciembre de 1989.

2.4. Ahora bien, el documento D1 revela un método para la preparación de citalopram, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde R es alquilo C_{2-8} , acilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo o

7
109

anisulfonilo con haluro de 3-(N, N-dimetilamino)-propil-magnesio, para preparar citalopram. Por su parte, el documento D2 se refiere a enantiómeros y su aislamiento del medicamento antidepresivo 1 - (3Dimetil - aminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofurano(5) - carbonitrilo (citalopram). Como tal esta anterioridad D2 en la descripción se incluye además las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros del compuesto I formadas con ácidos no tóxicos orgánicos o inorgánicos. Según dicha anterioridad D2, dichas sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica, donde la base se hace reaccionar bien con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente miscible con el agua, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento o bien con un exceso del ácido en un disolvente inmiscible con el agua, tal como éter etílico, acetato de etilo o diclorometano, con separación directa de la sal deseada. Ejemplos típicos dictados en el documento D2 de dichas sales orgánicas son las formadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, oxálico, salicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p - amino - benzoico, glutámico, benceno - - sulfónico y ácido teolín - acético, así como las 8 - haloteolinas, por ejemplo la 8 - bromoteolina. En el esquema de

reacción I de la página 4 de este documento D2, se revela la separación de los intermediarios. Así las cosas, tanto el documento D1 como D2 en la descripción y reivindicaciones, particularmente a partir de la página 5 de D1 y páginas 4 y 5 de D2, se refiere a métodos para preparar citalopram y se revelan varios enantiómeros usados en la preparación antidepresivos. En dichos documentos, como se evidencia se revelan métodos para preparar citalopram que incluye el uso de compuestos intermedios homólogos a los descritos en la presente solicitud, dado que incluyen por ejemplo, la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorofenil magnesio seguida de una reacción R-X (ver pagina 5 de D1) para la preparación de citalopram. Por lo tanto, si los intermediarios de la presente solicitud son conocidos para la preparación de citalopram y son comúnmente utilizados en el proceso de preparación, el proceso para su preparación es derivable y obvio a luz de estos dos documentos. Así las cosas, a la luz de lo indicado en los documentos D1 y D2 en combinación, la presente solicitud carece de altura o nivel inventivo.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 06078916 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que CARECE DE ALTURA INVENTIVA, dado que según la Decisión

9
10
11

486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 12 de febrero de 2004, a partir del documento D1 y D2 en combinación, es posible deducir de manera evidente afectando su altura inventiva, el método para la separación de intermediarios que pueden ser utilizados para la preparación de escitalopram, según lo definido en las reivindicaciones de la presente solicitud.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“MÉTODO PARA LA SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDE SER UTILIZADO PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM”**, cuyo titular es H.

10
11
112

LUNDBECK A/S, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2169709 publicada el 1 de julio de 2002.
- D2: ES2068891 publicada el 20 de diciembre de 1989.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: ES2169709 publicada el 1 de julio de 2002.
 - D2: ES2068891 publicada el 20 de diciembre de 1989.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



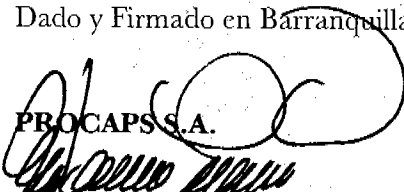
PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06,078,916**, titulada "**METODO PARA LA SEPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDE SER UTILIZADO PARA LA PREPARACIÓN DE ESCITALOPRAM**", cuyo titular es **H. LUNDBECK A/S**, publicada en la gaceta No. 583 del 18 de Diciembre de 2007.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los ____ días del mes de Marzo de 2008.

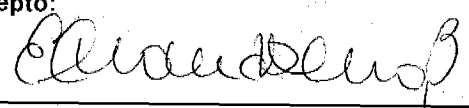

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:


ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SEGUNDA NOTARIA SEGU...
 ADY ISABEL NAB...
 NOTARIA SEGUNDA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
CERTIFICA
 Que lasi firma(s) que aparece(n) en el documento que
 antecede se asemeja(n) a la(s) de WALTER
TANAKA YATERAWA
 Que autenticar... en esta Notaria previa
 confrontación de Antecedentes
 (Decreto 960/71)
 Barranquilla 11 de MARZO de 2008
 A Notaria...

[Handwritten signature]
 REPUBLICA DE COLOMBIA
 NOTARIA SEGUNDA
 2a
 David A. Arcieri Gutierrez
 Notario Encargado
 CIRCULO DE BARRANQUILLA

PRESENTACION PERSONAL
 El anterior escrito fue presentado ante la
 NOTARIA DIEGO ANO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
 personalmente por Stefano Florencia
Bohórquez
 quien exhibió la c.c. 11975664
 y Tarjeta Profesional No. 87873 C.S.J.
 Fecha 13 MAR 2008
 HECTOR FABIO COLOMBIA DIAZ
 NOTARIO ENCARGADO
[Handwritten signature]

117 116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 070170007-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-078916-00003-0000

RECIBO OFICIAL DE CASH : 00 - 22,133
FECHA : 07/11/2007

Dep. 2020 NULCREACIONE
Nº 11 PATENTADO
Lvl: 378 FASINACIONALI
Folios: 46

***** COMISIONACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
LAB. PROCEPE	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	64054112	07/11/2007	1,536,000.00

***** C O M O D O C I F I C A *****

CASH, REENTRISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 VARCAS Y LEMAS COMERCIALES	244,000.00
	TOTAL :	244,000.00

SOM: DCCCLXXIV SESENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA
"PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de
"PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon
social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI -
MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de
"PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." "PROCAPS S.A.".-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.

SIGLA: PROCAPS.

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla. ✓

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o in-

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

dustrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,224,500,000	*****1,224,500	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta

***** CONTINUA *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	*****
3. Minski Sharon	PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con
las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,
tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar ----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en
los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir,
renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales,
cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben
aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal
de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o
compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por
las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo
ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se
determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para
que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías
y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
03*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA
TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, y al señor ANTONIO VARELA DIAZ CC.No.72.004.699,
para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriban ----
declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este -----
obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y -----
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de ----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la ----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores
de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o
nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 20 de Marzo de 2007.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE
DOCUMENTOS.

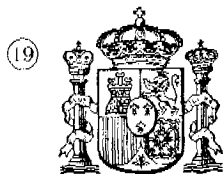
PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

mbajon

ANEXO 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 169 709**

⑫ Número de solicitud: 200150056

⑬ Int. Cl.⁷: C07D 307/87

C07C 253/30

C07C 255/56

A61K 31/343

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **25.10.1999**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2002**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.07.2002

⑱ Solicitante/s: **H. LUNDBECK A/S**
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby Copenhagen, DK

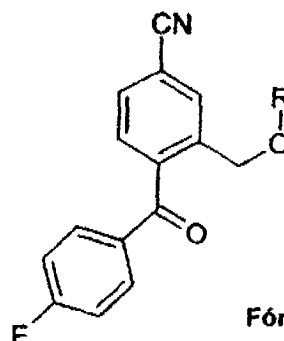
⑲ Inventor/es: **Rock, Michael Harold;**
Petersen, Hans y
Ellegaard, Peter

⑳ Agente: **Díez de Rivera de Elzaburu, Alfonso**

㉑ Título: **Método para la preparación de citalopram.**

㉒ Resumen:

Método para la preparación de citalopram.
Un método para la preparación de citalopram, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, con haluro de 3-(N,N-dimetilamino)-propil-magnesio, para preparar citalopram.



Fórmula IV

WO/00/12044

ES 2 169 709 A1

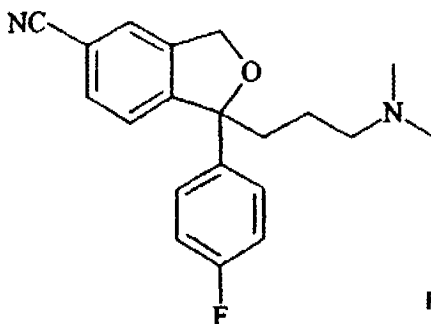
DESCRIPCION

Método para la preparación de citalopram.

La presente invención se refiere a un método para la preparación del fármaco antidepresivo, muy conocido, citalopram, 1-[3-(dimetilamino) propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo.

Antecedentes de la invención

El citalopram es un fármaco antidepresivo muy conocido que está comercializado desde hace algunos años y que tiene la siguiente estructura:



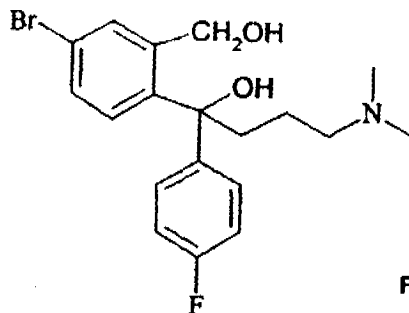
Fórmula I

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) que actúa a nivel del sistema nervioso central, por lo que tiene actividades antidepresivas. La actividad antidepresiva del compuesto ha sido descrita en varias publicaciones, por ejemplo, J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1982, 6, 277-295 y A. Graven, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, 75, 478-486. Se ha descrito también que el compuesto es efectivo en el tratamiento de la demencia y de los trastornos cerebrovasculares, EP-A 474580.

El citalopram fue descrito por primera vez en el documento DE 2.657.271, correspondiente a la patente US 4.136.193. Esta publicación de patente describe la preparación de citalopram por un método y resume otro método que se puede usar para preparar el citalopram.

De acuerdo con el procedimiento descrito, se hace reaccionar el correspondiente 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo con cloruro de 3-(N,N -dimetilamino)propilo en presencia de metil-sulfonilmetiluro como agente condensante. Se preparó el material de partida a partir del correspondiente derivado de 5-bromo por reacción con cianuro cuproso.

