

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
4814
743

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00007-0000

Fecha: 2011-10-13 17:02:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 39

Trámite : 002 Evento : 001 Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 08.095718

Asunto : Solicitud de patente para METODO PARA LA
ELABORACIÓN DE ESCITALOPRAM

Solicitante : H. LUNDBECK A/S

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIONES

Yo, Luz Clemencia de Páez, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante H. LUNDBECK A/S, por el presente escrito doy respuesta a las oposiciones formuladas por los doctores JOSE LUIS REYES y CIELO ANGELA PEÑA, como apoderados de las sociedades LAFRANCOL S.A. y GYNOPHARM S.A. respectivamente, contra la solicitud de patente para la invención denominada METODO PARA LA ELABORACIÓN DE ESCITALOPRAM que se tramita en el expediente de la referencia.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

Los Oficios Nos. 11430 y 11431, por los cuales se dispone el traslado de las oposiciones formuladas fueron notificados por fijación en lista el 22 de julio de 2011, por lo que el término concedido para de sesenta (60) días para presentar la defensa venció el 21 de junio de

2010; de manera que las oposiciones están siendo contestadas en término legal.

III. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de Los opositores, y en consecuencia solicito se niegue la oposición presentada a nombre de la sociedad LAFRANCOL S.A., se declare infundada la oposiciones presentada a nombre de la sociedad GYNOPHARM S.A. y se otorgue la patente para la invención denominada METODO PARA LA ELABORACIÓN DE ESCITALOPRAM a nombre de mi representada la sociedad H. LUNDBECK A/S.

IV. EXTEMPORANEIDAD DE LA OPOSICION PRESENTADA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD LAFRANCOL S.A.

En primer lugar considero pertinente poner de presente a este Despacho, que la oposición formulada a nombre de la sociedad LAFRANCOL S.A. no podrá ser tenida en cuenta en este asunto y deberá ser negada, por las siguientes razones:

4.1. Dispone el artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina en su párrafo 1° lo siguiente:

“Dentro del plazo de sesenta días siguientes a la fecha de la publicación, quien tenga legítimo interés, podrá presentar por una sola vez, oposición fundamentada que pueda desvirtuar la patentabilidad de la invención.”

4.2. Tal y como podrá corroborar este Despacho de acuerdo con una revisión de las piezas procesales que obran en el expediente de la referencia, la presente solicitud de patente fue publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 614 del 19 de marzo de 2010.

4.3. De acuerdo con lo anterior, el término legal dentro del cual debían formularse oposiciones a la presente solicitud expiró el 21 de junio de 2010.

4.4. Sin embargo, la oposición a nombre de la sociedad LAFRANCOL S.A. fue presentada el 24 de junio de 2010.

4.5. Los anteriores hechos permiten demostrar que la oposición formulada a nombre de la sociedad LAFRANCOL S.A. fue presentada fuera del término legal por lo cual no ha debido admitirse a trámite y por consiguiente ha debido ser negada.

4.6. Esta situación pone de manifiesto entonces un vicio de nulidad en el Oficio No. 11430, precisamente por haber sido expedido en contra de la norma legal sobre la cual se sustentó, esto es el artículo 43 de la Decisión 486, cuya aplicación se entiende concordante con lo dispuesto en el artículo 42 de la misma Decisión.

4.7. Adicionalmente, es de tomar en cuenta que el artículo 42 de la Decisión 486 dispone en el párrafo 2° lo siguiente:

“A solicitud de parte, la oficina nacional competente otorgará, por una sola vez, un plazo adicional de sesenta días para sustentar la oposición.” -se subraya-

4.8. Tal y como podrá constatar el Despacho de acuerdo con una revisión del escrito de oposición formulado extemporáneamente a nombre de la sociedad LAFRANCOL S.A., la misma se fundamentó en la existencia de unos documentos que, en opinión del apoderado de la mencionada compañía, podrían afectar la patentabilidad de la invención solicitada por mi representada.

En el mismo escrito, y de conformidad con la posibilidad prevista en el párrafo 2° del artículo 42 de la Decisión 486, se solicitó un plazo adicional para sustentar la oposición.

4.9. Sin embargo, como igualmente podrá constatar este Despacho, dentro del escrito presentado por el apoderado de la sociedad opositora, se hizo referencia a otros documentos que no fueron mencionados en el escrito de oposición inicialmente presentado; por lo tanto, esta situación permite demostrar que el segundo escrito tampoco podría ser considerado por este Despacho por contravenir lo dispuesto en la norma antes mencionada, toda vez que no se encaminó realmente a sustentar la oposición inicialmente presentada, se insiste, en forma extemporánea.

Por lo tanto, se demuestra así con mayores fundamentos la improcedencia de la oposición formulada a nombre de LAFRANCOL S.A.

4.10. Así las cosas, es evidente también la violación directa de lo previsto en el párrafo 1° del artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que hace imposible considerar que en efecto se hayan presentado argumentos que puedan desvirtuar la patentabilidad de la invención.

4.11. Por consiguiente, comedidamente solicito a este Despacho abstenerse de pronunciarse sobre los fundamentos y pretensiones de la oposición presentada a nombre de LAFRANCOL S.A., y en consecuencia proceder a negarla.

V. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN PRESENTADA A NOMBRE DE GYNOPHARM S.A.

Fundamenta la apoderada de esta compañía sus pretensiones en este asunto, en los siguientes argumentos principales:

ABOGADOS

5.1. La existencia del siguiente documento en el estado del arte:

D1: WO2006106531 publicada el 12 de octubre de 2006

5.2. En opinión de dicha apoderada, el documento citado afecta el NIVEL INVENTIVO de la patente solicitada ya que "sería obvio para un experto en la materia a partir de dicho documento D1, concebir un método para la elaboración de escitalopram".

5.3. Por lo tanto, se concluye que la invención solicitada por mi poderdante no es patentable por no cumplir con lo previsto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

VI. MODIFICACIÓN

Antes de presentar a consideración de este Despacho los hechos y fundamentos de la defensa de la presente solicitud, me permito poner a su consideración un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones, el cual comedidamente solicito sea tenido en cuenta al momento de efectuarse el estudio de patentabilidad de la invención solicitada.

Se acompaña el respectivo formulario de modificaciones debidamente diligenciado, junto con el correspondiente recibo de pago por el valor de la tasa legal vigente por concepto de modificaciones.

**VII. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS DE LA OPOSICIÓN PRESENTADA A
NOMBRE DE GYNOPHARM S.A.**

A continuación me permito presentar a consideración de este Despacho, las razones que demuestran la improcedencia de las pretensiones de la oposición formulada y por ende el carácter

ABOGADOS

patentable de la invención solicitada por mi representada en este asunto.

7.1. En cuanto a la ausencia del requisito de NIVEL INVENTIVO previsto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, la Superintendencia de Industria y Comercio ha señalado en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención, lo siguiente:

"Se examinará si la invención tiene nivel inventivo, mediante el Método Problema-Solución, que consta de las siguientes etapas:

1. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada
2. Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano
3. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial
4. Deducir el problema técnico objetivo
5. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia"

7.2. Tal y como este Despacho podrá corroborar de acuerdo con una revisión del escrito de oposición presentado, en cuanto a los fundamentos citados por los cuales se considera que la presente solicitud carece del requisito de NIVEL INVENTIVO simplemente se afirma que "[...] sería obvio para un experto en la materia a partir de dicho documento D1, concebir un método para la elaboración de escitalopram; la resolución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, en sus enantiómeros aislados, donde dicho método comprende la etapa de la cristalización fraccional de 4-[4--(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-

ABOGADOS

benzonitrilo como una sal, con el enantiómero (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)- de ácido O, O' -di-p-toluoil-tartárico, en un sistema de solvente conocido que comprende 1-propanol, etanol o acetonitrilo. Así entonces las reivindicaciones de la solicitud objeto de la presente oposición, carecen de altura inventiva."

7.3. Sin embargo, dicho apoderado no se ha dado a la tarea de demostrar la supuesta "obviedad" de la patente solicitada por mi representada, con base en las enseñanzas del documento citado como fundamento de sus pretensiones.

7.4. En efecto, con fundamento en la sola afirmación de la apoderada del opositor no es posible deducir, menos aún demostrar:

- Cuál es el estado de la técnica cercano a la invención
- Cuál es la similitud entre la invención solicitada y el estado de la técnica cercano
- Cuál es el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial
- Cuál es el problema técnico objetivo
- Si de acuerdo con lo anterior, en efecto la invención solicitada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

7.5. Ciertamente el artículo 42 de la Decisión 486 varias veces citado dispone:

"[...] quien tenga legítimo interés podrá presentar por una sola vez, oposición fundamentada que pueda desvirtuar la patentabilidad de la invención."

ABOGADOS

7.6. Es claro que la oposición formulada a nombre de GYNOPHARM S.A. no cumple con este requisito, ya que no se puede considerar que la citación de un documento como presunta anterioridad que pueda afectar la patentabilidad de una invención, acompañado de la sola afirmación que a partir de dicho documento sería obvio concebir la invención solicitada por mi representada en este asunto, constituya la prueba suficiente, requerida por nuestra legislación vigente, para desvirtuar la patentabilidad de la invención.

7.7. No obstante lo anterior, considero pertinente llamar la atención del Despacho sobre el hecho que la invención solicitada por mi poderdante en este asunto si presenta resultados inesperados respecto de las enseñanzas del documento D1, el cual fue asimismo citado por el apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A., que permiten demostrar que tiene NIVEL INVENTIVO:

La reivindicación 1 requiere actualmente el uso de un sistema disolvente en donde 1-propanol constituye por lo menos 50% de tal sistema disolvente. Ni WO 2006/106531 ni alguna de las demás referencias citadas divulgan un sistema disolvente en donde 1-propanol constituya por lo menos 50% de tal sistema disolvente.

Anexo al presente se encuentra un informe de datos a escala industrial en el cual la resolución del diol racémico en 1-propanol se compara con la resolución en 2-propanol, y se demuestran las propiedades ventajosas de los cristales obtenidos por resolución en 1-propanol.

