

0205

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

CF
DL
RAF

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-95718

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODOS PARA LA ELABORACION DE ESCITALOPRAM

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

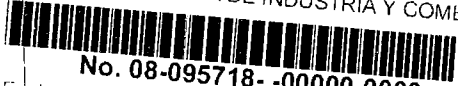
VALBY- COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. , 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 08-095718- -00000-0000 Fecha: 2008-09-10 16:48:13 Dep. 2020 NUECREACION Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 42	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
2	SOLICITANTE (71)		IDENTIFICACIÓN
Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.		C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número Cual	
Dirección: 9 Ottiliavej, 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca			
Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca			
3	REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN
Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 438.019 T.P 31.929 Cual	
4	INVENTOR (ES) (72)		
1. Carla DE FAVERI Via dei Colli 28, 31020 Farra di Soligo, (TV), Italia		2. Florian Anton MARTIN HUBER Via Zardo 5, 36050 Bolzano Vicentino, (VI), Italia	
3. Robert James DANCER Sønderkær 53, 2650 Hvidovre, Dinamarca			
5	Título (54)		
METODO PARA LA ELABORACION DE ESCITALOPRAM			
6	Clasificación Internacional (51) A61K 009/014		
7	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		DK	11 de septiembre de 2007
			(31) Número de Solicitud
			PA200701314
8	Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:		
6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐ Cual			
9	Comprobante de pago No.: 08-71,356 Comprobante de pago No.: 08-69,293		Fecha: 8 de septiembre de 2008 Fecha: 1 de septiembre de 2008

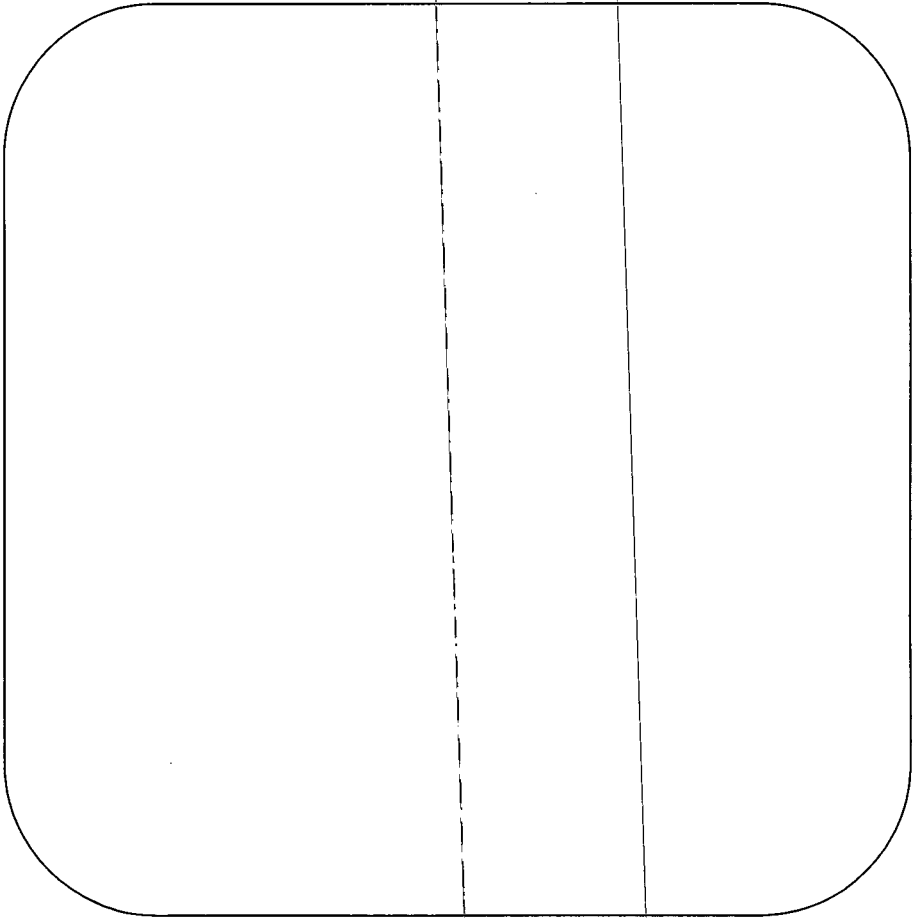
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad por \$ 140.000.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11

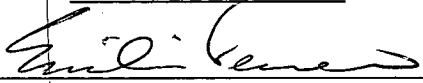
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/ domiciliado (s) en 9. Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

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

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

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

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

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

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

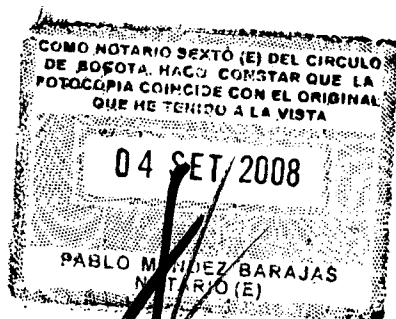
Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