De acuerdo con el método, que sólo se describe en términos generales, el citalopram se puede obtener por cierre del anillo del compuesto:

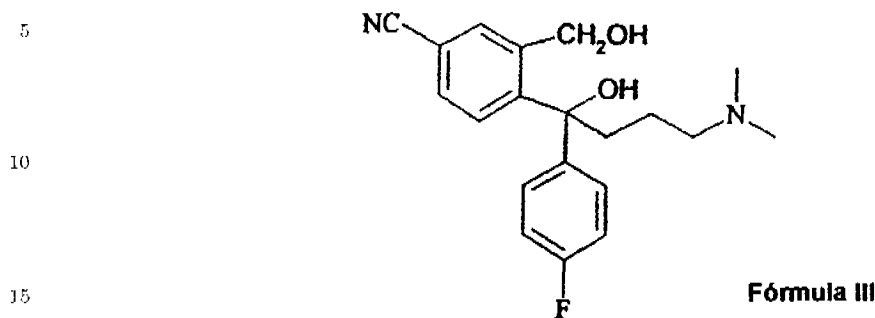


Fórmula II

en presencia de un agente deshidratante y subsiguiente intercambio del grupo 5-bromo por cianuro cuproso. El material de partida de la fórmula II se obtiene a partir de la 5-bromoftalida por dos reacciones sucesivas de Grignard, esto es con cloruro de 4-fluorofenil-magnesio y cloruro de N,N-dimetilaminopropil-magnesio, respectivamente.

ES 2 169 709 A1

Un nuevo y sorprendente método y un intermedio para la preparación de citalopram están descritos en la patente de Estados Unidos No 4.650.884 de acuerdo con la cual un intermedio de la fórmula



se somete a una reacción de cierre del anillo por deshidratación con ácido sulfúrico concentrado para obtener el citalopram. El intermedio de la fórmula III se preparó a partir de la 5-cianoftalida por dos reacciones sucesivas de Grignard, esto es con halogenuro de 4-fluorofenil-magnesio y halogenuro de N,N-dimetilaminopropil-magnesio, respectivamente.

20

En las solicitudes de patentes internacionales Nos. WO 98019511, WO 98019512 y WO 98019513, se describen otros procedimientos. Las solicitudes WO 98019512 y WO 98019513 se refieren a métodos en los que una 5-amino-, 5-carboxi- o 5-(sec-aminocarbonyl)-ftalida se somete a dos reacciones sucesivas de Grignard, al cierre del anillo y a la conversión del derivado de 1,3-dihidroisobenzofurano resultante en el correspondiente compuesto de 5-ciano, esto es, el citalopram. La solicitud de patente internacional No. WO 98019511 describe un procedimiento para la fabricación de citalopram en el que un compuesto (4-sustituido-2-hidroximetilfenil-(4-fluorofenil) metanol se somete a un cierre del anillo y el 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano sustituido en la posición 5 resultante, se convierte en el correspondiente derivado de 5-ciano, que se alquila con un halogenuro de (3-dimetilamino)propilo para obtener citalopram.

25

30

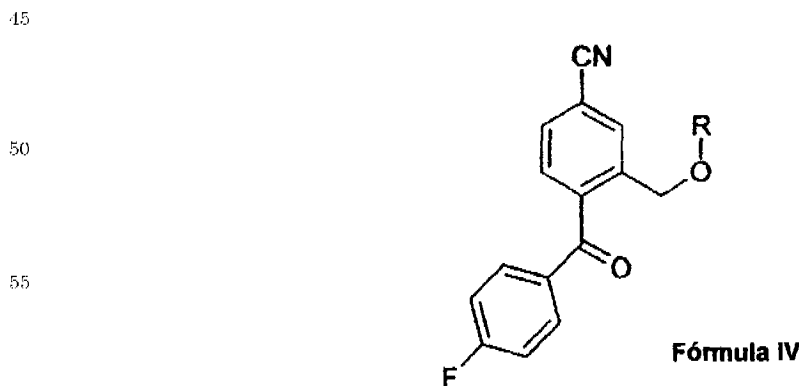
Finalmente, en la patente de Estados Unidos No. 4.943.590 se describen métodos para preparar los enantiómeros individuales de citalopram a partir de los cuales parece que también se puede realizar el cierre del anillo del intermedio de la fórmula III por medio de un éster lábil con una base.

35

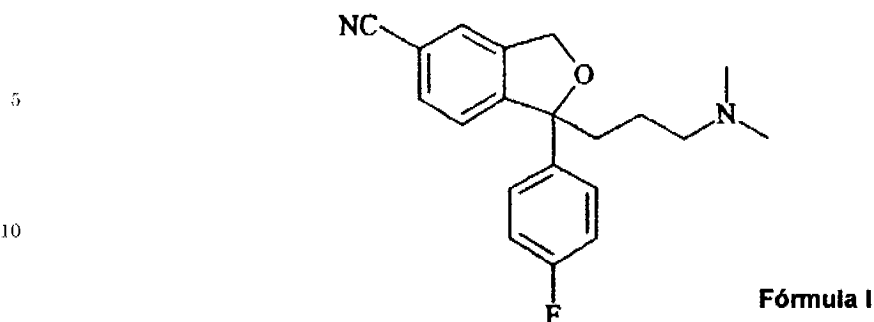
Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que se puede fabricar citalopram por un procedimiento nuevo favorable y seguro usando materiales de partida convenientes.

40 Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de citalopram que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV



60 donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, con un haluro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, preferiblemente cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)-propil-magnesio, para dar citalopram

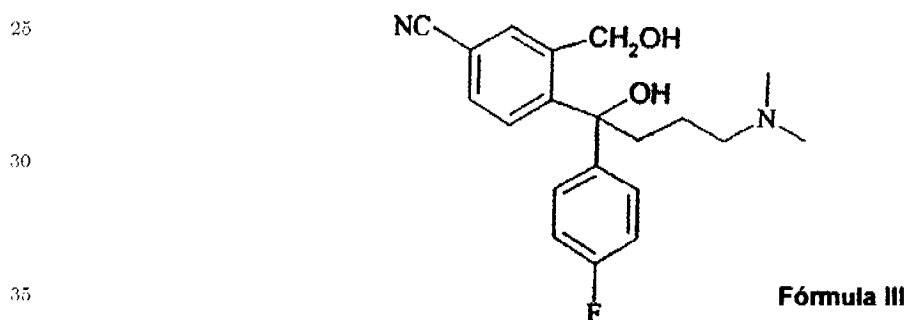


15 que se aísla como la base o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos intermedios de la fórmula IV.

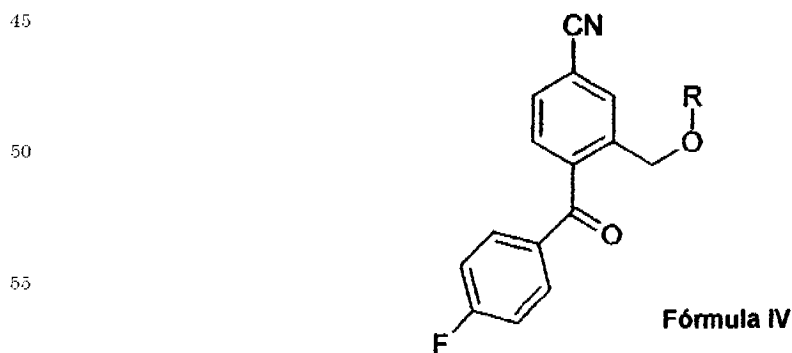
En un aspecto más, la invención se refiere a métodos para preparar los intermedios de la fórmula IV.

20 En otro aspecto más de la invención, los compuestos de la fórmula IV se usan para la preparación del compuesto racémico de la fórmula III.



En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica antidepresiva que contiene citalopram fabricado por el procedimiento de la invención.

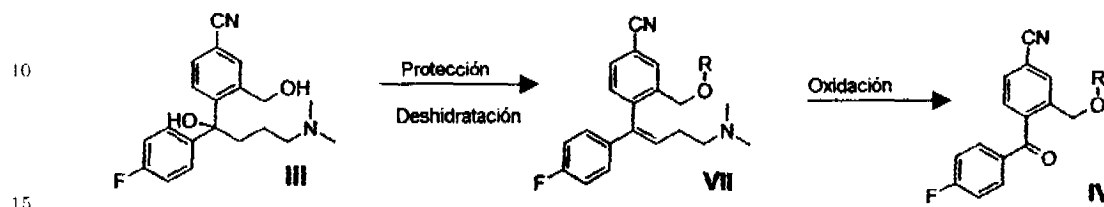
40 Por el procedimiento de la invención, se obtiene citalopram por medio de una reacción de Grignard de una sola etapa a partir de los compuestos de la fórmula IV, donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo



60 Sorprendentemente, el producto de la reacción de Grignard cierra el anillo espontáneamente y directamente hasta citalopram, y por tanto la reacción del compuesto de la fórmula IV con el reactivo de Grignard lleva al citalopram en una etapa.

Además, de acuerdo con la invención los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar por tres métodos diferentes.

Uno de estos métodos incluye la protección del hidroximetilalcohol del (4-ciano-2-hidroximetilfenil)(4-fluorofenil)metanol de la fórmula VI:



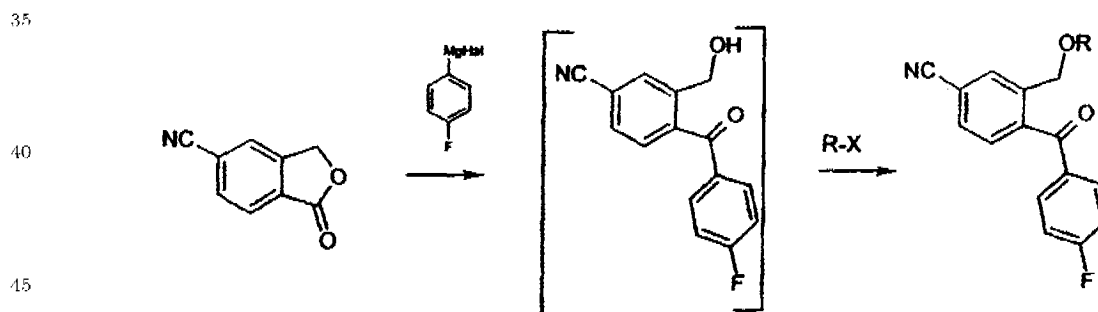
seguida por una oxidación para obtener los compuestos de la fórmula IV, donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo.

La oxidación de los compuestos de la fórmula V, se puede realizar por cualquier agente de oxidación conveniente, preferiblemente se realiza por Na₂WO₄.

El material de partida del compuesto de la fórmula VI se puede preparar como se describe en la solicitud de patente internacional No. PCT/DK97/00511.