Como se anota en la Sección 1 del informe, el proceso de resolución (en ambos, 1-propanol y 2-propanol) incluye las fases:

- (1) mezclar la base libre de diol racémico con ácido di-p-toluoil tartárico (DTT) precipitando en esa forma la sal diastereomérica S-diol-DTT;

ABOGADOS

- (2) aislamiento de S-diol-DTT "crudo" (primer aislamiento);
- (3) purificación de S-diol-DTT "crudo" mediante re-mezcla; y
- (4) secamiento.

La representación esquemática en la página 1 del informe ilustra las ventajas prácticas de la resolución en 1-propanol, comparada con la resolución en 2-propanol. El mayor tamaño de los cristales en 1-propanol hace más fácil la separación de los cristales de las aguas madre, lo cual significa que el primer aislamiento puede llevarse a cabo en un secador/reactor. La pureza enantiomérica relativamente alta del producto crudo del primer aislamiento significa que S-diol-DTT puro puede obtenerse siguiendo una sola re-mezcla en el secador de filtrado.

Por el contrario, cuando la resolución se lleva a cabo en 2-propanol, es mucho más difícil separar los cristales de las aguas madre. A una escala industrial no es posible separar el producto crudo utilizando un secador de filtrado y es necesario aislar el producto crudo por medio de una centrífuga (Sección 2.1). Debido a la extracción incompleta de las aguas madre, la pureza enantiomérica del producto crudo es baja y "[l]a centrífuga tiene que descargarse y este "sólido" extremadamente húmedo tiene que volverse a cargar en otro reactor para purificaciones múltiples (3-4) mediante re-mezcla".

Por consiguiente, la resolución en 1-propanol ofrece varias ventajas sobre la resolución en 2-propanol. Puesto que los cristales más grandes en 1-propanol se aíslan más fácilmente de las aguas madre, el primer aislamiento y la posterior purificación puede realizarse en el mismo reactor (un secador de filtrado), de manera que no es necesario transferir el producto crudo de una centrífuga a un secador de filtrado para la purificación y el secamiento.

Adicionalmente, puesto que se requieren menos re-mezclas en la fase de purificación, se necesita menos disolvente, lo cual se traduce

ABOGADOS

en beneficios económicos y ambientales. Se reducen asimismo los tiempos de filtración en 1-propanol, comparados con 2-propanol aunque, como se explicó en Sección 2, esta ventaja se oscurece parcialmente por otros factores en los resultados presentados en Secciones 2.1 y 2.2.

Sección 3 da a conocer análisis microscópicos y de distribución de tamaño de partícula (PSD - particle size distribution) de S-diol-DTT preparado en 1-propanol y 2-propanol. La resolución en 2-propanol produjo cristales con un tamaño de partícula estimado de alrededor de 1 a 20 micrones, los cuales tendieron a formar aglomerados. La resolución en 1-propanol, sin embargo, produjo cristales en forma de agujas de hasta 100 micrones. Se postula que los cristales configurados en forma distinta son responsables de las ventajosas propiedades de filtración para la resolución en 1-propanol.

Por lo tanto, se demuestra que la invención solicitada, partiendo del estado de la técnica cercano no habría sido obvia para una persona medianamente versada en la materia

7.8. Finalmente, considero pertinente llamar la atención de este Despacho sobre el hecho que la patente de la invención solicitada por mi representada en el expediente de la referencia fue concedida por la Oficina Europea, No. EP2061753, cuya copia se adjunta al presente escrito para su pronta referencia.

El capítulo reivindicatorio de la patente concedida, es el mismo que se presenta a consideración de este Despacho junto con este memorial, y fue considerado patentable toda vez que no se estimó que el documento D1, ni los demás allí citados, enseñara o sugiriera la invención solicitada.

Por lo tanto, respetuosamente solicito que, con fundamento en lo previsto en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se tenga como prueba de la patentabilidad de la invención solicitada por mi representada en este asunto, la patente

ABOGADOS

concedida No. EP2061753, cuya copia se presenta igualmente con este memorial.

7.9. Queda así demostrado que las pretensiones de la sociedad opositora en este asunto no tienen vocación de prosperar y que por tanto procede otorgar la patente para la invención denominada METODO PARA LA ELABORACIÓN DE ESCITALOPRAM a favor de mi representada, la sociedad H. LUNDBECK A/S.

VIII. PETICIONES

Por los anteriores hechos, solicito respetuosamente a este Despacho proceder a:

- 8.1. Negar la oposición presentada a nombre de la sociedad LAFRANCOL S.A.
- 8.2. Declarar infundada la oposición presentada a nombre de la sociedad GYNOPHARM S.A.
- 8.3. Conceder la patente para la invención denominada METODO PARA LA ELABORACIÓN DE ESCITALOPRAM a favor de mi representada, la sociedad H. LUNDBECK A/S., que se tramita en el expediente de la referencia.

IX. PRUEBAS

Comendidamente solicito se tengan como pruebas en este asunto, todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente de la referencia, y adicionalmente las siguientes:

- 9.1. Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones al cual se acompaña el respectivo formulario de modificaciones debidamente diligenciado, junto con el correspondiente recibo de

ABOGADOS

pago por el valor de la tasa legal vigente por concepto de modificaciones.

9.2. Copia del informe de datos a escala industrial en el cual se compara la resolución del diol racémico en 1-propanol con la resolución en 2-propanol, a cual se acompaña su respectiva traducción al español.

9.3. Copia de la patente No. EP2061753 en favor de mi representada, la sociedad H. LUNDBECK A/S.

X. ANEXOS

Acompaño al presente memorial los siguientes documentos:

10.1. Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones al cual se acompaña el respectivo formulario de modificaciones debidamente diligenciado, junto con el correspondiente recibo de pago por el valor de la tasa legal vigente por concepto de modificaciones.

10.2. Copia del informe de datos a escala industrial en el cual se compara la resolución del diol racémico en 1-propanol con la resolución en 2-propanol.

Para su pronta referencia, se acompaña la correspondiente traducción al español del anterior documento.

10.3. Copia de la patente No. EP2061753 en favor de mi representada, la sociedad H. LUNDBECK A/S.

XI. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la carrera 4ª N° 72 - 35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Director,

Luz Clemencia de Páez

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

T.P.A. 23.555

C.C. No. 35.456.344

COLO

COLO-03003-801-007-7

COLO-03003-264-021-8

COLO-03003-264-022-6

SCT\SCT\ID-202735\WPCL3003

NO. M-2011-202735\SCT



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE:	
	☐ Corrección de Error Material	☒ Modificación a una solicitud
2	SOLICITANTE	
	Nombre: H. LUNDBECK A/S	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
	Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.	
	Dirección: 9 Ottiliavej, 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca	
	Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca	
	Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70	
	E-mail: clientes@cavelier.com	
3	REPRESENTANTE O APODERADO	
	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
	Dirección: Carrera 4ª No. 72-35	
	Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11	
	E-mail: cavelier@cavelier.com	
4	Número de expediente: <u>08.095.718</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.	
6	Comprobante de pago No. <u>11-0096284</u> Fecha: <u>30 de septiembre de 2011</u> Comprobante de pago No. <u>11-0096285</u> Fecha: <u>30 de septiembre de 2011</u> Comprobante de pago No. <u>11-0099081</u> Fecha: <u>07 de octubre de 2011</u>	

7

Anexos



Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.



Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$243.000.00.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

reX

SCT

REIVINDICACIONES

1. Un método para la resolución de 4- [4- (dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo como una mezcla de enantiómero racémico o no racémico en sus enantiómeros aislados, dicho método comprende la etapa de cristalizar en forma fraccionada 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo como una sal con el enantiómero (+)-(S,S) o (-)-(R,R) del ácido O,O'-di-p- toluoil- tartárico en un sistema disolvente en donde el 1-propanol constituye por lo menos 50 % del sistema disolvente.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** no más de 1 mol de el enantiómero (+)-(S,S) o (-)-(R,R) del ácido O,O'-di-p- toluoil- tartárico se utiliza por mol de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizado porque** se utiliza ácido (+)-O,O'-di-p- toluoil-(S,S)- tartárico.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizado porque** se utiliza ácido (-)-O,O'-di-p- toluoil-(R,R)- tartárico.
5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 **caracterizado porque** el sistema disolvente comprende uno o más co-disolventes orgánicos.
6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 **caracterizado porque** el sistema disolvente comprende agua.
7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 **caracterizado porque** el sistema disolvente comprende un ácido aquiral que es capaz de protonar el 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo pero no precipitar el 4- [4- (dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo como una sal en las presentes condiciones.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 **caracterizado porque** el ácido aquiral se selecciona del grupo que consiste de ácidos orgánicos.
9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 **caracterizado porque** el sistema disolvente junto con el 4- [4-(dimetilamino)- 1-(4'- fluorofenil)- 1- hidroxibutil]- 3-(hidroximetil)- benzonitrilo y el ácido (+) -(S,S)- o (-)-(R,R) -O,O'-di-p- toluoil- tartárico se enfría a partir de una primera temperatura en el rango de 20° C a la temperatura de reflujo para el sistema disolvente a una segunda temperatura en el rango de 0° C a 40 °C.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 **caracterizado porque** la mezcla de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3-(hidroximetil)- benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-p- toluoil-tartárico y el sistema disolvente se mantiene a la primera temperatura durante un periodo en el rango de 0-4 horas antes de enfriamiento.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 **caracterizado porque** la mezcla de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)- 1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)- benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-p- toluoil-tartárico y el sistema disolvente se siembra con cristales de la sal deseada a la primera temperatura o durante enfriamiento.
12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 **caracterizado porque** el enfriamiento se hace en 8 horas.
13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 **caracterizado porque** la sal precipitada se separa del licor madre 8 horas después del inicio de la precipitación.
14. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 **caracterizado porque** la sal separada se lava dentro de 4 horas.
15. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 **caracterizado porque** la sal separada se resuspende o se recristaliza una o más veces en un sistema disolvente que comprende 1-propanol o etanol al

calentar a una temperatura en el rango de 30° C a la temperatura de reflujo para el disolvente.