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

John Meidahl Petersen,

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

H. LUNBECK A/S,

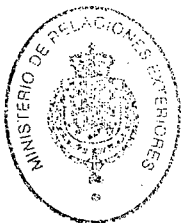
domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

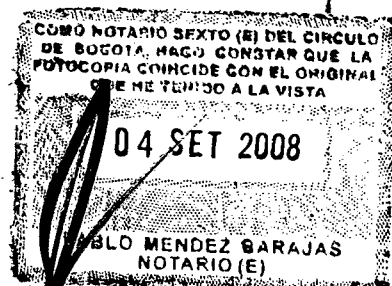


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTERIORMENTE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES



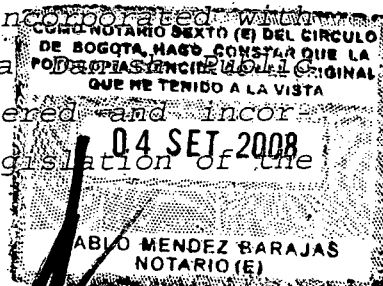
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

MANAGING DIRECTOR

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGEBERG ELGAARD

7

C O N S U L A D O D E C O L O M B I A

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

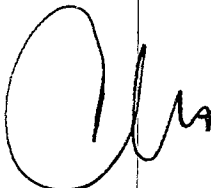
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

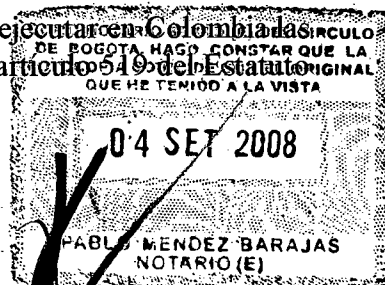
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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

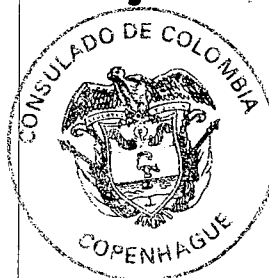
"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 549 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



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

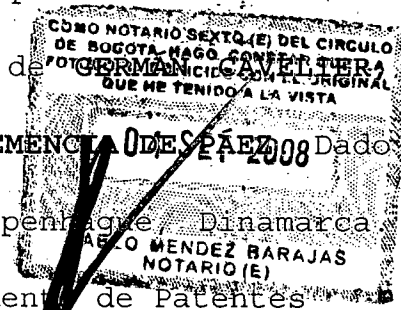


TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034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

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

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

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



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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"

Ottiliavej 7-9

DK-2500 Valby

Dinamarca

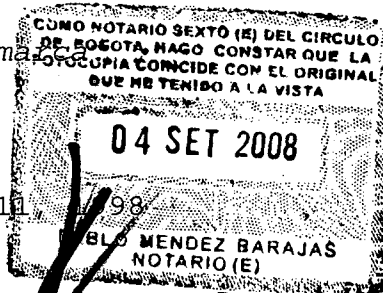
del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998

(firmado)

Pia Sødequist



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

Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

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

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

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

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

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

CUMPLIÓ NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 SET 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Pablo A. Gorarito

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.
Circulo Sexto

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 SET 2008

PABLO MENDEZ BARRUJAS
NOTARIO (E)

BOGOTA D.C. 04 SET 2008
CIRCULO SEXTO

0288420

23001013830 CIRCULO SEXTO
BOGOTA D.C.

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

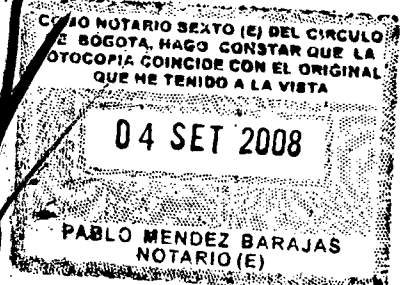
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 14 AGO. 1998
Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(erón) Emilio General
2897424
438019

Identificación exhibió(erón) 832-480-31929
y 832-480-31929 480-31929
Identificación 480-31929

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 SET 1998
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

Emilio General
Pablo Mendez Barajas
Notario Sexto Encargado

12

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señor Jefe de la

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

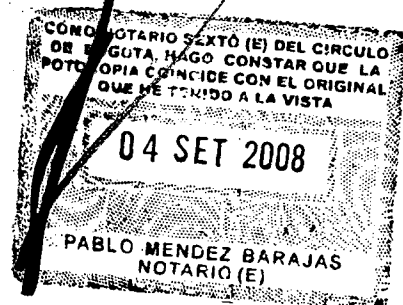
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 19 MAYO 1999
Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Compareció(eron) personalmente,

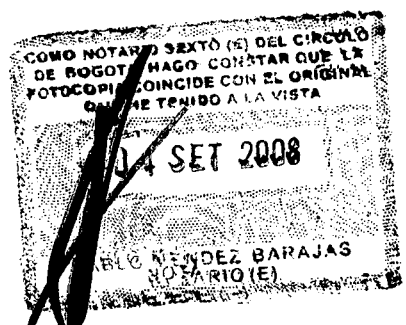
[Signature]
[Signature]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. 2877924
438019

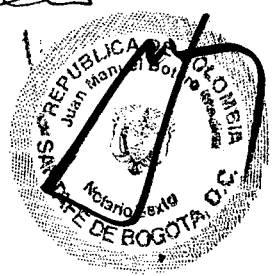
y la(s) Libreta(s) Militar(es): 800 = 832
31929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) en el presente documento es(son) legítima(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma a las 4:00 pm.

