



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-78916

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODO PARA LA SEPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS QUE

PUEDE SER UTILIZADO PARA LA PREPARACION DE

ESCITALOPRAM.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LINDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-078916- 00000-0000
Fee 2005-08-10 17 59.03 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE IYI
Eve 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 94

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

12-09-06

SOLICITUD DE.

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre **H. LUNDBECK A/S**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de DinamarcaDirección 9 Ottiliavej,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
DinamarcaDomicilio DK-2500 Valby-Copenhagen,
Dinamarca**IDENTIFICACIÓN**

C C

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 211 86 50
E-mail clientes@camyp.com
Domicilio Bogotá, Colombia**IDENTIFICACIÓN**

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número 438 019 T.P 31 929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Lars Ole LYNGSØ**
SKOVVANGSVEJ 6, SØSUM,
DK-3670 VEKSØ SJ,
Dinamarca

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/DK2005/000075Fecha 2 de febrero de 2005Publicación Internacional No WO 2005/077891 A1Fecha. 25 de agosto de 2005

6

TÍTULO (54)**METODO PARA LA SEPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDE SER
UTILIZADO PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM**

7

Clasificación Internacional (51) C07C 253/34

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

12 de febrero de 2004

(31) Número de Solicitud

PA200400217

9

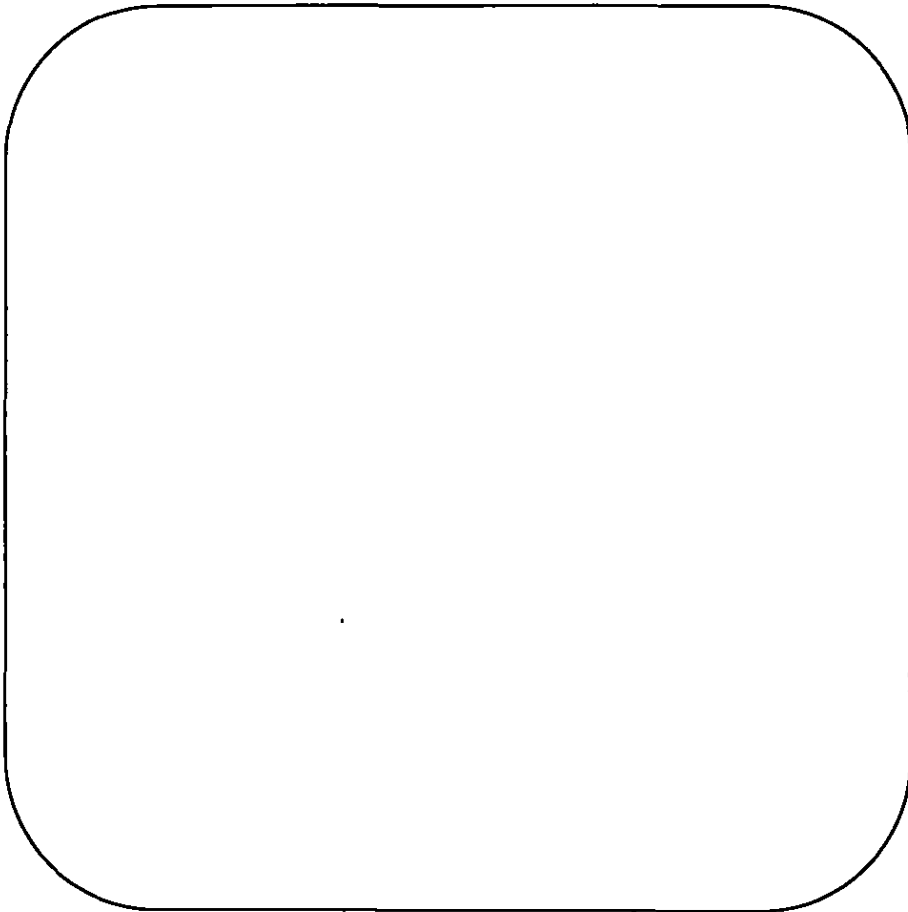
Comprobante de pago No.: 06-58,076**Fecha:** 1 de agosto de 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicación Internacional WO 2005/077891 A1

Descripción:

Páginas 28 en el idioma original

Páginas 30 en español

Reivindicaciones: Número (s) 32

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S
of / domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

02005
06049

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

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

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

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

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

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1 2.5)

164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

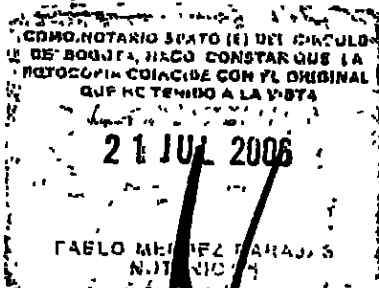
21 JUL 2006
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 490 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

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

John Meidahl Petersen,

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

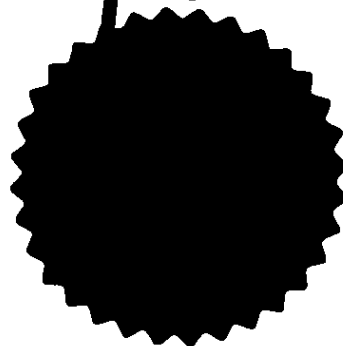
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 19 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P. A.

Inger Elgaard
INGER ELGAARD

Notary public of Denmark

1

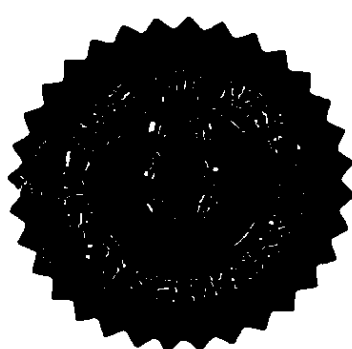
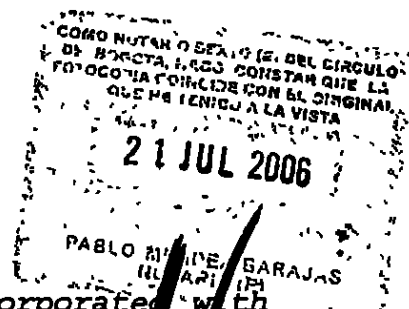
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THESE DOCUMENTS OF
P. A. SØDEQUIST
14 MAY 1998
FORN. U. S. AFFAIRS
[Signature]
INGRE SØGAARD

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

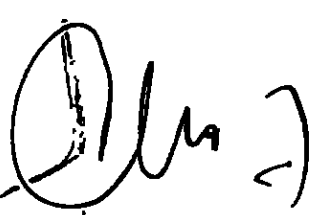
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

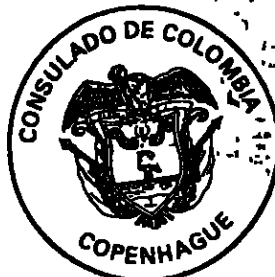
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 4:40

JEFEE DE LEGALIZACIONES
SANTIAO DE CHILE

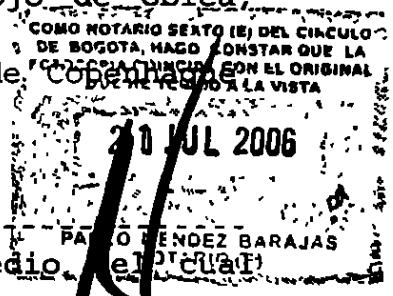
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

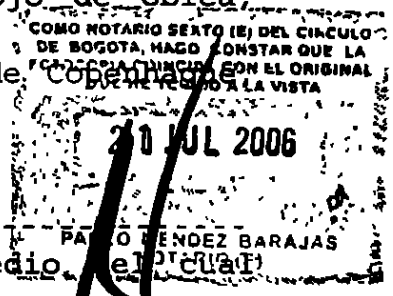
651248
Cuba Pignatelli
COMPROBACION DE FIRMAS
DOCUMENTOS DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO (R) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE ESTERNA A LA VISTA
21 JUL 2006
PAUL HERNANDEZ SANCHEZ

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

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

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

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

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

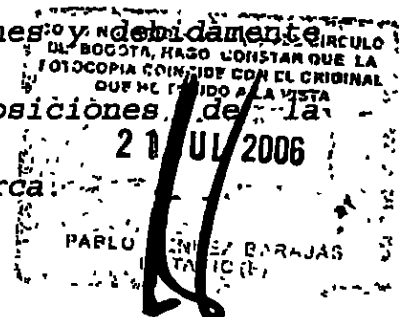
La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)



Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

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

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

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

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

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

COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
FIRMA FIRMA APROBADA EN DOCUMENTO DESEMPEÑO LAS FUNCIONES INDICADAS

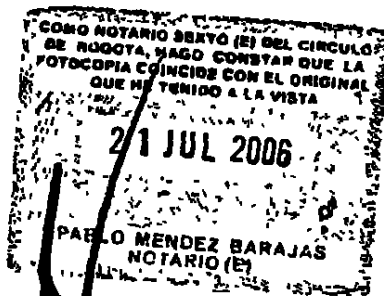
Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Sen 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAIDO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
2 JUL 2006
PABLO F. BARAJAS

COMO NOTARIO PERTINENTE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FOTOCOPIA(S)...

CONCORDAN CON LA FOTOCOPIA REGISTRADA POR EL NÚMERO 102, EN ESTA NOTARÍA SANTAFÉ DE BOGOTÁ.

14 JUL 1998



AL SEÑOR ASESORADO
NÚMERO 102
BOGOTÁ, D.C. 20060905

663423

SECRETARÍA DE JUSTICIA
BOGOTÁ, D.C.

11

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

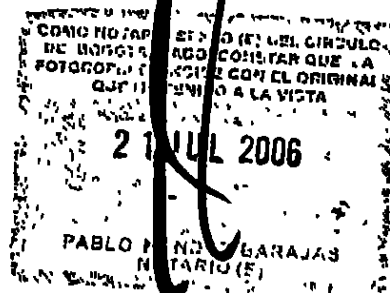
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. Nº 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENCIA PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

A mí, PABLO MENDEZ BARAJAS

NOTARIO SEXTO EMPLEADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compañía (Sociedad)

[Handwritten signature]

2897024
438079

CONO NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 JUL 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

del cual he sido y declaro(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Circular stamp: NOTARIA SEXTO, PABLO MENDEZ BARAJAS, BOGOTÁ]

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



(43) International Publication Date
25 August 2005 (25.08.2005)

(10) International Publication Number
WO 2005/077891 A1

(51) International Patent Classification⁷:
253/30, 255/59, C07D 307/87

C07C 253/34.

(31) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) International Application Number:

PCT/DK2005/000075 /

(22) International Filing Date: 2 February 2005 (02 02 2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA200400217 12 February 2004 (12 02 2004)

60/544,970 12 February 2004 (12 02 2004)

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— with international search report

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LYNGSØ, Lars Ole [DK/DK], SKOVVANGSVEJ 6, SØSUM, DK-3670 VEKSØ SJ (DK)

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

(54) Title: METHOD FOR THE SEPARATION OF INTERMEDIATES WHICH MAY BE USED FOR THE PREPARATION OF ESCITALOPRAM

(57) **Abstract:** The invention relates to a method of separating and isolating an acylated derivative of 4-[(S)-4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrile by reaction of a mixture of the 4-[(S)-4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxymethylbenzonitrile and an acylated derivative thereof with a compound which form a derivative of the 4-[(S)-4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxy-butyl]-3-hydroxymethylbenzonitrile containing a carboxylic acid group. The acylated derivative containing a carboxylic acid group precipitates once it is formed and may easily be separated from the reaction mixture.

W0 2005/077891 A1

Method for the separation of intermediates which may be used for the preparation of escitalopram

The present invention relates to a novel method for the preparation of optically active
5 intermediates useful for the preparation of escitalopram.

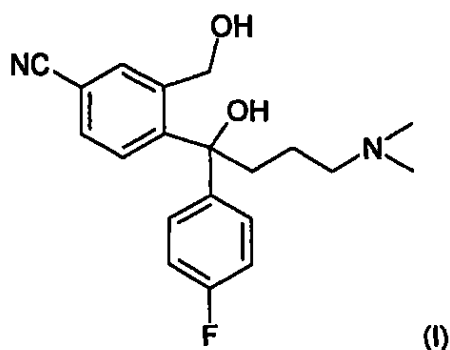
Background of the invention

Citalopram is a well-known antidepressant drug that has now been on the market for
10 some years.

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

15 Citalopram was first disclosed in DE 2,657,013, corresponding to US 4,136,193. This patent publication *et al.* outlines a process for preparation of citalopram from the corresponding 5-bromo-derivative by reaction with cuprous cyanide in a suitable solvent and by alkylation of 5-bromo-phthalane.

20 US Patent No 4,943,590 corresponding to EP-B1-347 066 describes two processes for the preparation of escitalopram (S-enantiomer of citalopram). Both processes use the racemic diol having the formula



as starting material. According to the first process, the diol of formula (I) is reacted with an enantiomerically pure acid derivative, such as (+) or (-)- α -methoxy- α -trifluoromethyl-phenylacetyl chloride to form a mixture of diastereomeric esters, which are separated by HPLC or fractional crystallization, whereupon the ester with
5 the correct stereochemistry is enantioselectively converted into escitalopram. According to the second process, the diol of formula (II) is separated into the enantiomers by stereoselective crystallization with an enantiomerically pure acid such as (+)-di-*p*-toluoyltartaric acid, whereupon the S-enantiomer of the diol of the formula (I) is enantioselectively converted to escitalopram.

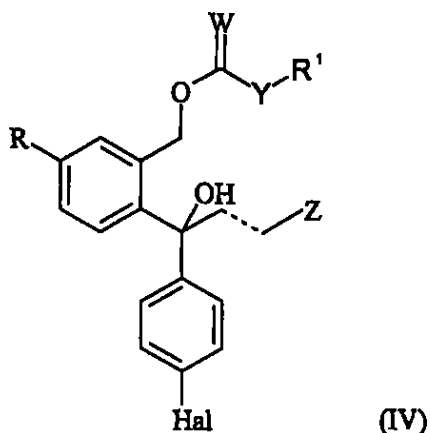
10

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

It has been found that the S-enantiomer of the diol of formula (I) above as well as
15 acylated derivatives thereof may be prepared by selective enzymatic acylation of the primary hydroxyl group in the racemic diol to obtain S-diol of formula (I) or an acylated derivative thereof with high optical purity and further that the enantiomers obtained may be effectively separated by reaction of the diol of formula (I) with a compound which form a derivative of the diol of formula (I) containing a carboxylic
20 acid group. The derivative formed precipitates once it is formed and may easily be separated from the reaction mixture.

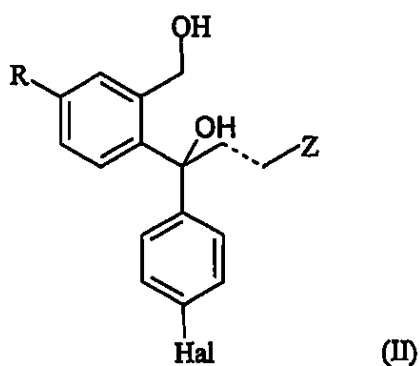
The invention

25 Accordingly, one object of the present invention relates to a method for the isolation and purification of a compound having the formula



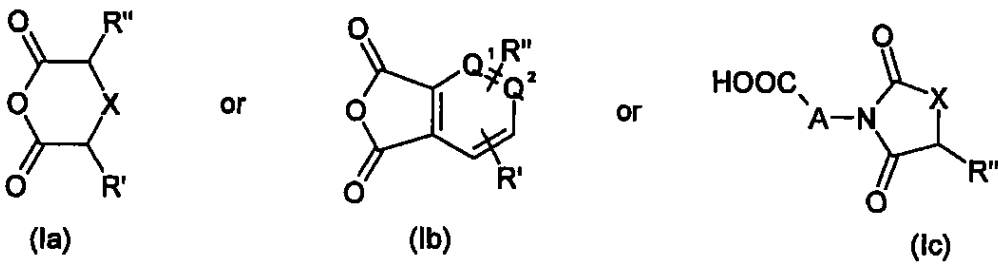
wherein R is cyano or a group which may be converted to a cyano group, the dotted line represents a double or single bond, Hal is halogen, Z is a dimethylaminomethyl group or Z is a group which may be converted to a dimethylaminomethyl group, W is O or S, and Y is a bond, O, S or NH and R¹ is C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl or C₂₋₁₀-alkynyl all of which may optionally be substituted with one or more substituents selected from C₁₋₁₀-alkoxy, C₁₋₁₀-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₁₀-alkylamino, di-(C₁₋₁₀-alkyl)amino, aryl, aryloxy, arylthio and heteroaryl, or R¹ is aryl, wherein any of the aryl and heteroaryl groups may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₁₋₁₀-alkoxy, C₁₋₁₀-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₁₀-alkylamino and di-(C₁₋₁₀-alkyl)amino, or a salt thereof

and/or a diol of formula



wherein R, Z, Hal and the dotted line are as defined above, or a salt thereof, from a mixture containing the compound of formula (IV) and the diol of formula (II), which comprises:

- 5 a) reacting said mixture containing the compound of formula (IV) and the diol of formula (II) with a cyclic anhydride or imide of formula



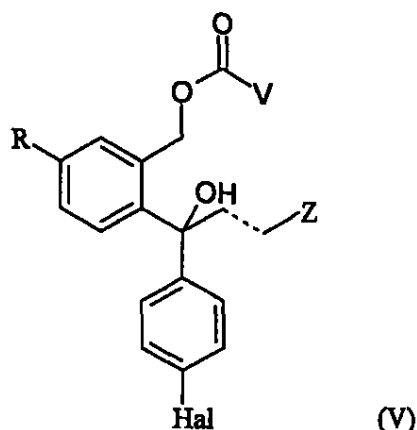
- 10 wherein X is $-(CHR''')_n-$, wherein n is 0-2;

and R', R'' and R''' are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, aryloxy, C₁₋₆-acyloxy, aryl-CO-O, wherein each aryl may be substituted with C₁₋₆-alkyl, or R' and R'' in an anhydride of formula (Ia) together are $-O-CR^4R^5-O-$,
 15 wherein R⁴ and R⁵ are independently hydrogen or C₁₋₆-alkyl, or R' and R'' in an anhydride of formula (Ib) are adjacent and together with the two carbon atoms to which they are attached form a benzene ring;

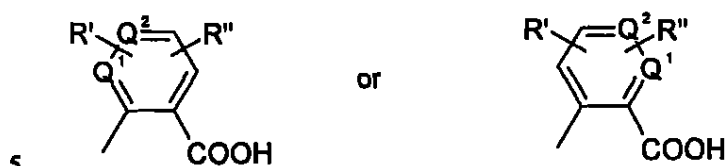
- one of Q¹ and Q² is nitrogen and the other carbon, or both are carbon;
 20

A is C₁₋₆-alkylene, phenylene, or naphthylene wherein the C₁₋₆-alkylene, phenylene, or naphthylene groups may optionally be substituted one or more times with C₁₋₆-alkyl;

- 25 to form a mixture of the compound of formula (IV) and an ester having the formula



wherein R, Z and Hal is as defined above and V is $-\text{CHR}'-\text{X}-\text{CR}''-\text{COOH}$, $-\text{X}-\text{CHR}''-\text{CO}-\text{NH}-\text{A}-\text{COOH}$, $-\text{CHR}''-\text{X}-\text{CO}-\text{NH}-\text{A}-\text{COOH}$ or



wherein R', R'', X and A are as defined above;

b) separating the compound of formula (IV) from the ester of formula (V) by a method selected from the group consisting of.