16. Un método para la fabricación de escitalopram que comprende el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.
17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende adicionalmente una transformación estereoselectiva de uno de los enantiómeros aislados de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo en escitalopram.
18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el S-4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo se transforma estereoselectivamente en escitalopram.
19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el S-4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo se hace reaccionar con un derivado de ácido reactivo tal como un cloruro de ácido o anhídrido de ácido en la presencia de una base.

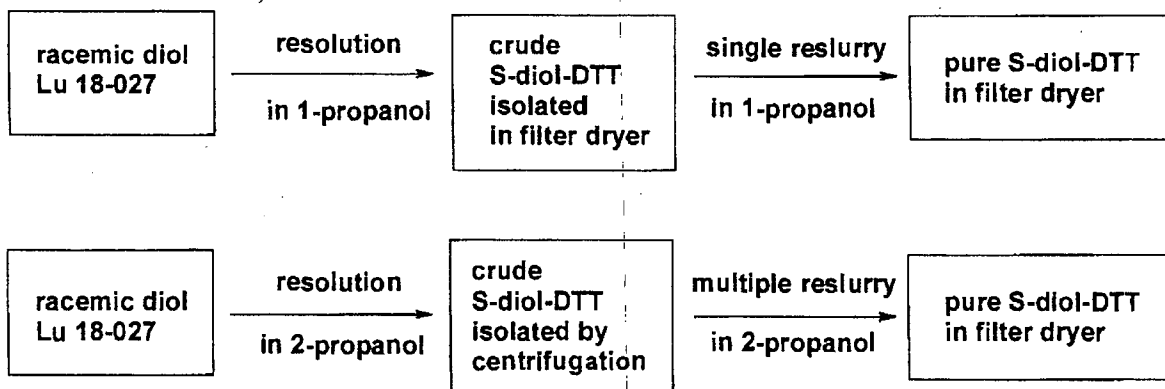
1. Resolution in 1-propanol versus 2-propanol

The resolution process (both in 1-propanol and 2-propanol) foresees the following phases:

- 1) mixing racemic diol free base with DTT thus precipitating the diastereomeric salt S-diol-DTT;
- 2) isolation of "crude" S-diol-DTT (first isolation);
- 3) purification of "crude" S-diol-DTT by reslurry;
- 4) drying .

In the resolution of racemic diol the first isolation of the product (i.e. crude diastereomeric salt S-diol-DTT, ESC1, Lu 30-072-DTT) on a full industrial scale in *1-propanol* is performed in a different manner than in *2-propanol*.

In 1-propanol the first isolation of the solid is already performed in a filter reactor (or filter dryer), whereas in 2-propanol the use of a centrifuge is necessary. In 2-propanol only in the second part of the process (i.e. purification by reslurry) it is possible to use a filter drier. From an operational point of view the use of a filter drier permits to have a lean process avoiding the charging and discharging of wet product which is preferable when multiple purifications have to be carried out to meet the specification for the enantiomeric purity and also for safety reasons because 1-propanol and 2-propanol are highly flammable.



The use of an alternative isolation equipment (filter drier/reactor vs. centrifuge) in the first isolation is due to the fact that in 1-propanol the crystal size is bigger and as a consequence it is easier to remove the mother liquors.

The crude product S-diol-DTT needs to be purified by reslurry in order to increase the enantiomeric purity. In 1-propanol a single reslurry is sufficient, whereas in 2-propanol multiple (3-4) reslurries are needed. Of course for economic and environmental reasons it is desired to use as less solvent as possible in the overall process.

During the reslurry the particle size distribution (PSD) is improving both in 1-propanol and 2-propanol and as a consequence also the filterability.

19

2. Filtration times on industrial scale

The resolution in 2-propanol was applied on industrial scale in 2005 and 2006. From end 2006 we have shifted completely to the process in 1-propanol.

In this document industrial data from both processes are given. Regarding the process in 2-propanol data from validation campaign on 700kg of Lu18-027-S are provided (section 2.1). For comparison also the data from the validation batches in 1-propanol are given (section 2.2) but it has to be noticed that the batch-size was different (600kg instead of 700Kg). Comparison from validation campaigns might suggest that there is not so large difference in the filtration times in 2-propanol vs 1-propanol. In this aspect we have to point out that during the validation campaign in 1-propanol we become aware that the cloth of the filter drier was not operating properly because its pores were partially blocked and therefore the filtration took longer. No washing of the cloth was performed in between the batches of that campaign. Now the filter cloth is washed after each batch and therefore the filtration is very fast. Data from recent production batches are presented (section 2.2). The actual batch-size is 660Kg of Lu 18-027-S.

2.1 Resolution in 2-propanol (isopropanol, IPA)

In isopropanol the crude product was isolated by means of a centrifuge. However the enantiomeric purity was low due to the incomplete removal of the mother liquors. The centrifuge has to be discharged and this extremely wet "solid" has to be recharged in another reactor for multiple (3-4) purifications by re-slurry. Please keep in mind that it was not possible to use a filter drier in isolating the crude product because the solid passed partially through the cloth and the mother liquors were very viscous and created a film on the cloth which slowed down or blocked the filtration. If a cloth with smaller pore size is used in order to retain also the small, the backpressure is high and the filtration takes a long time or becomes impossible.

Data in the table below have been extracted from the batch records of the three validation batches.

Validation campaign: Isolation of S-diol-DTT by centrifuge and purification the filter drier (PF-01).

Step	Description	ESC1GU05B001	ESC1GU05B002	ESC1GU05B003
1	Filtration of the resolution mixture in the centrifuge and washing	14h (9 centrifugations)	12h 5min (8 centrifugations)	18h 15min (8 centrifugations)
		↓	↓	↓
		ESC105B004	ESC105B005	ESC105B006
2	Filtration in PF-01 after 1 st reslurry in 2-propanol	5h 5min	7h 40min	8h 45min
3	Filtration in PF-01after 2nd reslurry in 2-propanol	6h 5min	6h 5min	5h 15min
4	Filtration in PF-01after 3 rd reslurry in 2-propanol	10h 30min	4h 25min	3h 55min
5	Filtration in PF-01after 4 th reslurry in 2-propanol	Not performed	Not performed	6h 5 min

2.2 Resolution in 1-propanol (n-propanol, NPA)

Data have been extracted from the batch records of the three validation batches. Validation was carried out on 600 Kg scale of dicarbinol hemisulphate (Lu 18-027-S)

Data from validation batches are collected in the below table. S-diol-DTT was isolated from the resolution mixture by filtration in a **filter drier (PF-01)**. The solid was washed with 1-propanol and then purified in the same equipment by a **single reslurry** in 1-propanol.

Validation campaign: isolation and purification of the product S-diol-DTT in the filter drier (PF-01).

Step	Description	ESC107B003	ESC107B004	ESC107B005
1	Filtration of the resolution mixture in PF-01	5h 5min	5h 50min	7h 30min
2	Washing of the cake with n-propanol	4h 45min	6h	3h 45min
3	Filtration after single reslurry in 1-propanol PF-01	5h	6h 10 min	7h 8min
4	First washing of the cake with n-propanol	10h 5min	15 h	10h 48min
5	Second washing of the cake with n-propanol	1h 17min	6h 45 min	6 h

In the following table filtration times of LuPI current production of S-diol-DTT (ESC1) in 1-propanol are given (2009 production).

Current production: Isolation and purification of the product S-diol-DT in the filter drier (PF-01). Batch-size 660KG of Lu 18-027-S

Step	Description	ESC109B037	ESC109B038	ESC109B039	ESC109B040	ESC109B041	ESC109B042
1	Filtration of the resolution mixture in PF-01	3h 43min	2h 20min	2h 25min	3h 8min	4h 10min	3h 8min
2	Washing of the cake with n-propanol	2h 45min	3h 5min	2h 40min	2h 10min	1h 25min	2h 40min
3	Filtration after single reslurry in 1-propanol PF-01	1h 15min	1h 7min	53min	55min	1h 10min	1h 14min
4	First washing of the cake with n-propanol	1h 40min	45min	45min	1h	50min	1h 15min
5	Second washing of the cake with n-propanol	3h 10min	2h 35min	2h 43min	3h	3h	2h 53min

3 General consideration about the particle size distribution (PSD) of S-diol-DTT

In this section we have attached an extract of our report on the resolution dealing with the particle size distribution (PSD) of S-diol-DTT (ESC1, LuPI code).

In experiment 16753, ESC1 was isolated with an enantiomeric purity above 99% and a molar yield of 37% (Table 1). It was surprisingly observed that in n-propanol larger crystals were produced thus rendering the isolation by filtration fast. The removal of mother liquors was very efficient and the cake was easily washed. The improved filterability of ESC1_NPA compared to ESC1_IPA was caused by a change in the crystal morphology and size.

In fact S-diol-DTT prepared in n-propanol (ESC1_NPA) shows crystals with a needle like shape (Fig. 1) In the figure beside (Fig. 2), ESC1_IPA crystals are reported for comparison. It is clear that in IPA the crystals are very small and highly agglomerated.



Fig. 1. ESC1_NPA



Fig. 2. ESC1_IPA

In IPA, after the purification by reslurry (which makes the crystals bigger), the particle size is estimated about 1 to 20 micron. The crystals however tend to form agglomerates, which make the PSD measurements difficult. In NPA the particle size only is estimated on the basis of the microscope. The resolution in NPA gives ESC1 crystals with a needle like shape. The needles can reach a length up to 100 micron. The crystals again are highly agglomerated. To break up the agglomerates the samples were sonicated prior to PSD measurements. However the needles are very fragile and easily are shattered. When such a pre-treated sample is subjected to Laser diffraction measurements (dry or polydispersed in heptane) the D50 value is around 6 microns, the D90 about 17 microns. However simple image analysis with the microscope indicates that the D90 value should be higher. Particles are estimated to be in the range of 25 to 100 micron.

Bigger crystals formed in NPA make the filtration fast and easy and therefore the removal of the mother liquors is very efficient.