[Signature]



[Signature]



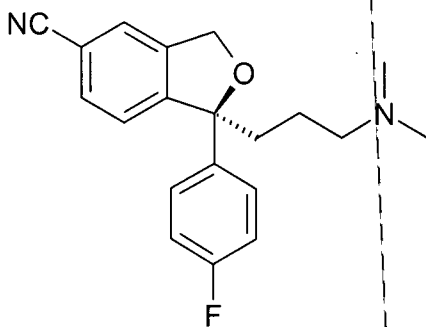
MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE ESCITALOPRAM

Campo técnico de la invención.

La presente invención se refiere a un método para la elaboración del conocido antidepresivo escitalopram.

Antecedentes de la invención.

Escitalopram es un fármaco antidepresivo conocido, que tiene la siguiente estructura:



Es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) selectivo, centralmente activo, y en consecuencia, tiene actividades antidepresivas.

Escitalopram y su actividad farmacéutica se revelan en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.943.590. Se revelan dos métodos para la preparación de escitalopram. En uno de ellos, se hace cristalizar fraccionalmente 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal, con ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico en 2-propanol. El producto cristalino producido de esta manera consiste en pequeños cristales que drenan muy lentamente, y tienden a retener los licores madre. La eliminación insuficiente de los licores madre proporciona un producto con baja pureza enantiómera, y por lo tanto, se necesitan purificaciones adicionales. Las

purificaciones llevan tiempo, y consumen solvente. Estos problemas son más evidentes en una escala industrial.

Síntesis de la invención.

Ahora se ha hallado que la resolución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo mediante la cristalización fraccional de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal, con ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoil-tartárico en un sistema de solventes que comprende 1-propanol, donde se usan no más de 0,5 mol de ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, logra un producto cristalino donde los cristales son mayores y de diferente forma de aquellos logrados a partir de 2-propanol. Este proceso ha demostrado ser un método fuerte y estable para la producción de cristales con buenas propiedades de filtración. Este hecho logra propiedades de drenaje mucho mejores, y menores tiempos de filtración, que tienen un importante efecto sobre la producción en gran escala. Los tiempos de filtración típicos para un lote de escala industrial son de algunas horas o menos.

Este método de resolución es útil en la elaboración de escitalopram.

Descripción detallada de la invención.

Un aspecto de la presente invención consiste en la provisión de un método para 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)-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 que comprende 1-propanol, etanol o acetonitrilo.

En una realización particular, se usan no más de 1 mol, más en particular, no más de 0,5 mol, del enantiómero (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)- de ácido O,O'-di-*p*-toluoil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.

En una realización, se usa ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico. En otra realización, se usa ácido (-)-O,O'-di-*p*-toluoil-(R,R)-tartárico.

En una realización particular, el principal constituyente del sistema solvente es 1-propanol. En una realización más particular, 1-propanol constituye por lo menos el 50% del sistema solvente, tal como por lo menos 75%, por lo menos 90% o por lo menos 95%, y en una realización más particular, el 1-propanol es el único solvente.

En una realización igualmente particular, el principal constituyente del sistema solvente es etanol. En una realización más particular, el etanol constituye por lo menos 50% (v/v) del sistema solvente, tal como por lo menos 75%, por lo menos 90% o por lo menos 95%, y en una realización más particular, el etanol es el único solvente.

En una realización igualmente particular, el principal constituyente del sistema solvente es acetonitrilo. En una realización más particular, el acetonitrilo constituye por lo menos 50% (v/v) del sistema solvente, tal como por lo menos 75%, por lo menos 90% o por lo menos 95%, y en una realización más particular, el acetonitrilo es el único solvente.

En otra realización, el sistema solvente comprende uno o más cosolventes orgánicos, en particular, seleccionados del grupo que consiste en tolueno, dietiléter, acetato de etilo, diclorometano y acetonitrilo, más en particular, tolueno. En una realización más particular, la cantidad de cosolvente se presenta en el

rango de 0–20% (v/v) del sistema solvente, tal como 0–15%, 0–10%, 0,5–8%, 1–5% o 1,5–3%.

Aun en otra realización, el sistema solvente comprende agua. En una realización más particular, la cantidad de agua se encuentra en el rango de 0–8% (v/v) del sistema solvente, tal como 0,05–5%, 0,1–3% o 0,15–2%.