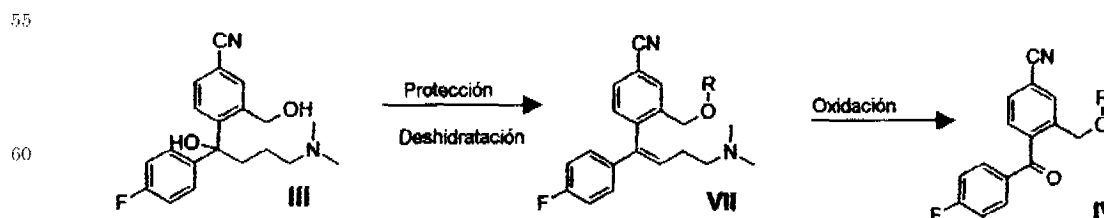
Otro método para preparar los compuestos de la fórmula IV incluye la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorofenilmagnesio, preferiblemente bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, seguida por la reacción con R-X, donde R es como se ha definido antes y X es un grupo lábil, preferiblemente R-X es cloruro de pivaloilo, cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de tosilato, Me₂SO₄ o MeSO₂Cl.

La reacción se ilustra a continuación:



El material de partida, 5-cianoftalida, se puede preparar como se describe en Tirouffet, J.; *Bull. Soc. Sci. Bretagne* 26, 1959, 35.

De acuerdo con el tercer método para preparar el compuesto de la fórmula IV, uno de los enantiómeros del compuesto de la fórmula III, esto es, el R-enantiómero, se somete a protección y deshidratación para dar el compuesto de la fórmula VII, que se oxida para dar la cetona de la fórmula IV.



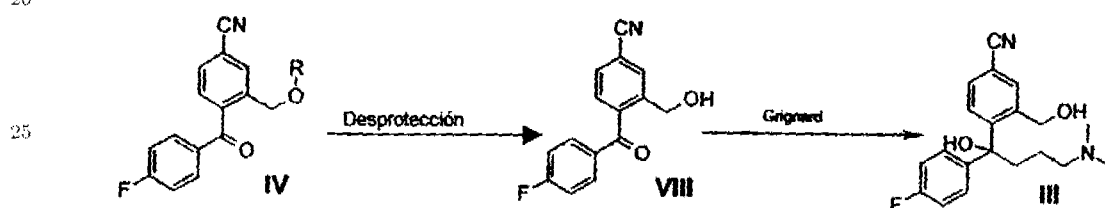
De este modo, el R-enantiómero de la fórmula III se puede usar en la preparación del citalopram racémico.

La escisión oxidativa del compuesto de la fórmula VII se efectúa por oxidación, realizada preferiblemente por MnO_4^- (permanganatos), o por ozono, $RuCl_3$, OsO_4 .

El citalopram está comercializado como un fármaco antidepresivo en la forma del racemato. Sin embargo, en un futuro próximo se va a introducir también en el mercado el S-enantiómero activo de citalopram.

El S-enantiómero activo de citalopram se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula III por separación del S-enantiómero y el R-enantiómero seguida por el cierre del anillo del S-enantiómero como se describe en la patente de Estados Unidos No. 4.943.590. El R-enantiómero del compuesto de la fórmula III no ha sido usado previamente después de la separación.

Además, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, después de la conversión del R-enantiómero de la fórmula III en el compuesto de la fórmula IV no ópticamente activo, se puede preparar el compuesto racémico de la fórmula III como se ilustra a continuación:



El compuesto racémico de la fórmula III se puede separar en los enantiómeros ópticamente activos por el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos No. 4.943.590 obteniéndose así el S-enantiómero del compuesto de la fórmula III, que se usa en la preparación de S-citalopram. El R-enantiómero del compuesto de la fórmula III se puede reciclar una vez más en el ciclo del procedimiento descrito antes.

De este modo, el R-enantiómero de la fórmula III se puede convertir en S-citalopram.

Otras condiciones de reacción, disolventes, etc. para la reacciones descritas antes son las condiciones convencionales para tales reacciones y pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

A lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, el término alquilo C_{1-6} indica un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetil-1-etilo y 2-metil-1-propilo.

El término arilo indica un grupo aromático carbocíclico monocíclico o bicíclico, tal como fenilo y naftilo, en particular fenilo o fenilo sustituido en el anillo.

El término heteroarilo indica un grupo aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico, tal como indolilo, tienilo, pirimidilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridilo, y furanilo, en particular pirimidilo, indolilo, y tienilo.

El término acilo se usa con el significado de alquil C_{1-6} - o aril- o heteroarilcarbonilo donde alquilo C_{1-6} y arilo y heteroarilo son como se han definido antes.

El término halógeno significa cloro, bromo o yodo.

Preferiblemente un grupo lábil significa halogenuro o sulfonato.

En una realización preferida de la invención, R es acilo, preferiblemente pivaloilo, acetilo o benzoilo opcionalmente sustituido.

El compuesto de la fórmula general I se puede usar como la base libre o como una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Como sales de adición de ácido, se pueden usar las sales formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de tales sales orgánicas son las formadas con

ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benenosulfónico y teofilin-acético, así como las 8-halo-teofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina. Ejemplos de tales sales inorgánicas son las formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Las sales de adición de ácido de los compuestos se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Se hace reaccionar la base o con la cantidad calculada de un ácido en un disolvente miscible en agua, tal como acetona o etanol, con subsiguiente aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento, o con un exceso del ácido en un disolvente miscible en agua, tal como éter etílico, acetato de etilo o diclorometano, con separación espontánea de la sal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar de cualquier modo adecuado y en cualquier forma adecuada, por ejemplo oralmente en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos o jarabes, o parenteralmente en la forma de las soluciones estériles usuales para inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por los métodos convencionales de la técnica. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con los coadyuvantes y/o diluyentes ordinarios y comprimiendo después la mezcla en una máquina de comprimir convencional. Los ejemplos de coadyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se puede usar cualquier otro coadyuvante o aditivos, colorantes, aromatizantes, conservantes etc. siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyección se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizando la solución y llenando en ampollas o viales adecuados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado usado convencionalmente en la técnica, tales como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Ejemplos

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-metil]-bencilo

A una solución en agitación de (4-ciano-2-hidroximetilfenil) (4-fluorofenil)metanol (9,2 g, 0,037 mol) y trietilamina (4,0 g, 0,04 mol), se añadió cloruro de pivaloilo (4,2 g, 0,39 mol). Después de agitar durante 60 minutos la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se extrajo con éter dietílico (2 x 75 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro (12,0 g). El compuesto se purificó por cromatografía (eluyente hexano/acetato de etilo 1:9) para dar el compuesto del epígrafe (8,2 g, 70%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1,1 (s, 9H), 5,15 (m, 2H), 6 (bs, 1H), 6,25 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,7-7,9 (m, 3H).

Ejemplo 2

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

A una solución en agitación del éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-metil]-bencilo (8,0 g, 0,025 mol) en acetato de etilo (20 ml), se añadieron una solución al 30% en peso de peróxido de hidrógeno (10 g, 0,079 mol), $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,15 g, 0,0005 mol), y (n-octil)3NCH₃HSO₄ (0,23 g, 0,0005 mol). Se calentó entonces la mezcla a reflujo durante 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre HCl diluido, se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto cetona del epígrafe (7,8 g, 97,5%).



Ejemplo 3

Ester de ácido acético y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, y la sal oxalato del mismo

5 Método 3A. Se añadió anhídrido acético (103 g, 1 mol) gota a gota a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (72 g, 0,21 mol) en acet
nitrilo (138 g) a 20°C. Una vez que se hubo completado la adición se añadió cloruro de trimetilsililo
10 (5,5 g, 0,05 mol) gota a gota (dando como resultado una reacción exotérmica y la temperatura subió de
20 a 28°C) y se agitó durante la noche. Se añadió entonces a la mezcla de reacción H₂SO₄ concentrado
(14,5 g, 0,14 mol) y la mezcla de reacción se calentó después a 50°C durante 30 minutos (la HPLC indicó
cuando se hubo completado la reacción). Después de enfriamiento se concentró la mezcla de reacción a
presión reducida y se neutralizó con solución acuosa de amoníaco (al 23%) y se extrajo con tolueno (2
veces). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del
15 epígrafe como un aceite de color naranja pálido (69,5 g, 85%).

Se caracterizó como la sal oxalato. Una solución caliente de ácido oxálico (1 g, 0,0177 mol) en metanol
(50 ml) se añadió a una solución en agitación del compuesto alqueno del epígrafe (6,63 g, 0,0173 mol) en
metanol (50 ml). Después de dejar enfriar, se aislaron los cristales por filtración (7,4 g) y se lavaron con
20 metanol frío (10 ml). Punto de fusión, 168°C.

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,9 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,62 (s, 6H), 3,1 (t, J = 6,2 Hz 2H), 4,8 (s, 2H), 6,35 (t,
J = 7Hz, 1H) 7,1-7,25 (m, 4H), 7,42 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,9-8 (m, 2H).

25 ¹³C; NMR (DMSO-D₆): 20,35, 24,98, 42,16, 55,54, 62,51, 111,17, 115,25, 115,59, 118,51, 124,85, 128,0,
128,187 131,32, 132,43, 132,73, 135,65, 135,99, 138,68, 142,9, 164,72, 169,96.

Análisis calculado para C₂₄H₂₅N₂O₆F: C, 63,4; H, 5,53; N, 6,14. Encontrado: C, 63,1; H, 5,58; N, 6,12.

30 *Ester de ácido acético y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo*

Método 3B. Se añadió anhídrido acético (1112 g, 10,8 mol) gota a gota a una solución en agitación
de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (1000 g, 2,9 mol) en
acetnitrilo (1000 g) a 20°C (dando como resultado una reacción exotérmica y la temperatura subió de
35 20 a 50°C) y se agitó durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción H₂SO₄ concentrado (300 g, 3
mol) y la mezcla de reacción se calentó entonces a 50°C durante 3 horas (la HPLC indicó cuando se hubo
completado la reacción). Después de enfriar se neutralizó la mezcla de reacción con solución acuosa de
amoníaco (al 25%) y se extrajo con tolueno (2 veces). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró
40 a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite de color naranja pálido (1023 g,
92%).