NOTE

In the filter drier the cake squeezed and mixed by the stirrer especially during drying causing substantial milling of the fragile crystals. The discharged product is therefore a very fine powder not representative of the wet product.

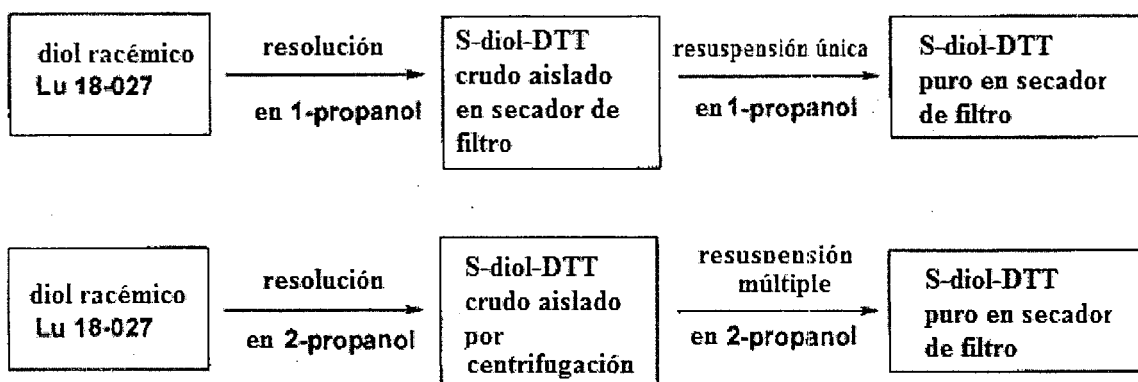
1. Resolución en 1-propanol versus 2-propanol

El proceso de resolución (en 1-propanol y 2-propanol) contempla las siguientes fases:

- 1) mezcla de base libre de diol racémica con DTT precipitando así la sal diastereomérica S-diol-DTT;
- 2) aislamiento de "crudo" S-diol-DTT (primer aislamiento);
- 3) purificación de "crudo" S-diol-DTT mediante resuspensión;
- 4) secado.

En la resolución de diol racémico se realiza el primer aislamiento del producto (es decir sal diastereomérica cruda S-diol-DTT, ESC1, Lu 30-072-DTT) a escala industrial completa en 1-propanol en una forma diferente a aquella en 2-propanol.

En el 1-propanol el primer aislamiento del sólido ya se realizó en un reactor de filtro (o secador de filtro), mientras que en el 2-propanol es necesario el uso de una centrífuga. En el 2-propanol solo en la segunda parte del proceso (es decir purificación mediante resuspensión) es posible utilizar un secador de filtro. Desde un punto de vista operativo el uso de un secador de filtro permite tener un proceso inclinado evitando la carga y descarga del producto húmedo que es preferible cuando se tienen que llevar a cabo purificaciones múltiples para cumplir la especificación para la pureza enantiomérica y también por razones de seguridad debido a que el 1-propanol y el 2-propanol son altamente inflamables.



El uso de un equipo de aislamiento alternativo (secador/reactor de filtro vs. centrífuga) en el primer aislamiento se debe al hecho de que en el 1-propanol el tamaño del cristal es mayor y como una consecuencia es más fácil eliminar los licores madre.

El producto crudo S-diol-DTT necesita ser purificado mediante resuspensión con el fin de incrementar la pureza enantiomérica. En el 1-propanol una resuspensión única es suficiente, mientras que en el 2-propanol son necesarias resuspensiones múltiples (3-4). Por supuesto por razones económicas y ambientales se desea utilizar menos disolventes posibles en el proceso completo.

Durante la resuspensión la distribución de tamaño de partícula (PSD) se mejora tanto en el 1-propanol como en el 2-propanol y como una consecuencia también la filtrabilidad.

2. Tiempos de filtración a escala industrial

La resolución en 2-propanol se aplica a escala industrial en el 2005 y 2006. Desde finales del 2006 hemos cambiado completamente al proceso en 1-propanol.

En este documento se proporcionan los datos industriales de ambos procesos. Con respecto al proceso en 2-propanol se proporcionan los datos de campañas de validación sobre 700 kg de Lu18-027-S (sección 2.1). Para comparación también se proporcionan los datos de los lotes de validación en 1-propanol (sección 2.2) pero no se ha notificado que el tamaño de lote es diferente (600 kg en lugar de 700 Kg). La comparación de las campañas de validación podría sugerir que no hay gran diferencia en los tiempos de filtración en 2-propanol vs 1-propanol. En este aspecto hay que señalar que durante la campaña de validación en 1-propanol nos damos cuenta que la tela del secador de filtro no funciona correctamente debido a que sus poros se bloquean parcialmente y por lo tanto la filtración toma más tiempo. No se realiza lavado de tela entre los lotes de esa campaña. Ahora la tela de filtro se lava después de cada lote y por lo tanto la filtración es muy rápida. Se presentan los datos de los lotes de producción recientes (sección 2.2). El tamaño de lote actual es 660 Kg de Lu 18-027-S.

2.1 Resolución en 2-propanol (isopropanol, IPA)

En isopropanol el producto crudo se aísla por **medio de una centrífuga**. Sin embargo la pureza enantiomérica es menor debido a la eliminación incompleta de los licores madre. La centrífuga se ha descargado y este "sólido" extremadamente húmedo ha de ser recargado en otro reactor para **purificaciones múltiples (3-4) mediante resuspensión**. Por favor tenga en mente que no es posible utilizar un secador de filtro en el aislamiento del producto crudo ya que el sólido pasa parcialmente a través de la tela y los licores madre son muy viscosos y crean una película sobre la tela que hace lenta o bloquea la filtración. Si se utiliza una tela con tamaño de poro pequeño con el fin de retener también lo pequeño, la contrapresión es alta y la filtración toma mucho tiempo o se hace imposible.

23

Los datos en la tabla de adelante se han extraído de los registros de lote de los tres lotes de validación.

Campaña de validación: Aislamiento de S-diol-DTT mediante centrífuga y el secador de filtro de purificación (PF-01).

Etapa	Descripción	ESC1GU05B001	ESC1GU05B002	ESC1GU05B003
1	Filtración de la mezcla de resolución en la centrífuga y lavado	14 h (9 centrifugaciones)	14 h 5 min (8 centrifugaciones)	18 h 15 min (8 centrifugaciones)
		↓	↓	↓
		ESC1GU05B004	ESC1GU05B005	ESC1GU05B006
2	Filtración en PF-01 después 1ª resuspensión en 2-propanol	5 h 5 min	7 h 40 min	8 h 45 min
3	Filtración en PF-01 después 2ª resuspensión en 2-propanol	6 h 5 min	6 h 5 min	5 h 15 min
4	Filtración en PF-01 después 3ª resuspensión en 2-propanol	10 h 30 min	4 h 25 min	3 h 55 min
5	Filtración en PF-01 después 4ª resuspensión en 2-propanol	No realizada	No realizada	6 h 5 min

2.2 Resolución en 1-propanol (n-propanol, NPA)

Se han extraído los datos de los registros de los tres lotes de validación. Se lleva a cabo la validación a escala de 600 Kg de hemisulfato de dicarbinol (Lu 18-027-S)

Se recolectan los datos de los lotes de validación en la tabla de adelante. Se aísla S-diol-DTT de la mezcla de resolución mediante filtración en un **secador de filtro (PF-01)**. Se lava el sólido con 1-propanol y luego se purifica en el mismo equipo mediante una **resuspensión única** en 1-propanol.

Campaña de validación: aislamiento y purificación del producto S-diol-DDT en el secador de filtro (PF-01).

Etapa	Descripción	ESC107B003	ESC107B004	ESC107B005
1	Filtración de la mezcla de resolución en PF-01	5 h 5 min	5 h 50 min	7 h 30 min
2	Lavado de la torta con n-propanol	4 h 45 min	6 h	3 h 45 min
3	Filtración después de resuspensión única en 1-propanol PF-01	5 h	6 h 10 min	7 h 8 min
4	Primer lavado de la torta con n-propanol	10 h 5 min	15 h	10 h 48 min
5	Segundo lavado de la torta con n-propanol	1 h 17 min	6 h 45 min	6 h

En la siguiente tabla se proporcionan los tiempos de filtración de la producción real de LuPI de S-diol-DDT (ESC1) en 1-propanol (producción 2009).

Producción Real: aislamiento y purificación del producto S-diol-DTT en el secador de filtro (PF-01). Tamaño de lote 660 Kg de Lu
18-027-S

Etapas	Descripción	ESC109B037	ESC109B038	ESC109B039	ESC109B040	ESC109B041	ESC109B042
1	Filtración de la mezcla de resolución en PF-01	3 h 43 min	2 h 20 min	2 h 25 min	3 h 8 min	4 h 10 min	3 h 8 min
2	Lavado de la torta con n-propanol	2 h 45 min	3 h 5 min	2 h 40 min	2 h 10 min	1 h 25 min	2 h 40 min
3	Filtración después de resuspensión única en 1-propanol PF-01	1 h 15 min	1 h 7 min	53 min	55 min	1 h 10 min	1 h 14 min
4	Primer lavado de la torta con n-propanol	1 h 40 min	45 min	45 min	1 h	50 min	1 h 15 min
5	Segundo lavado de la torta con n-propanol	3h 10 min	2 h 35 min	2 h 43 min	3 h	3 h	2 h 53 min

3 Consideración general acerca de la distribución de tamaño de partícula (PSD) del S-diol-DTT

En esta sección hemos adjuntado un extracto de nuestro informe sobre la relación de la resolución con la distribución de tamaño de partícula (PSD) del S-diol-DTT (ESC1, código LuPI).

En el experimento 16753, se aísla el ESC1 con una pureza enantiomérica por encima de 99% y un rendimiento molar de 37% (Tabla 1). Se observa de forma sorprendente que en el n-propanol se producen cristales más grandes representando así el aislamiento mediante filtración rápida. La eliminación de los licores madre es muy eficiente y se lava fácilmente la torta. La filtrabilidad mejorada del ESC1_NPA comparada con el ESC1_IPA se origina por un cambio en la morfología y el tamaño del cristal.

