

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 294**

51 Int. Cl.:
C07C 253/34 (2006.01)
C07C 255/53 (2006.01)
C07D 307/87 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08801398 .2**
96 Fecha de presentación: **10.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2061753**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **MÉTODO PARA LA FABRICACIÓN DE ESCITALOPRAM.**

30 Prioridad:
11.09.2007 DK 200701314

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
H. LUNDBECK A/S
OTTILIAVEJ 9
2500 VALBY-COPENHAGEN, DK

72 Inventor/es:
DE FAVERI, Carla;
HUBER, Florian Anton Martin y
DANCER, Robert James

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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

ES 2 368 294 T3

DESCRIPCIÓN

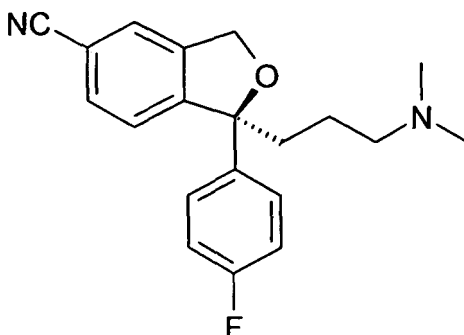
Método para la fabricación de escitalopram

Campo técnico de la invención

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

5 Antecedentes de la invención

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



10 Es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), selectivo, centralmente activo que en consecuencia tiene actividad antidepresiva.

15 El escitalopram y su actividad farmacéutica se describen en el documento de patente de los Estados Unidos N° 4.943.590. Se describen dos métodos para la preparación del escitalopram. En uno de ellos 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo se somete a cristalización fraccionada como una sal con el ácido (+)-O,O' di-*p*-toluil-(S,S) tartárico en 2-propanol. El producto cristalino producido de esta forma consiste en pequeños cristales que se filtran muy lentamente y tienden a retener las aguas de cristalización. La eliminación insuficiente de las aguas de cristalización da un producto con una baja pureza enantiomérica y por lo tanto, son necesarias purificaciones adicionales. Las purificaciones gastan tiempo y disolventes. Estos problemas son más evidentes a escala industrial.

20 Los documentos de patente internacional WO 2006/106531 y WO 2007/012954 describen también métodos de fabricación del escitalopram que comprende la cristalización fraccionada de una sal de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo con el ácido (+)-O,O' di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico en un disolvente orgánico. El documento de patente internacional WO 2006/106531 especifica metanol, etanol, 2-propanol, butanol, acetonitrilo y acetona como disolventes posibles mientras que el documento de patente internacional WO 2007/012954 solo especifica 2-propanol.

Compendio de la invención

25 Actualmente se ha encontrado que la resolución del 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo por cristalización fraccionada del 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal con el ácido (+)-(S,S)- o (-)-(R,R)-O,O' di-*p*-toluil-tartárico en un sistema de disolventes que comprende 1-propanol en donde se usa no más de 0,5 moles del ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O' di-*p*-toluil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo da como resultado un producto cristalino en el que los cristales son más grandes y de una forma diferente que los de 2-propanol. Este proceso ha demostrado ser un método sólido y estable para producir cristales con buenas propiedades de filtración. Esto se traduce en muchas mejores propiedades de drenaje y tiempos reducidos de filtración que tienen un importante impacto en la

producción a gran escala. Tiempos de filtración típicos para un lote de escala industrial son de unas pocas horas o menos.

Este método de resolución es útil para la fabricación del escitalopram.