Ejemplo 4

45 *Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, y la sal oxalato del mismo*

Método 4A. Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (26,0 g, 0,215 mol) a una solución en agi-
tación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (72 g, 0,21 mol)
y trietilamina (25,0 g, 0,247 mol) en acetnitrilo (138 g) a 20°C. Después de 60 minutos, se añadió H₂SO₄
50 concentrado (40 ml) gota a gota y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 180 minutos. Se dejó
enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se neutralizó con amoníaco acuoso (al 25%) y se
extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar
el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (82 g, 96%).

55 Caracterizado como la sal oxalato, (acetona). Punto de fusión 188°C.

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,07 (s, 9H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 6H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,725 (d, J = 12
Hz, 1H), 4,85 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,3 (t, J = 6,3 Hz, 1H) 7,1-7,3 (m, 4H), 7,42 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,9-8
(m, 2H).

60 ¹³C; NMR (DMSO-D₆): 25,1, 26,71, 42,3, 55,67, 62,55, 111,21, 115,3, 115,64, 128,17 131,33, 132,28,
136,13, 138,58, 142,76, 164,4.

Análisis calculado para $C_{27}H_{31}N_2O_6F$: C, 65,04; H, 6,28; N, 5,62. Encontrado: C, 64,86; H, 6,63; N, 5,6.

5 *Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, y la sal hidrocioruro del mismo*

Método 4B. Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (30,1 g, 0,25 mol) a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (85,5 g, 0,21 mol) en acetonitrilo (290 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos adicionales, antes de añadir H_2SO_4 concentrado (32,5 g, 0,33 mol). Una vez que la adición fue completa, se calentó la reacción a 70°C durante 180 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se separó el acetonitrilo (220 ml) a presión reducida antes de neutralización con amoníaco acuoso (al 23 %) y extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida para dar un aceite rosa del compuesto del epígrafe (102,1 g).

15 Una solución del compuesto II alqueno del epígrafe (50,0 g, 0,11 mol) en metanol, se añadió a una solución en agitación de HCl anhidro en metanol (200 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se separó el disolvente a presión reducida, se añadió éter dietílico y el sólido blanco resultante se filtró y se lavó con éter dietílico para dar la sal HCl (48,1 g). Punto de fusión = 165°C.

20 *Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, hidrógenosulfato*

Método 4C. Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (29 g, 0,24 mol) a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (85,5 g, 0,21 mol) en acetonitrilo (290 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos adicionales, antes de añadir H_2SO_4 concentrado (32,5 g, 0,33 mol). Una vez que la adición fue completa, se calentó la reacción a 70°C durante 180 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se separó el acetonitrilo a presión reducida, se añadió tolueno (200 ml) y se separó a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite de color rosa pálido (112,4 g).

30 *Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, hidrocioruro*

Método 4D. Se añadió cloruro de pivaloilo (7,6 g, 0,63 mol) gota a gota a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (21,35 g, 0,052 mol) en acetonitrilo (21,35 g) a temperatura ambiente. Una vez que la adición fue completa, se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (6,1 g, 0,053 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml), seguido por la adición de trietilamina (10,6 g, 0,105 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos más, se vertió sobre agua, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió entonces en etanol anhidro/HCl, se concentró a presión reducida y se trató con éter dietílico, y se filtró para dar la sal HCl del alqueno (22,6 g, 98 %).

Ejemplo 5

45 *Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo*

Método 5A. A una solución en agitación de la sal HCl del alqueno éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo (165 g, 0,337 mol) en H_2O (1100 ml), se añadió una solución de $NaMnO_4$ en H_2O (40 % v/v) (3,7 mol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo entre 45-50°C. Una vez que la adición fue completa, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua fría (3 x 150 ml), y el residuo sólido se agitó en acetona (2000 ml) y se filtró. Por evaporación se obtuvo la cetona cruda que se purificó por filtración a través de un cilindro de sílice (eluyente hexano:acetato de etilo 8:2) para dar la cetona del epígrafe como un compuesto puro (82 g, 75 %). Punto de fusión = 81°C.

^1H NMR ($DMSO-d_6$): 0,9 (s, 9H), 5,1 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 3H), 7,65 (d, J = 7 Hz 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (s, 1H).

60 ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): 26,5, 63,01, 113,183, 116,0, 116,36, 118,02, 129,35, 132,19, 132,58, 133,03, 133,18, 133,34, 135,98, 141,7, 163,62, 167,65, 176,87, 193,94.



Análisis calculado para $C_{20}H_{18}NO_3F$: C, 70,79; H, 5,35; N, 4,13. Encontrado: C, 70,49; H, 5,30; N, 4,07.

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

5 Método 5B. Se hizo burbujear ozono en O_2 a través de una solución en agitación del alqueno éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo (38,0 g, 0,093 mol) en H_2O (1300 ml) y HCl concentrado (70 ml), con seguimiento de la reacción por HPLC. Durante la reacción, se formó un precipitado blanco, y al final de la reacción se filtró el sólido blanco, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar la cetona del epígrafe protegida como un compuesto
10 puro (22,5 g, 72%).

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

Método 5C. A una suspensión del alqueno éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dime-
15 tilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, H_2SO_4 (11,0 g, 0,022 mol) en agua (250 ml) y acetato de etilo (100 ml), se añadieron NaO_4 (30 g, 0,14 mol) y $RuCl_3$, hidrato (0,35 g). Se agitó la suspensión vigorosamente durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de un cilindro de sílice. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (50 ml). Por evaporación del disolvente en vacío se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite que cristalizó en reposo. Rendimiento: 7,4
20 g (99%).

Ejemplo 6

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

25 Una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, preparada a partir de 4-fluorobromobenceno, (19,2 g, 0,11 mol) y limaduras de magnesio (3,2 g, 0,13 mol) en THF seco (100 ml), se añadió gota a gota a una suspensión de 5-cianoftalida (15,9 g, 0,1 mol) en THF seco (150 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de $5^\circ C$. Una vez que la adición fue completa, se agitó la mezcla de reacción durante la noche
30 a temperatura ambiente.

Se añadió cloruro de pivaloilo (13,3 g, 0,11 mol) a la mezcla de reacción y la temperatura se elevó a $60^\circ C$ durante 2 horas. La solución resultante se añadió a una solución saturada de NH_4Cl (100 ml, acuosa) y hielo (50 g). Se añadió éter dietílico (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica
35 con NaOH 0,1 N (2 x 100 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$ (20 g). Por evaporación de los disolventes se obtuvo el compuesto del epígrafe crudo (29,8 g, 88%) como un aceite que fue considerado suficientemente puro para la siguiente reacción.

Por cristalización en EtOAc/n-heptano (1:9) se obtiene una muestra pura. El compuesto del epígrafe
40 se obtiene como cristales de color blanco sucio.

Ejemplo 7

1-(3-Dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-carbonitrilo, y su sal oxalato

45 A una solución de éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo (28,5 g, 0,084 mol) en THF anhidro (150 ml) a $0^\circ C$, se añadió una solución de cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio (2,2 equivalentes) y se hizo seguimiento de la reacción por HPLC. Después de 1 hora a $0^\circ C$, se añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó
50 (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite, (28,0 g, (pureza 87% por HPLC)). La sal oxalato se obtiene por cristalización en acetona.

Ejemplo 8

55 *4-[1-(4-Fluoro-fenil)-metanoil]-3-hidroximetil-benzonitrilo*

Se añadió la cetona éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-
bencilo (20 g, 0,061 mol) a metóxido de sodio recientemente preparado (0,25 g de sodio en 100 ml de metanol) y se agitó a temperatura ambiente (la HPLC indicó la desprotección completa). Se separó en-
60 tonces el metanol a presión reducida, se disolvió en MTBE, se lavó con cloruro de amonio saturado y se secó ($MgSO_4$), y se concentró a presión reducida para dar la cetona desprotegida del compuesto del epígrafe (14,6 g).



Ejemplo 9

4-[4-Dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo

5 A una solución de la cetona 4-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-3-hidroximetil-benzo nitrilo (15,0 g, 0,046 mol) en THF anhidro a 0°C, se añadió una solución de cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio (2,2 equivalentes) y se hizo seguimiento de la reacción por HPLC. Después de 1 hora a 0°C, se añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con MTBE, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión
10 reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite. (16,7 g (pureza 85 %)).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

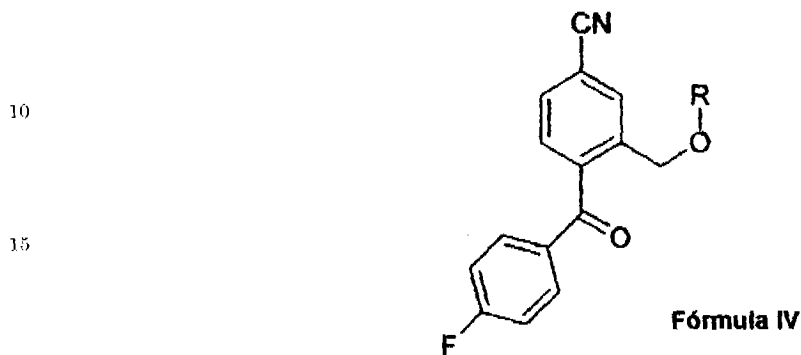
60



REIVINDICACIONES

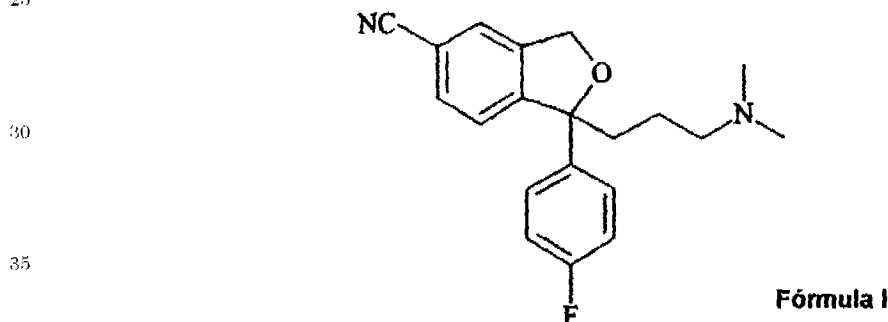
1. Un método para la preparación de citalopram que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV

5



20 donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, con un haluro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, preferiblemente cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)-propil-magnesio, para dar citalopram