En aun otra realización, el sistema solvente comprende un ácido aquiral, capaz de protonar 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, pero que no precipita el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal en las presentes condiciones. En una realización particular, el ácido aquiral se selecciona del grupo que consiste en ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido metanosulfónico, más en particular, ácido acético. En una realización más particular, la cantidad de ácido aquiral se encuentra en el rango de 0–0,5 equivalentes, en relación con la cantidad de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, tal como 0–0,4 eq.

En una realización adicional, el sistema solvente junto con el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo disuelto y ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluol-tartárico se enfría desde una primera temperatura en el rango de 20°C a la temperatura de reflujo del sistema solvente, en particular, 25°C a 70°C, más en particular, 30°C a 50°C, hasta una segunda temperatura en el rango de 0°C a 40°C, en particular, 10°C a 30°C, más en particular, 15°C a 25°C. En una realización particular, la diferencia entre la primera y la segunda temperatura se encuentra en el rango de 5°C a 50°C, en particular, 10°C a 40°C, más en particular, 15°C a 30°C.

En una realización particular, la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-

(R,R)-O,O'-di-*p*-toluol-tartárico y el sistema solvente se mantiene a la primera temperatura durante un período en el rango de 0-4 horas antes de enfriar, más en particular, 0,5-3 horas, y más en particular 1-2 horas.

En otra realización particular, la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluol-tartárico y el sistema solvente se siembra con cristales de la sal deseada, a la primera temperatura, o durante el enfriamiento. Habitualmente, la cantidad de cristales de siembra se encuentra en el rango de 0,4-0,8 g de cristales de siembra por kg de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, más habitualmente, en el rango de 0,45-0,7 g/kg, más habitualmente, en el rango de 0,5-0,6 g/kg.

En una realización igualmente particular, el enfriamiento se efectúa dentro de las 8 horas, en particular, dentro de las 4 horas, más en particular, dentro de las 2 horas. En otra realización igualmente particular, la sal precipitada se separa del licor madre dentro de las 8 horas luego del inicio de la precipitación, más en particular, dentro de las 4 horas. Aun en una realización igualmente particular, la sal separada se lava dentro de las 4 horas, más en particular, dentro de las 2 horas.

Incluso en una realización adicional, la sal separada se resuspende o se recrystaliza una o más veces en un sistema solvente que comprende 1-propanol o etanol, mediante el calentamiento hasta una temperatura en el rango de 30°C a la temperatura de reflujo para el solvente, más en particular, 40°C a 60°C, seguido del enfriamiento hasta una temperatura en el rango de 0°C a 40°C, en particular, 10°C a 30°C, más en particular, 15°C a 25°C. En una realización particular, el principal constituyente del sistema solvente es 1-propanol o etanol. En una realización más particular, el 1-propanol o etanol constituye por lo menos el 50% del sistema solvente, tal como por lo menos 75%, por lo menos 90% o por lo

menos 95%, y en una realización más particular, el 1-propanol o el etanol constituyen el único solvente. En una realización particular, el principal constituyente del sistema solvente para la resuspensión es el mismo que el principal constituyente del sistema solvente utilizado para la cristalización.

Otro aspecto de la presente invención consiste en la provisión de un método para la elaboración de escitalopram, que comprende la resolución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en sus enantiómeros, como se describe con anterioridad.

En una realización, uno de los enantiómeros aislados de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es transformado de manera estereoselectiva en escitalopram.

En una realización particular, el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es transformado de manera estereoselectiva en escitalopram.

En una realización más particular, el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo se hace reaccionar con un derivado de ácido reactivo, tal como un cloruro ácido o anhídrido ácido, en particular, sulfonilcloruro de metano o sulfonilcloruro de p-tolueno, en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina.

De acuerdo con lo empleado a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, los términos "resolución" y "resuelto" se refieren a un proceso donde se incrementa la pureza enantiómera de una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, tal como un proceso donde la proporción del enantiómero no deseado en la mezcla se reduzca por lo menos el 20%, siempre que la relación de enantiómeros en la mezcla resultante favorezca el enantiómero deseado, como se ejemplifica mediante los siguientes dos ejemplos:

i) una mezcla racémica (50:50) se transforma en una mezcla con una relación de enantiómeros de por lo menos 60:40; o

ii) una mezcla de 80:20 se transforma en una mezcla con una relación de enantiómeros de por lo menos 84:16.

De acuerdo con lo empleado a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, el término "una mezcla racémica" significa una mezcla 50:50 de enantiómeros, mientras que el término "una mezcla no racémica" significa cualquier mezcla de enantiómeros que no sea 50:50.

De acuerdo con lo empleado a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, el término "enantiómero aislado" significa un enantiómero que es por lo menos 95% enantiómeramente puro, en particular, por lo menos 97% enantiómeramente puro, más en particular, por lo menos 98% enantiómeramente puro, y más en particular, por lo menos 99% enantiómeramente puro.