Descripción detallada de la invención

- 5 Un aspecto de la invención presente es proporcionar un método para la resolución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una mezcla racémica o no racémica en sus enantiómeros aislados, dicho método comprende el paso de la cristalización fraccionada de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal con el enantiómero del ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluil-tartárico en un sistema de disolventes en el cual el 1-propanol, constituye al menos el 50% del sistema de disolventes.
- 10 En una realización particular se usa no más de 1 mol, mas particularmente no más de 0,5 moles, del enantiómero del ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo
- En una realización se usa el ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico. En otra realización se usa el ácido (-)-O,O'-di-*p*-toluil-(R,R)-tartárico.
- 15 En una realización particular el 1-propanol constituye al menos el 75%, por lo menos el 90% o al menos el 95% del sistema de disolventes y en una realización más particular el 1-propanol es el único disolvente.
- En otra realización el sistema de disolventes comprende uno o más codisolventes orgánicos, especialmente seleccionados del grupo que consiste en tolueno, éter dietílico, acetato de etilo, diclorometano y acetonitrilo, más en particular tolueno. En una realización más particular la cantidad de codisolvente está en el intervalo de 0-20% (v/v) del sistema de disolventes, tal como 0-5%, 0-10%, 0,5-8%, 1-5% o 1,5-3%.
- 20 En todavía otra realización el sistema de disolventes comprende agua. En una realización más particular la cantidad de agua está en el intervalo de 0-8% (v/v) del sistema de disolventes, tal como 0,05-5%, 0,1-3% o 0,15-2%.
- En todavía otra realización el sistema de disolventes comprende un ácido no quiral, que es capaz de protonar el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo pero no precipita el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal en las presentes condiciones. En una realización particular el ácido no quiral está seleccionado del grupo que consiste en ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico, más particularmente ácido acético. En una realización más particular la cantidad de ácido no quiral está en el intervalo de 0-0,5 equivalentes respecto a la cantidad de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, tal como 0-0,4 equivalentes.
- 25 En una realización adicional el sistema de disolventes junto con el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo disuelto y el ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluil-tartárico se enfría desde una primera temperatura en el intervalo de 20° C a la temperatura de reflujo para el sistema de disolventes, particularmente de 25° C a 70° C, más particularmente 30° C a 50° C, a una segunda temperatura en el intervalo de 0° C a 40° C, sobre todo de 10° C a 30° C, más particularmente 15° C a 25° C. En una realización particular la diferencia entre la primera y la
- 30 segunda temperatura está en el intervalo de 5° C a 50° C, sobre todo de 10° C a 40° C, más particularmente 15° C a 30° C.
- 35 En una realización particular la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, el ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluil-tartárico y el sistema de disolventes se mantiene a la primera temperatura durante un período en el intervalo de 0-4 horas antes de la refrigeración, más particularmente 0,5-3 horas y más
- 40 particularmente 1-2 horas.
- En otra realización particular la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, el ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-*p*-toluil-tartárico y el sistema de disolventes se siembra con cristales de la sal deseada a la primera temperatura o durante el enfriamiento. Normalmente la cantidad de cristales de semilla está en el intervalo de 0,4-0,8 g de cristales de siembra /kg de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, más generalmente en el intervalo de 0,45-0,7 g/kg, generalmente en el intervalo de 0,5-0,6 g/kg.
- 45

- En una realización igualmente determinada el enfriamiento se realiza dentro de las 8 horas, especialmente en 4 horas, más en particular en 2 horas. En otra realización igualmente particular la sal precipitada se separa de las aguas madres dentro de las 8 horas posteriores al inicio de la precipitación, más particularmente dentro de las 4 horas. En todavía otra realización igualmente particular la sal separada se lava dentro de las 4 horas, más particularmente dentro de las 2 horas.
- En todavía una realización más, la sal separada es suspendida de nuevo o recristalizada una o más veces en un sistema de disolventes que comprende 1-propanol o etanol por calentamiento a una temperatura en el intervalo de 30° C a la temperatura de reflujo para el disolvente, más particularmente 40° C a 60 ° C, seguido de enfriamiento a una temperatura en el intervalo de 0° C a 40 ° C, especialmente de 10° C a 30 ° C, más particularmente de 15° C a 25° C.
- En una realización particular el 1-propanol o etanol es el principal componente del sistema de disolventes. En una realización más particular el 1-propanol o etanol constituye por lo menos el 50% del sistema de disolventes, tal como al menos el 75%, al menos el 90% o 95% y en una realización más particular el 1-propanol o etanol es el único disolvente. En una realización particular el principal componente del sistema disolvente utilizado para suspender de nuevo los cristales es el mismo que el principal componente del sistema disolvente utilizado para la cristalización.
- Otro aspecto de la invención presente es proporcionar un método para la fabricación de escitalopram que comprende la resolución del 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en sus enantiómeros como se describió anteriormente.
- En una realización, uno de los enantiómeros aislados del 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es transformado estereoselectivamente en escitalopram.
- En una realización particular el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es transformado estereoselectivamente en escitalopram.
- En una realización más particular el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo se hace reaccionar con un derivado reactivo ácido como un cloruro de ácido o anhídrido de ácido, en particular cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo, en presencia de una base, como la trietilamina o piridina.
- Como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones los términos "resolución" y "resuelto" se refieren a un proceso en el cual se aumenta la pureza enantiomérica de una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, tal como un proceso en el cual la proporción del enantiómero no deseado en la mezcla se reduce en al menos un 20%, siempre que la proporción de enantiómero en la mezcla resultante esté a favor del enantiómero deseado según lo ejemplificado por los dos ejemplos siguientes:
- una mezcla racémica (50:50) se transforma en una mezcla con una proporción de enantiómero de al menos 60:40, o
 - una mezcla de (80:20) se transforma en una mezcla con una proporción de enantiómero de al menos 84:16.
- Como se utiliza a lo largo de la descripción y reivindicaciones el término "una mezcla racémica" significa una mezcla de 50:50 de enantiómeros, mientras que el término "una mezcla no racémica" significa cualquier mezcla de enantiómeros que no es 50:50.
- Como se utiliza en la descripción y reivindicaciones el término "enantiómero aislado" significa un enantiómero que es al menos 95% enantioméricamente puro, especialmente al menos 97% enantioméricamente puro, más particularmente al menos 98% enantioméricamente puro y más particularmente al menos 99% enantioméricamente puro.
- Como se utiliza en la descripción y reivindicaciones el término "cristalización fraccionada" significa un proceso en el cual un enantiómero cristaliza como una sal con un ácido quiral preferentemente sobre el otro enantiómero y en dicho proceso la cristalización puede iniciarse desde una solución de la sal o una suspensión de la sal.
- Como se utiliza en la descripción y reivindicaciones el término "sistema de disolventes" significa la combinación de disolventes orgánicos y agua, cuando está presente. El término "disolvente orgánico" abarca cualquier disolvente prótico o aprótico, tales como alcoholes, ésteres, alcanos, éteres y aromáticos pero excluye ácidos como ácidos carboxílicos y bases como aminas.