10

i) allowing the acid of formula (V) or a salt thereof to precipitate from the reaction mixture, and separating the precipitate of the compound of formula (V) or a salt thereof from the reaction mixture, optionally followed by isolation of the compound of formula (IV) or a salt thereof from the reaction mixture;

15

ii) partitioning between an organic solvent and an aqueous solvent whereby the compound of formula (IV) will be dissolved in the organic phase whereas the compound of formula (V) will be dissolved in the aqueous phase, separating the phases, and optionally isolating the compound of formula (IV) or a salt thereof and/or isolating the compound of formula (V) or a salt thereof; and

20

iii) adsorbing the compound of formula (V) on a basic resin, separating the solvent containing the compound of formula (IV) from the resin, desorbing the compound of formula (V) from the basic resin, and optionally isolating the compound of formula (IV) or a salt thereof and/or isolating the compound of formula (V) or a salt thereof.

A second object of the invention relates to a method for the manufacture of escitalopram comprising the method described above.

10

According to one particular embodiment of the invention, one enantiomer of formula (II) is separated from a compound of formula (IV) in the form of the other enantiomer.

15 According to one embodiment of the invention the S-enantiomer of the compound of formula (V) or a mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprising more than 50% of the S-enantiomer of the compound of formula (V) is separated from the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) or from a mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprising more than 50% of the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV).

20

According to a particular embodiment of the invention the S-enantiomer of the compound of formula (V) is separated from the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) or from a mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprising more than 50% of the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV).

25

According to a more particular embodiment of the invention the S-enantiomer of the compound of formula (V) is separated from the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV).

30

According to another embodiment of the invention, the S-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) or a mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprising more than 50% of the S-enantiomer of the acyl derivative of

formula (IV) is separated from the R-enantiomer of the compound of formula (V) or from a mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprising more than 50% of the R-enantiomer of the compound of formula (V).

- 5 According to a particular embodiment of the invention, the S-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) is separated from the R-enantiomer of the compound of formula (V) or from a mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprising more than 50% of the R-enantiomer of the compound of formula (V).
- 10 According to a more particular embodiment, the S-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) is separated from the R-enantiomer of the compound of formula (V)

According to one specific embodiment of the invention, the reagent used is a compound of formula (Ia), suitably succinic anhydrid or glutaric anhydrid.

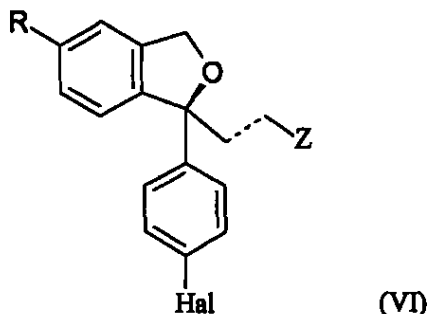
15

According to another specific embodiment, the reagent used is a compound of formula (Ib), suitably phtalic acid anhydride

- According to a third embodiment of the invention, the reagent is an imide of Formula
- 20 (Ic), suitably N-phenyl-succinimide substituted in the phenyl ring with a carboxy group.

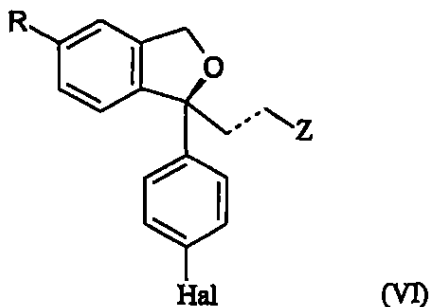
- According to a further embodiment of the invention, the R group in the compound of formula (V) obtained in the form of the S-enantiomer is optionally converted to
- 25 cyano, the Z group in the compound of formula (V) obtained is optionally converted to a dimethylaminomethyl group, Hal is optionally converted to fluoro and/or a dotted line representing a double bond is optionally converted to a single bond, in either order; followed by conversion of the compound of formula (V) to escitalopram or a derivative thereof having the formula

30



wherein R, Z and Hal is as defined above by treatment with a base, optionally followed by, in either order, conversion of the group R to a cyano group, conversion of the group Z to a dimethylaminomethyl group, conversion of Hal to fluoro, and
5 conversion of a dotted line representing a double bond to a single bond, optionally followed by conversion of escitalopram or a derivative of formula (VI) to a salt thereof.

According to another embodiment of the invention, the R group in the compound of
10 formula (IV) the obtained in the form of the S-enantiomer is optionally converted to cyano, the Z group in the compound of formula IV obtained is optionally converted to a dimethylaminomethyl group, Hal is optionally converted to fluoro and/or a dotted line representing a double bond is optionally converted to a single bond, in either order; followed by conversion of the compound of formula (IV) to escitalopram or a
15 derivative thereof



wherein R, Z and Hal is as defined above by treatment with a base, optionally followed by, in either order, conversion of the group R to a cyano group, conversion of the group Z to a dimethylaminomethyl group, conversion of Hal to fluoro, and
20 conversion of a dotted line representing a double bond to a single bond; optionally

21

followed by conversion of escitalopram or a derivative of formula (VI) to a salt thereof.

According to the most preferred embodiment of the invention, a mixture of the compound of formula (II) and (IV) wherein R is cyano, the dotted line is a single bond, Z is dimethylaminomethyl, Hal is fluoro, Y is a bond and R¹ is -CH₂-CH₂-CH₃ is reacted with a cyclic anhydride of formula (Ia) wherein X is -(CH₂)₀₋₁ to form a mixture of the corresponding S-enantiomer of formula (V) and the R-enantiomer of formula (IV). The isolated compound of formula (V) is then treated with NaH to form the compound of formula (VI).

The mixture of formula (II) and (IV) used as starting material is preferably prepared by enzymatic acylation of a compound of formula II wherein R is cyano, the dotted line is a single bond, Z is dimethylaminomethyl, Hal is fluoro, using vinylbutyrate as acylating agent and the enzyme *Candida antarctica* lipase B.

Detailed description of the invention

When used in connection with the compounds of formula (II), (IV), (V) and (VI), the terms "enantiomer", "R-enantiomer", "S-enantiomer", "R-form", "S-form", "R-diol" and "S-diol" refer to the orientation of the groups around the carbon atom to which the 4-Hal-phenyl group is attached.

As used herein, the term C₁₋₁₀-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to ten carbon atoms inclusive, such as methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-propyl, pentyl, hexyl and heptyl. C₁₋₆-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, such as methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-propyl, pentyl and hexyl. C₁₋₄-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to four carbon atoms inclusive, such as methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl. C₁₋₃-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to three carbon atoms inclusive, such as methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl.

Similarly, C₂₋₁₀-alkenyl and C₂₋₁₀-alkynyl designate branched or unbranched alkenyl and alkynyl groups respectively, having from two to ten carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, such as ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl. C₂₋₆-alkenyl and C₂₋₆-alkynyl designate branched or unbranched alkenyl and alkynyl groups, respectively, having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, such as ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl. C₂₋₄-alkenyl and C₂₋₄-alkynyl designate branched or unbranched alkenyl and alkynyl groups, respectively, having from two to four carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, such as ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl. C₂₋₃-alkenyl and C₂₋₃-alkynyl designate branched or unbranched alkenyl and alkynyl groups, respectively, having from two to three carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, such as ethenyl, propenyl, ethynyl and propynyl.

The terms C₁₋₁₀-alkoxy, C₁₋₁₀-alkylthio, C₁₋₁₀-alkylamino and di-(C₁₋₁₀-alkyl)amino etc. designate such groups in which the alkyl group is C₁₋₁₀-alkyl as defined above. The terms C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylamino and di-(C₁₋₆-alkyl)amino etc. designate such groups in which the alkyl group is C₁₋₆-alkyl as defined above. The terms C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₁₋₄-alkylamino and di-(C₁₋₄-alkyl)amino etc. designate such groups in which the alkyl group is C₁₋₄-alkyl as defined above. The terms C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-alkylthio, C₁₋₃-alkylamino and di-(C₁₋₃-alkyl)amino etc. designate such groups in which the alkyl group is C₁₋₃ alkyl as defined above.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

As used herein the term "anti-solvent" designates a liquid which when added to a solvent-solute system reduces the solubility of the solute.

In a particular embodiment of the invention, the separation of the compound of formula (IV) from the ester of formula (V) is performed by allowing the acid of formula (V) to precipitate from the reaction mixture, and separating the precipitate of

the compound of formula (V) from the reaction mixture, optionally followed by isolation of the compound of formula (IV) or a salt thereof from the reaction mixture.

In a particular embodiment of the invention, R', R'' and R''' are independently
5 selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, and Q¹ and Q² are both carbon.

In a particular embodiment of the invention the mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprises more than 60% of the S-enantiomer of the
10 compound of formula (V), such as more than 70%, more than 80%, more than 90%, more than 95%, more than 98% or more than 99%.

In another equally particular embodiment of the invention the mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprises more than 60% of the R-enantiomer of the
15 compound of formula (V), such as more than 70%, more than 80%, more than 90%, more than 95%, more than 98% or more than 99%.

In yet another equally particular embodiment of the invention the mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprises more than 60% of the
20 S-enantiomer of the compound of formula (V), such as more than 70%, more than 80%, more than 90%, more than 95%, more than 98% or more than 99%.

In yet another equally particular embodiment of the invention the mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprises more than 60% of the
25 R-enantiomer of the compound of formula (V), such as more than 70%, more than 80%, more than 90%, more than 95%, more than 98% or more than 99%.

In a preferred embodiment of the invention R is halogen or cyano, most preferred
30 cyano.

In a further preferred embodiment of the invention Hal is fluoro.

In a further preferred embodiment of the invention, the dotted line in formula (II), (IV) and (V) is a single bond.

In still a further preferred embodiment Z is dimethylaminomethyl or a group that may
5 be converted to dimethylaminomethyl. In a preferred embodiment Z is dimethylaminomethyl.

Most preferred, Hal is fluoro, R is cyano, the dotted line is a single bond and Z is dimethylaminomethyl.

10

According to one embodiment of the invention, Y in the compound of formula (IV) is O or S.

According to another embodiment of the invention, Y in the compound of formula
15 (IV) is NH.

However, according to a preferred embodiment of the invention, Y in the compound of formula (IV) is a bond.

20 Suitably, the substituent R¹ in the compound of formula (IV) as defined in any of the embodiments above, is as follows: R¹ is C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or C₂₋₆-alkynyl all of which may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₄-alkylamino and di-(C₁₋₆-alkyl)amino, more suitable R¹ is C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl
25 or C₂₋₄-alkynyl all of which may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₄-alkylamino and di-(C₁₋₄-alkyl)amino, preferably R¹ is C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl or C₂₋₃-alkynyl all of which may optionally be substituted one or more times with C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano,
30 C₁₋₃-alkylamino and di-(C₁₋₃-alkyl)amino, more preferred R¹ is C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl or C₂₋₃-alkynyl, and more suitable R¹ is C₁₋₃-alkyl, in particular unbranched C₁₋₃-alkyl, such as methyl, ethyl or propyl.

25

The present invention is particularly useful for separation of compounds of formula (II) in the form of the S- or the R-enantiomer and the compound of formula (IV) in the form of the opposite enantiomer obtained by enzymatic resolution according to the processes described in WO application No. PCT/DK/ 0300537 published as
5 WO2004/014821.

Thus according to an embodiment of the invention, the mixture of a compound of formula (II) and (IV) used in the process is prepared by selective enzymatic acylation or selective enzymatic deacylation.

10

A particular advantage of the present invention is that following formation, the compound of formula (V) precipitates from the reaction mixture and is thereafter easily isolated.

15 Another particular advantage of the present invention is that (depending on the particular reagent of formula (Ia) –(Ic) used) it results in the separation and isolation of a product which may be ring closed directly to form escitalopram or a derivative thereof by treatment with a base.

20 The reaction of the mixture of a compound of formula (II) in the form of one enantiomer with a compound of formula (Ia), (Ib) or (Ic) may be carried out in an inert organic solvent, such as tetrahydrofuran, preferably a solvent in which the acid of formula (V) forms a precipitate and in an amount of the particular solvent where the acid of formula (V) forms a precipitate. Suitable solvents may be identified by the
25 skilled person.

Alternatively the reaction is performed in a solvent from which the acid of formula (V) does not form a precipitate and an anti-solvent is added after formation of the compound of formula (V) whereby the acid of formula (V) forms a precipitate.

30

The reaction may suitably be carried out at or around room temperature (25 °C).

The compound of formula V is suitably separated from the compound of formula (IV) by filtration or decanting, or by any other suitable way of separating a solid from a liquid.

- 5 When the compound of formula V, which is isolated, is an S-enantiomer it may be ring closed directly by treatment with a base in a suitable organic solvent.

Enantioselective ring-closure of an S-enantiomer of formula (V) to form escitalopram or another compound of formula (VI) may suitably be carried out by treatment of the
10 compound of formula (V) with a base such as $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ or other alkoxides, NaH or other hydrides, or amines such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or pyridine, at low temperatures in an inert organic solvent, such as tetrahydrofuran, toluene, DMSO, DMF, *t*-butyl methyl ether, dimethoxyethane, dimethoxymethane, dioxane, acetonitrile or dichloromethane. This process may be performed analogously to those
15 described in US patent No. 4,943,590.

In the same way, a compound of formula (IV) in the form of the S-enantiomer and separated from the reaction mixture may be subjected to ring closure by treatment
20 with a base.

In some cases, it may be advantageous to exchange the $-\text{CW}-\text{Y}-\text{R}^1$ group in the compound of formula IV or the $-\text{CO}-\text{V}$ group in the compound of formula (V) for a more labile group, before ring closure is carried out. Such labile groups (leaving
25 groups) could typically be a group selected from methanesulfonyloxy, *p*-toluenesulfonyloxy, 10-camphorsulfonyloxy, trifluoroacetyloxy and trifluoromethanesulfonyloxy or halogen

Typically, the compound of formula (IV) or (V) is then subjected to hydrolysis to form the compound of formula (II) with aqueous base, such as NaOH, KOH or LiOH
30 in water or alcohol or a mixture thereof and then reacted with an activated leaving group, such as a group $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{A}$ wherein A is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl or optionally C_{1-6} -alkyl substituted aryl or aryl- C_{1-6} alkyl, particularly mesylchloride or tosylchloride, or trifluoroacetylchloride, acetylchloride or an form of formic acid such

27
as a mixture of formic acid and acetic anhydride in an organic solvent in the presence of an organic base.

Preferably, the substituent V in the compound of formula (V), is a substituent which enable direct ring closure of the compound of formula V by treatment with a base. Most preferred, V is -CH₂-CH₂-COOH or -CH₂-CH₂-CH₂-COOH.

The optical purity of the escitalopram product may have to be improved after ring closure. Improvement of the optical purity may be obtained by chromatography on a chiral stationary phase or by crystallisation of racemic citalopram base or a salt thereof according to the methods described in WO 03/000672.