De hecho el S-diol-DTT preparado en n-propanol (ESC1NPA) muestra cristales con una forma similar a aguja (Fig. 1) en la figura de al lado (Fig. 2), se producen los cristales ESC1_IPA para comparación. Es claro que en IPA los cristales son muy pequeños y altamente aglomerados.

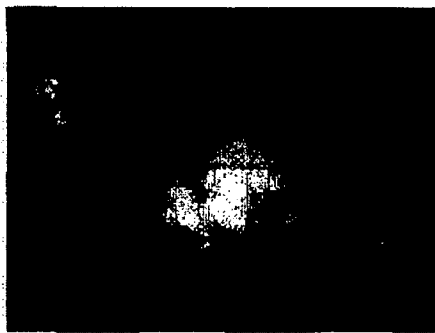


Fig. 1. ESC1_NPA



Fig. 2. ESC1_IPA

En IPA, después de la purificación mediante resuspensión (lo que hace más grande a los cristales), el tamaño de partícula se estima en aproximadamente de 1 a 20 micras. Sin embargo, los cristales tienden a formar aglomerados, que hacen difíciles las mediciones PSD. En NPA el tamaño de partícula solo se estima sobre la base del microscopio. La resolución en NPA da cristales ESC1 con una forma similar a aguja. Las agujas pueden alcanzar una longitud de hasta 100 micras. Se aglomeran de nuevo los cristales. Para romper los aglomerados se sometan a sonicación las muestras antes de las mediciones PSD. Sin embargo las agujas son muy frágiles y se rompen fácilmente. Cuando se somete tal una muestra pre-

tratada a mediciones de difracción Láser (seca o polidispersa en heptano) el valor D50 está alrededor de 6 micras, el D90 cerca de 17 micras. Sin embargo el análisis de imagen sencillo con el microscopio indica que el valor D90 debe ser mayor. Se estima que las partículas están en el rango de 25 a 100 micras.

Los cristales más grandes formados en NPA hacen la filtración rápida y fácil y por lo tanto la eliminación de los licores madre es muy eficiente.

NOTA

En el secador de filtro la torta se exprime y se mezcla mediante el agitador especialmente durante el secado provocando molido sustancial de los cristales frágiles. El producto descargado es por lo tanto un polvo muy fino no representativo del producto húmedo.



(11) EP 2 061 753 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent
03.08.2011 Bulletin 2011/31

(51) Int Cl
C07C 253/34 (2006 01) C07C 255/53 (2006 01)
C07D 307/87 (2006 01)

(21) Application number 08801398.2

(86) International application number
PCT/DK2008/050222

(22) Date of filing 10.09.2008

(87) International publication number
WO 2009/033488 (19.03.2009 Gazette 2009/12)

(54) METHOD FOR MANUFACTURE OF ESCITALOPRAM

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ESCITALOPRAM

PROCEDE DE FABRICATION D'ESCITALOPRAM

(84) Designated Contracting States
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR
Designated Extension States
AL BA MK RS

• HUBER, Florian Anton Martin
I-36050 Bolzano Vicentino (VI) (IT)
• DANCER, Robert James
DK-2650 Hvidovre (DK)

(30) Priority 11.09.2007 DK 200701314

(74) Representative Madsen, Jens Toftelund et al
H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby (DK)

(43) Date of publication of application
27.05.2009 Bulletin 2009/22

(56) References cited
EP-A- 0 347 066 WO-A-2006/106531
WO-A-2007/012954

(73) Proprietor H. Lundbeck A/S
2500 Valby-Copenhagen (DK)

Remarks

(72) Inventors
• DE FAVERI, Carla
I-31020 Farra di Soligo (TV) (IT)

The file contains technical information submitted after
the application was filed and not included in this
specification

Note Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art 99(1) European Patent Convention)

EP 2 061 753 B1

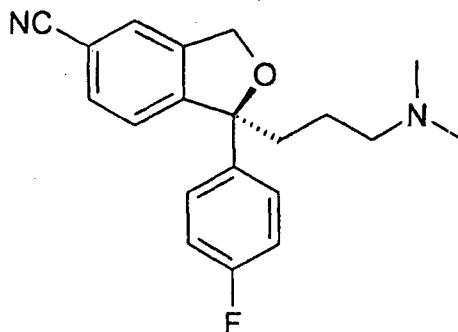
Description

Technical field of the invention

[0001] The present invention relates to a method for manufacture of the well-known antidepressant escitalopram.

Background of the invention

[0002] Escitalopram is a well-known antidepressant drug that has the following structure:



[0003] It is a selective, centrally active serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities.

[0004] Escitalopram and the pharmaceutical activity thereof are disclosed in US Patent No. 4,943,590. Two methods for preparation of escitalopram are disclosed. In one of them 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile is fractionally crystallised as a salt with (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-tartaric acid in 2-propanol. The crystalline product produced in this way consists of small crystals that drain very slowly and tend to retain the mother liquors. Insufficient removal of the mother liquors gives a product with a low enantiomeric purity and therefore additional purifications are required. Purifications are time and solvent consuming. These problems are more evident on an industrial scale.

[0005] WO 2006/106531 and WO 2007/012954 discloses also methods for manufacture of escitalopram comprising fractionally crystallisation of a salt of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile with (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-tartaric acid from an organic solvent. WO 2006/106531 specifies methanol, ethanol, 2-propanol, butanol, acetonitril and acetone as possible solvents whereas WO 2007/012954 only specifies 2-propanol.

Summary of the invention

[0006] It has now been found that resolution of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile by fractional crystallisation of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile as a salt with (+)-(*S,S*)- or (-)-(*R,R*)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid in a solvent system comprising 1-propanol wherein not more than 0.5 mol (+)-(*S,S*)- or (-)-(*R,R*)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid is used per mol 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile results in a crystalline product wherein the crystals are larger and of a different shape than those from 2-propanol. This process has proven to be a robust and stable method for producing crystals with good filtering properties. This results in much better draining properties and reduced filtration times which have an important impact on large scale production. Typical filtration times for an industrial scale batch is a few hours or less.

[0007] This resolution method is useful in the manufacture of escitalopram.

Detailed description of the invention

[0008] One aspect of the present invention is to provide a method for resolution of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile as a racemic or non-racemic enantiomer mixture into its isolated enantiomers, said method comprising the step of fractionally crystallising 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile as a salt with the (+)-(*S,S*)- or (-)-(*R,R*)-enantiomer of *O,O'*-di-*p*-toluoyl-

tartaric acid in a solvent system wherein 1-propanol, constitutes at least 50 % of the solvent system.

[0009] In a particular embodiment not more than 1 mol, more particularly not more than 0.5 mol, of the (+)-(S,S)- or (-)-(R,R)-enantiomer of *O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid is used per mol of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile.

5 [0010] In one embodiment (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid is used. In another embodiment (-)-*O,O'*-*p*-toluoyl-(R,R)-tartaric acid is used.

[0011] In a particular embodiment 1-propanol constitutes at least 75 %, at least 90 % or at least 95 % of the solvent system and in a most particular embodiment 1-propanol is the only solvent.

10 [0012] In another embodiment the solvent system comprises one or more organic co-solvents, particularly selected from the group consisting of toluene, diethylether, ethyl acetate, dichloromethane and acetonitrile, more particularly toluene. In a more particular embodiment the amount of co-solvent is in the range of 0-20 % (v/v) of the solvent system, such as 0-15 %, 0-10 %, 0.5-8 %, 1-5 % or 1.5-3 %.

[0013] In yet another embodiment the solvent system comprises water. In a more particular embodiment the amount of water is in the range of 0-8 % (v/v) of the solvent system, such as 0.05-5 %, 0.1-3 % or 0.15-2 %.

15 [0014] In yet another embodiment the solvent system comprises an achiral acid, which is capable of protonating 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile but does not precipitate the 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile as a salt in the present conditions. In a particular embodiment the achiral acid is selected from the group consisting of organic acids such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid and methanesulfonic acid, more particularly acetic acid. In a more particular embodiment the amount of achiral acid is in the range of 0-0.5 equivalents relative to the amount of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, such as 0-0.4 eq.

20 [0015] In a further embodiment the solvent system together with the dissolved 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile and (+)-(S,S)- or (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid is cooled from a first temperature in the range from 20 °C to the reflux temperature for the solvent system, particularly 25 °C to 70 °C, more particularly 30 °C to 50 °C, to a second temperature in the range of 0 °C to 40 °C, particularly 10 °C to 30 °C, more particularly 15 °C to 25 °C. In a particular embodiment the difference between the first and the second temperature is in the range of 5 °C to 50 °C, particularly 10 °C to 40 °C, more particularly 15 °C to 30 °C.

25 [0016] In a particular embodiment the mixture of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, (+)-(S,S)- or (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid and solvent system is kept at the first temperature for a period in the range of 0-4 hours before cooling, more particularly 0.5-3 hours, and most particularly 1-2 hours.

30 [0017] In another particular embodiment the mixture of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, (+)-(S,S)- or (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid and solvent system is seeded with crystals of the desired salt at the first temperature or during cooling. Typically the amount of seeding crystals is in the range of 0.4-0.8 g seeding crystals/kg 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, more typically in the range of 0.45-0.7 g/kg, most typically in the range of 0.5-0.6 g/kg.

35 [0018] In an equally particular embodiment the cooling is done within 8 hours, particularly within 4 hours, more particularly within 2 hours. In another equally particular embodiment the precipitated salt is separated from the mother liquor within 8 hours after onset of precipitation, more particularly within 4 hours. In yet an equally particular embodiment the separated salt is washed within 4 hours, more particularly within 2 hours.