Como se utiliza en la descripción y reivindicaciones el término "suspendido de nuevo" se refiere a un proceso en el cual el material cristalino es suspendido en un disolvente a una temperatura mediante el cual el material cristalino se disuelve parcialmente seguido por refrigeración con lo cual el material disuelto cristaliza parcialmente otra vez.

5 Como se utiliza en la descripción y reivindicaciones el término "recristalizado" se refiere a un proceso en el cual el material cristalino se disuelve en un disolvente a una temperatura, opcionalmente se filtra para eliminar el material insoluble, seguido de enfriamiento con lo cual el material disuelto cristaliza parcialmente otra vez.

10 Si la pureza quiral de un producto S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo resultante del método consignado en el presente documento no es suficientemente alta, lo que puede ocurrir entre otros casos cuando se utilizan las aguas madres como el producto, la pureza quiral puede mejorarse aún más por la precipitación del 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo racémico de una solución del producto enriquecido en S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo dejando un aún más enriquecido S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en solución como se describe en el documento de patente internacional W02004/056754.

15 El S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo puede ser estereoselectivamente transformado en escitalopram como se describe en el documento de patente europea EP0347066.

El R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo puede ser transformado en escitalopram como se describe en el documento de patente internacional WO03/000672.

20 Si la pureza quiral de un producto S-citalopram resultante del método descrito en el presente documento no es lo suficientemente alta lo cual puede producirse entre otras cosas al utilizar las aguas madres como el producto, la pureza quiral puede mejorarse aún más por precipitación del citalopram racémico de una solución del producto enriquecido en S-citalopram dejando un S-citalopram aún más enriquecido en solución como se describe en el documento de patente internacional WO2003/000672.

Sección experimental

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones se utilizan las siguientes abreviaturas:

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

V significa volúmenes y se calcula como ml de disolvente por gramo de la base libre de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.

30 El rendimiento molar se calcula como los moles de S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en el producto por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo racémico de material de partida.

Cristales de siembra

35 Cristales de siembra pueden ser preparados por la mezcla de una solución de S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo (10 g), en 1-propanol (9,5 ml) con una solución del ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluyl-(S,S)-tartárico (11,6 g) en 1-propanol (88 ml) o mezclando una solución de R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo (10 g), en 1-propanol (9,5 ml) con una solución del ácido (-)-O,O'-di-*p*-toluyl-(R,R)-tartárico (11,6 g) en 1-propanol (88 ml). También los cristales de siembra pueden hacerse en forma similar usando etanol como el disolvente en lugar de 1-propanol. Preferentemente los cristales de siembra son cristalizados en el mismo disolvente que el de cristalización donde se utilizarán. Cristales producidos de acuerdo con los ejemplos
40 siguientes pueden utilizarse también como cristales de siembra.

El S- o R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo utilizado para la preparación de cristales de siembra puede obtenerse como se describe en el documento de patente europea EP0347066 o el documento de patente internacional WO03/006449.