The R-enantiomer of the compounds of formula (V) and (IV) obtained according to the invention may be used to prepare racemic citalopram and escitalopram by ring closure in acidic environment according to the method described in WO 03/000672. Suitable acids for carrying out acidic ring closure are mineral acid, a carboxylic acid, a sulfonic acid or sulfonic acid derivative, more suitable H₂SO₄ or H₃PO₄.

The starting mixture used for the separation method according to the invention may be prepared by enzymatic acylation or deacylation using a hydrolase, such as a lipase, an esterase, an acylase or a protease, as described in WO application No. PCT/DK/0300537 published as WO2004/014821.

It has been found that enzymatic acylation according to the invention may be carried out using Novozyme®435, from Candida antartica, LipoZyme™ TL IM from Thermomyces lanuginosus both available from the company Novozymes A/S or Lipoprotein Lipase pseudomonas sp. (isolated from Pseudomonas Cepacia and obtained from Fluka), and particularly good results have been found when using Novozyme 435, from Candida antartica or Lipoprotein Lipase pseudomonas sp.

The "enzyme" or "hydrolase" may be immobilized as the enzyme itself or as a cell body by known techniques, and may be used in immobilized form. The immobilization may be carried out by methods known to the person skilled in the art,

such methods include, for example carrier bonding, cross linking, encapsulation and the like. Thus, the hydrolase may be used in the form of an immobilized enzyme or Cross-Linked Enzyme Crystal (CLEC) enzymes

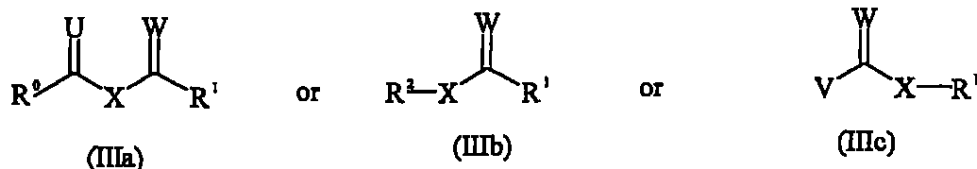
- 5 The above mentioned enzymes may also be used in the form of cultured products containing the enzyme, such as culture fluid containing a cell body, or a cultured cell body, processed product of the cultured product and any immobilized forms of these enzymes/cultured products.
- 10 Mutants, variants or any equivalents of the above specifically mentioned enzymes, which are capable of performing the selective acylation or deacylation may also be used. The variants or equivalents thereof may be isolated from various strains of *Pseudomonas*, *Candida* or *Thermomyces*, or any other source, or they may be prepared by mutation of the DNA encoding the above-mentioned enzymes leading to
- 15 variations in the amino acid composition of the enzyme. Suitably the mutants or variants of the above mentioned enzymes are variants and mutants where single amino acids have been removed or replaced by other amino acids, and suitable the amino acid sequence of the variant or mutant is more than 60 % identical, preferably more than 80 % and most preferred more than 90 % identical to the above mentioned
- 20 enzymes. The preferred reaction conditions for enzymatic acylation/deacylation differ depending on the particular enzyme used, whether it is immobilised or not etc.

A suitable temperature for the reaction lies between 0-80 °C, more preferably between 20-60 °C, or more preferred between 30-50 °C.

- 25 The amount of enzyme to be used is not particularly restricted, but is usually 0.01-1.0, preferably 0.02-0.5 and more preferably 0.02-0.3, as weight ratio relative to substrate.

- The reaction may be carried out as a batch process or it may be carried out as a
- 30 continuous process. The enzyme may be used in a plurality of batches repeatedly or continuously. The reaction time is not particularly restricted, and will depend on the enzyme used and the scale and type production method (batch or continuous).

According to WO application No. PCT/DK/0300537 published as WO2004/014821 the acylating agent used for the enzymatic acylation may be a reagent of formula



5

or an isocyanate having the formula $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ or an isothiocyanate having the formula $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{S}$;

10 wherein X is O or S, W is O or S; U is O or S, V is halogen,

R^0 is C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl or C_{2-10} -alkynyl all of which may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C_{1-10} -alkoxy, C_{1-10} -alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C_{1-10} -alkylamino, di-
 15 of the aryl and heteroaryl groups may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, C_{2-10} -alkynyl, C_{1-10} -alkoxy, C_{1-10} -alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C_{1-10} -alkylamino and di-
 (C_{1-10} -alkyl)amino;

R^1 is as defined for R^0 ;

20 R^2 is as defined for R^0 , or R^2 is a suitable irreversible acyl donor group;
 or R^0 and R^1 together form a chain of 3 to 5 carbon atoms;
 provided that W and U is not S when X is S.

Preferably, U is O in the compound of formula (IIIa).

25

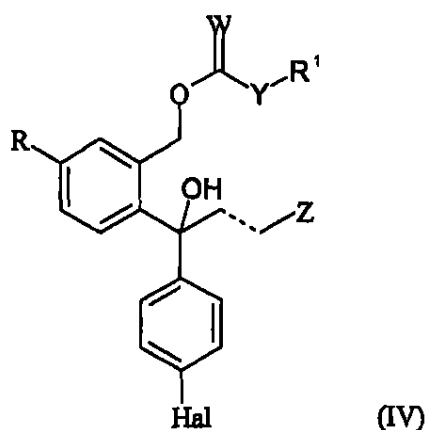
Preferably, W is O in any of the above acylating agents.

Preferably, X is O in any of the above acylating agents.

Preferably, R^1 and R^0 is C_{1-3} -alkyl, in particular unbranched C_{1-3} -alkyl, such as methyl, ethyl or propyl and preferably R^2 is C_{1-3} -alkyl substituted one or more times with halogen or R^2 is C_{2-3} -alkenyl, and most preferred R^2 is C_{2-3} -alkenyl, such as vinyl.

- 5 A preferred acylating agent is vinyl butyrate.

Enzymatic deacylation may be carried out using a compound of formula



10

wherein R, Z, W, Y, Hal, the dotted line and R^1 is as defined above, as starting material

- 15 Suitably, R^1 is C_{1-10} -alkyl, preferably unbranched C_{1-10} -alkyl and more preferred R^1 is unbranched C_{4-10} -alkyl in the starting material used for enzymatic deacylation.

The selective enzymatic acylation is carried out under conditions substantially suppressing hydrolysis. Hydrolysis, which is the reverse reaction of the acylation reaction, takes place if water is present in the reaction system.

20

Thus, selective enzymatic acylation is preferably carried out in an anhydrous organic solvent or almost anhydrous organic solvent (enzymes normally require the presence of some water to be active). The percentage of water allowed in a particular reaction system, may be determined by a person skilled in the art.

25

31

The organic solvent, which may be used for the acylation reaction, is not particularly important as long as it does not deactivate the enzyme used. Suitable solvents include hydrocarbons such as hexane, heptane, benzene and toluene; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, tert-butyl methyl ether and dimethoxyethane; ketones such as acetone, diethyl ketone, butanon, and methyl ethyl ketone; esters such as methyl acetate, ethyl acetate, ethyl butyrate, vinyl butyrate and ethyl benzoate; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform and 1,1,1-trichloroethane, secondary and tertiary alcohols, such as tert-butanol; nitrogen-containing solvents such as dimethylformamide, acetoamide, formamide, acetonitrile and propionitrile; and aprotic polar solvents such as dimethylsulfoxide, *N*-methylpyrrolidone and hexamethylphosphorous triamide.

Among them, hydrocarbons such as hexane, heptane, benzene and toluene, ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, 1,4-dioxane and tert-butyl methyl ether and esters such as vinyl butyrate, are preferred. For one enzyme the most preferred solvents may be ethers and aromatic hydrocarbons such as benzene or toluene, most preferred toluene and for another enzyme the most preferred solvents may be ethers such as 1,4-dioxane. The above solvents may be used singly or in a combination of two or more solvents.

The concentration of racemic diol of formula (II) and acylating agent should not be too high as a high concentration of reagents in the solvent may lead to non-selective acylation of the racemic diol of formula (II). Suitable the concentration of racemic diol of formula (II) and acylating reagent is each below 1,0 M, more suitable below 0,5 M, even more suitable below 0,2 M or even more suitable below 0,1 M. A person skilled in the art will be able to determine the optimal concentration of racemic diol of formula (II) and acylating agent.

Selective enzymatic deacylation is preferably carried out in water or a mixture of water and an organic solvent, suitable in presence of a buffer. The organic solvent, which may be used in the reaction, is not particularly important as long as it does not deactivate the enzyme used. Suitable organic solvents are solvents miscible with water such as alcohols, acetonitrile, DMF, DMSO, dioxane, DME and diglyme. The

skilled person will be able to identify other suitable solvents. A person skilled in the art will be able to determine the optimal concentration of racemic compound of formula (IV) used in the reaction

- 5 The stereoselectivity of the enzyme used, may be increased by carrying out the acylation or deacylation in presence of an organic acid and /or an organic base.

In particular the enzymatic acylation or enzymatic deacylation is carried out in the presence of an organic acid, suitable an organic carboxylic acid.

10

Suitably the above-mentioned organic acid is an aromatic carboxylic acid or an aliphatic carboxylic acid.

- Suitable organic acids, which may be used in the reaction, are, alkylcarboxylic acids, 15 cycloalkylcarboxylic acids, cycloalkylalkylcarboxylic acids, optionally substituted phenylalkylcarboxylic acids and optionally substituted phenylcarboxylic acids. Suitable aliphatic carboxylic acids, are carboxylic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, *n*-butyric acid, *iso*-butyric acid, 2-ethylbutyric acid, *n*-valeric acid, *iso*-valeric acid, pivalic acid, *n*-caproic acid, *iso*-caproic acid, decanoic acid, 20 crotonic acid, palmitic acid, cyclopentanecarboxylic acid, cyclohexanecarboxylic acid, phenyl-C₁₋₄-alkylcarboxylic acids such as 3-phenylpropionic acid, 4-phenylbutyric acid, oxalic acid, malonic acid and tartaric acid. Suitable aromatic carboxylic acids, includes acids such as benzoic acid, *p*-chlorobenzoic acid, *p*-nitrobenzoic acid, *p*-methoxybenzoic acid, *p*-toluic acid, *o*-toluic acid, *m*-toluic acid, 25 naphthoic acid, phthalic acid and terephthalic acid, salicylic acid, hydrocinnamic acid for instance.

- Preferably, the organic acid used to improve stereoselectivity of the enzyme is selected from *n*-propionic acid, *iso*-propionic acid, *n*-butyric acid, *iso*-butyric acid, 30 *iso*-valeric acid, 2-ethylbutyric acid, crotonic acid, palmitic acid, cyclohexanecarboxylic acid, pivalic acid, benzoic acid and *p*-toluic acid, salicylic acid and 3-phenylpropionic acid. Most preferred, the carboxylic acid used is pivalic acid.

The amount of the organic acid to be used is not particularly restricted, but the molar ratio relative to a substrate is usually 0.1 to 10, preferably 1.0 to 3.0, and more preferably 1.0 to 2.0.

- 5 Alternatively, an organic base may be used to improve selectivity of the enzyme, either alone or together with any of the above-mentioned organic acid. As suitable organic base there may be mentioned, triethylamine, pyridine and 4-dimethylamino-pyridine, and pyridine is preferred. Suitable combinations of organic acid and organic base are benzoic acid and pyridine for example.

10

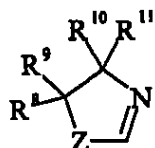
The amount of the organic base to be used is not particularly restricted, but the molar ratio relative to a substrate is usually 0.5 to 3.0, and preferably 0.5 to 2.0.

- 15 As mentioned above, the group R means cyano or any other group that may be converted to a cyano group

Groups that may be converted to a cyano group include halogen such as chloro, bromo, iodo or fluoro, preferably chloro or bromo.

- 20 Other groups which may be converted to cyano include $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, wherein n is 0-8, -OH, -CHO, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR⁵, -CHNOH, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷ wherein R⁵ is hydrogen or C₁₋₆-alkylcarbonyl, and R⁶ and R⁷ are selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl or aryl and, a group of formula

25



(VII)

wherein Z is O or S; R⁸ - R⁹ are each independently selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl or R⁸ and R⁹ together form a C₂₋₅-alkylene chain thereby forming a spiro ring; R¹⁰ is selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, R¹¹ is selected from hydrogen,

C₁₋₆-alkyl, a carboxy group or a precursor group therefore, or R¹⁰ and R¹¹ together form a C₂₋₅-alkylene chain thereby forming a spiro ring.

When R is halogen, in particular bromo or chloro, conversion to a cyano may be
5 carried out as described in US 4,136,193, WO 00/13648, WO 00/11926 and WO 01/02383.

According to US 4,136,193 conversion of a bromo group to a cyano group, is carried
10 out by reaction with CuCN.

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

15 Compounds wherein the group R is a group of formula (VII) may be converted to the
corresponding cyano compound by methods analogous to those described in WO
00/23431.

Compounds wherein R is OH, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃
20 or any of the groups above, may be converted to the corresponding cyano compounds
by methods analogous to those described in WO 01/68632.

Racemic compounds of formula (II) may be prepared by the methods described in the
above-mentioned patents or by the alkylation method described in US patent No.
25 4,136,193 or the double grignard reaction described in EP 171 943 or by analogous
methods. Racemic compounds of formula (IV) may be prepared from racemic
compounds of formula (II) by non-selective acylation using anhydrides, esters,
carbonates, isocyanates or isothiocyanates as defined by formulas (IIIa), (IIIb), (IIIc),
R¹-N=C=O and R¹-N=C=S above.

30

In some cases the racemic compound of formula (II) may be available in the form of
an acid addition salt, such as the sulphate salt, and in this case a free base of the
compound of formula (II) may be obtained by treating the salt with a base in a

mixture or water and an organic solvent, to transfer the compound of formula (II) into the organic phase.

Preferably, R is cyano. If R is not cyano, conversion of the group R to a cyano group
5 is suitably carried out after ring closure to form a compound of formula (V).

Preferably, Hal is fluoro. If Hal is not fluoro, conversion of the group Hal to a fluoro is suitably carried out after ring closure to form a compound of formula (V). A procedure for carrying out this conversion is described in Speciality Chemicals
10 Magazine, April 2003, page 36-38.

Z groups which may be converted to dimethylaminomethyl are groups such as
-CH₂-L, -CH₂-NO₂, -MgHal, cyano, aldehyde, -CH₂-O-Pg, -CH₂-NPg₁Pg₂,
-CH₂-NMePg₁, -CH₂NHCH₃, -CH₂-NH₂, -CO-N(CH₃)₂, -CH(A¹R¹²)(A¹R¹³),
15 -(A¹R¹⁴)(A²R¹⁵)(A³R¹⁶), -COOR¹⁷, -CH₂-CO-NH₂, -CH=CH-R¹⁸ or -CONHR¹⁹,
wherein Pg is a protection group for an alcohol group, Pg₁ and Pg₂ are protection groups for an amino group, R¹² and R¹³ are independently selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl and optionally alkyl substituted aryl or aralkyl groups or R¹² and R¹³ together form a chain of 2 to 4 carbon atoms, each of R¹⁴ - R¹⁸ are
20 independently selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl and optionally C₁₋₆-alkyl substituted aryl or aryl-C₁₋₆-alkyl, R¹⁹ is hydrogen or methyl and A¹, A² and A³ are selected from O and S; L is a leaving group, such as halogen or -O-SO₂-A wherein A is C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl or optionally C₁₋₆-alkyl substituted aryl or aryl-C₁₋₆-alkyl.

25

The alcohol-protecting group, Pg, may be a trialkylsilyl group, a benzyl group or a tetrahydropyranyl group (THP).

Suitable groups Pg₁ and Pg₂ are aralkyl or -SO₂-R⁰ groups wherein R⁰ is alkyl, aralkyl,
30 aryl or aryl substituted with alkyl, typically methyl, benzyl or tosyl, or Pg₁ and Pg₂ together with the N atom to which they are attached form an optionally substituted phthalimide group.

Compounds wherein Z is $-\text{CH}_2\text{-O-Pg}$ may be converted to the corresponding compounds wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/43525, WO 01/51478 or WO 01/68631 or by analogous methods.

- 5 Compounds wherein Z is $-\text{CH}_2\text{-L}$, wherein L is a leaving group, may be converted to a dimethylaminomethyl group in the same manner.

- 10 Compounds wherein Z is $-\text{CO-N}(\text{CH}_3)_2$ and $-\text{CO-NHR}^{19}$, wherein R^{19} is hydrogen or methyl, may be converted to the corresponding compounds wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/43525 or WO 01/68631 or by analogous methods.

- 15 Compounds wherein Z is $-\text{CH}_2\text{-NMe(Pg}_1)$ or $-\text{CH}_2\text{-N(Pg}_1)(\text{Pg}_2)$ may be converted to the corresponding compound wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/43525 or WO 01/68631 or by analogous methods.

Compounds wherein Z is $-\text{CH}(\text{A}^1\text{R}^{12})(\text{A}^2\text{R}^{13})$ may be converted to the corresponding compounds wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/43525 or WO 01/68631 or by analogous methods.

- 20 Compounds wherein Z is $-\text{C}(\text{A}^1\text{R}^{14})(\text{A}^2\text{R}^{15})(\text{A}^3\text{R}^{16})$ may be converted to the corresponding compounds wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/68631 or by analogous methods.