25

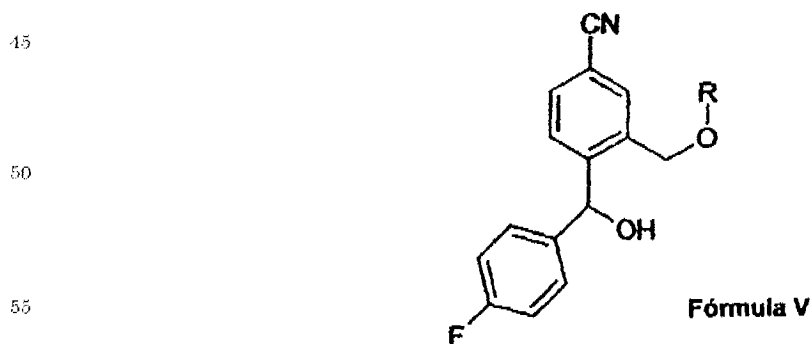


que se aísla como la base o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40

2. El método de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el intermedio de la fórmula IV se prepara por oxidación del correspondiente compuesto de la fórmula V:

45

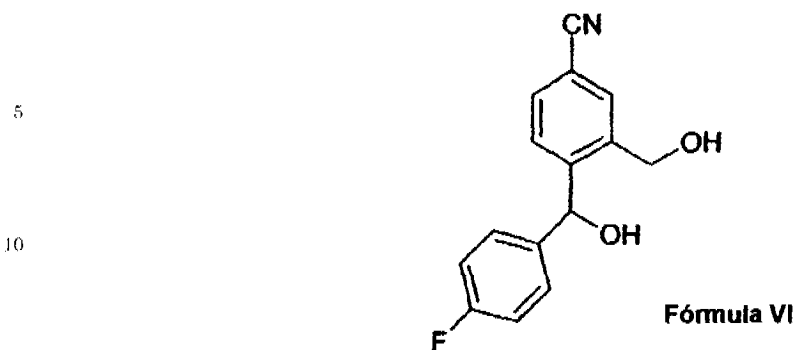


donde R es como se ha definido en la reivindicación 1.

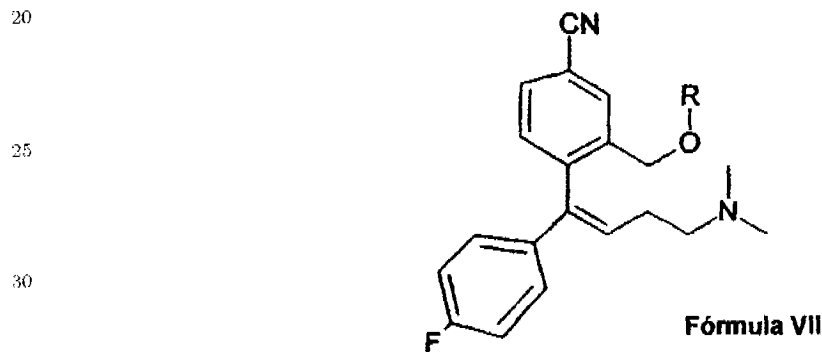
60

3. El método de la reivindicación 2, **caracterizado** porque el compuesto de la fórmula V se prepara por medio de la protección del hidroximetilalcohol del (4-ciano-2-hidroximetilfenil)(4-fluorofenil)metanol de la fórmula VI:

32
135



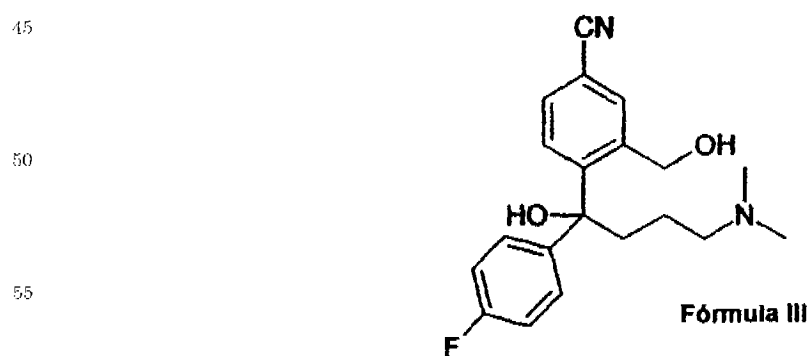
15 4. El método de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el intermedio de la fórmula IV se prepara por escisión oxidativa del correspondiente compuesto de la fórmula VII:



35 donde R es como se ha definido en la reivindicación 1.

5. El método de la reivindicación 4, **caracterizado** porque la escisión oxidativa del compuesto de la fórmula VII se efectúa por oxidación realizada preferiblemente por MnO_4 (permanganatos), o por ozono, $RuCl_3$, OsO_4 .

40 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, **caracterizado** porque el intermedio alqueno de la fórmula VII se prepara por protección y deshidratación del correspondiente compuesto de la fórmula III:



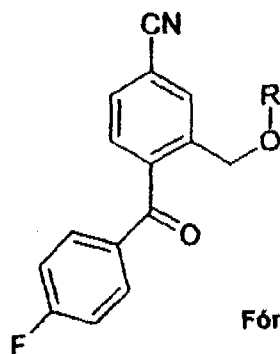
60 donde el compuesto de la fórmula III es el R-enantiómero.

7. El método de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el intermedio de la fórmula IV se prepara por la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorofenilmagnesio, preferiblemente bromuro de

4-fluorofenilmagnesio, seguida por la reacción con R-X, para preparar el compuesto cetona de la fórmula IV, donde R es como se ha definido en la reivindicación 1 y X es un grupo lábil, preferiblemente R-X es cloruro de pivaloilo, cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de tosilato, Me₂SO₄ o MeSO₂Cl.

8. El método para la preparación del compuesto racémico de la fórmula III que comprende las etapas de

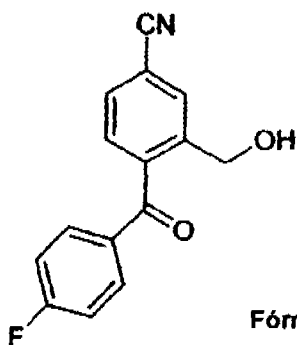
a) desproteger un compuesto de la fórmula IV



Fórmula IV

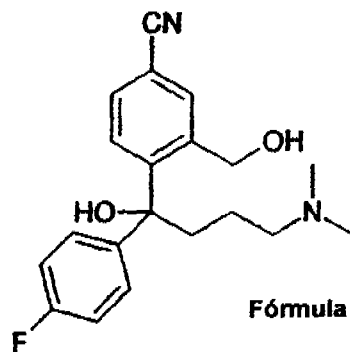
donde R es como se ha definido en la reivindicación 1

b) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula VIII



Fórmula VIII

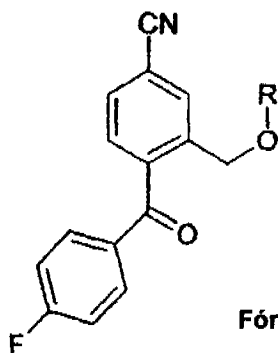
con un haluro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, preferiblemente cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, para preparar el compuesto racémico de la fórmula III



Fórmula III

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R es acilo, preferiblemente pivaloilo, acetilo o benzoilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de la fórmula IV:

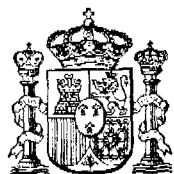


Fórmula IV

donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, preferiblemente pivaloilo, acetilo o benzoilo opcionalmente sustituido.

11. Una composición farmacéutica antidepresiva que contiene citalopram fabricado por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

12. El uso de un intermedio de la reivindicación 10 para la preparación de citalopram o S-citalopram.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 169 709

⑫ N.º solicitud: 200150056

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 25.10.1999

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C07D 307/87, C07C 253/30, 255/56, A61K 31/343

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9819511 A (LUNDBECK) 14.05.1998	1-12
A	EP 347066 A (LUNDBECK) 20.12.1989	1-12
A	EP 171943 A (LUNDBECK) 19.02.1986	1-12
X	US 4136193 A (BOGESO et al.) 23.01.1979, reivindicaciones 1,13.	11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
23.05.2002

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/1

7/10
1/19

ANEXO 2

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: **ES 2 068 891**

(51) Int. Cl.⁶: C07D 307/87, A61K 31/34

//C07B 57/00, C07C 255/00

C07C 303/00, C07C 309/00

EP0347066

(12)

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **89305532.7**

(86) Fecha de presentación : **01.06.89**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0 347 066**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.89**

(54) Título: **Nuevos enantiómeros y su aislamiento.**

(30) Prioridad: **14.06.88 GB 8814057**

(73) Titular/es: **H. Lundbeck A/S**
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Kobenhavn-Valby, DK

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.05.95

(72) Inventor/es: **Boegesoe, Klaus Peter y**
Perregaard, Jens

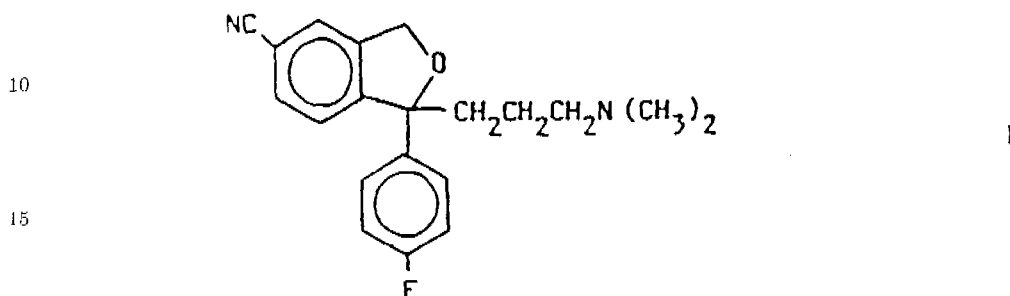
(15) Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.05.95

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Fernando**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art.º 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a los dos nuevos enantiómeros del medicamento antidepresivo 1 - (3 - dimetil - aminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofurano(5) - carbonitrilo (citalopram) de fórmula I siguiente:



y al uso de estos enantiómeros como compuestos antidepresivos así como a su posible uso en geriatría o en la curación de la obesidad o del alcoholismo.