40 [0019] In yet a further embodiment the separated salt is re-slurried or recrystallised one or more times in a solvent system comprising 1-propanol or ethanol by heating to a temperature in the range from 30 °C to the reflux temperature for the solvent, more particularly 40 °C to 60 °C, followed by cooling to a temperature in the range of 0 °C to 40 °C, particularly 10 °C to 30 °C, more particularly 15 °C to 25 °C. In a particular embodiment 1-propanol or ethanol is the major constituent of the solvent system. In a more particular embodiment 1-propanol or ethanol constitutes at least 50 % of the solvent system, such as at least 75 %, at least 90 % or at least 95 %, and in a most particular embodiment 1-propanol or ethanol is the only solvent. In a particular embodiment the major constituent of the solvent system used for re-slurrying is the same as the major constituent of the solvent system used for crystallisation.

45 [0020] Another aspect of the present invention is to provide a method for manufacture of escitalopram comprising resolution of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile into its enantiomers as described above.

50 [0021] In one embodiment one of the isolated enantiomers of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile is stereo-selectively transformed into escitalopram.

55 [0022] In a particular embodiment S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile is stereoselectively transformed into escitalopram.

[0023] In a more particular embodiment the S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile is reacted with a reactive acid derivative such as an acid chloride or acid anhydride, in particular methane sulfonylchloride or *p*-toluene sulfonylchloride, in the presence of a base, such as triethylamine or pyridine.

[0024] As used throughout the description and claims the terms "resolution" and "resolved" refer to a process wherein the enantiomeric purity of a racemic or non-racemic mixture of enantiomers is increased, such as a process wherein the proportion of the unwanted enantiomer in the mixture is reduced by at least 20% provided that the enantiomer ratio in the resulting mixture is in favour of the wanted enantiomer as exemplified by the following two examples:

- i) a racemic mixture (50:50) is transformed into a mixture with an enantiomer ratio of at least 60:40, or
- ii) a 80:20 mixture is transformed into a mixture with an enantiomer ratio of at least 84:16.

[0025] As used throughout the description and claims the term "a racemic mixture" means a 50:50 mixture of enantiomers, whereas the term "a non-racemic mixture" means any mixture of enantiomers that is not 50:50.

[0026] As used throughout the description and claims the term "isolated enantiomer" means an enantiomer that is at least 95 % enantiomerically pure, particularly at least 97 % enantiomerically pure, more particularly at least 98 % enantiomerically pure, and most particularly at least 99 % enantiomerically pure.

[0027] As used throughout the description and claims the term "fractional crystallisation" means a process wherein one enantiomer crystallises as a salt with a chiral acid preferentially over the other enantiomer and in said process the crystallisation may start from a solution of the salt or a suspension of the salt.

[0028] As used throughout the description and claims the term "solvent system" means the combination of organic solvents and water, when present. The term "organic solvent" encompasses any protic or aprotic solvent, such as alcohols, esters, alkanes, ethers and aromatics but excludes acids such as carboxylic acids and bases such as amines.

[0029] As used throughout the description and claims the term "re-slurried" refers to a process wherein the crystalline material is suspended in a solvent at a temperature whereby the crystalline material dissolves partially followed by cooling whereupon the dissolved material crystallises partially again.

[0030] As used throughout the description and claims the term "recrystallised" refers to a process wherein the crystalline material is dissolved in a solvent at a temperature, optionally filtered to remove insoluble material, and followed by cooling whereupon the dissolved material crystallises partially again.

[0031] If the chiral purity of an S- or R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile product resulting from the method as disclosed herein is not sufficiently high which may occur *inter alia* when using mother liquor as the product, the chiral purity may be further improved by precipitation of racemic 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile from a solution of the product enriched in S- or R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile leaving a further enriched S- or R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile in solution as disclosed in WO2004/056754.

[0032] S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile may be stereoselectively transformed into escitalopram as disclosed in EP0347066.

[0033] R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile may be transformed into escitalopram as disclosed in WO03/000672.

[0034] If the chiral purity of an S-citalopram product resulting from the method as disclosed herein is not sufficiently high which may occur *inter alia* when using mother liquor as the product, the chiral purity may be further improved by precipitation of racemic citalopram from a solution of the product enriched in S-citalopram leaving a further enriched S-citalopram in solution as disclosed in WO2003/000672.

Experimental section

[0035] Throughout the description and claims the following abbreviations are used:

Eq means equivalents and is calculated as the molar ratio relative to the amount of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile.

V means volumes and is calculated as millilitre solvent per gram of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile free base.

Molar yield is calculated as mol S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile in the product per mol racemic 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile starting material.

Seeding crystals

[0036] Seeding crystals can be prepared by mixing of a solution of S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hy-

droxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile (10 g) in 1-propanol (9.5 mL) with a solution of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid (11.6 g) in 1-propanol (88 ml) or by mixing of a solution of R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile (10 g) in 1-propanol (9.5 mL) with a solution of (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(R,R)-tartaric acid (11.6 g) in 1-propanol (88 ml). Alternatively seeding crystals may be made in a similar way using ethanol as the solvent instead of 1-propanol. Preferably the seeding crystals are crystallised from the same solvent as the one for the crystallisation where they shall be used. Crystals produced according to the examples below may also be used as seeding crystals.

[0037] The S- or R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile used for the preparation of seeding crystals can be obtained as disclosed in EP0347066 or WO03/006449.

Experiment 1

[0038] (+)-*O,O'*-Di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid (0.39 eq) was dissolved in 1-propanol (3.44 V). The mixture was heated up to ca. 40 °C and acetic acid (0.2 eq.) was added. This solution was transferred within one hour to a solution of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile free base in 1-propanol (0.95 V) containing 0.1 V of toluene. The resolution mixture, containing now in total 4.4 V 1-propanol was seeded with seed crystals comprising S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile and (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid and then stirred at 40 °C for 2 hours. The mixture was cooled to 20-25 °C within 2 hours. The product was filtered and washed twice with 1-propanol. The enantiomeric purity was typically in the range from about 91 % to about 98% S.

[0039] The product was re-slurried in 1-propanol (2.5 V) at around 50 °C for 2 hours. The mixture was cooled to 20-25 °C. The product was filtered and washed with 1-propanol. The enantiomeric purity was typically about 99.3% S.

[0040] The molar yield was typically 34-36%.

Experiment 2

[0041] (+)-*O,O'*-Di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid (0.4 eq) was dissolved in 1-propanol (3.5 V). The mixture was heated up to ca. 40 °C, acetic acid (0.2 eq.) was added and then the solution is transferred to a solution of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile free base in 1-propanol containing 0.1 V toluene. The resolution mixture, containing now in total 4.5 V 1-propanol was seeded with seed crystals comprising S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile and (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid and then stirred at 40 °C for two hours. The mixture was cooled to 20-25 °C in two hours. The product was filtered (filter reactor) and washed with 1-propanol.

[0042] The enantiomeric purity was typically around 97% S or higher.

[0043] An exemplary batch gave molar yield: 33.8%, enantiomeric purity: 99.0% S.

Experiment 3

[0044] The general procedure of Experiment 2 was applied, however 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid and 10V of 1-propanol were used. No toluene or acetic acid was present in the system.

[0045] An exemplary batch gave molar yield: 29.5%; enantiomeric purity: 99.2% S.

Experiment 4

[0046] The general procedure of Experiment 2 was applied. To the 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile free base solution in 1-propanol was added 0.05 V of water. No toluene or acetic acid was present in the system.

[0047] An exemplary batch gave molar yield: 29.3%; enantiomeric purity: 99.3% S.

Experiment 5

[0048] The general procedure of Experiment 2 was applied using only 0.25 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid. No acetic acid was present in the system.

[0049] An exemplary batch gave molar yield: 29.4%; enantiomeric purity: 99.0% S.

Experiment 6

[0050] The general procedure of Experiment 2 was applied. No acetic acid was present in the system.

29

EP 2 061 753 B1

[0051] An exemplary batch gave molar yield: 32.6%; enantiomeric purity: 98.0% S.

Experiment 7

[0052] The general procedure of Experiment 2 was applied. No acetic acid was present in the system. The experiment was carried out with a small amount of water (0.01 V)

[0053] An exemplary batch gave molar yield: 32.5%; enantiomeric purity: 98.7% S.

Experiment 8

[0054] The general procedure of Experiment 2 was applied. No acetic acid was present in the system. The experiment was carried out with a higher amount of water (0.05V) Exemplary batches gave:

Molar yield: 34.7%; enantiomeric purity: 99.0% S.

Experiment 9

[0055] The general procedure of Experiment 2 was applied. Additionally a small amount of water (0.05 V) was added to the 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile free base solution in 1-propanol. An exemplary batch gave molar yield: 33.0%; enantiomeric purity: 99.1% S.

Experiment 11

[0056] (+)-O,O'-Di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid (0.25 eq) was dissolved in 1-propanol (200 ml). The mixture was heated up to ca. 40 °C and then the solution was transferred to a solution of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile free base (100 g) in 1-propanol (100 ml) containing 11 g toluene. The resolution mixture, containing now in total 3 V 1-propanol was seeded at 40 °C with seed crystals comprising S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile and (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid and then stirred at 40 °C for two hours. The mixture was cooled to 20 °C in two hours and kept at 20 °C overnight. The product was filtered (filter reactor) and washed with 1-propanol.

[0057] Molar yield: 31.8%, enantiomeric purity: 95.5% S.

Experiment 12

[0058] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 10 V. Molar yield: 30.7%, enantiomeric purity: 98.9% S.

Experiment 13

[0059] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 4.3 V and 0.39 eq of (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used. This example was repeated several times. The crystallization batches were kept at 20 °C for up to 16 h, typically up to 8 h.

[0060] Molar yields: about 35%, enantiomeric purity: > 98% S.

Experiment 14

[0061] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 4.5 V, 0.50 eq of (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was 0.5 h.

[0062] Molar yield: 36%, enantiomeric purity: 97.2% S.

Experiment 15

[0063] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 4.4 V, 0.60 eq of (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was 0.5 h.

[0064] Molar yield: 38.9%, enantiomeric purity: 82.8% S.

EP 2 061 753 B1

Experiment 16

[0065] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 4.5 V, 0.675 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0066] Molar yield: 35.2%, enantiomeric purity: 76.2% S.

Experiment 17

[0067] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 6 V, 0.75 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was 0.5 h.