- 25 Compounds wherein Z is $-\text{COOR}^{17}$ may be converted to the corresponding compounds wherein Z is dimethylaminomethyl as described above, starting with the carboxylic acid ester.

Compounds wherein Z is $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$ may be converted to the corresponding compound wherein Z is as described in WO 01/43525 or WO 01/68631 or by analogous methods.

Compounds wherein Z is $-\text{CH}=\text{CHR}^{18}$ may be converted to the corresponding compound wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/43525 or WO 01/68631 or by analogous methods.

- 5 Compounds wherein Z is cyano or $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$ may be converted to the corresponding compound wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/68629 or by analogous methods.

- Compounds wherein Z is $-\text{MgHal}$ may be converted to the corresponding compound wherein Z is dimethylaminomethyl as described in WO 01/68629 or by analogous methods.
- 10

Preferably, Z is dimethylaminomethyl. If Z is not dimethylaminomethyl, conversion of Z to a dimethylaminomethyl group is suitably carried out after ring closure

- 15 Compounds wherein the dotted line represents a double bond may be converted to the corresponding compound wherein the dotted line is a single bond by the methods described in WO 01/68630 or by analogous methods. Preferably the reduction is carried out after ring closure

20 Experimental

In the following examples % conversion and optical purity were measured and calculated as described below.

- 25 HPLC analysis condition (for conversion rate):

Column: A Lichrospher RP-8 column, 250 x 4 mm (5 μm particle size)

Eluent: Buffered MeOH/water prepared as follows: 1,1 ml Et_3N added to 150 ml water, 10% $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ is added to pH=7 and water is added to a total of 200 ml. The mixture is added to 1,8 L MeOH.

30

Temperature: 35°C

Flow rate: 1 mL/min

Pressure: 16,0 MPa

Detection. UV 254 nm

Injection volume: 10 microL

- 5 Conversion rate (%) = $P/(S+P) \times 100$, (P: amount of product, S. amount of residual substrate).

Super critical fluid chromatography. Analysis condition (for optical purity):

- 10 Column: Daicel AD column with the dimensions 250 x 4,6 mm (5 µm particle size)

Mobile phase: Carbon dioxide

Modifier: Methanol with diethylamine (0.5%) and trifluoroacetic acid (0.5%).

Modifier gradient: 1-2% in 4 minutes

2-4% in 4 minutes

- 15 4-8% in 4 minutes

8-16% in 4minutes

16-32% in 4 minutes

32-45% in 1,62 minutes

- 20 Temperature. Ambient temperature

Flow rate: 2 mL/min

Pressure: 20 mPa

Detection: UV 230 nm and 254 nm

Injection volume: 10 microL

- 25

Optical purity (% ee) = $(A-B) / (A+B) \times 100$, (A and B represent corresponding stereo isomer, A>B)

E-value = $\ln ((1-c/100) \times (1-Es/100)) / \ln ((1-c/100) \times (1+Es/100))$

- 30 (c: conversion ratio, Es: optical purity of residual substrate)

Example 1(S)-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-carbonitrile hydrogen oxalate

5

- To a mixture of 3,7 g 4-[(S)-4-dimethylamino-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrile and 6,3 g butyric acid 5-cyano-2-[4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-benzyl ester (R/S = 3:1) in 50 ml tetrahydrofuran was added 1,2 g (1,1 eq.) succinic anhydrid. Allowed to stir overnight at room temperature. Precipitated succinic acid mono-{5-cyano-2-[(S)-4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-benzyl} ester was filtered off and washed with cold tetrahydrofuran to obtain 3,1 g ester 98% pure. Crystals were dried in oven and subsequently dissolved in 50 ml anhydrous dimethylformamide. To the solution was added 1,1 g NaH (60% suspension in oil) and stirred overnight at room temperature.
- 15 The mixture was quenched with water and extracted with 3 times 50 ml diethylether. The combined organic phases were washed with 50 ml water and dried with Na₂SO₄ and evaporated in vacuo. The remaining oil was dissolved in 14 ml acetone and 630 mg oxalic acid was added. After 1h stirring at room temperature, the precipitated crystals were filtered off and washed with cold acetone to obtain 2,02 g escitalopram
- 20 hydrogen oxalate (ee-value 95%)

Example 2

(Preparation of the mixture used in example 1)

25

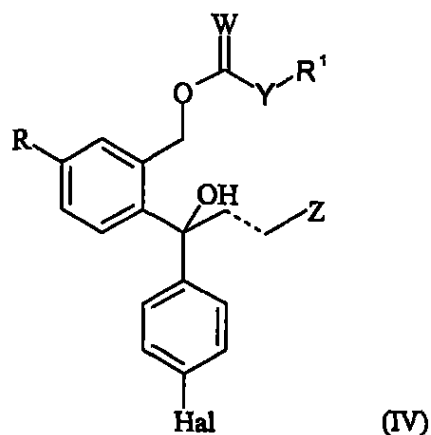
(S)-4-[4-Dimethylamino-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethyl-benzonitrile

- To a stirred solution of racemic 4-[4-Dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-hydroxymethylbenzonitrile (29 mmol, 10 g) and vinylbutyrate (58 mmol, 7,5 ml) in anhydrous 1,4-dioxane (142,5 ml) is added lipoprotein lipase pseudomonas sp. (160 U, 250 mg). The reaction is heated to 50 °C and followed by HPLC. After 192 hours at a conversion of 41%, additional 250 mg lipase was added. After 504 hours, at
- 30

a conversion of 63 % the reaction was stopped. The enzyme is filtered off and washed with a small amount of 1,4-dioxane. The combined organic phases are evaporated *in vacuo* and subsequently analyzed on super critical fluid chromatography. Obtained ee-value ((S-diol) = 95% (S-diol/R-diol = 40:1).

Claims:

1. A method for the isolation and purification of the compound having a formula



wherein R is cyano or a group which may be converted to a cyano group,

the dotted line represents a double or single bond,

Hal is halogen,

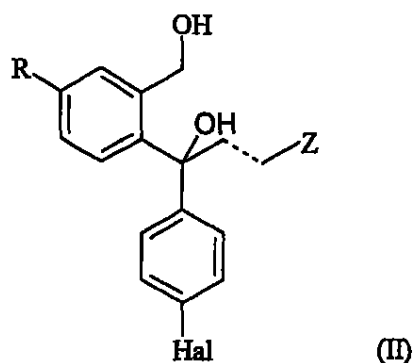
- 10 Z is a dimethylaminomethyl group or Z is a group which may be converted to a dimethylaminomethyl group,

W is O or S,

Y is a bond, O, S or NH,

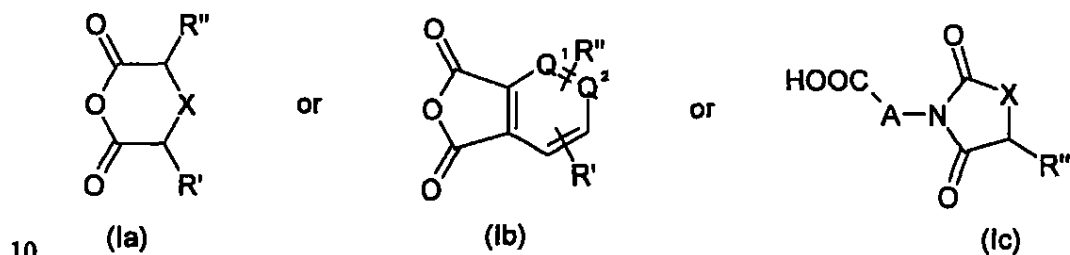
- and R¹ is C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl or C₂₋₁₀-alkynyl all of which may optionally be substituted with one or more substituents selected from C₁₋₁₀-alkoxy, C₁₋₁₀-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₁₀-alkylamino, di-(C₁₋₁₀-alkyl)amino, aryl, aryloxy, arylthio and heteroaryl, or R¹ is aryl, wherein any of the the aryl and heteroaryl groups may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₁₋₁₀-alkoxy, C₁₋₁₀-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₁₀-alkylamino and di-(C₁₋₁₀-alkyl)amino, or
- 20 a salt thereof,

and/or a diol of formula



wherein R, Z, Hal and the dotted line are as defined above, or a salt thereof, from a mixture containing the compound of formula (IV) and the diol of formula (II), which comprises

a) reacting said mixture containing the compound of formula (IV) and the diol of formula (II) with a cyclic anhydride or imide of formula



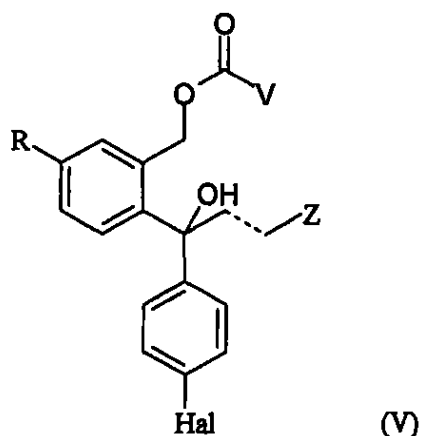
wherein X is $-(CHR''')_n$, wherein n is 0-2;

and R', R'' and R''' are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, aryloxy, C₁₋₆-acyloxy, aryl-CO-O, wherein each aryl may be substituted with C₁₋₆-alkyl, or R' and R'' in an anhydride of formula (la) together are $-O-CR^4R^5-O-$, wherein R⁴ and R⁵ are independently hydrogen or C₁₋₆-alkyl, or R' and R'' in an anhydride of formula (lb) are adjacent and together with the two carbon atoms to which they are attached form a benzene ring,

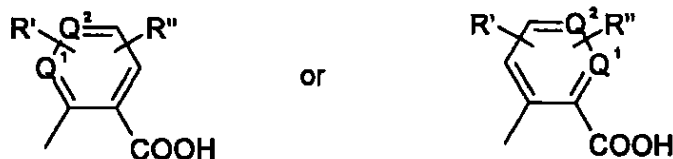
one of Q¹ and Q² is nitrogen and the other carbon, or both are carbon;

A is C₁₋₆-alkylene, phenylene, or naphthylene wherein the C₁₋₆-alkylene, phenylene, or naphthylene groups may optionally be substituted one or more times with C₁₋₆-alkyl,

- 5 to form a mixture of the compound of formula (IV) and an ester having the formula



- wherein R, Z and Hal is as defined above and V is -CHR'-X-CR''-COOH,
 10 -X-CHR''-CO-NH-A-COOH, -CHR''-X-CO-NH-A-COOH,



wherein R', R'', X and A are as defined above,

- b) separating the compound of formula (IV) from the ester of formula (V) by a
 15 method selected from the group consisting of:

- iv) allowing the acid of formula (V) or a salt thereof to precipitate from the
 reaction mixture, and separating the precipitate of the compound of formula
 (V) or a salt thereof from the reaction mixture, optionally followed by
 20 isolation of the compound of formula (IV) or a salt thereof from the reaction
 mixture;

v) partitioning between an organic solvent and an aqueous solvent whereby the compound of formula (IV) will be dissolved in the organic phase whereas the compound of formula (V) will be dissolved in the aqueous phase, separating the phases, and optionally isolating the compound of formula (IV) or a salt thereof and/or isolating the compound of formula (V) or a salt thereof, and

vi) adsorbing the compound of formula (V) on a basic resin, separating the solvent containing the compound of formula (IV) from the resin, desorbing the compound of formula (V) from the basic resin, and optionally isolating the compound of formula (IV) or a salt thereof and/or isolating the compound of formula (V) or a salt thereof

2 The method according to claim 1 wherein the separation of the compound of formula (IV) from the ester of formula (V) is performed by allowing the acid of formula (V) to precipitate from the reaction mixture, and separating the precipitate of the compound of formula (V) from the reaction mixture, optionally followed by isolation of the compound of formula (IV) or a salt thereof from the reaction mixture

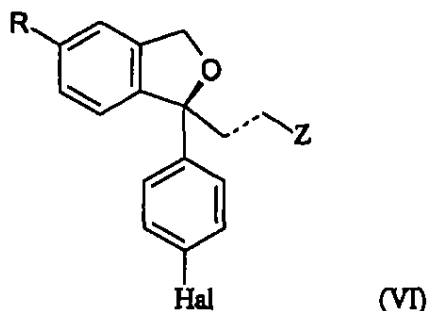
20 3. The method according to any of claims 1 or 2 wherein R', R'' and R''' are independently selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, and Q¹ and Q² are both carbon.

4. The method according to any of claims 1-3 wherein the S-enantiomer of the compound of formula (V) or a mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprising more than 50% of the S-enantiomer of the compound of formula (V) is separated from the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) or from a mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprising more than 50% of the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV).

30 5. The method according to claim 4 wherein the S-enantiomer of the compound of formula (V) is separated from the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) or from a mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprising more than 50% of the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV).

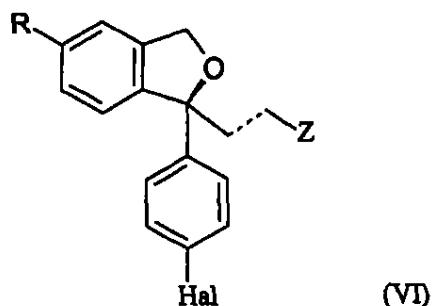
6. The method according to claim 5 wherein the S-enantiomer of the compound of formula (V) is separated from the R-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV)
- 5 7. The method according to any of claims 1-3 wherein the S-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) or a mixture of enantiomers of the acyl derivative of formula (IV) comprising more than 50% of the S-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) is separated from the R-enantiomer of the compound of formula (V) or from a mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprising more than
10 50% of the R-enantiomer of the compound of formula (V)
8. The method according to claim 7 wherein the S-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) is separated from the R-enantiomer of the compound of formula (V) or from a mixture of enantiomers of the compound of formula (V) comprising more
15 than 50% of the R-enantiomer of the compound of formula (V).
- 9 The method according to claim 8 wherein the S-enantiomer of the acyl derivative of formula (IV) is separated from the R-enantiomer of the compound of formula (V).
- 20 10. The method according to any of claims 4-6 wherein the R group in the compound of formula (V) is obtained in the form of the S-enantiomer is optionally converted to cyano, the Z group in the compound of formula V obtained is optionally converted to a dimethylaminomethyl group, Hal is optionally converted to fluoro, and/or a dotted line representing a double bond is optionally converted to a single bond, in either
25 order, followed by conversion of the compound of formula (V) to escitalopram or a derivative thereof having the formula

96



wherein R, Z and Hal is as defined above by treatment with a base, optionally followed by, in either order, conversion of the group R to a cyano group, conversion of the group Z to a dimethylaminomethyl group, conversion of Hal to fluoro, and
5 conversion of a dotted line representing a double bond to a single bond, optionally followed by conversion of escitalopram or a derivative of formula (VI) to a salt thereof.

11. The method according to any of claims 7-9 wherein the R group in the compound
10 of formula (IV) the obtained in the form of the S-enantiomer is optionally converted to cyano, the Z group in the compound of formula IV obtained is optionally converted to a dimethylaminomethyl group, Hal is optionally converted to fluoro and/or a dotted line representing a double bond is optionally converted to a single bond, in either order, followed by conversion of the compound of formula (IV) to escitalopram or a
15 derivative thereof



wherein R, Z and Hal is as defined above by treatment with a base, optionally followed by, in either order, conversion of the group R to a cyano group, conversion of the group Z to a dimethylaminomethyl group, conversion of Hal to fluoro, and
20 conversion of a dotted line representing a double bond to a single bond, optionally

followed by conversion of escitalopram or a derivative of formula (VI) to a salt thereof.

12. The method according to any of claims 10 or 11 wherein the basic ring closure is
5 carried out by treatment with a base such as $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ or other alkoxides, NaH or other hydrides, or amines such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or pyridine.

13. The method according to any of claims 1-12 wherein Hal is fluoro and R is
10 halogen or cyano, preferred R is cyano.

14 The method according to any of claims 1-13 wherein the dotted line represents a
single bond.

15. The method according to any of claims 1-14 wherein and Z is
15 dimethylaminomethyl or a group that may be converted to a dimethylaminomethyl group, preferably Z is a dimethylaminomethyl group

16. The method according to claims 1-15 wherein the anhydride is a compound of
20 formula (Ia).

17. The method according to claim 16 wherein the anhydride is succinic anhydride or
glutaric anhydride.

18. The method according to claims 1-17 wherein the anhydride is a compound of
25 formula (Ib).

19. The method according to claim 18 wherein the anhydride is phthalic acid
anhydride.

30 20. The method according to claims 1-15 wherein the reagent is an imide of Formula (Ic).