De acuerdo con lo empleado a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, el término "cristalización fraccional" significa un proceso donde un enantiómero se cristaliza como una sal con un ácido quiral, de manera preferente sobre el otro enantiómero; y donde en dicho proceso, la cristalización puede iniciarse a partir de una solución de la sal o de una suspensión de la sal.

De acuerdo con lo empleado a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, el término "sistema solvente" significa la combinación de solventes orgánicos y agua, cuando esta se presenta. El término "solvente orgánico" abarca cualquier solvente prótico o aprótico, tal como alcoholes, ésteres, alcanos, éteres y aromáticos, si bien excluye ácidos tales como ácidos carboxílicos, y bases tales como aminas.

De acuerdo con lo empleado a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, el término "resuspendido" se refiere a un proceso donde el material cristalino se suspende en un solvente, a una temperatura a la cual el

material cristalino se disuelve parcialmente, y luego se enfría, con lo cual, el material disuelto se cristaliza parcialmente otra vez.

De acuerdo con lo empleado a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, el término "recristalizado" se refiere a un proceso donde el material cristalino se disuelve en un solvente a una temperatura, se filtra en forma opcional a fin de eliminar material insoluble, y luego se enfría, con lo cual el material disuelto se cristaliza parcialmente otra vez.

Si la pureza quiral de un producto S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo resultante del método revelado en esta solicitud no es suficientemente alta, lo que puede producirse, *inter alia*, cuando se usa licor madre como el producto, la pureza quiral puede ser mejorada adicionalmente mediante la precipitación de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo racémico, a partir de una solución del producto enriquecido en S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, para obtener un S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo adicionalmente enriquecido, en solución, como se describe en el documento WO 2004/056754.

El S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo puede ser transformado en forma estereoselectiva en escitalopram, como se describe en el documento EP 0347066.

El R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo puede ser transformado en escitalopram como se describe en el documento WO 03/000672.

Si la pureza quiral de un producto S-citalopram resultante del método revelado en esta solicitud no es suficientemente alta, lo que puede producirse, *inter alia*, cuando se usa licor madre como el producto, la pureza quiral puede ser

mejorada adicionalmente mediante la precipitación de citalopram racémico a partir de una solución del producto enriquecido en S-citalopram, para obtener un S-citalopram adicionalmente enriquecido, en solución, como se describe en el documento WO 2003/000672.

Sección experimental.

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, se usan las siguientes abreviaturas.

Eq. significa equivalentes, y se calcula como la relación molar relativa a la cantidad de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.

V significa volúmenes, y se calcula como mililitro de solvente por gramo de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, base libre.

El rendimiento molar se calcula como mol de S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en el producto, por mol de material inicial 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo racémico.

Cristales de siembra.

Los cristales de siembra pueden prepararse por medio de la mezcla de una solución de S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo (10 g) en 1-propanol (9,5 ml) con una solución de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico (11,6 g) en 1-propanol (88 ml), o por medio de la mezcla de una solución de R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo (10 g) en 1-propanol (9,5 ml) con una solución de ácido (-)-O,O'-di-*p*-toluoil-(R,R)-tartárico (11,6 g) en 1-propanol

(88 ml). Alternativamente, los cristales de siembra pueden elaborarse de manera similar usando etanol como el solvente, en lugar de 1-propanol. Preferentemente, los cristales de siembra se cristalizan a partir del mismo solvente que aquel para la cristalización donde serán usados. Los cristales producidos de acuerdo con los ejemplos que siguen también pueden usarse como cristales de siembra.

El S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo utilizado para la preparación de los cristales de siembra puede obtenerse como se describe en los documentos EP 0347066 o WO 03/006449.

Experimento 1.

Se disolvió ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico (0,39 eq.) en 1-propanol (3,44 V). La mezcla se calentó hasta ca. 40°C, y se agregó ácido acético (0,2 eq.). Esta solución se transfirió, dentro de la hora, a una solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, base libre, en 1-propanol (0,95 V) que contenía 0,1 V de tolueno. La mezcla de resolución, que contenía entonces un total de 4,4 V de 1-propanol, se sembró con cristales de siembra que comprendían S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo y ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y luego se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 20-25°C dentro de las 2 horas. El producto se filtró y se lavó dos veces con 1-propanol. La pureza enantiómera fue típicamente en el rango de aproximadamente 91% a aproximadamente 98% S.

El producto se resuspendió en 1-propanol (2,5 V) a alrededor de 50°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 20-25°C. Se filtró el producto y se lavó con 1-propanol. La pureza enantiómera típicamente fue de alrededor de 99,3% S.

El rendimiento molar típicamente fue de 34-36%.

Experimento 2.

Se disolvió ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico (0,4 eq.) en 1-propanol (3,5 V). La mezcla se calentó hasta ca. 40°C, se agregó ácido acético (0,2 eq.) y, a continuación, la solución se transfirió a una solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, base libre, en 1-propanol que contenía 0,1 V de tolueno. La mezcla de resolución, que contenía entonces un total de 4,5 V de 1-propanol, se sembró con cristales de siembra que comprendían S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo y ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y luego se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 20-25°C en 2 horas. El producto se filtró (reactor de filtro) y se lavó con 1-propanol.