[0068] Molar yield: 24.8%, enantiomeric purity: 99.4% S.

Experiment 18

[0069] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 6 V, 0.75 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0070] Molar yield: 31 %, enantiomeric purity: 99.4% S.

Experiment 19

[0071] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 4.5 V, 0.75 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0072] Molar yield: 30.3%, enantiomeric purity: 99.0% S.

Experiment 20

[0073] Experiment 11 was repeated except that the total volume of 1-propanol was 4.5 V, 0.75 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was 4 days.

[0074] Molar yield: 32.2%, enantiomeric purity: 92.8% S.

Experiment 23

[0075] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (50:50) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 2 V (The (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid and 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile free base were dissolved in 4.5 V dichloromethane, 3.5 V dichloromethane was distilled off and 1 V 1-propanol was added), 0.25 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0076] Molar yield: 18.5%, enantiomeric purity: 96.9% S.

Experiment 24

[0077] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (95:5) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.35 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0078] Molar yield: 35.7%, enantiomeric purity: 78.8% S.

Experiment 25

[0079] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (85:15) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.4 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0080] Molar yield: 31%, enantiomeric purity: 98.2% S.

Experiment 26

[0081] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (50:50) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.4 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

30

EP 2 061 753 B1

[0082] Molar yield: 16.4%, enantiomeric purity: 98.9% S.

Experiment 27

5 [0083] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (75:25) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0084] Molar yield: 34.2%, enantiomeric purity: 98.8% S.

10 **Experiment 28**

[0085] Experiment 11 was repeated except that the crystallization mixture did not contain toluene, a mixture of 1-propanol and dichloromethane (85:15) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

15 [0086] Molar yield: 37.8%, enantiomeric purity: 98.8% S.

Experiment 29

20 [0087] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (85:15) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0088] Molar yield: 36.6%, enantiomeric purity: 97.6% S.

Experiment 29a

25 [0089] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (90:10) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight. This experiment was performed twice with the following results.

[0090] Molar yield: 38.9%, enantiomeric purity: 97.7% S.

30 [0091] Molar yield: 35.8%, enantiomeric purity: 98.5% S.

Experiment 30

35 [0092] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (92.5:7.5) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 6.0 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight. This experiment was performed twice with the following results.

[0093] Molar yield: 35.1 %, enantiomeric purity: 98.6% S.

[0094] Molar yield: 39.0%, enantiomeric purity: 81.3% S.

40 **Experiment 31**

[0095] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (95:5) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was 0.5 h.

45 [0096] Molar yield: 35.0%, enantiomeric purity: 98.4% S.

Experiment 32

50 [0097] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and dichloromethane (90:10) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.6 V, 0.6 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0098] Molar yield: 38.5%, enantiomeric purity: 99.1 % S.

Experiment 34

55 [0099] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and acetonitrile (85:15) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.5 eq of (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0100] Molar yield: 18.5%, enantiomeric purity: 99.4% S.

Experiment 35

[0101] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and acetonitrile (90:10) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.5 V, 0.5 eq of (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was overnight.

[0102] Molar yield: 29.9%, enantiomeric purity: 99.3% S.

Experiment 37

[0103] Experiment 11 was repeated except that a mixture of 1-propanol and ethanol (50:50) was used as the solvent in stead of 1-propanol in a total volume of 4.4 V, 0.5 eq of (+)-O,O'-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartaric acid was used, and the holding time before filtration was 0.5 h.

[0104] Molar yield: 27.4%, enantiomeric purity: 99.4% S.

Experiment 38

[0105] A range of experiments were conducted examining the resolution of diol with (+)-(*S,S*)-DTT. The general procedure is described below, and the details and results for each reaction are in table 1.

[0106] Racemic diol (20 g, 58.4 mmol) was dissolved in approximately half of the solvent used for the experiment at 40 °C. (+)-(*S,S*)-DTT.H₂O (quantity specified in the table) was added as a solution in the other half of the solvent. The solution was held at 40 °C and was seeded within two minutes with crystals of (*S*)-diol.½(+)-(*S,S*)-DTT

[0107] (approximately 5 mg). Crystallisation typically began within 5-10 minutes after seeding. After 2 h at 40 °C, the temperature of the solution was lowered to 20 °C over 2 h, and the solution was held at this temperature for a further 1 h. The product was then separated by filtration, washed with the appropriate solvent (2 x 20 mL) and dried overnight at 60 °C under reduced pressure.

Table 1: Results of experiment 38

Experiment Number	Solvent or solvent mixtures (mixtures are expressed as v/v%)	Total volume solvent used (mL)	Equivalents DTT used	Yield (%)	Ratio S/R
38a	1-propanol	60	0.25	16.7	96.0/4.0
38b	1-propanol	86	0.39	19.9	97.0/3.0
38c	1-propanol	90	0.5	26	77.3/22.7
38d	1-propanol	90	0.68	15.8	98.4/1.6
38e	1-propanol	120	0.75	11.5	96.6/3.4
38i	1-propanol/ acetonitrile (85/15)	90	0.5	9.8	99.0/1.0
38j	1-propanol/ acetonitrile (90/10)	90	0.5	13.9	99.4/0.6
38k	1-propanol/ethyl acetate (31/69)	90	0.25	15.1	94.0/6.0
38l	1-propanol/ethanol (50/50)	90	0.5	15.4	99.3/0.7
38m	1-propanol/DCM (50/50)	40	0.25	11.7	96.0/4.0
38n	1-propanol/DCM	90	0.4	34.6	98.6/1.4

31

EP 2 061 753 B1

(continued)

Experiment Number	Solvent or solvent mixtures (mixtures are expressed as v/v%)	Total volume solvent used (mL)	Equivalents DTT used	Yield (%)	Ratio S/R
	(85/15)				
38o	1-propanol/DCM (75/25)	90	0.5	26.6	98.4/1.6
38p	1-propanol/DCM (85/15)	90	0.5	33.7	98.8/1.2
38q	1-propanol/DCM (90/10)	90	0.5	35.8	99.3/0.7
38r	1-propanol/DCM (92.5/7.5)	120	0.5	37.6	99.0/1.0
38s	1-propanol/DCM (95/5)	90	0.5	36.6	99.4/0.6
38t	1-propanol/DCM (90/10)	90	0.6	29.6	99.1/0.9

[0108] Although the experiments above all have been performed using (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-tartaric acid which precipitates together with *S*-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile leaving the mother liquor enriched in *R*-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, the skilled person will see that he could as well use (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*R,R*)-tartaric acid which precipitates together with *R*-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile leaving the mother liquor enriched in *S*-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile.

[0109] Although the standard mode of addition is: (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-tartaric acid added to 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile; this addition procedure can be inverted (4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile added to (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-tartaric acid).

Claims

- A method for resolution of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile as a racemic or non-racemic enantiomer mixture into its isolated enantiomers, said method comprising the step of fractionally crystallising 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile as a salt with the (+)-(*S,S*) or (-)-(*R,R*)-enantiomer of *O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid in a solvent system wherein 1-propanol constitutes at least 50 % of the solvent system.
- A method according to claim 1 **characterised in that** not more than 1 mol of the (+)-(*S,S*) or (-)-(*R,R*)-enantiomer of *O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid is used per mol 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile.
- A method according to claim 1 or 2 **characterised in that** (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*S,S*)-tartaric acid is used.
- A method according to claim 1 or 2 **characterised in that** (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(*R,R*)-tartaric acid is used.
- A method according to any one of claims 1-4 **characterised in that** the solvent system comprises one or more organic co-solvents.
- A method according to any one of claims 1-5 **characterised in that** the solvent system comprises water.

7. A method according to any one of claims 1-6 **characterised in that** the solvent system comprises an achiral acid which is capable of protonating 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile but does not precipitate the 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile as a salt in the present conditions.
8. A method according to claim 7 **characterised in that** the achiral acid is selected from the group consisting of organic acids.
9. A method according to any one of claims 1-8 **characterised in that** the solvent system together with the dissolved 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile and (+)-(S,S)- or (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoyl-tartaric acid is cooled from a first temperature in the range from 20 °C to the reflux temperature for the solvent system to a second temperature in the range of 0 °C to 40 °C.
10. A method according to claim 9 **characterised in that** the mixture of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, (+)-(S,S)- or (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoyl-tartaric acid and solvent system is kept at the first temperature for a period in the range of 0-4 hours before cooling.
11. A method according to claim 9 or 10 **characterised in that** the mixture of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, (+)-(S,S)- or (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoyl-tartaric acid and solvent system is seeded with crystals of the desired salt at the first temperature or during cooling.
12. A method according to any one of claims 9-11 **characterised in that** the cooling is done within 8 hours.
13. A method according to any one of claims 1-12 **characterised in that** the precipitated salt is separated from the mother liquor within 8 hours after onset of precipitation.
14. A method according to any one of claims 1-13 **characterised in that** the separated salt is washed within 4 hours.
15. A method according to any one of claims 1-14 **characterised in that** the separated salt is re-slurried or recrystallised one or more times in a solvent system comprising 1-propanol or ethanol by heating to a temperature in the range from 30 °C to the reflux temperature for the solvent.
16. A method for manufacture of escitalopram comprising the method of any one of claims 1-15.
17. A method according to claim 16 further comprising a stereoselective transformation of one of the isolated enantiomers of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile into escitalopram.
18. A method according to claim 17 wherein S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile is stereoselectively transformed into escitalopram.
19. A method according to claim 18 wherein the S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile is reacted with a reactive acid derivative such as an acid chloride or acid anhydride in the presence of a base.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Auftrennung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril als eine racemische oder nicht-racemische Enantiomerenmischung in seine isolierten Enantiomere, wobei das Verfahren den Schritt des fraktionierten Kristallisierens von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril als Salz mit den (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-Enantiomer von O,O'-Di-*p*-toluoyl-Weinsäure in einem Lösungsmittelsystem, worin 1-Propanol mindestens 50 % des Lösungsmittelsystems bildet, umfasst.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** nicht mehr als 1 mol des (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-Enantiomers von O,O'-Di-*p*-toluoyl-Weinsäure pro Mol von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril verwendet wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** (+)-O,O'-Di-*p*-toluoyl-(S,S)-Weinsäure ver-