- 48
21. The method according to claim 20 wherein the imide is N-phenyl-succinimide substituted in the phenyl ring with a carboxy group
22. The method according to any of claims 1-21 wherein Y in the compound of
5 formula (IV) is a bond.
23. The method according to any of claims 1-21 wherein Y in the compound of formula (IV) is O or S.
- 10 24. The method according to claim 23 wherein Y in the compound of formula (IV) is O.
25. The method according to any of claims 1-21 wherein Y in the compound of formula (IV) is NH.
- 15 26. The method according to any of claims 22-25 wherein R¹ is selected from C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl and C₂₋₄-alkynyl all of which may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₄-alkylamino and di-(C₁₋₄-alkyl)amino
- 20 27. The method according to claim 26 wherein R¹ is selected from C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl and C₂₋₃-alkynyl all of which may optionally be substituted one or more times with substituents selected from C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-alkylthio, hydroxy, halogen, amino, nitro, cyano, C₁₋₃-alkylamino and di-(C₁₋₃-alkyl)amino
- 25 28. The method according to claim 26 wherein R¹ is C₁₋₄-alkyl.
29. The method according to claim 27 wherein R¹ is C₁₋₃-alkyl.
30. The method of claim 29 wherein R¹ is methyl, ethyl or propyl, preferably propyl.
30

31. The method according to any of claims 1-30 wherein the mixture of a compound of formula (II) and (IV) is prepared by selective enzymatic acylation or selective enzymatic deacylation.
- 5 32. A method for the manufacture of escitalopram comprising the method of any of claims 1-31.

Método para la separación de los intermediarios que puede ser utilizado para la preparación de escitalopram

La presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de intermediarios ópticamente activos para la preparación de escitalopram.

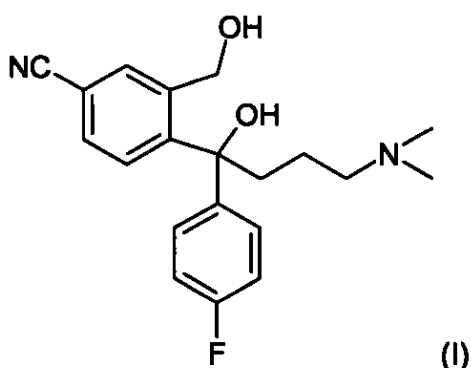
Antecedentes de la Invención

Citalopram es un fármaco antidepresivo bien conocido que ha estado en el mercado durante años.

Es un inhibidor de recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) de acción central, selectivo, que tiene, en consecuencia, actividades antidepresivas

El citalopram se reveló por primera vez en la patente DE 2.657.013, correspondiente a la Patente Estadounidense 4.136.193. Esta publicación de patente *i.a.* describe un proceso para la preparación de citalopram del correspondiente derivado de 5-bromo por reacción con cianuro cuproso en un solvente adecuado y por la alquilación de 5-bromo-ftalano.

La Patente Estadounidense No 4 943 590 correspondiente a la patente EP-B1-347 066 describe dos procesos para la preparación de escitalopram (enantiómero S de citalopram). Ambos procesos utilizan el diol racémico que tiene la fórmula



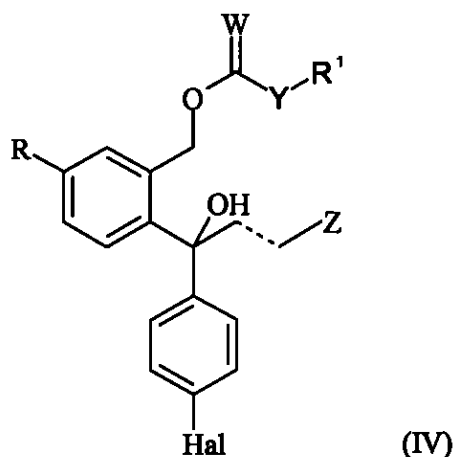
como material de partida. De acuerdo con el primer proceso, el diol de fórmula (I) se hace reaccionar con un derivado de ácido enantioméricamente puro, tal como cloruro (+) o (-)- α -metoxi- α -trifluorometil-fenilacetilo para formar una mezcla de ésteres diastereoméricos, que se separan por HPLC o cristalización fraccional, por lo que el éster con la correcta estereoquímica se convierte enantioselectivamente en escitalopram. De acuerdo con el segundo proceso, el diol de fórmula (II) se separa en los enantiómeros por cristalización estereoselectiva con un ácido enantioméricamente puro tal como ácido (+)-di-*p*-toluoltartárico, por lo que el enantiómero S del diol de la fórmula (I) se convierte enantioselectivamente en escitalopram.

En la actualidad el escitalopram ha sido desarrollado como antidepresivo. Por lo tanto, existe la necesidad de un método mejorado para la preparación de escitalopram.

Se ha hallado que el enantiómero S del diol de fórmula (I) anterior así como también sus derivados acilados se pueden preparar por acilación enzimática selectiva del grupo hidroxilo primario en el diol racémico para obtener el S-diol de fórmula (I) o su derivado acilado con elevada pureza óptica y además que los enantiómeros obtenidos pueden separarse efectivamente por la reacción del diol de fórmula (I) con un compuesto que forma un derivado del diol de fórmula (I) que contiene un grupo de ácido carboxílico. El derivado formado precipita una vez que se forma y puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción.

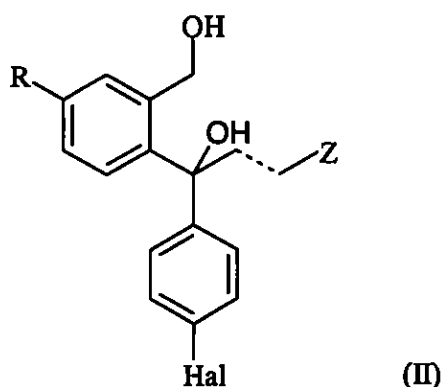
La Invención

En consecuencia, un objetivo de la presente invención se refiere a un método para el aislamiento y la purificación de un compuesto que tiene la fórmula



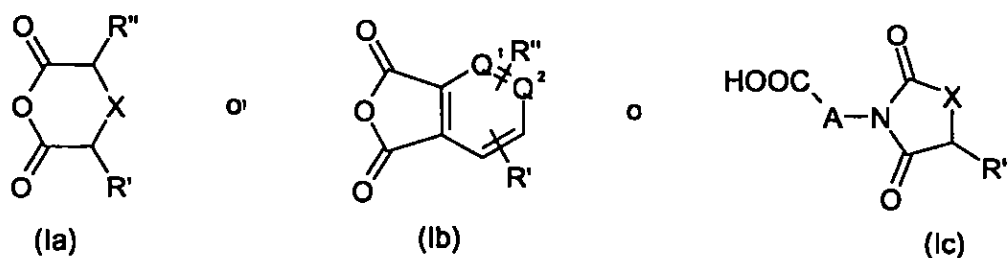
en la cual R es ciano o un grupo el cual puede convertirse en un grupo ciano, la línea punteada representa un enlace simple o doble, Hal es halógeno, Z es un grupo de dimetilaminometilo o Z es un grupo el cual puede convertirse en un grupo de dimetilaminometilo, W es O o S, e Y es un enlace, O, S o NH y R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀, di-(alquil C₁₋₁₀)amino, arilo, ariloxi, ariltio y heteroarilo, o R¹ es arilo, donde cualquiera de los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀ y di-(alquil C₁₋₁₀)amino, o una sal de los mismos

y/o un diol de fórmula



en la cual R, Z, Hal y la línea punteada son como se definieron anteriormente, o una sal de los mismos, de una mezcla que contiene el compuesto de fórmula (IV) y el diol de fórmula (II), el cual comprende:

a) hacer reaccionar dicha mezcla que contiene el compuesto de fórmula (IV) y el diol de fórmula (II) con un anhídrido cíclico o imida de fórmula



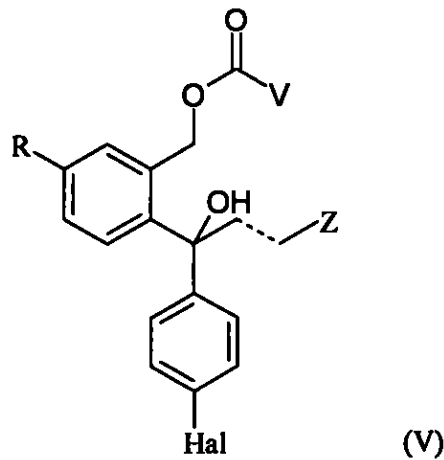
en la cual X es $-(CHR''')_n$, donde n es 0-2;

y R', R'' y R''' se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, acilo C₁₋₆, arilo-CO-O, donde cada arilo puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, o R' y R'' en un anhídrido de fórmula (Ia) juntos son $-O-CR^4R^5-O-$, donde R⁴ y R⁵ son en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R' y R'' en un anhídrido de fórmula (Ib) son adyacentes y junto con los dos átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo de benceno;

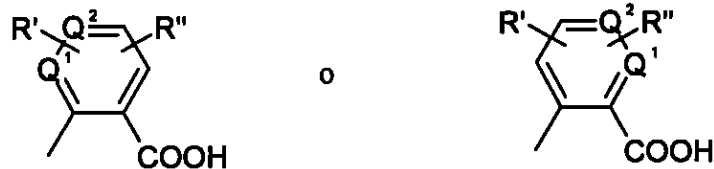
uno de Q¹ y Q² es nitrógeno y el otro carbono, o ambos son carbono,

A es alquileo C₁₋₆, fenileno, o naftileno donde los grupos alquileo C₁₋₆, fenileno, o naftileno pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con alquilo C₁₋₆;

para formar una mezcla del compuesto de fórmula (IV) y un éster que tiene la fórmula



en la cual R, Z y Hal es según se definió anteriormente y V es $-\text{CHR}'\text{-X-}$
 $\text{CR}''\text{-COOH}$, $-\text{X-CHR}''\text{-CO-NH-A-COOH}$, $-\text{CHR}''\text{-X-CO-NH-A-COOH}$ o



en la cual R', R'', X y A son como se definieron anteriormente,

b) separar el compuesto de fórmula (IV) del éster de fórmula (V) mediante un método seleccionado del grupo integrado por

i) permitir que el ácido de fórmula (V) o una sal de los mismos precipite de la mezcla de reacción, y separar el precipitado del compuesto de fórmula (V) o una sal del mismo de la mezcla de reacción, opcionalmente seguido de aislamiento del compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos de la mezcla de reacción,

ii) dividir entre un solvente orgánico y un solvente acuoso por lo cual el compuesto de fórmula (IV) se disolverá en la fase orgánica mientras que el compuesto de fórmula (V) se disolverá en la fase acuosa, separando las fases y opcionalmente aislando el compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos y/o aislando el compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos, y

iii) adsorbiendo el compuesto de fórmula (V) sobre una resina básica, separando el solvente que contiene el compuesto de fórmula (IV) de la resina, desorbiendo el compuesto de fórmula (V) de la resina básica, y opcionalmente aislando el compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos y/o aislando el compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos.

Un segundo objetivo de la invención se refiere a un método para la elaboración de escitalopram que comprende el método descripto anteriormente

De acuerdo con una realización particular de la invención, un enantiómero de fórmula (II) se separa de un compuesto de fórmula (IV) en la forma del otro enantiómero.

De acuerdo con una realización de la invención el enantiómero S del compuesto de fórmula (V) o una mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) que comprende más del 50% del enantiómero S del compuesto de fórmula (V) se separa del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV) o de una mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) que comprende más del 50% del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV).

De acuerdo con una realización particular de la invención el enantiómero S del compuesto de fórmula (V) se separa del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV) o de una mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) que comprende más del 50% del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV).

De acuerdo con una realización más particular de la invención el enantiómero S del compuesto de fórmula (V) se separa del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV).

De acuerdo con otra realización de la invención, el enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) o una mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) que comprende más del 50% del enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) se separa del enantiómero R del compuesto de fórmula (V) o de una mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) que comprende más del 50% del enantiómero R del compuesto de fórmula (V).

De acuerdo con una realización particular de la invención, el enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) se separa del enantiómero R del compuesto de fórmula (V) o de una mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) que comprende más del 50% del enantiómero R del compuesto de fórmula (V).

De acuerdo con una realización más particular, el enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) se separa del enantiómero R del compuesto de fórmula (V).

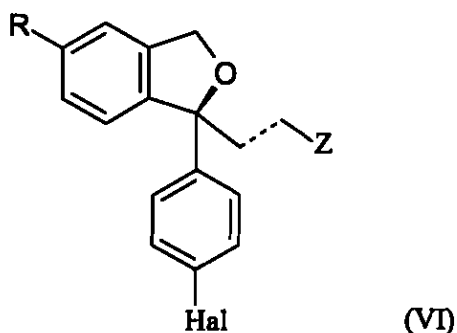
De acuerdo con una realización específica de la invención, el reactivo utilizado es un compuesto de fórmula (Ia), convenientemente anhídrido succínico o anhídrido glutárico.

De acuerdo con otra realización específica, el reactivo utilizado es un compuesto de fórmula (Ib), convenientemente anhídrido del ácido ftálico

De acuerdo con una tercera realización de la invención, el reactivo es una imida de fórmula (Ic), convenientemente N-fenil-succinimida sustituida en el anillo de fenilo con un grupo carboxi.

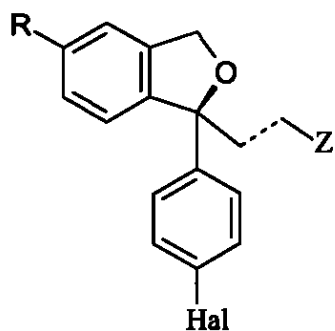
De acuerdo con otra realización de la invención, el grupo R en el compuesto de fórmula (V) obtenido en la forma del enantiómero S se convierte opcionalmente en ciano, el grupo Z en el compuesto de fórmula (V) obtenido se

convierte opcionalmente en un grupo de dimetilaminometilo, Hal se convierte opcionalmente en fluoro y/o una línea punteada que representa un enlace doble se convierte opcionalmente en un enlace simple, en cualquier orden, seguido de conversión del compuesto de fórmula (V) en escitalopram o su derivado que tiene la fórmula



en la cual R, Z y Hal es según se definió anteriormente por tratamiento con una base, opcionalmente seguido de, en cualquier orden, conversión del grupo R en un grupo ciano, conversión del grupo Z en un grupo de dimetilaminometilo, conversión de Hal en fluoro, y conversión de una línea punteada que representa un enlace doble en un enlace simple; opcionalmente seguido de conversión de escitalopram o un derivado de fórmula (VI) en una sal de los mismos.

De acuerdo con otra realización de la invención, el grupo R en el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la forma del enantiómero S se convierte opcionalmente en ciano, el grupo Z en el compuesto de fórmula IV obtenido se convierte opcionalmente en un grupo de dimetilaminometilo, Hal se convierte opcionalmente en fluoro y/o una línea punteada que representa un enlace doble se convierte opcionalmente en un enlace simple, en cualquier orden; seguido de conversión del compuesto de fórmula (IV) en escitalopram o su derivado.



(VI)

en la cual R, Z y Hal es según se definió anteriormente por tratamiento con una base, opcionalmente seguido de, en cualquier orden, conversión del grupo R en un grupo ciano, conversión del grupo Z en un grupo de dimetilaminometilo, conversión de Hal en fluoro, y conversión de una línea punteada que representa un enlace doble en un enlace simple; opcionalmente seguido de conversión de escitalopram o un derivado de fórmula (VI) en una sal de los mismos

De acuerdo con la realización más preferida de la invención, una mezcla del compuesto de fórmula (II) y (IV) donde R es ciano, la línea punteada es un enlace simple, Z es dimetilaminometilo, Hal es fluoro, Y es un enlace y R¹ es -CH₂-CH₂-CH₃ se hace reaccionar con un anhídrido cíclico de fórmula (Ia) donde X es -(CH₂)₀₋₁ para formar una mezcla del correspondiente enantiómero S de fórmula (V) y el enantiómero R de fórmula (IV). El compuesto aislado de fórmula (V) luego se hace reaccionar con NaH para formar el compuesto de fórmula (VI).

La mezcla de fórmula (II) y (IV) utilizada como material de partida se prepara con preferencia por acilación enzimática de un compuesto de fórmula II donde R es ciano, la línea punteada es un enlace simple, Z es dimetilaminometilo, Hal es fluoro, utilizando butirato de vinilo como agente de acilación y la enzima *Cándida antartica* lipasa B.

Descripción detallada de la invención

Cuando se utilizan en relación con los compuestos de fórmula (II), (IV), (V) y (VI), los términos "enantiómero", "enantiómero R", "enantiómero S", "forma R",

"forma S", "R-diol" y "S-diol" se refiere a la orientación de los grupos alrededor del átomo de carbono al cual el grupo 4-Hal-fenilo está unido.

Tal como se utiliza en la presente, el término alquilo C_{1-10} se refiere a un grupo alquilo ramificado y no ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, pentilo, hexilo y heptilo. Alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado y no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, pentilo y hexilo. Alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo ramificado y no ramificado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Alquilo C_{1-3} se refiere a un grupo alquilo ramificado y no ramificado que tiene de uno a tres átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo.

De manera similar, alqueno C_{2-10} y alquino C_{2-10} se refiere a grupos alqueno y alquino ramificado o no ramificado respectivamente, que tiene de dos a diez átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, tal como etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo. Alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} se refiere a grupos alqueno y alquino ramificados o no ramificados, respectivamente, que tienen de dos a seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, tal como etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo. Alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} se refiere a grupos alqueno y alquino ramificados o no ramificados, respectivamente, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, tal como etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo. Alqueno C_{2-3} y alquino C_{2-3} se refieren a grupos alqueno y alquino ramificados o no ramificados, respectivamente, que

tienen de dos a tres átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, tal como etenilo, propenilo, etinilo y propinilo.