La pureza enantiómera fue típicamente alrededor de 97% S o superior.

Un lote ejemplar proporcionó un rendimiento molar de 33,8%; pureza enantiómera: 99,0% S.

Experimento 3.

Se aplicó el procedimiento general del Experimento 2; sin embargo, se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico y 10 V de 1-propanol. No se presentaron tolueno ni ácido acético en el sistema.

Un lote ejemplar proporcionó un rendimiento molar de 29,5%; pureza enantiómera: 99,2% S.

Experimento 4.

Se aplicó el procedimiento general del Experimento 2. A la solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, base libre, en 1-propanol, se agregaron 0,05 V de agua. No se presentaron tolueno ni ácido acético en el sistema.

Un lote ejemplar proporcionó un rendimiento molar de 29,3%; pureza enantiómera: 99,3% S.

Experimento 5.

Se aplicó el procedimiento general del Experimento 2, usando solo 0,25 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico. No se presentó ácido acético en el sistema.

Un lote ejemplar proporcionó un rendimiento molar de 29,4%; pureza enantiómera: 99,0% S.

Experimento 6.

Se aplicó el procedimiento general del Experimento 2. No se presentó ácido acético en el sistema.

Un lote ejemplar proporcionó un rendimiento molar de 32,6%; pureza enantiómera: 98,0% S.

Experimento 7.

Se aplicó el procedimiento general del Experimento 2. No se presentó ácido acético en el sistema. El experimento se efectuó con una pequeña cantidad de agua (0,01 V).

Un lote ejemplar proporcionó un rendimiento molar de 32,5%; pureza enantiómera: 98,7% S.

Experimento 8.

Se aplicó el procedimiento general del Experimento 2. No se presentó ácido acético en el sistema. El experimento se efectuó con una cantidad mayor de agua (0,05 V).

Los lotes ejemplares proporcionaron:

Rendimiento molar: 34,7%; pureza enantiómera: 99,0% S.

Experimento 9.

Se aplicó el procedimiento general del Experimento 2. Además, se agregó una pequeña cantidad de agua (0,05 V) a la solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-

(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, base libre, en 1-propanol.

Un lote ejemplar proporcionó un rendimiento molar de 33,0%; pureza enantiómera: 99,1% S.

Experimento 10.

Se disolvieron 100 g (0,292 moles) de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en 150 ml de etanol puro, a 40°C. Manteniendo la temperatura a alrededor de 40°C, se agregó una solución preparada a partir de 57,5 g (0,148 moles) de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico y 350 ml de etanol puro, en un período de 1 hora. La mezcla se sembró y luego se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se enfrió hasta 0°C y luego se filtró.

Rendimiento molar: 29,5%; pureza enantiómera: 98,2% S.

Experimento 11.

Se disolvió ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico (0,25 eq.) en 1-propanol (200 ml). La mezcla se calentó hasta ca. 40°C; a continuación, la solución se transfirió a una solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, base libre (100 g), en 1-propanol (100 ml) que contenía 11 g de tolueno. La mezcla de resolución, que contenía entonces un total de 3 V de 1-propanol, se calentó a 40°C con cristales de siembra que comprendían S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo y ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y luego se agitó a 40°C durante dos horas. La mezcla se enfrió hasta 20°C en dos horas y se mantuvo a 20°C durante la noche. El producto se filtró (reactor de filtro) y se lavó con 1-propanol.

Rendimiento molar: 31,8%; pureza enantiómera: 95,5% S.

Experimento 12.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 10 V.

Rendimiento molar: 30,7%; pureza enantiómera: 98,9% S.

Experimento 13.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 4,3 V, y se usaron 0,39 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico. Este ejemplo se repitió varias veces. Los lotes de cristalización se mantuvieron a 20°C durante hasta 16 h, típicamente, hasta 8 h.

Rendimientos molares: aproximadamente 35%; pureza enantiómera: >98%.

Experimento 14.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 4,5 V; se usaron 0,50 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 0,5 h.

Rendimiento molar: 36%; pureza enantiómera: 97,2% S.

Experimento 15.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 4,4 V; se usaron 0,60 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 0,5 h.

Rendimiento molar: 38,9%; pureza enantiómera: 82,8% S.

Experimento 16.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 4,5 V; se usaron 0,675 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 35,2%; pureza enantiómera: 76,2% S.

Experimento 17.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 6 V; se usaron 0,75 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 0,5 h.

Rendimiento molar: 24,8%; pureza enantiómera: 99,4% S.

Experimento 18.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 6 V; se usaron 0,75 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 31%; pureza enantiómera: 99,4% S.

Experimento 19.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 4,5 V; se usaron 0,75 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 30,3%; pureza enantiómera: 99,0% S.

Experimento 20.

Se repitió el Experimento 11, excepto que el volumen total de 1-propanol fue de 4,5 V; se usaron 0,75 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 4 días.