wendet wird.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-(R,R)-Weinsäure verwendet wird.
5. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Lösungsmittelsystem eines oder mehrere organische Co-Lösungsmittel umfasst.
6. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Lösungsmittelsystem Wasser umfasst.
7. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Lösungsmittelsystem eine achirale Säure umfasst, die im Stande ist, 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril zu protonieren, die aber das 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril unter den vorhandenen Bedingungen nicht als Salz ausfällt.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die achirale Säure aus der Gruppe bestehend aus organischen Säuren ausgewählt ist.
9. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Lösungsmittelsystem zusammen mit dem aufgelösten 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril und (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-Weinsäure von einer ersten Temperatur im Bereich von 20°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittelsystems auf eine zweite Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C gekühlt wird.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Mischung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-Weinsäure und Lösungsmittelsystem vor dem Kühlen für eine Zeitspanne im Bereich von 0 bis 4 Stunden auf der ersten Temperatur gehalten wird.
11. Verfahren gemäß Anspruch 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Mischung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril, (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-Weinsäure und Lösungsmittelsystem bei der ersten Temperatur oder während des Kühlens mit Kristallen des gewünschten Salzes geimpft wird.
12. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 9 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Kühlen innerhalb von 8 Stunden durchgeführt wird.
13. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** das ausgefällte Salz innerhalb von 8 Stunden nach dem Einsetzen der Fällung von der Mutterlösung getrennt wird.
14. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** das abgetrennte Salz innerhalb von 4 Stunden gewaschen wird.
15. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** das abgetrennte Salz ein oder mehrere Male in einem Lösungsmittelsystem, das 1-Propanol oder Ethanol umfasst, durch Erwärmen auf eine Temperatur im Bereich von 30°C bis zur Rückflusstemperatur für das Lösungsmittel wieder aufgeschlämmt oder umkristallisiert wird.
16. Verfahren zur Herstellung von Escitalopram, das das Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 15 umfasst.
17. Verfahren gemäß Anspruch 16, das weiterhin eine stereoselektive Umwandlung eines der isolierten Enantiomere von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril in Escitalopram umfasst.
18. Verfahren gemäß Anspruch 17, worin S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril stereoselektiv in Escitalopram umgewandelt wird.

19. Verfahren gemäß Anspruch 18, worin das S-4-[4-(Diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitril mit einem reaktiven Säurederivat, wie einem Säurechlorid oder Säureanhydrid, in Gegenwart einer Base umgesetzt wird.

Revendications

1. Procédé de résolution de 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile sous forme de mélange d'énantiomères racémique ou non racémique en ses énantiomères isolés, ledit procédé comprenant l'étape de cristallisation fractionnée de 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile sous forme de sel avec l'énantiomère (+)-(S,S) ou (-)-(R,R) de l'acide *O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartrique dans un système de solvant dans lequel le 1-propanol constitue au moins 50 % du système de solvant.
2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** pas plus de 1 mol de l'énantiomère (+)-(S,S) ou (-)-(R,R) de l'acide *O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartrique est utilisé par mol de 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** de l'acide (+)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(S,S)-tartrique est utilisé.
4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** de l'acide (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(R,R)-tartrique est utilisé.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 **caractérisé en ce que** le système de solvant comprend un ou plusieurs cosolvants organiques.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, **caractérisé en ce que** le système de solvant comprend de l'eau.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, **caractérisé en ce que** le système de solvant comprend un acide achiral qui est capable de protoner le 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile, mais ne précipite pas le 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile sous forme de sel dans les présentes conditions.
8. Procédé selon la revendication 7, **caractérisé en ce que** l'acide achiral est choisi dans le groupe constitué des acides organiques.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, **caractérisé en ce que** le système de solvant conjointement avec le 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile dissous et l'acide (+)-(S,S)- ou (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartrique est refroidi d'une première température dans la plage de 20 °C à la température de reflux pour le système de solvant à une seconde température dans la plage de 0 °C à 40 °C.
10. Procédé selon la revendication 9, **caractérisé en ce que** le mélange de 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile, d'acide (+)-(S,S)- ou (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartrique et du système de solvant est maintenu à la première température pendant une durée dans la plage de 0 à 4 heures avant refroidissement.
11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, **caractérisé en ce que** le mélange de 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile, d'acide (+)-(S,S)- ou (-)-(R,R)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartrique et du système de solvant estensemencé avec des cristaux du sel souhaité à la première température ou pendant le refroidissement.
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, **caractérisé en ce que** le refroidissement est effectué en 8 heures.
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, **caractérisé en ce que** le sel précipité est séparé de la liqueur mère en 8 heures après le début de la précipitation.

EP 2 061 753 B1

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, **caractérisé en ce que** le sel séparé est lavé en 4 heures.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, **caractérisé en ce que** le sel séparé est remis en suspension ou recristallisé une ou plusieurs fois dans un système de solvant comprenant du 1-propanol ou de l'éthanol par chauffage à une température dans la plage de 30 °C à la température du reflux pour le solvant.

16. Procédé de fabrication d'escitalopram comprenant le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

17. Procédé selon la revendication 16, comprenant en outre une transformation stéréosélective de l'un des énantiomères isolés de 4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile en escitalopram.

18. Procédé selon la revendication 17, dans lequel du S-4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile est transformé stéréosélectivement en escitalopram.

19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel le S-4-[4-(diméthylamino)-1-(4'-fluorophényl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxyméthyl)-benzonitrile réagit avec un dérivé d'acide réactif tel qu'un chlorure d'acide ou un anhydride d'acide en présence d'une base.

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- US 4943590 A [0004]
- WO 2006106531 A [0005]
- WO 2007012954 A [0005]
- WO 2004056754 A [0031]
- EP 0347066 A [0032] [0037]
- WO 03000672 A [0033]
- WO 2003000672 A [0034]
- WO 03006449 A [0037]

REIVINDICACIONES

1. Un método para la resolución de 4- [4- (dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo como una mezcla de enantiómero racémico o no racémico en sus enantiómeros aislados, dicho método comprende la etapa de cristalizar en forma fraccionada 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo como una sal con el enantiómero (+)-(S,S) o (-)-(R,R) del ácido O,O'-di-p- toluoil- tartárico en un sistema disolvente en donde el 1-propanol constituye por lo menos 50 % del sistema disolvente.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** no más de 1 mol de el enantiómero (+)-(S,S) o (-)-(R,R) del ácido O,O'-di-p- toluoil- tartárico se utiliza por mol de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizado porque** se utiliza ácido (+)-O,O'-di-p- toluoil-(S,S)- tartárico.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizado porque** se utiliza ácido (-)-O,O'-di-p- toluoil-(R,R)- tartárico.
5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 **caracterizado porque** el sistema disolvente comprende uno o más co-disolventes orgánicos.
6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 **caracterizado porque** el sistema disolvente comprende agua.
7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 **caracterizado porque** el sistema disolvente comprende un ácido aquiral que es capaz de protonar el 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo pero no precipitar el 4- [4- (dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo como una sal en las presentes condiciones.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 **caracterizado porque** el ácido aquiral se selecciona del grupo que consiste de ácidos orgánicos.
9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 **caracterizado porque** el sistema disolvente junto con el 4- [4-(dimetilamino)- 1-(4'- fluorofenil)- 1- hidroxibutil]- 3-(hidroximetil)- benzonitrilo y el ácido (+) -(S,S)- o (-)-(R,R) -O,O'-di-p- toluoil- tartárico se enfría a partir de una primera temperatura en el rango de 20° C a la temperatura de reflujo para el sistema disolvente a una segunda temperatura en el rango de 0° C a 40 °C.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 **caracterizado porque** la mezcla de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3-(hidroximetil)- benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-p- toluoil-tartárico y el sistema disolvente se mantiene a la primera temperatura durante un periodo en el rango de 0-4 horas antes de enfriamiento.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 **caracterizado porque** la mezcla de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)- 1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)- benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-p- toluoil-tartárico y el sistema disolvente se siembra con cristales de la sal deseada a la primera temperatura o durante enfriamiento.
12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 **caracterizado porque** el enfriamiento se hace en 8 horas.
13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 **caracterizado porque** la sal precipitada se separa del licor madre 8 horas después del inicio de la precipitación.
14. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 **caracterizado porque** la sal separada se lava dentro de 4 horas.
15. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 **caracterizado porque** la sal separada se resuspende o se recrystaliza una o más veces en un sistema disolvente que comprende 1-propanol o etanol al

calentar a una temperatura en el rango de 30° C a la temperatura de reflujo para el disolvente.

16. Un método para la fabricación de escitalopram que comprende el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.
17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende adicionalmente una transformación estereoselectiva de uno de los enantiómeros aislados de 4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo en escitalopram.
18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el S-4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo se transforma estereoselectivamente en escitalopram.
19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el S-4- [4-(dimetilamino)-1- (4'-fluorofenil)-1- hidroxibutil]-3- (hidroximetil)- benzonitrilo se hace reaccionar con un derivado de ácido reactivo tal como un cloruro de ácido o anhídrido de ácido en la presencia de una base.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0096284

Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2011 - 16:43:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431630006	30/09/2011	50.491.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00007-0000

Fecha: 2011-10-13 17:02:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 449 RESPUESTA POSICION Folios: 39

COLO: 03003-801-007-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 30 de 2011 - 16:43:49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0096285

Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2011 - 16:43:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431630006	30/09/2011	50.491.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00	160.000.00
				\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00007-0000

Fecha: 2011-10-13 17:02:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 39

COLO: 03003-805-007-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 30 de 2011 - 16:43:49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0099081

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2011 - 17:12:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629951	07/10/2011	57.648.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	86.000.00	86.000.00
		1608 N. CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL		\$86.000.00
				=====

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00007-0000

Fecha: 2011-10-13 17:02:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 39

Coto: 03003-801-007-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 7 de 2011 - 17:12:17