Los términos alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀ y di-(alquil C₁₋₁₀)amino etc. se refieren a tales grupos en los cuales el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ según se definió anteriormente. Los términos alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y di-(alquil C₁₋₆)amino etc. se refiere a tales grupos en los cuales el grupo alquilo es alquilo C₁₋₆ según se definió anteriormente. Los términos alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₄)amino etc. se refiere a grupos en los cuales el grupo alquilo es alquilo C₁₋₄ según se definió anteriormente. Los términos alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y di-(alquilo C₁₋₃)amino etc. se refiere a tales grupos en los cuales el grupo alquilo es alquilo C₁₋₃ según se definió anteriormente.

Halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Tal como se utiliza en la presente el término "anti-solvente" se refiere un líquido el cual cuando se agrega a un sistema soluto en solvente reduce la solubilidad del soluto.

En una realización particular de la invención, la separación del compuesto de fórmula (IV) del éster de fórmula (V) se lleva a cabo permitiendo que el ácido de fórmula (V) precipite de la mezcla de reacción, y separando el precipitado del compuesto de fórmula (V) de la mezcla de reacción, opcionalmente seguido de aislamiento del compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos de la mezcla de reacción.

En una realización particular de la invención, R', R'' y R''' se seleccionan en forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, y Q¹ y Q² son ambos carbono.

En una realización particular de la invención la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) comprende más del 60% del enantiómero S del

compuesto de fórmula (V), tal como más del 70%, más del 80%, más del 90%, más del 95%, más del 98% o más del 99%.

En otra realización igualmente particular de la invención la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) comprende más del 60% del enantiómero R del compuesto de fórmula (V), tal como más del 70%, más del 80%, más del 90%, más del 95%, más del 98% o más del 99%.

Aún en otra realización igualmente particular de la invención la mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) comprende más del 60% del enantiómero S del compuesto de fórmula (V), tal como más del 70%, más del 80%, más del 90%, más del 95%, más del 98% o más del 99%.

Aún en otra realización igualmente particular de la invención la mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) comprende más del 60% del enantiómero R del compuesto de fórmula (V), tal como más del 70%, más del 80%, más del 90%, más del 95%, más del 98% o más del 99%.

En una realización preferida de la invención R es halógeno o ciano, con mayor preferencia ciano.

En otra realización preferida de la invención Hal es fluoro.

En otra realización preferida de la invención, la línea punteada en la fórmula (II), (IV) y (V) es un enlace simple.

Aún en otra realización preferida, Z es dimetilaminometilo o un grupo que puede convertirse en dimetilaminometilo. En una realización preferida Z es dimetilaminometilo.

Con mayor preferencia, Hal es fluoro, R es ciano, la línea punteada es un enlace simple y Z es dimetilaminometilo.

De acuerdo con una realización de la invención, Y en el compuesto de fórmula (IV) es O o S.

De acuerdo con otra realización de la invención, Y en el compuesto de fórmula (IV) es NH.

Sin embargo, de acuerdo con una realización preferida de la invención, Y en el compuesto de fórmula (IV) es un enlace.

Convenientemente, el sustituyente R^1 en el compuesto de fórmula (IV) según se definió en cualquiera de las realizaciones anteriores, es de la siguiente forma. R^1 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , hidroxil, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-4} y di-(alquil C_{1-6})amino, más conveniente R^1 es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4} , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , hidroxil, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-4} y di-(alquil C_{1-4})amino, con preferencia R^1 es alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , hidroxil, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-3} y di-(alquil C_{1-3})amino, con mayor preferencia R^1 es alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} , y más conveniente R^1 es alquilo C_{1-3} , en particular alquilo C_{1-3} no ramificado, tal como metilo, etilo o propilo.

La presente invención es particularmente útil para la separación de compuestos de fórmula (II) en la forma del enantiómero R o S y el compuesto de fórmula (IV) en la forma del enantiómero opuesto obtenido por resolución enzimática de acuerdo con los procesos descritos en la solicitud de patente WO No. PCT/DK/ 0300537 publicada como WO2004/014821.

De este modo, de acuerdo con una realización de la invención, la mezcla de un compuesto de fórmula (II) y (IV) utilizada en el proceso se prepara por acilación enzimática selectiva o deacilación enzimática selectiva.

Una ventaja particular de la presente invención es que a continuación de la formación, el compuesto de fórmula (V) precipita de la mezcla de reacción y a continuación se aísla fácilmente

Otra ventaja particular de la presente invención es que (dependiendo del reactivo particular de fórmula (Ia) –(Ic) utilizada) da por resultado la separación y aislamiento de un producto el cual puede estar encerrado en un anillo directamente para formar escitalopram o su derivado por tratamiento con una base

La reacción de la mezcla de un compuesto de fórmula (II) en la forma de un enantiómero con un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) o (Ic) se puede llevar a cabo en un solvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, con preferencia un solvente en el cual el ácido de fórmula (V) forma un precipitado y en una cantidad del solvente particular donde el ácido de fórmula (V) forma un precipitado. Los expertos en la técnica pueden identificar los solventes apropiados.

Alternativamente la reacción se lleva a cabo en un solvente del cual el ácido de fórmula (V) no forma un precipitado y se agrega un anti-solvente después de la formación del compuesto de fórmula (V) por lo cual el ácido de fórmula (V) forma un precipitado.

La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a o alrededor de temperatura ambiente (25 °C).

El compuesto de fórmula V se separa convenientemente del compuesto de fórmula (IV) por filtración o decantación, o por cualquier otra forma adecuada de separación de un sólido y un líquido

Cuando el compuesto de fórmula V, el cual se aísla, es un enantiómero S puede estar encerrado en un anillo por tratamiento con una base en un solvente orgánico adecuado.

El cierre de anillo enantioselectivo de un enantiómero S de fórmula (V) para formar escitalopram u otro compuesto de fórmula (VI) se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento del compuesto de fórmula (V) con una base tal como $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ u otros alcóxidos, NaH u otros hidruros, o aminas tal como trietilamina, etildiisopropilamina o piridina, a bajas temperaturas en un solvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, tolueno, DMSO, DMF, *t*-butilo metilo éter, dimetoxietano, dimetoximetano, dioxano, acetonitrilo o diclorometano. Este proceso se puede llevar a cabo de manera análoga a la descrita en la Patente Estadounidense No. 4.943 590.

De la misma manera, un compuesto de fórmula (IV) en la forma del enantiómero S y separado de la mezcla de reacción se puede someter al cierre de anillo por tratamiento con una base.

En algunos casos, puede ser ventajoso intercambiar el grupo -CW-Y-R^1 en el compuesto de fórmula IV o el grupo -CO-V en el compuesto de fórmula (V) para un grupo lábil, antes de que se lleve a cabo el cierre del anillo. Dichos grupos lábiles (grupos salientes) típicamente podrían ser un grupo seleccionado de metansulfoniloxi, *p*-toluensulfoniloxi, 10-canforsulfoniloxi, trifluoroacetiloxi y trifluorometansulfoniloxi o halógeno.

Típicamente, el compuesto de fórmula (IV) o (V) luego se somete a hidrólisis para formar el compuesto de fórmula (II) con una base acuosa, tal como NaOH , KOH o LiOH en agua o alcohol o una mezcla de los mismos y luego se hace reaccionar un grupo saliente activado, tal como un grupo $\text{-O-SO}_2\text{-A}$ donde A es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} u opcionalmente arilo sustituido con alquilo C_{1-6} o anilquilo C_{1-6} , particularmente mesilcloruro o tosilcloruro, o trifluoroacetilcloruro, acetilcloruro o una forma de ácido fórmico tal como una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético en un solvente orgánico en presencia de una base orgánica.

Con preferencia, el sustituyente V en el compuesto de fórmula (V), es un sustituyente que permite el cierre del anillo directo del compuesto de fórmula V por tratamiento con una base. Con mayor preferencia, V es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

La pureza óptica del producto de escitalopram puede tener que mejorarse después del cierre del anillo. La mejora de la pureza óptica se puede obtener por cromatografía sobre una fase estacionaria quiral o por cristalización de una base de citalopram racémico de acuerdo con los métodos descritos en WO 03/000672.

El enantiómero R de los compuestos de fórmula (V) y (IV) obtenido de acuerdo con la invención se puede utilizar para preparar citalopram racémico y escitalopram por cierre del anillo en un medio ácido de acuerdo con el método descrito en WO 03/000672. Ácidos adecuados para llevar a cabo el cierre de anillo ácido son un ácido mineral, un ácido carboxílico, un ácido sulfónico, o derivado del ácido sulfónico, más conveniente el H_2SO_4 o H_3PO_4 .

La mezcla de partida utilizada para el método de separación de acuerdo con la invención se puede preparar por acilación enzimática o deacilación utilizando una hidrolasa, tal como una lipasa, una estearasa, un acilasa o una proteasa, según se describe en la Solicitud de Patente WO No. PCT/DK/0300537 publicada como WO2004/014821.

Se ha hallado que la acilación enzimática de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo utilizando Novozyme®435, de Candida antarctica, LipoZyme™ TL IM de Thermomyces lanuginosus ambos disponibles de la compañía Novozymes A/S o Lipoproteína Lipasa pseudomonas sp. (aislada de Pseudomonas Cepacia y obtenida de Fluka), y particularmente se han hallado buenos resultados cuando se utiliza Novozyme 435, de Candida antarctica o Lipoproteína Lipasa pseudomonas sp.

La "enzima" o "hidrolasa" se puede inmovilizar como la enzima misma o como un cuerpo celular mediante técnicas conocidas, y se puede utilizar en forma inmovilizada. La inmovilización se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, dichos métodos incluyen, por ejemplo unión del vehículo, entrecruzamiento, encapsulación y similar. De este modo, la hidrolasa se puede utilizar en la forma de una enzima inmovilizada o enzimas de cristales enzimáticos entrecruzados (CLEC).

Las enzimas mencionadas anteriormente además se pueden utilizar en la forma de productos cultivados que contienen la enzima, tal como fluido de cultivo que contiene un cuerpo celular, o un cuerpo celular cultivado, un producto procesado del producto cultivado y cualquier forma inmovilizada de estas enzimas/productos cultivados.

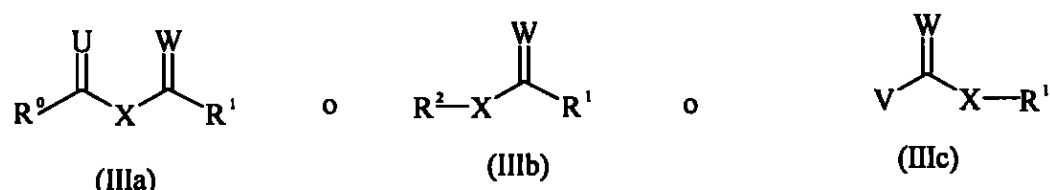
Además se pueden utilizar mutaciones, variantes o cualquier equivalente de las enzimas mencionadas específicamente con anterioridad, las cuales son capaces de realizar la acilación o deacilación selectiva. Las variantes o equivalentes de las mismas se pueden aislar de varias cepas de *Pseudomonas*, *Candida* o *Thermomyces*, o cualquier otra fuente, o se pueden preparar por mutación del ADN que codifica las enzimas mencionadas anteriormente conduciendo a variaciones en la composición de aminoácidos de la enzima. Convenientemente las mutaciones o variantes de las enzimas mencionadas anteriormente son variantes y mutaciones donde los aminoácidos simples se han eliminado o reemplazado por otros aminoácidos, la secuencia de aminoácidos adecuada de la variante o mutación es más del 60 % idéntica, con preferencia más del 80 % y con mayor preferencia más del 90 % idéntica a las enzimas mencionadas anteriormente. Las condiciones de reacción preferidas para acilación/deacilación enzimática difiere dependiendo de la enzima particular utilizada, ya sea que esté inmovilizada o no, etc.

Una temperatura adecuada para la reacción se encuentra entre 0-80 °C, con mayor preferencia entre 20-60 °C, o con mayor preferencia entre 30-50 °C

La cantidad de enzima a ser utilizada normalmente no está restringida, pero usualmente es 0,01-1,0, con preferencia 0,02-0,5 y con mayor preferencia 0,02-0,3, como relación de peso con respecto al sustrato

La reacción se puede llevar a cabo como un proceso en lotes o se puede llevar a cabo en forma de un proceso continuo. La enzima se puede utilizar en una pluralidad de lotes en forma repetida o en forma continua. El tiempo de reacción no está particularmente restringido, y dependerá de la enzima utilizada y la escala y tipo de método de producción (lote o continuo)

De acuerdo con la solicitud de patente WO No PCT/DK/0300537 publicada como WO2004/014821 el agente de acilación utilizado para la acilación enzimática puede ser un reactivo de fórmula



o un isocianato que tiene la fórmula $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ o un isotiocianato que tiene la fórmula $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{S}$,

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

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

alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀ y di-(alquil C₁₋₁₀)amino;

R¹ es según se definió para R⁰;

R² es según se definió para R⁰, o R² es un grupo donante de acilo irreversible adecuado,;

o R⁰ y R¹ juntos forman una cadena de 3 a 5 átomos de carbono;

siempre que W y U no sean S cuando X es S.

Con preferencia, U es O en el compuesto de fórmula (IIIa).

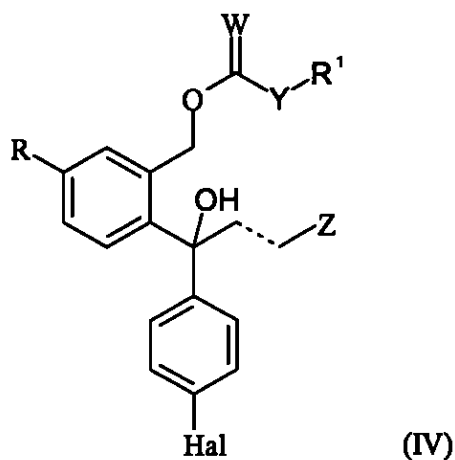
Con preferencia, W es O en cualquiera de los agentes de acilación mencionados.

Con preferencia, X es O en cualquiera de los agentes de acilación mencionados.

Con preferencia, R¹ y R⁰ es alquilo C₁₋₃, en particular alquilo C₁₋₃ no ramificado, tal como metilo, etilo o propilo y con preferencia R² es alquilo C₁₋₃ sustituido una o más veces con halógeno o R² es alquenilo C₂₋₃, y con mayor preferencia R² es alquenilo C₂₋₃, tal como vinilo.

Un agente de acilación preferido es butirato de vinilo.

La deacilación se puede llevar a cabo utilizando un compuesto de fórmula



donde R, Z, W, Y, Hal, la línea punteada y R¹ es según se definió , anteriormente, como material de partida.

Convenientemente, R¹ es alquilo C₁₋₁₀, con preferencia alquilo C₁₋₁₀ no ramificado y con mayor preferencia R¹ es alquilo C₄₋₁₀ no ramificado en el material de partida utilizado para deacilación enzimática.

La acilación enzimática selectiva se lleva a cabo bajo condiciones que suprimen sustancialmente la hidrólisis. La hidrólisis, que es la reacción inversa de la reacción de acilación, tiene lugar si el agua está presente en el sistema de reacción.

De este modo, la acilación enzimática selectiva se lleva a cabo, con preferencia, en un solvente orgánico anhidro o un solvente orgánico casi anhidro (las enzimas normalmente requieren la presencia de algo de agua para estar activas). El porcentaje de agua permitido en un sistema de reacción particular, lo puede determinar un experto en la técnica.

El solvente orgánico, el cual se puede utilizar para la reacción de acilación, no es particularmente importante en la medida que no desactive la enzima utilizada. Solventes adecuados incluyen hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno y tolueno; éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter ter-butyl metílico y dimetoxietano; cetonas tal como acetona, dietil cetona, butanona, y metil etil cetona; ésteres tal como acetato de metilo, acetato de etilo, butirato de etilo, butirato de vinilo y benzoato de etilo; hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno, cloroformo y 1,1,1-tricloroetano; alcoholes secundarios y terciarios, tal como ter-butanol; solvente que contienen nitrógeno tal como dimetilformamida, acetamida, formamida, acetonitrilo y propionitrilo; y solventes polares apróticos tal como dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidona y hexametilfósforo triamida.

Entre ellos, se prefieren los hidrocarburos tal como hexano, heptano, benceno y tolueno, éteres tal como éter dietílico, éter disopropílico, 1,4-dioxano y éter ter-butil metílico y ésteres tal como butirato de vinilo. Para una enzima los solventes más preferidos pueden ser éteres e hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno, con mayor preferencia tolueno y para otra enzima los solventes más preferidos pueden ser éteres tal como 1,4-dioxano. Los solventes anteriores se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más solventes

La concentración de diol racémico de fórmula (II) y el agente de acilación no debe ser demasiado alta ya que una concentración elevada de reactivos en el solvente puede conducir a acilación no-selectiva del diol racémico de fórmula (II). La concentración adecuada del diol racémico de fórmula (II) y el reactivo de acilación es por debajo de 1,0 M, más conveniente por debajo de 0,5 M, aún más conveniente por debajo de 0,2 M o aún más conveniente por debajo de 0,1 M. Un experto en la técnica podrá determinar la concentración óptima de diol racémico de fórmula (II) y el agente de acilación.