Rendimiento molar: 32,2%; pureza enantiómera: 92,8% S.

Experimento 21.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó acetonitrilo como el solvente en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 10 V; se usaron 0,25 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 30,0%; pureza enantiómera: 96,0% S.

Experimento 22.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó acetonitrilo como el solvente en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,50 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 24,7%; pureza enantiómera: 99,2% S.

Experimento 23.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (50:50) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 2 V (el ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico y 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, base libre, se disolvieron en 4,5 V de diclorometano; se destilaron 3,5 V de diclorometano, y se agregó 1 V de 1-propanol); se usaron 0,25 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 18,5%; pureza enantiómera: 96,9% S.

Experimento 24.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (95:5) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,35 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 35,7%; pureza enantiómera: 78,8% S.

Experimento 25.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (85:15) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,4 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 31%; pureza enantiómera: 98,2% S.

Experimento 26.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (50:50) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,4 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluolil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 16,4%; pureza enantiómera: 98,9% S.

Experimento 27.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (75:25) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluolil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 34,2%; pureza enantiómera: 98,8% S.

Experimento 28.

Se repitió el Experimento 11, excepto que la mezcla de cristalización no contenía tolueno; se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (85:15) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluolil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 37,8%; pureza enantiómera: 98,8% S.

Experimento 29.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (85:15) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluolil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 36,6%; pureza enantiómera: 97,6% S.

Experimento 29.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (90:10) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche. Este experimento se efectuó dos veces, con los siguientes resultados:

Rendimiento molar: 38,9%; pureza enantiómera: 97,7% S.

Rendimiento molar: 35,8%; pureza enantiómera: 98,5% S.

Experimento 30.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (92,5:7,5) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 6,0 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche. Este experimento se efectuó dos veces, con los siguientes resultados:

Rendimiento molar: 35,1%; pureza enantiómera: 98,6% S.

Rendimiento molar: 39,0%; pureza enantiómera: 81,3% S.

Experimento 31.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (95:5) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 0,5 h.

Rendimiento molar: 35,0%; pureza enantiómera: 98,4% S.

Experimento 32.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (90:10) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,6 V; se usaron 0,6 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 38,5%; pureza enantiómera: 99,1% S.

Experimento 33.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y acetonitrilo (15:85) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 0,5 h.

Rendimiento molar: 25,9%; pureza enantiómera: 99,2% S.

Experimento 34.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y acetonitrilo (85:15) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 18,5%; pureza enantiómera: 99,4% S.

Experimento 35.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y acetonitrilo (90:10) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de una noche.

Rendimiento molar: 29,9%; pureza enantiómera: 99,3% S.

Experimento 36.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y acetato de etilo (31:69) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,5 V, y luego se agregaron 2 V adicionales de 1-propanol; se usaron 0,25 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 0,5 h.

Rendimiento molar: 28,6%; pureza enantiómera: 98,4% S.

Experimento 37.

Se repitió el Experimento 11, excepto que se usó una mezcla de 1-propanol y etanol (50:50) como el solvente, en lugar de 1-propanol, en un volumen total de 4,4 V; se usaron 0,5 eq. de ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluolil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de mantenimiento antes de la filtración fue de 0,5 h.

Rendimiento molar: 27,4%; pureza enantiómera: 99,4% S.

Experimento 38.

Se condujo un rango de experimentos para estudiar la resolución de diol con (+)-(S,S)-DTT. El procedimiento general se describe a continuación, y los detalles y los resultados para cada reacción se presentan en la Tabla 1.

Se disolvió diol racémico (20 g, 58,4 mmol) en aproximadamente la mitad del solvente utilizado para el experimento, a 40°C. Se agregó (+)-(S,S)-DTT.H₂O (cantidad especificada en la tabla) como una solución en la otra mitad del solvente. La solución se mantuvo a 40°C y se sembró dentro de los dos minutos con cristales de (S)-diol.½(+)-(S,S)-DTT (aproximadamente 5 mg). La cristalización comenzó típicamente dentro de los 5-10 minutos luego de la siembra. Después de 2 horas a 40°C, la temperatura de la solución se disminuyó a 20°C en un período de 2 horas, y la solución se mantuvo a esta temperatura durante otra hora. El producto luego se separó mediante la filtración, se lavó con el solvente apropiado (2 x 20 ml) y se secó durante la noche a 60°C a presión reducida.

Tabla 1: Resultados del experimento 38.