Esta invención incluye además las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros del compuesto I formadas con ácidos no tóxicos orgánicos o inorgánicos. Dichas sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica. La base se hace reaccionar bien con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente miscible con el agua, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento o bien con un exceso del ácido en un disolvente inmiscible con el agua, tal como éter etílico, acetato de etilo o diclorometano, con separación directa de la sal deseada. Ejemplos típicos de dichas sales orgánicas son las formadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, oxálico, salicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p - amino - benzoico, glutámico, benceno - sulfónico y ácido teofilin - acético, así como las 8 - haloteofilinas, por ejemplo la 8 - bromoteofilina.

Ejemplos típicos de dichas sales inorgánicas son las formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Por supuesto, estas sales se pueden preparar también por el método convencional de la doble descomposición de las sales apropiadas, que es bien conocido en la técnica.

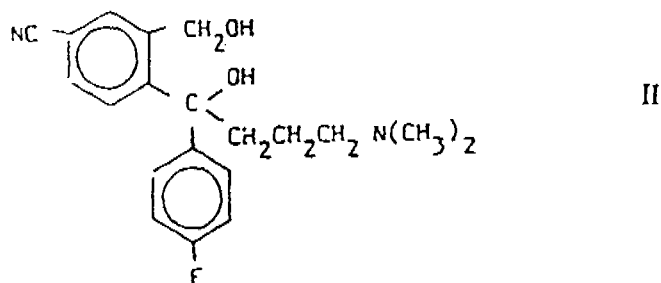
Además, se ha encontrado que se pueden obtener sales no higroscópicas de adición de ácido mediante técnicas convencionales de liofilización a partir de soluciones acuosas de sales apropiadas de los tipos anteriormente mencionados.

La invención se refiere además de un método para resolver el racemato de I en los isómeros individuales.

El citalopram, que ha sido descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 4.136.193, ha demostrado ser un compuesto antidepresivo eficaz en el hombre (Referencia : A. Gravem et al., Acta psychiat. Scand., n° 75, páginas 478 - 486 (1987)). Todo el trabajo de desarrollo de este compuesto se ha realizado con el racemato. Se ha demostrado farmacológicamente que el citalopram es un inhibidor muy selectivo de la reabsorción del 5 - HT. Los intentos anteriores de cristalizar las sales diastereoisoméricas de los enantiómeros del citalopram habían fallado.

Sorprendentemente, se ha demostrado ahora que es posible resolver el producto intermedio 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, II, en sus enantiómeros y finalmente de una forma estereoselectiva convertir estos enantiómeros en los correspondientes enantiómeros del citalopram. Del mismo modo, los monoésteres de II formados con ácidos carboxílicos ópticamente activos pueden separarse en sus correspondientes diastereoisómeros y posteriormente convertirse directamente en los enantiómeros del citalopram mediante una reacción estereoselectiva de cierre de anillo. El producto intermedio diol, II, se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 4.650.884 como una mezcla racémica.

38
123
102



15 Los enantiómeros del producto intermedio de fórmula II así como los monoésteres entran igualmente dentro del alcance de la presente invención.

Además, se ha demostrado sorprendentemente que casi toda la inhibición de la absorción de 5 - HT residía en el enantiómero (+) - citalopram.

20 La presente invención incluye además un nuevo método de sintetizar el compuesto I a partir del compuesto diol II por esterificación del grupo alcohólico primario en un éster lábil, que en presencia de una base experimenta un cierre espontáneo del anillo hasta citalopram o, si se esterifica un compuesto II enantioméricamente puro, se produce el correspondiente enantiómero de citalopram con total conservación de la configuración.

25 Según la invención, el compuesto II se hace reaccionar con:

30 a) Un derivado ácido enantioméricamente puro tal como cloruro de ácido, anhídrido o éster lábil como, por ejemplo, se ilustra en el esquema de reacción I mediante el cloruro de (+) - ó (-) - α - metoxi - α - trifluorometilfenilacetilo. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente orgánico inerte como, por ejemplo, tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano. Se añade una base (triethylamina, N,N - dimetilaminina, piridina o similares) para neutralizar el ácido clorhídrico liberado. Posteriormente se separan los diastereoisómeros mediante HPLC o cristalización fraccionada. Los diastereoisómeros así purificados se separan finalmente tratándolos con una base fuerte (por ejemplo, un alcóxido) en un disolvente orgánico inerte como, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, o dimetoxietano produciendo respectivamente los enantiómeros puros de citalopram. La reacción de cierre del anillo se realiza preferentemente a temperaturas relativamente bajas (desde - 20°C hasta temperatura ambiente).

40

45

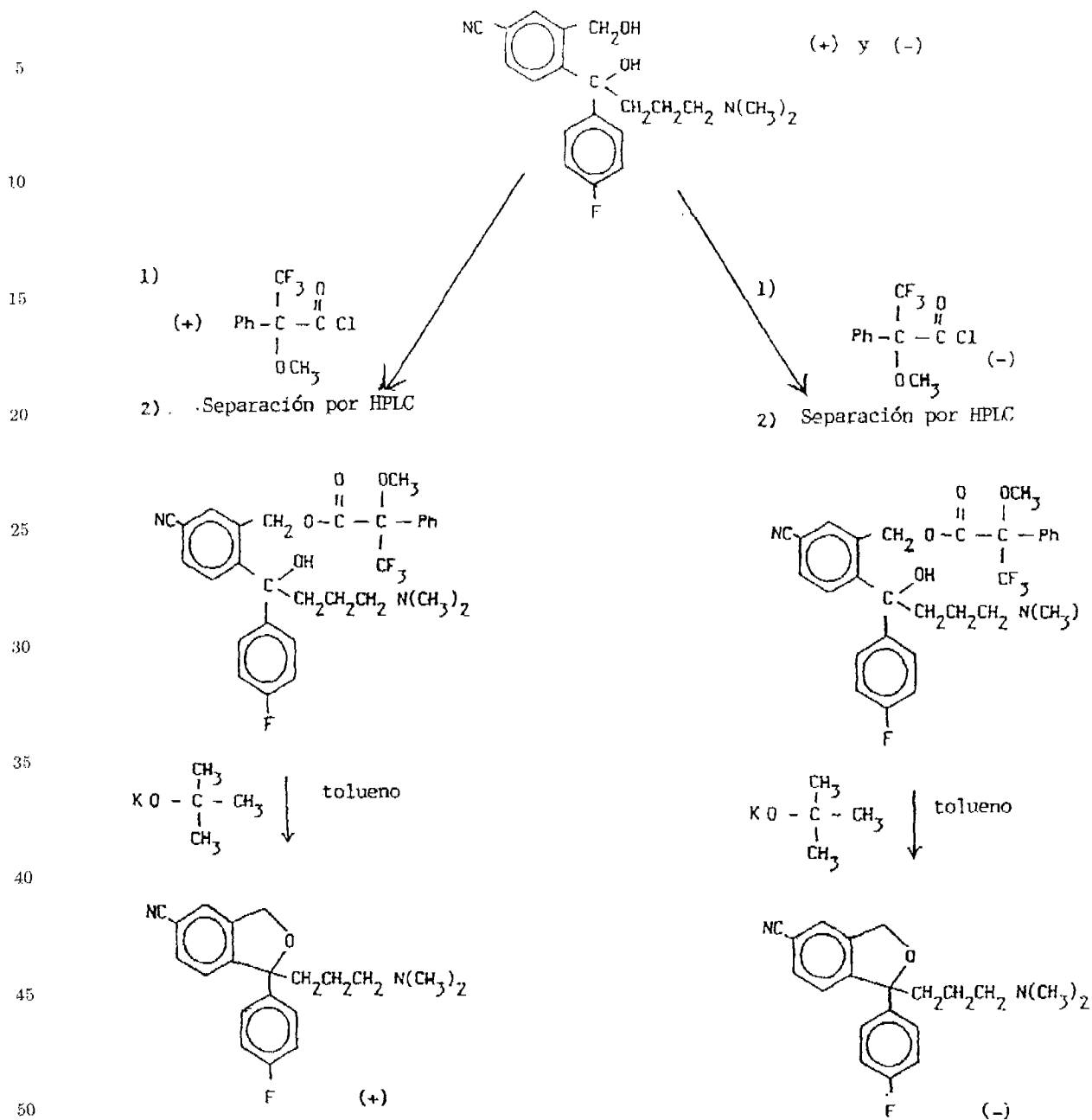
(Ver Esquema en la página siguiente.)