La deacilación enzimática selectiva se lleva a cabo con preferencia en agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico, en presencia de un buffer. El solvente orgánico, que puede utilizarse en la reacción, no es particularmente importante en la medida que no desactive la enzima utilizada. Los solventes orgánicos adecuados son solventes miscibles con agua tales como alcoholes, acetonitrilo, DMF, DMSO, dioxano, DME y diglima. El experto en la técnica podrá identificar otros solventes adecuados. Un experto podrá determinar la concentración óptima del compuesto racémico de fórmula (IV) utilizado en la reacción.

La estereoselectividad de la enzima utilizada, se puede incrementar llevando a cabo la acilación o deacilación en presencia de un ácido orgánico y/o una base orgánica.

En particular la acilación enzimática o la deacilación enzimática se lleva a cabo en presencia de un ácido orgánico, convenientemente un ácido carboxílico orgánico.

Convenientemente el ácido orgánico mencionado anteriormente es un ácido carboxílico aromático o un ácido carboxílico alifático.

Los ácidos orgánicos adecuados, los cuales se pueden utilizar en la reacción son ácidos alquilcarboxílicos, ácidos cicloalquilcarboxílicos, ácidos cicloalquilcarboxílicos, ácido fenilalquilcarboxílicos opcionalmente sustituidos y ácidos fenilcarboxílicos opcionalmente sustituidos. Ácidos carboxílicos alifáticos adecuados son los ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido *n*-butírico, ácido *iso*-butírico, ácido 2-etilbutírico, ácido *n*-valérico, ácido *iso*-valérico, ácido píválico, ácido *n*-caproico, ácido *iso*-caproico, ácido decanoico, ácido crotonico, ácido palmítico, ácido ciclopentancarboxílico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido fenilalquil C₁₋₄-carboxílicos tal como ácido 3-fenilpropiónico, ácido 4-fenilbutírico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido tartárico. Ácidos carboxílicos aromáticos adecuados incluyen ácidos tales como ácido benzoico, ácido *p*-clorobenzoico, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido *p*-metoxibenzoico, ácido *p*-toluico, ácido *o*-toluico, ácido *m*-toluico, ácido naftoico, ácido ftálico y ácido tereftálico, ácido salicílico, ácido hidrocinámico por ejemplo

Con preferencia, el ácido orgánico utilizado para mejorar la estereoselectividad de la enzima se selecciona de ácido *n*-propiónico, ácido *iso*-propiónico, ácido *n*-butírico, ácido *iso*-butírico, ácido *iso*-valérico, ácido 2-etilbutírico, ácido crotonico, ácido palmítico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido píválico, ácido benzoico y ácido *p*-toluico, ácido salicílico y ácido 3-fenilpropiónico. Con preferencia, el ácido carboxílico utilizado es el ácido píválico.

La cantidad del ácido orgánico a ser utilizada no está particularmente restringida, pero la relación molar con respecto a un sustrato es usualmente 0,1 a 10, con preferencia 1,0 a 3,0, y con mayor preferencia 1,0 a 2,0.

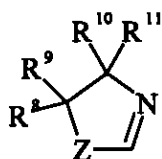
Alternativamente, una base orgánica se puede utilizar para mejorar la selectividad de la enzima, ya sea sola o junto con cualquier ácido orgánico mencionado anteriormente. Como base orgánica adecuada puede mencionarse, trietilamina, pirdina y 4-dimetilaminopiridina, y se prefiere la piridina. Las combinaciones orgánicas del ácido orgánico y la base orgánica son ácido benzoico y piridina por ejemplo.

La cantidad del ácido orgánico a ser utilizada no está particularmente restringida, pero la relación molar con respecto a un sustrato es usualmente 0,5 a 3,0, y con preferencia 0,5 a 2,0.

Tal como se mencionó anteriormente, el grupo R significa ciano o cualquier otro grupo que puede convertirse en un grupo ciano.

Los grupos que pueden convertirse en un grupo ciano incluyen halógeno tal como cloro, bromo, yodo o fluoro, con preferencia cloro o bromo.

Otros grupos que pueden convertirse en ciano incluyen $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O-}$, donde n es 0-8, -OH, -CHO, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR⁵, -CHNOH, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷ donde R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆-carbonilo, y R⁶ y R⁷ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido arilalquilo C₁₋₆ o arilo y, un grupo de fórmula



(VII)

donde Z es O o S; R⁸ – R⁹ se seleccionan cada uno de ellos en forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R⁸ y R⁹ juntos forman una cadena de

alquilenos C_{2-5} formando de este modo un anillo espiro, R^{10} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , por lo tanto un grupo carboxi o un grupo precursor, o R^{10} y R^{11} juntos forman una cadena de alquilenos C_{2-5} formando de este modo un anillo espiro.

Cuando R es halógeno, en particular bromo o cloro, la conversión en un ciano se puede llevar a cabo según se describe en las Patentes US 4.136.193, WO 00/13648, WO 00/11926 y WO 01/02383.

De acuerdo con la Patente US 4.136.193 la conversión de grupo bromo en un grupo ciano, se lleva a cabo por la reacción con CuCN.

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

Los compuestos donde el grupo R es un grupo de fórmula (VII) puede convertirse en el correspondiente compuesto ciano por métodos análogos a los descritos en WO 00/23431.

Los compuestos donde R es OH, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NO_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_3$ o cualquiera de los grupos anteriores, se pueden convertir en los correspondientes compuestos ciano por métodos análogos a los descritos en la patente WO 01/68632.

Los compuestos racémicos de fórmula (II) se pueden preparar mediante los métodos descritos en las patentes mencionadas anteriormente o por el método de alquilación descrito en la Patente US No. 4.136.193 o la reacción de Grignard doble descrita en la Patente EP 171.943 o por métodos análogos. Los compuestos racémicos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos racémicos de fórmula (II) mediante acilación no-selectiva utilizando anhídridos, ésteres, carbonatos, isocianatos o isotiocianatos según lo definen las fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), $R^1-N=C=O$ y $R^1-N=C=S$ anteriores.

En algunos casos el compuesto racémico de fórmula (II) puede estar disponible en la forma de una sal de adición de ácido, tal como la sal de sulfato, y en este caso se puede obtener una base libre del compuesto de fórmula (II) tratando la sal con una base en una mezcla o agua y un solvente orgánico, para transferir el compuesto de fórmula (II) a la fase orgánica

Con preferencia, R es ciano. Si R no es ciano, la conversión del grupo R en un grupo ciano se lleva a cabo convenientemente después del cierre del anillo para formar un compuesto de fórmula (V).

Con preferencia, Hal es fluoro. Si Hal no es fluoro, la conversión del grupo Hal en un fluoro se lleva a cabo convenientemente después del cierre del anillo para formar un compuesto de fórmula (V). Un procedimiento para llevar a cabo esta conversión se describe en Speciality Chemicals Magazine, Abril 2003, páginas 36-38.

Los grupos Z que pueden convertirse en dimetilaminometilo son grupos tales como $-\text{CH}_2\text{-L}$, $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$, $-\text{MgHal}$, ciano, aldehído, $-\text{CH}_2\text{-O-Pg}$, $-\text{CH}_2\text{-NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NMePg}_1$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CO-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{A}^1\text{R}^{12})(\text{A}^1\text{R}^{13})$, $-(\text{A}^1\text{R}^{14})(\text{A}^2\text{R}^{15})(\text{A}^3\text{R}^{16})$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $-\text{CH=CH-R}^{18}$ o $-\text{CONHR}^{19}$, donde Pg es un grupo de protección para un grupo de alcohol, Pg_1 y Pg_2 son grupos de protección para un grupo amino, R^{12} y R^{13} se seleccionan en forma independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y opcionalmente arilo sustituido con alquilo o grupos aralquilo o R^{12} y R^{13} juntos forman una cadena de 2 a 4 átomos de carbono, cada uno de R^{14} - R^{18} se seleccionan en forma independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{1-6} y opcionalmente arilo sustituido con alquilo C_{1-6} o arilalquilo C_{1-6} , R^{19} es hidrógeno o metilo y A^1 , A^2 y A^3 se seleccionan de O y S; L es un grupo saliente, tal como halógeno o $-\text{O-SO}_2\text{-A}$ donde A es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o opcionalmente arilo sustituido con alquilo C_{1-6} o arilalquilo C_{1-6} .

El grupo de protección de alcohol, Pg, puede ser un grupo trialquilsililo, un grupo bencilo o un grupo tetrahidropiranilo (THP).

Los grupos adecuados Pg₁ y Pg₂ son aralquilo o grupos -SO₂-R⁰ donde R⁰ es alquilo, aralquilo, arilo o arilo sustituido con alquilo, típicamente metilo, bencilo o tosilo, o Pg₁ y Pg₂ junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo ftalimida opcionalmente sustituido.

Los compuestos donde Z es -CH₂-O-Pg se pueden convertir en los correspondientes compuestos donde Z es dimetilaminometilo según se describe en las Patentes WO 01/43525, WO 01/51478 o WO 01/68631 o por métodos análogos.

Los compuestos donde Z es -CH₂-L, donde L es un grupo saliente, puede convertirse en un grupo de dimetilaminometilo de la misma manera.

Los compuestos donde Z es -CO-N(CH₃)₂ y -CO-NHR¹⁹, donde R¹⁹ es hidrógeno o metilo, pueden convertirse en los correspondientes compuestos donde Z es dimetilaminometilo según se describe en la Patente WO 01/43525 o WO 01/68631 o por métodos análogos.

Los compuestos donde Z es -CH₂-NMe(Pg₁) o -CH₂-N(Pg₁)(Pg₂) pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde Z es dimetilaminometilo según se describe en WO 01/43525 o WO 01/68631 o por métodos análogos.

Los compuestos donde Z es -CH(A¹R¹²)(A²R¹³) puede convertirse en los correspondientes compuestos donde Z es dimetilaminometilo según se describe en WO 01/43525 o WO 01/68631 o por métodos análogos

Los compuestos donde Z es -C(A¹R¹⁴)(A²R¹⁵)(A³R¹⁶) pueden convertirse en los correspondientes compuestos donde Z es dimetilaminometilo según se describe en WO 01/68631 o por métodos análogos

Los compuestos donde Z es $-\text{COOR}^{17}$ pueden convertirse en los correspondientes compuestos donde Z es dimetilaminometilo según se describió anteriormente, partiendo con el éster del ácido carboxílico.

Los compuestos donde Z es $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde Z es según se describe en WO 01/43525 o WO 01/68631 o por métodos análogos.

Los compuestos donde Z es $-\text{CH}=\text{CHR}^{18}$ pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde Z es dimetilaminometilo según se describe en WO 01/43525 o WO 01/68631 o por métodos análogos.

Los compuestos donde Z es ciano o $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde Z es dimetilaminometilo según se describe en WO 01/68629 o por métodos análogos.

Los compuestos donde Z es $-\text{MgHal}$ pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde Z es dimetilaminometilo según se describe en WO 01/68629 o por métodos análogos.

Con preferencia, Z es dimetilaminometilo. Si Z no es dimetilaminometilo, la conversión de Z en un grupo de dimetilaminometilo se lleva a cabo convenientemente después del cierre del anillo.

Los compuestos donde la línea punteada representa un enlace doble pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde la línea punteada es un enlace simple mediante los métodos descritos en WO 01/68630 o por métodos análogos. Con preferencia la reducción se lleva a cabo después del cierre del anillo.

Experimental

En los siguientes ejemplos el % de conversión y pureza óptica se midieron y se calcularon según se describe a continuación:

Condición de análisis de HPLC (para relación de conversión):

Columna: columna A Lichrospher RP-8, 250 x 4 mm (tamaño de partícula 5 μm)

Eluyente: Buffer de MeOH/agua preparado de la siguiente forma: 1,1 ml de Et_3N agregado a 150 ml de agua, 10% de $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{ac})$ se agrega al pH=7 y se agrega agua a un total de 200 ml La mezcla se agrega a 1,8l de MeOH.

Temperatura: 35°C

Velocidad de flujo. 1 ml/min

Presión: 16,0 MPa

Detección: UV 254 nm

Volumen de inyección. 10 microL

Relación de conversión (%) = $P/(S+P) \times 100$, (P: cantidad del producto, S: cantidad de sustrato residual).

Cromatografía de fluido super crítico Condición de análisis (para pureza óptica):

Columna: columna Daicel AD con las dimensiones 250 x 4,6 mm (tamaño de partícula 5 μm)

Fase móvil. dióxido de carbono

Modificador: Metanol con dietilamina (0,5%) y ácido trifluoroacético (0,5%).

Gradiente del modificador. 1-2% en 4 minutos

2-4% en 4 minutos

4-8% en 4 minutos

8-16% en 4 minutos

16-32% en 4 minutos

32-45% en 1,62 minutos

Temperatura: temperatura ambiente

Velocidad de flujo: 2 ml/min

Presión: 20 mPa

Detección: UV 230 nm y 254 nm

Volumen de Inyección: 10 microL

Pureza óptica (% ee) = $(A-B) / (A+B) \times 100$, (A y B representan el correspondiente estereoisómero, A>B)

E-valor = $\ln((1-c/100) \times (1-Es/100)) / \ln((1-c/100) \times (1+Es/100))$

(c: relación de conversión, Es: pureza óptica del sustrato residual)

Ejemplo 1

(S)-1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-carbonitrilo hidrógeno oxalato

A una mezcla de 3,7 g 4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetilbenzonitrilo y 6,3 g 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-bencil éster del ácido butírico (R/S = 3:1) en 50 ml de tetrahidrofurano se agregó 1,2 g (1,1 eq.) de anhídrido succínico. Se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. El mono-{5-ciano-2-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-bencil} éster del ácido succínico precipitado se filtró y se lavó con tetrahidrofurano frío para obtener 3,1 g del éster 98% puro. Los cristales se secaron en un horno y a continuación se disolvieron en 50 ml de dimetilformamida anhidra. A la solución se agregó 1,1 g de NaH (60% de suspensión en aceite) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se templó con agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El aceite restante se disolvió en 14 ml de acetona y se agregó 630 mg de ácido oxálico. Después de 1 hora de agitación a temperatura

ambiente, los cristales precipitados se filtraron y se lava con acetona fría para obtener 2,02 g de oxalato de hidrógeno de escitalopram (ee-valor 95%)

Ejemplo 2

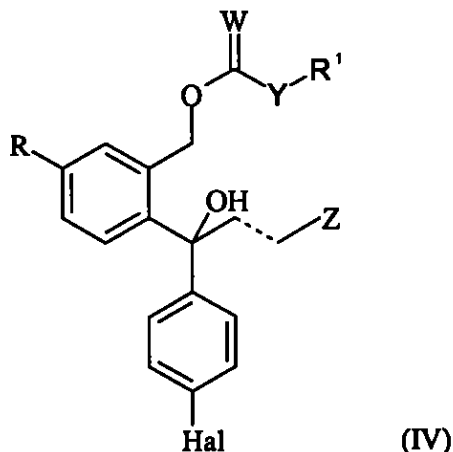
(Preparación de la mezcla utilizada en el ejemplo 1)

(S)-4-[4-dimetilamino-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetilbenzonitrilo

A una solución agitada de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetilbenzonitrilo racémica (29 mmol, 10 g) y butirato de vinilo (58 mmol, 7,5 ml) en 1,4-dioxano anhidro (142,5 ml) se agregó lipoproteína lipasa pseudomonas sp (160 U, 250 mg) La reacción se calentó a 50°C y se continuó con HPLC. Después de 192 horas a una conversión de 41%, se agregaron otros 250 mg de lipasa. Después de 504 horas, a una conversión de 63 % la reacción se detuvo. La enzima se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de 1,4-dioxano. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío y se analizaron a continuación sobre cromatografía de fluido super crítico. Se obtuvo un ee-valor ((S-diol) = 95% (S-diol/R-diol = 40:1).