Experimento Número	Solvente o mezclas de solventes (las mezclas se expresan como v/v%)	Total volume n solvent e usado (ml)	Equivalente s DTT usados	Rendimiento (%)	Relación 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
38f	Acetonitrilo	200	0,25	9,4	91,8/8,2
38g	Acetonitrilo	90	0,5	17,2	78,7/21,3
38h	1-propanol/acetonitrilo (15/85)	90	0,5	14,2	99,3/0,7
38i	1-propanol/acetonitrilo (85/15)	90	0,5	9,8	99,0/1,0
38j	1-propanol/acetonitrilo (90/10)	90	0,5	13,9	99,4/0,6
38k	1-propanol/etil acetato (31/69)	90	0,25	15,1	94,0/6,0
38l	1-propanol/etanol (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 (85/15)	90	0,4	34,6	98,6/1,4
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
38u	Etanol/DCM (50/50)	60	0,5	0	n/a
38v	Etanol/DCM (75/25)	90	0,5	0,7	96,5/3,5
38w	Etanol/DCM (85/15)	90	0,5	9,9	98,8/1,2
38x	Etanol	100	0,5	20,7	99,6/0,4

Si bien todos los experimentos anteriores se han efectuado usando ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico, que se precipita junto con S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo para obtener el licor madre enriquecido en R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, el experto en el arte observará que también podría usarse ácido (-)-O,O'-di-*p*-toluol-(R,R)-tartárico, que se precipita junto con R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo para obtener el licor madre enriquecido en S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.

Aunque el modo estándar de adición es: ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico agregado a 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroxilmetil)-benzonitrilo, su procedimiento de adición puede invertirse (es decir, 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo agregado a ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluol-(S,S)-tartárico).

REIVINDICACIONES

1. Un método para 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)-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 que comprende 1-propanol, etanol o acetonitrilo.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se usan no más de 1 mol, más en particular, no más de 0,5 mol, del enantiómero (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)- de ácido O,O'-di-*p*-toluoil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se usa ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluoil-(S,S)-tartárico.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se usa ácido (-)-O,O'-di-*p*-toluoil-(R,R)-tartárico.
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el principal constituyente del sistema de solvente es 1-propanol.
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el principal constituyente del sistema de solvente es etanol.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el principal constituyente del sistema de solvente es acetonitrilo.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el sistema de solvente comprende uno o más cosolventes

orgánicos, en particular, seleccionados del grupo que consiste en tolueno, dietiléter, acetato de etilo y diclorometano, más en particular, tolueno.

9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el sistema de solvente comprende agua.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el sistema de solvente comprende un ácido aquiral, capaz de protonar 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, pero que no precipita el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal en las presentes condiciones.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el ácido aquiral se selecciona del grupo que consiste en ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético y ácido metanosulfónico, más en particular, ácido acético.

12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el sistema solvente junto con el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo disuelto y ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoil-tartárico se enfría desde una primera temperatura en el rango de 20°C a la temperatura de reflujo del sistema solvente, hasta una segunda temperatura en el rango de 0°C a 40°C.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluoil-tartárico y el sistema solvente se mantiene a la primera temperatura durante un período en el rango de 0-4 horas antes de enfriar.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, caracterizado porque la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-

(hidroximetil)-benzonitrilo, ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluol-tartárico y el sistema solvente se siembra con cristales de la sal deseada, a la primera temperatura, o durante el enfriamiento.

15. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque el enfriamiento se efectúa dentro de las 8 horas.

16. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la sal precipitada se separa del licor madre dentro de las 8 horas luego del inicio de la precipitación.

17. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la sal separada se lava dentro de las 4 horas.

18. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque la sal separada se resuspende o se recristaliza una o más veces en un sistema solvente que comprende 1-propanol o etanol, mediante el calentamiento hasta una temperatura en el rango de 30°C a la temperatura de reflujo para el solvente, más en particular, 40°C a 60°C, seguido del enfriamiento hasta una temperatura en el rango de 0°C a 40°C.

19. Un método para la elaboración de escitalopram, que comprende el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 19, que además comprende una transformación estereoselectiva de uno de los enantiómeros aislados de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, en escitalopram.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, donde el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es transformado de manera estereoselectiva en escitalopram.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, donde el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo se

hace reaccionar con un derivado de ácido reactivo, tal como un cloruro ácido o anhídrido ácido, en particular, sulfonilcloruro de metilo o sulfonilcloruro de p-tolueno, en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina.

RESUMEN

Esta patente revela un método para 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)-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 que comprende 1-propanol, etanol o acetonitrilo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,356
FECHA : SEPTIEMBRE 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00000-0000

Fecha: 2008-09-10 16:48:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7438804	08/09/2008	41,250,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO: 03003-801-007-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 69,293
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00000-0000

Fecha: 2008-09-10 16:48:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7438815	01/09/2008	50,610,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	140,000.00
TOTAL :			\$ 140,000.00

SON: CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo: 03003- 801 -007 -7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00000-0000

Fecha: 2008-09-10 16:48:13 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

rcio
CIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Santa Rodriguez
Firma Responsable

Fecha Sep 08-09

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

44

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00001-0000

Fecha: 2008-10-01 12:36:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 430 REQUERSOLICITA Folios: 1

REFERENCIA Radicación No. 8 95718
 Trámite 2
 Evento 1
 Actuación 430
 Oficio No. **12252**

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha **02 OCT. 2008**
jfernand

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses

Continúa en la página siguiente...

45

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 95718

siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.