50

55

60

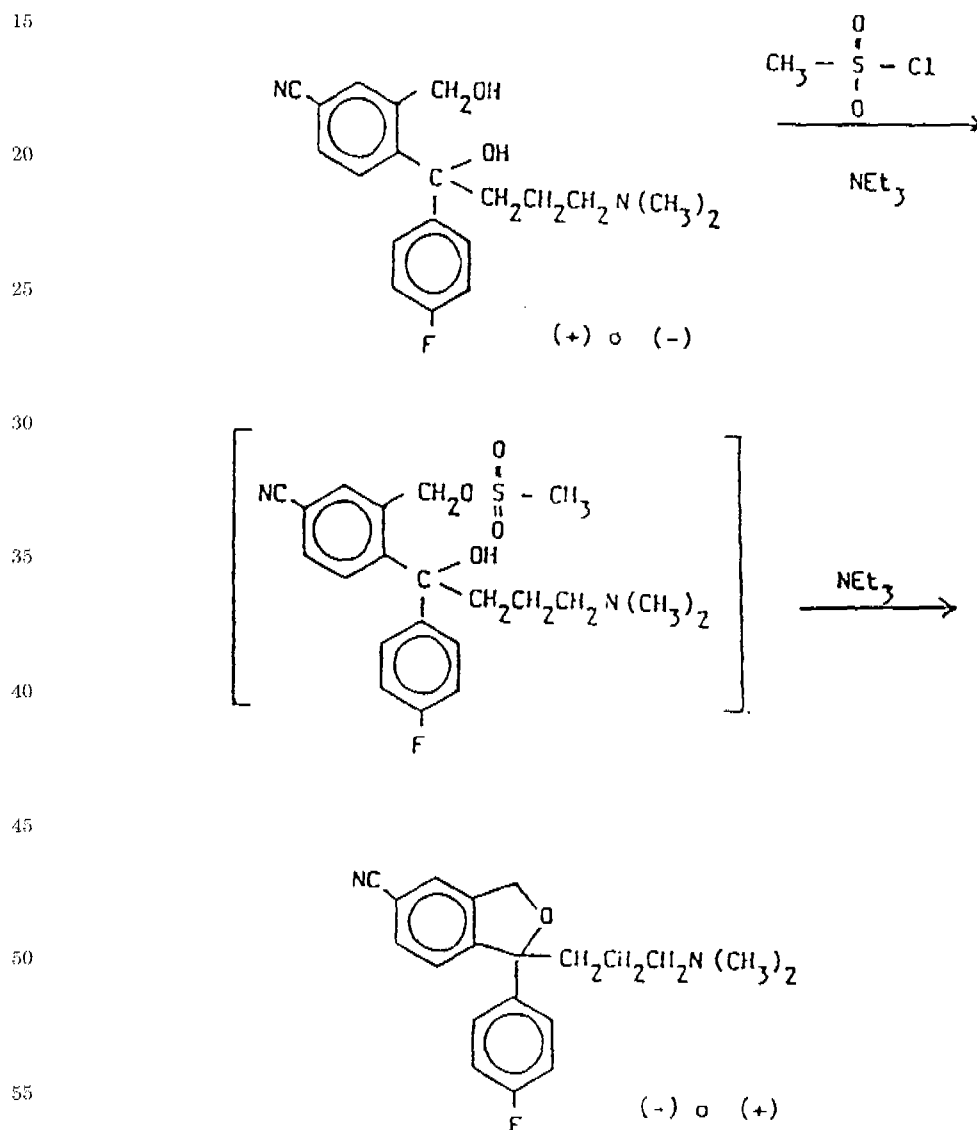
Esquema de Reacción I



b) Los enantiómeros de un ácido ópticamente activo, dando sucesivamente las sales diastereoisoméricas puras. Se emplean adecuadamente los antipodas ópticos del ácido tartárico, ácido di - benzoil-tartárico, ácido di - (p - toluil) tartárico, ácido bisnaftilfosfórico, ácido 10 - canforsulfónico y similares.

5 c) El cierre estereoselectivo del anillo de los enantiómeros puros de II preparados como en b) se realiza a través de un éster lábil como, por ejemplo, de metansulfonilo, p - toluenosulfonilo, 10 - canfor-sulfonilo, trifluoracetilo o trifluormetansulfonilo con adición simultánea de una base (triethylamina, dimetilanilina o piridina) en un disolvente orgánico inerte a 0°C. La reacción de cierre del anillo se ilustra con el ejemplo del esquema de reacción II:

Esquema de Reacción II



Ejemplo 1

Resolución por el método a)

5 A 11 g del ácido (+) - α - metoxi - α - trifluorometilacético disueltos en 25 ml de cloroformo se añadieron 50 ml de cloruro de tionilo y unas pocas gotas de dimetilformamida. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó con tolueno, dejando el cloruro de (+) - α - metoxi - α - trifluorometilacetilo como un líquido. Este líquido se diluyó con 50 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 17 g de 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, II, y 8 ml de trietilamina en 150 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante otra hora a temperatura ambiente, se lavó posteriormente con salmuera, se secó (con MgSO_4) y el disolvente se evaporó al vacío por debajo de 30°C dando 20 g del éster como una mezcla diastereoisomérica. Purificando repetidamente por HPLC (elución con acetato de etilo/tetrahidrofurano 9:1 conteniendo un 4% de trietilamina) y recogiendo sólo 5 - 10% de la sustancia inicial en el pico principal, se aisló 1,1 g de compuesto enantioméricamente puro.

La sustancia así aislada se disolvió en tolueno seco (50 ml) y se añadió a una suspensión de 0,3 g de t - butóxido potásico en 20 ml de tolueno a 0°C. La solución de tolueno se lavó con agua, se secó (con MgSO_4) y se evaporó el disolvente rindiendo 0,6 g de (+) - 1 - (dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo en forma de aceite. $[\alpha]_D = +11,81^\circ$ (c=1, CH_3OH) (determinado con una sustancia que contiene un 10% peso/peso de metanol). La pureza óptica se determinó por espectroscopía de RMN ^1H (CDCl_3 como disolvente) (instrumento Bruker AC - 250 MHz) añadiendo un exceso de 10:1 peso/peso del reactivo quirral (-) - 2,2,2 - trifluor - 1 - (9 - antril)etanol. Pureza óptica : 99,6%. De una forma totalmente análoga se sintetizó el (-) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo. $[\alpha]_D = -12,34^\circ$ (c=1, CH_3OH) (determinado con una sustancia que contiene un 10% peso/peso de metanol). Pureza óptica : 99,9%.

Ejemplo 2

Resolución por los métodos b) y c)

A una solución de 85 g de hidrobromuro de 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo en 500 ml de agua se añadieron 200 ml de solución 2M de NaOH enfriada con hielo y 500 ml de éter. La mezcla se agitó durante media hora, se separó la fase etérea, se secó (con MgSO_4) y se evaporó el éter. El aceite restante se disolvió en 400 ml de 2 - propanol a 40°C, y se añadieron con agitación vigorosa 40 g de ácido (+) - di - p - toluiltartárico (en forma de hidrato). Después de un corto período de tiempo empezó la cristalización. Después de 3 horas de agitación, se separó la sal precipitada por filtración y se secó rindiendo 29,2 g (55,1%) de la sal de (-) - 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, hemi ácido (+) - di - p - toluiltartárico. Punto de fusión : 134 - 135°C, $[\alpha]_D = +10,0^\circ$ (c=1, CH_3OH). El filtrado se emplea más adelante.

A una solución enfriada con hielo de 14 g del isómero (-) obtenido antes como base en 300 ml de tolueno seco se añadieron 16 ml de trietilamina, y 3,6 ml de cloruro de metansulfonilo en 20 ml de tolueno seco se añadieron gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante media hora, se lavó con salmuera, se secó (con MgSO_4) y se evaporó el disolvente. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de columna dando 8 g de (+) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo. $[\alpha]_D = +12,33^\circ$ (c=1, CH_3OH).

La sal de ácido oxálico del isómero (+) se cristalizó desde acetona. Punto de fusión : 147 - 148°C, $[\alpha]_D = +12,31^\circ$ (c=1, CH_3OH).

La sal de ácido pamoico del isómero (+) se preparó de la siguiente manera: A 1,8 g de la base del isómero (+) se añadieron 2 g de ácido pamoico en 25 ml de MeOH. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración rindiendo 3,0 g de la sal de ácido pamoico. Punto de fusión : 264 - 266°C, $[\alpha]_D = +13,88^\circ$ (c=1, dimetilformamida).

Un compuesto de adición 2:1 del isómero (+) con ácido L(+) - tartárico se preparó de la siguiente manera: 4 g del isómero (+) - en forma de base se disolvieron en 100 ml de éter dietílico y se extrajeron con agitación en 100 ml de agua conteniendo 0,8 g de ácido L(+) - tartárico. Se separó la fase orgánica

y se desechó. La fase acuosa se liofilizó a vacío (0,1 mm de Hg) durante 18 horas dejando 3,8 g del compuesto del epígrafe como un polvo blanco. Este compuesto de adición fue estable y no higroscópico.

De una manera correspondiente a la anterior a través de la sal de (+) - 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, hemi - ácido (-) - di - (p - toluil)tartárico $[\alpha]_D = - 8,9^\circ$ (c=1, CH₃OH) que se convirtió en el correspondiente diol base $[\alpha]_D = +61,1^\circ$ (c=1, CH₃OH) y finalmente la reacción de cierre del anillo rindió 10 g de (-) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo. $[\alpha]_D = - 12,1^\circ$ (c=1, CH₃OH).

La sal de ácido oxálico del isómero (-) se cristalizó en acetona. Punto de fusión : 147 - 148°C, $[\alpha]_D = - 12,08^\circ$ (c=1, CH₃OH).

Ejemplo 3

Preparación de citalopram por el método c)

A una solución enfriada con hielo de 28 g del diol base racémico, II, en 500 ml de diclorometano, se añadieron 32 ml de trietilamina, y se añadieron gota a gota 7,5 g de cloruro de metansulfonilo en 30 ml de diclorometano durante media hora. La mezcla de reacción se lavó dos veces con una solución 0,1 M de NaOH, se separó la fase orgánica, se secó (con MgSO₄) y se evaporó el disolvente, dejando 21,5 g de (+) - citalopram del epígrafe como una base cristalina. El material así obtenido se disolvió en una mezcla (2:1) de 2 - propanol y metanol y se introdujo una cantidad equivalente de HBr gaseoso. Se dejó reposar la mezcla durante la noche y el hidrobromuro precipitado se separó por filtración.

Rendimiento : 26 g con un punto de fusión de 184 - 186°C.

Se ensayó la capacidad de los enantiómeros del ejemplo 1 para bloquear la reabsorción de 5 - HT mediante métodos de ensayo estándar y fiables. Los resultados se exponen en la Tabla 1 comparándolos con la mezcla racémica de citalopram.

Potenciación de 5 - htp

El ensayo evalúa la capacidad de la sustancia para potenciar el efecto del 5 - HTP, que resulta en el desarrollo del síndrome de 5 - HT (Christensen, Fjalland, Pedersen, Danneskiold - Samsøe y Svendsen; European J. Pharmacol. 41, 153 - 162, 1977).

Procedimiento

Cada grupo de tratamiento consta de 3 ratones, y dos grupos son tratados con la dosis de ensayo más alta. Se incluyen un grupo testigo tratado solamente con 5 - HTP y un grupo tratado con 10 mg/kg de citalopram y con 5 - HTP se emplea como referencia de síndrome completo de 5 - HT.

Ruta de administración

30 minutos después de la administración de la sustancia de ensayo, se les da a los otros grupos 5 - HTP (100 mg/kg) por vía i.v. (tiempo de inyección : 5 - 10 segundos). Después de esta dosis normal de 5 - HTP, los ratones no tratados permanecen no afectados, pero si los animales han sido tratados previamente con una sustancia, que inhiba la absorción de 5 - HT o que sea un agonista de 5 - HT, se producirá un síndrome de 5 - HTP. Los síntomas son los mismos descritos anteriormente : 1) excitación, 2) temblor, y 3) abducción de los miembros traseros. Los animales se observaron durante 15 minutos y se dio a cada animal un punto por cada síntoma presente. De nuevo los resultados se expresan en fracciones: 0/9, 1/9, ..., 9/9, donde 0, 1 ..., 9 son el número de puntos por grupo después de la dosis en cuestión. El valor de la DE₅₀ se calculó por análisis de probabilidad logarítmica.