REIVINDICACIONES

1. 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,

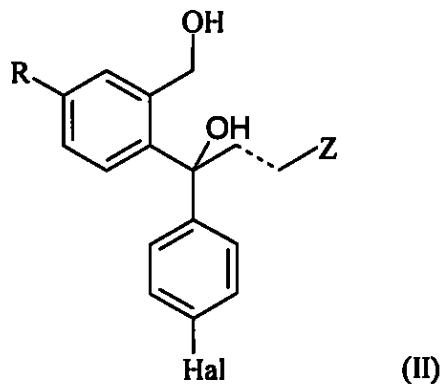
Z es un grupo de dimetilaminometilo o Z es un grupo el cual puede convertirse en un grupo de dimetilaminometilo,

W es O o S,

Y es un enlace, O, S o NH,

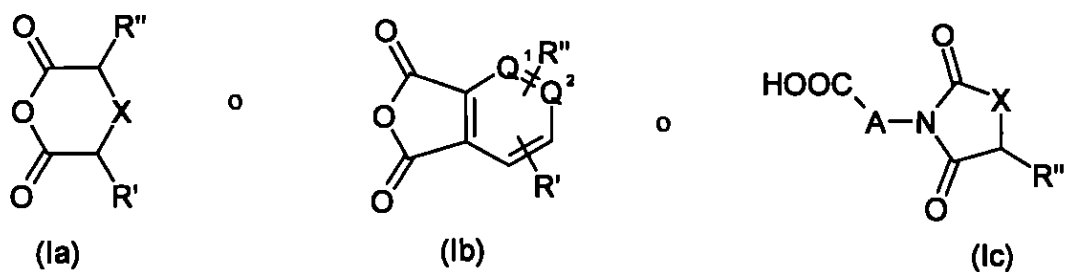
y R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀, di-(alquil C₁₋₁₀)amino, arilo, ariloxi, ariltio y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

amino, nitro, ciano, alquilamino C_{1-10} y di-(alquil C_{1-10})amino, o una sal de los mismos,
y/o un diol de fórmula



en la cual R, Z, Hal y la línea punteada son como se definieron anteriormente, o una sal de los mismos, de una mezcla que contiene el compuesto de fórmula (IV) y el diol de fórmula (II), el cual comprende:

a) hacer reaccionar dicha mezcla que contiene el compuesto de fórmula (IV) y el diol de fórmula (II) con un anhídrido cíclico o imida de fórmula



en la cual X es $-(CHR''')_n$, donde n es 0-2;

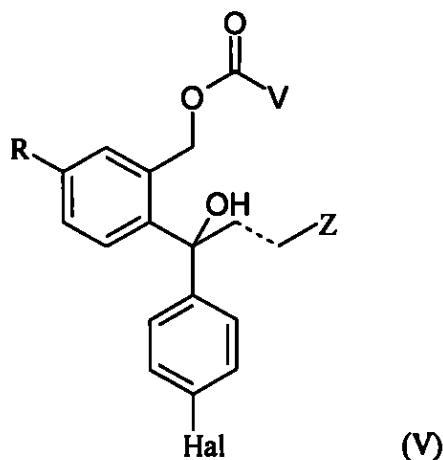
y R' , R'' y R''' se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , ariloxi, aciloxi C_{1-8} , arilo-CO-O, donde cada arilo puede estar sustituido

con alquilo C_{1-6} , o R' y R'' en un anhídrido de fórmula (Ia) juntos son $-O-CR^4R^5-O$, donde R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R' y R'' en un anhídrido de fórmula (Ib) son adyacentes y junto con los dos átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo de benceno;

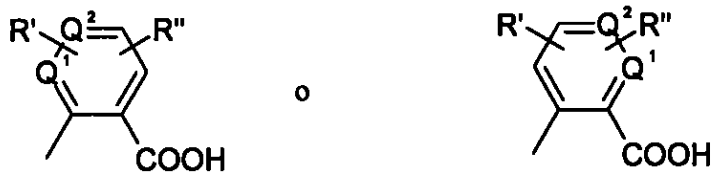
uno de Q^1 y Q^2 es nitrógeno y el otro carbono, o ambos son carbono,

A es alquilenos C_{1-6} , fenileno, o naftileno donde los grupos alquilenos C_{1-6} , fenileno, o naftileno pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con alquilo C_{1-6} ,

para formar una mezcla del compuesto de fórmula (IV) y un éster que tiene la fórmula



en la cual R, Z y Hal es según se definió anteriormente y V es $-CHR'-X-CR''-$ $COOH$, $-X-CH(R'')-CO-NH-A-COOH$, $-CH(R'')-X-CO-NH-A-COOH$,



donde R' , R'' , X y A son como se definieron anteriormente;

b) separar el compuesto de fórmula (IV) del éster de fórmula (V) mediante un método seleccionado del grupo integrado por.

iv) Permitir que el ácido de fórmula (V) o una sal de los mismos precipite de la mezcla de reacción, y separar el precipitado del compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos de la mezcla de reacción, opcionalmente seguido de aislamiento del compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos de la mezcla de reacción;

v) Dividir entre un solvente orgánico y un solvente acuoso por lo cual el compuesto de fórmula (IV) se disolverá en la fase orgánica mientras que el compuesto de fórmula (V) se disolverá en la fase acuosa, separando las fases, y opcionalmente aislando el compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos y/o aislando el compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos; y

vi) adsorber el compuesto de fórmula (V) sobre una resina básica, separando el solvente que contiene el compuesto de fórmula (IV) de la resina, desorbiendo el compuesto de fórmula (V) de la resina básica, y opcionalmente aislando el compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos y/o aislando el compuesto de fórmula (V) o una sal de los mismos

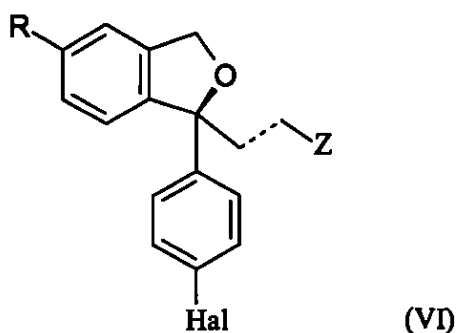
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual la separación del compuesto de fórmula (IV) del éster de fórmula (V) se lleva a cabo permitiendo que el ácido de fórmula (V) precipite de la mezcla de reacción, y separando el precipitado del compuesto de fórmula (V) de la mezcla de reacción, opcionalmente seguido de aislamiento del compuesto de fórmula (IV) o una sal de los mismos de la mezcla de reacción

3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el cual R', R'' y R''' se seleccionan en forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, y Q¹ y Q² son ambos carbono.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el cual el enantiómero S del compuesto de fórmula (V) o una mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) que comprende más del 50% del enantiómero S del compuesto de fórmula (V) se separa del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV) o de una mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) que comprende más del 50% del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV)
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4 en el cual el enantiómero S del compuesto de fórmula (V) se separa del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV) o de una mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) que comprende más del 50% del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV).
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5 en el cual el enantiómero S del compuesto de fórmula (V) se separa del enantiómero R del derivado de acilo de fórmula (IV).
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el cual el enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) o una mezcla de enantiómeros del derivado de acilo de fórmula (IV) que comprende más del 50% del enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) se separa del enantiómero R del compuesto de fórmula (V) o de una mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) que comprende más del 50% del enantiómero R del compuesto de fórmula (V).
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7 en el cual el enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) se separa del enantiómero R del compuesto de fórmula (V) o de una mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (V) que comprende más del 50% del enantiómero R del compuesto de fórmula (V).

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el cual el enantiómero S del derivado de acilo de fórmula (IV) se separa del enantiómero R del compuesto de fórmula (V)

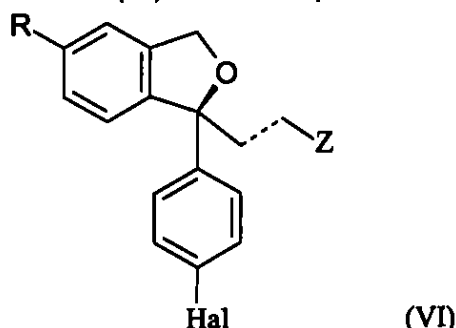
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-6 en el cual el grupo R en el compuesto de fórmula (V) obtenido en la forma del enantiómero S se convierte opcionalmente en ciano, el grupo Z en el compuesto de fórmula V obtenido se convierte opcionalmente en un grupo de dimetilaminometilo, Hal se convierte opcionalmente en fluoro, y/o una línea punteada que representa un enlace doble se convierte opcionalmente en un enlace simple, en cualquier orden, seguido de conversión del compuesto de fórmula (V) en escitalopram o su derivado que tiene la fórmula



en la cual R, Z y Hal es según se definió anteriormente por tratamiento con una base, opcionalmente seguido de, en cualquier orden, la conversión del grupo R en un grupo ciano, la conversión del grupo Z en un grupo de dimetilaminometilo, la conversión de Hal en fluoro, y la conversión de una línea punteada que representa un enlace doble en un enlace simple, opcionalmente seguido de conversión de escitalopram o un derivado de fórmula (VI) en una sal de los mismos.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9 en el cual el grupo R en el compuesto de fórmula (IV), el obtenido en la forma del enantiómero S se convierte opcionalmente en ciano, el grupo Z en el compuesto

de fórmula IV obtenido se convierte opcionalmente en un grupo de dimetilaminometilo, Hal se convierte opcionalmente en fluoro y/o una línea punteada que representa un enlace doble se convierte opcionalmente en un enlace simple, en cualquier orden, seguido de conversión del compuesto de fórmula (IV) en escitalopram o su derivado



en la cual R, Z y Hal es según se definió anteriormente por tratamiento con una base, opcionalmente seguido de, en cualquier orden, la conversión del grupo R en un grupo ciano, la conversión del grupo Z en un grupo de dimetilaminometilo, la conversión de Hal en fluoro, y la conversión de una línea punteada que representa un enlace doble en un enlace simple; opcionalmente seguido de la conversión de escitalopram o un derivado de fórmula (VI) en una sal de los mismos

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11 en el cual el cierre del anillo básico se lleva a cabo por tratamiento con una base tal como $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ u otros alcóxidos, NaH u otros hidruros, o aminas tales como trietilamina, etildiisopropilamina o pindina

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en el cual Hal es fluoro y R es halógeno o ciano, con preferencia R es ciano.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en el cual la línea punteada representa un enlace simple

15 El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en el cual Y es dimetilaminometilo o un grupo que puede convertirse en un grupo de dimetilaminometilo, con preferencia Z es un grupo de dimetilaminometilo.

16 El método de acuerdo con la reivindicaciones 1-15 en el cual el anhídrido es un compuesto de fórmula (Ia).

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16 en el cual el anhídrido es anhídrido succínico o anhídrido glutárico.

18 El método de acuerdo con la reivindicaciones 1-17 el cual el anhídrido es un compuesto de fórmula (Ib).

19 El método de acuerdo con la reivindicación 18 en el cual el anhídrido es anhídrido del ácido ftálico.

20 El método de acuerdo con la reivindicaciones 1-15 en el cual el reactivo es una imida de fórmula (Ic)

21 El método de acuerdo con la reivindicación 20 en el cual la imida es N-fenil-succinimida sustituida en el anillo de fenilo con un grupo carboxi.

22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 en el cual Y en el compuesto de fórmula (IV) es un enlace.

23 El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 en el cual Y en el compuesto de fórmula (IV) es O o S

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual Y en el compuesto de fórmula (IV) es O.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 en el cual Y en el compuesto de fórmula (IV) es NH.

26 El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-25 en el cual R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con

sustituyentes seleccionados de alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₄)amino.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26 en el cual R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃ y alquino C₂₋₃, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)amino.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 26 en el cual R¹ es alquilo C₁₋₄.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 27 en el cual R¹ es alquilo C₁₋₃.

30. El método de la reivindicación 29 en el cual R¹ es metilo, etilo o propilo, con preferencia propilo.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 en el cual la mezcla de un compuesto de fórmula (II) y (IV) se prepara por acilación enzimática selectiva o deacilación enzimática selectiva.

32. Un método para la elaboración de escitalopram que comprende el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-31.

RESUMEN

La invención se refiere a un método de separación y aislamiento de un derivado acilado de 4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetilbenzonitrilo mediante la reacción de una mezcla del 4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetilbenzonitrilo y su derivado acilado con un compuesto que forma un derivado del 4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetilbenzonitrilo que contiene un grupo de ácido carboxílico. El derivado acilado que contiene un grupo de ácido carboxílico precipita una vez formado y se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
P/DK2005/000075

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C253/34 C07C253/30 C07C255/59 C07D307/87

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

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 0 347 066 A (H. LUNDBECK A/S) 20 December 1989 (1989-12-20) cited in the application page 4, line 5 - line 45	1,32
A	SOLARES L F ET AL: "Enzymatic resolution of a quaternary stereogenic centre as the key step in the synthesis of (S)-(+)-citalopram" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 2, 26 January 2004 (2004-01-26), pages 341-345, XP004483504 ISSN: 0957-4166 page 344, column 2, line 1 page 345, column 1, line 4 -/-	1,32

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

"E" earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2005

Date of mailing of the international search report

04/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 03/087081 A (TORCAN CHEMICAL LTD; TSE, HOI, LUN, ALLAN) 23 October 2003 (2003-10-23) figure 2	1, 32
P, A	WO 2004/014821 A (H. LUNDBECK A/S; TAOKA, NAOAKI; KATO, TAKAHISA; YAMAMOTO, SHOGO; YOSHI) 19 February 2004 (2004-02-19) cited in the application claims 84, 88	1, 32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

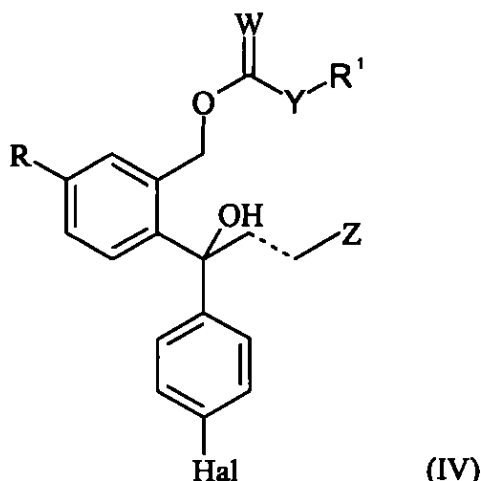
PCT/DK2005/000075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0347066	A	20-12-1989	AT 119896 T 15-04-1995
		AU 623144 B2 07-05-1992	
		AU 3629589 A 04-01-1990	
		CA 1339452 C 09-09-1997	
		CA 1339568 C 02-12-1997	
		CY 2081 A 16-10-1998	
		DE 10399030 I1 08-01-2004	
		DE 68921672 D1 20-04-1995	
		DE 68921672 T2 27-07-1995	
		DK 11593 A 01-02-1993	
		DK 259989 A 15-12-1989	
		EP 0347066 A1 20-12-1989	
		ES 2068891 T3 01-05-1995	
		FI 892823 A ,B, 15-12-1989	
		FI 941829 A ,B, 20-04-1994	
		FI 20000507 A 06-03-2000	
		FI 20041359 A 20-10-2004	
		GR 3015889 T3 31-07-1995	
		HK 139596 A 02-08-1996	
		HU 9500496 A3 28-09-1995	
		IE 65734 B1 15-11-1995	
		IL 90465 A 24-01-1995	
		JP 3038204 B2 08-05-2000	
		JP 11292867 A 26-10-1999	
		JP 2036177 A 06-02-1990	
		JP 3044253 B2 22-05-2000	
		LU 90999 A9 17-03-2003	
		MX 9203346 A1 31-08-1992	
		NL 300155 I1 01-09-2004	
		NO 892447 A ,B, 15-12-1989	
		NZ 229426 A 21-12-1990	
		PT 90845 A ,B 29-12-1989	
		US RE34712 E 30-08-1994	
		US 4943590 A 24-07-1990	
		ZA 8904476 A 25-04-1990	
WO 03087081	A	23-10-2003	CA 2381341 A1 09-10-2003
			AU 2003218575 A1 27-10-2003
			WO 03087081 A1 23-10-2003
			EP 1495013 A1 12-01-2005
WO 2004014821	A	19-02-2004	AU 2003250321 A1 25-02-2004
			WO 2004014821 A1 19-02-2004

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl C07C 253/34	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Pnondad	(31) No. Pnoriad PA200400217	(32) Fecha 12/02/2004	(33) País DK
		(72) Inventor(es) LARS OLE LYNGSØ	
		(74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional	11 de agosto de 2006	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha 25/08/2005	
Fecha de presentación de la solicitud	02/02/2005	N° publicación WO 2005/077891 A1	
No de solicitud	PCT/DK2005/000075		
(54) Título METODO PARA LA SEPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS QUE PUEDE SER UTILIZADO PARA LA PREPARACION DE ESCITALOPRAM.			

REIVINDICACIONES

1 Un método para el aislamiento y purificación del compuesto que tiene una formula



donde R es ciano o un grupo el cual puede convertirse en un grupo ciano,

la linea 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, S o NH,

y R' 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, alquilo C₁₋₁₀, hidroxi, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀, di-(alquil C₁₋₁₀)amino, anilo, anloxi, anilo y heteroanilo, o R' es anilo, donde cualquiera de los grupos anilo y heteroanilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, -alcoxi C₁₋₁₀, C₁₋₁₀alquiltio, hidroxi, halógeno, amino, nitro, ciano, alquilamino C₁₋₁₀ y di-(alquil C₁₋₁₀)amino, o una sal de los mismos,

94.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-078916- -00000-0000
Fec 2006-08-10 17 39 03 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYU
Eve. 378 FASENACIONALI
Art 411. PRESENTACION - Folios 04 -

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 58,076
FECHA : AGOSTO 1 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55274906	01/08/2006	41,992,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 03003 - 841-054-1

95

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha Agosto 10/06

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

96

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	6 78916
	Solicitud internacional	DK2005/000075
	Fecha inicio fase nacional	12/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11122

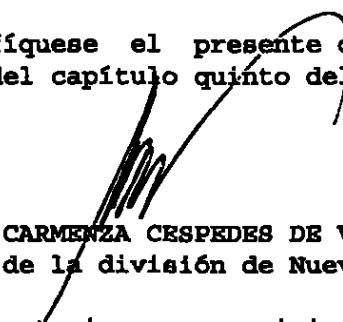
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

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

2. Debe aclarar la prioridad de US con fecha 12/02/2004 por cuanto aparece citada en la publicación internacional y no se relaciona en el petitorio en fase nacional.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha : 29 SET. 2006
adpa1