Inhibición de la absorción de ³h - serotonina en sinaptosomas de cerebro de ratas

Mediante este método la inhibición por los fármacos de la absorción de ³H - serotonina (³H - 5 - HT) (10 nM) en las sinaptosomas de cerebro de rata se determina in vitro. El método y los resultados aparecen en Hyttel, Psychopharmacology 1978, 60, 13 - 18; Hyttel, Prog. Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277 - 295; Hyttel & Larsen, Acta pharmacol. tox. 1985, 56, suplemento 1, 146 - 153.

Procedimiento

Ratas machos (125 - 250 g) Wistar (Mol:Wist) se sacrificaron decapitándolas y se desangraron. Los tejidos del cerebro (menos el cerebelo) se homogeneizaron suavemente (homogeneizador de vidrio con 5
teflón) en 40 volúmenes (peso/volumen) de una solución enfriada con hielo 0,32 M de sacarosa conteniendo 1 mM de nialamida. La fracción P₂ (fracción sinaptosómica) se obtuvo por centrifugación (600 g, 10 minutos y 25.000 g, 55 minutos, 4°C) y se suspendió en 800 volúmenes de un tampón de Krebs - Ringer - fosfato modificado, pH 7,4.

A 4000 µl de la suspensión sinaptosómica (5 mg de tejido original) sobre hielo se añadieron 100 µl de la sustancia de ensayo en agua. Después de una incubación previa a 37°C durante 5 minutos, se añadieron 100 µl de ³H - 1 - NA (concentración final 10 nM) y se incubaron las muestras durante 10 minutos a 37°C. La incubación se concluyó filtrando las muestras bajo vacío a través de filtros Whatman GF/F 15
con un lavado con 5 ml de tampón conteniendo 10 µM de 5 - HT no marcado. Los filtros se colocaron en viales de recuento y se añadieron 4 ml de un líquido apropiado de centelleo (por ejemplo Picofluor T^M15). Después de agitar durante 1 hora y dejar reposar en la oscuridad durante 2 horas, se determinó el contenido en radiactividad por recuento de centelleo de líquidos. La absorción se obtiene restando lo enlazado no específicamente y el transporte pasivo medido en presencia de 10 µM de citalopram (Lu 10
- 171 - B).

Para determinar la inhibición de la absorción se emplearon cinco concentraciones de fármaco que cubren tres decenas.

Las cpm medidas se representaron frente a las concentraciones de fármaco en una gráfica semilogarítmica, y se dibujó la curva en S que mejor se adaptaba. El valor de CI₅₀ se determinó como la 25
concentración, a la que la absorción es 50% de la absorción total en las muestras testigos menos lo enlazado no específicamente y la absorción en presencia de 10 µM de citalopram.

TABLA 1

Resultados de los ensayos farmacológicos

Compuesto	Potenciación de 5 - HTP DE ₅₀ µmol/kg	Inhibición de absorción de 5 - HT CI ₅₀ (nM)
(+) - citalopram	2,0	1,1
(-) - citalopram	120	150
(±) - citalopram	3,3	1,8

El (+) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofurano - 5 - carbonitrilo((+) - citalopram) y sus sales de adición de ácidos no tóxicos pueden administrarse a animales, tales como perros, gatos, caballos y ovejas, (incluso a seres humanos), tanto oralmente como parenteralmente, y puede emplearse en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o en forma de soluciones estériles usuales para inyección. 45

Más cómodamente los compuestos de Fórmula 1 se administran oralmente en forma de dosis unitarias tales como comprimidos o cápsulas, conteniendo cada dosis unitaria la amina libre o una sal de adición de ácido no tóxico de uno de los citados compuestos en una cantidad desde unos 0,10 mg hasta alrededor de 100 mg, preferentemente, sin embargo, desde unos 5 mg hasta 50 mg, calculados en amina libre, variando 55
la dosis total diaria generalmente en el intervalo desde alrededor de 1,0 hasta unos 500 mg. Las dosis exactas individuales así como las dosis diarias se determinarán en cada caso particular según los principios médicos establecidos bajo la dirección de un médico.

Al preparar comprimidos, el principio activo se mezcla, en la mayor parte de los casos, con los excipientes ordinarios de los comprimidos, tales como almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa y gomas. 60

ES 2 068 891 T3

Ejemplos típicos de formulaciones que contienen como principio activo (+) - citalopram en forma de una sal de adición de ácido son los que siguen:

1) Comprimidos que contienen 5 mg de (+) - citalopram calculado en base libre:

5	Compuesto 20	5 mg
	Lactosa	18 mg
	Almidón de patata	27 mg
	Sacarosa	58 mg
10	Sorbitol	3 mg
	Talco	5 mg
	Gelatina	2 mg
	Povidona	1 mg
15	Estearato de magnesio	0,5 mg

2) Comprimidos que contienen 50 mg de (+) - citalopram calculado en base libre:

	(+) - citalopram	50 mg
20	Lactosa	16 mg
	Almidón de patata	45 mg
	Sacarosa	106 mg
	Sorbitol	6 mg
25	Talco	9 mg
	Gelatina	4 mg
	Povidona	3 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro:

	(+) - citalopram	10 mg
	Sorbitol	500 mg
35	Goma tragacanto	7 mg
	Glicerina	50 mg
	Metil - parabén	1 mg
	Propil - parabén	0,1 mg
	Etanol	0,005 ml
40	Agua	hasta 1 ml

4) Solución para inyección que contiene por mililitro:

45	(+) - citalopram	50 mg
	Acido acético	17,9 mg
	Agua estéril	hasta 1 ml

5) Solución para inyección que contiene por mililitro:

50	(+) - citalopram	10 mg
	Sorbitol	42,9 mg
	Acido acético	0,63 mg
	Hidróxido sódico	22 mg
55	Agua estéril	hasta 1 ml

Se pueden emplear cualquiera de los demás excipientes de compresión farmacéutica siempre que éstos sean compatibles con el principio activo, y las composiciones adicionales y las formas de dosificación pueden ser similares a las actualmente utilizadas en los neurolépticos, analgésicos o antidepresivos.

También las combinaciones de (+) - citalopram así como de sus sales de ácidos no tóxicos con otros principios activos, especialmente con otros neurolépticos, timolépticos, tranquilizantes o analgésicos caen

15
100
100
100

dentro del alcance de la presente invención.

Como se ha expresado anteriormente, al aislar los enantiómeros de citalopram en forma de una sal de adición de ácido, los ácidos se seleccionan preferiblemente de modo que contengan un anión que no sea tóxico y sea farmacológicamente aceptable, como mínimo a dosis terapéuticas usuales. Como sales representativas que se incluyen en este grupo preferente están los hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, acetatos, fosfatos, nitratos, metanosulfonatos, etano - sulfonatos, lactatos, citratos, tartratos o bitartratos, pantoatos y maleatos de las aminas de Fórmula I. Hay otros ácidos que son igualmente adecuados y que pueden emplearse si se desca. Por ejemplo : se pueden emplear además los ácidos fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, salicílico, bismetilensalicílico, propiónico, glucónico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, bencenosulfónico y sulfámico como ácidos formadores de sales de adición de ácido.

Cuando se desea aislar un compuesto de la invención en forma de base libre, esto se puede realizar según el procedimiento convencional de disolver en agua la sal aislada o sin aislar, tratarla con un material alcalino adecuado, extraer la base libre liberada con un disolvente orgánico adecuado, secar el extracto y evaporar a sequedad o someter a destilación fraccionada para realizar el aislamiento de la amina básica libre.

La invención comprende además un método para el alivio, paliación, mitigación o inhibición de las manifestaciones de ciertas anormalidades fisiológicas - psicológicas de los animales, especialmente depresiones mediante la administración al animal, incluyendo los seres humanos, de una cantidad adecuada de (+) - citalopram o de una de sus sales de adición de un ácido no tóxicas. Una cantidad adecuada sería desde alrededor de 0,001 mg hasta alrededor de 10 mg por kg de peso por unidad de dosis, y desde unos 0,003 miligramos hasta alrededor de 7 miligramos por kg de peso al día.

30

35

40

45

50

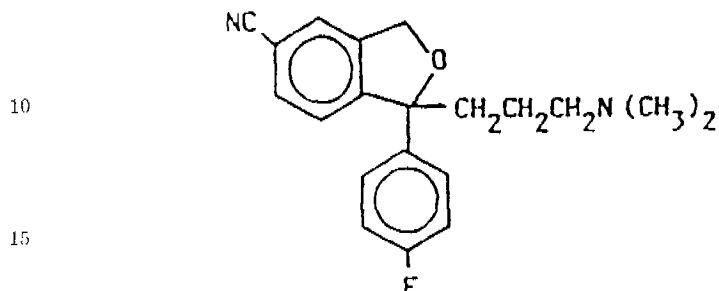
55

60

REIVINDICACIONES

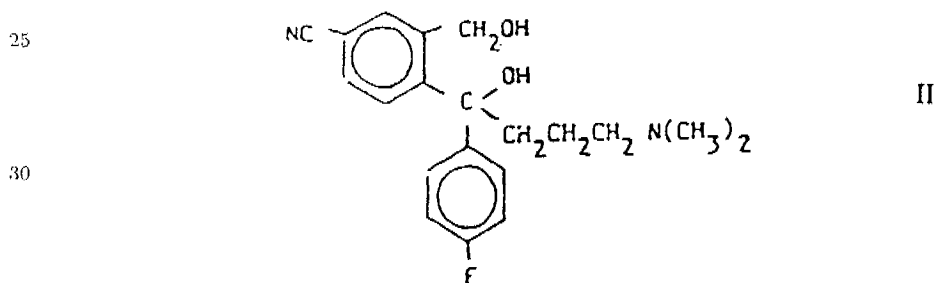
1. Un método para la preparación de (+) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo que tenga la fórmula general

5



20 y de sus sales de adición de ácido no tóxicas que comprende convertir (-) - 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo o un monoéster suyo que tiene la fórmula

25



donde R es H o un grupo éster lábil, de una forma estereoselectiva y, luego aislar el compuesto de Fórmula I como tal o como una de sus sales de adición de ácido no tóxicas.

40 2. Un método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I se aísla como la sal de adición del ácido pamoico.

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.