Experimento 1

Se disolvió el ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico (0,39 eq) en 1-propanol (3,44 V). La mezcla se calentó a alrededor de 40° C y se agregó ácido acético (0,2 eq). Esta solución fue transferida en el intervalo de una hora a una solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-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 ahora contenía 4,4 V de 1-propanol en total fue sembrada con cristales de siembra que comprendían S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo y ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico y luego se agitó a 40° C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 20-25° C en 2 horas. El producto fue filtrado y lavado dos veces con 1-propanol. La pureza enantiomérica estuvo típicamente en el intervalo de alrededor del 91% a alrededor del 98% S.

El producto fue suspendido de nuevo en 1-propanol (2,5 V) a alrededor de 50° C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 20-25° C. El producto fue filtrado y lavado con 1-propanol. La pureza enantiomérica fue típicamente de unos 99,3% S.

El rendimiento molar fue típicamente 34-36%.

Experimento 2

Se disolvió el ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)- tartárico (0,4 eq) en 1-propanol (3,5 V). La mezcla se calentó alrededor de 40° C y se agregó ácido acético (0,2 eq) y después la solución fue transferida a una solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo base libre en 1-propanol que contenía 0,1 V de tolueno. La mezcla de resolución, que ahora contenía 4,5 V de 1-propanol en total fue sembrada con cristales de siembra que comprendían S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo y ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico y luego se agitó a 40° C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 20-25° C en 2 horas. El producto fue filtrado (reactor de filtro) y lavado con 1-propanol.

La pureza enantiomérica fue típicamente de alrededor de 97% S o mayor.

Un lote ejemplarizante dio un rendimiento molar de 33,8%, pureza enantiomérica: 99,0% S.

Experimento 3

Se aplicó el procedimiento general del experimento 2, sin embargo se usó 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico y se utilizaron 10 V de 1-propanol. Tolueno o ácido acético no estuvo presente en el sistema.

Un lote ejemplarizante dio rendimiento molar: 29,5%; pureza enantiomérica: 99,2% S.

Experimento 4

Se aplicó el procedimiento general del experimento 2. Se añadió a la solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo base libre en 1-propanol 0,05 V de agua. Tolueno o ácido acético no estuvo presente en el sistema.

Un lote ejemplarizante dio rendimiento molar: 29,3%; pureza enantiomérica: 99,3% S.

Experimento 5

Se aplicó el procedimiento general del experimento 2 utilizando sólo 0,25 eq del ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico. No hubo ácido acético presente en el sistema.

Un lote ejemplarizante dio rendimiento molar: 29,4%; pureza enantiomérica: 99,0% S.

Experimento 6

Se aplicó el procedimiento general del experimento 2. No hubo ácido acético presente en el sistema.

Un lote ejemplarizante dio rendimiento molar: 32,6%; pureza enantiomérica: 98,0% S.

Experimento 7

Se aplicó el procedimiento general del experimento 2. No hubo ácido acético presente en el sistema. El experimento se llevó a cabo con una pequeña cantidad de agua (0,01 V)

Un lote ejemplarizante dio rendimiento molar: 32,5%; pureza enantiomérica: 98,7% S.

5 Experimento 8

Se aplicó el procedimiento general del experimento 2. No hubo ácido acético presente en el sistema. El experimento se llevó a cabo con una mayor cantidad de agua (0,05 V). Lotes ejemplarizantes dieron:

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

Experimento 9

- 10 Se aplicó el procedimiento general del experimento 2. Adicionalmente se agregó una pequeña cantidad de agua (0,05 V) a la solución de base libre de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en 1-propanol. Un lote ejemplarizante dio rendimiento molar: 33,0%; pureza enantiomérica: 99,1% S.

Experimento 11

- 15 Se disolvió el ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico (0,25 eq) en 1-propanol (200 ml). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 40° C y, a continuación, la solución fue transferida a una solución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo base libre (100 g) en 1-propanol (100 ml) que contenía tolueno 11 g. La mezcla de resolución, que ahora contenía en total 3 V de 1-propanol fue sembrada a 40° C con cristales de siembra que comprendían S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo y el ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico y después se agitó a 40° C durante dos horas. La mezcla fue enfriada a 20° C en dos horas y mantenida a 20° C durante la noche. El producto fue filtrado (reactor de filtro) y lavado con 1-propanol.

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

Experimento 12

Se repitió el Experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 10 V. Rendimiento molar: 30,7%, pureza enantiomérica: 98,9% S.

25 Experimento 13

Se repitió el Experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 4,3 V y se usaron 0,39 eq del ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico. Este ejemplo se repitió varias veces. Se mantuvieron los lotes de cristalización a 20° C por hasta 16 horas, normalmente hasta 8 horas.

Rendimientos molares: aproximadamente un 35%, pureza enantiomérica: > 98% S.

30 Experimento 14

Se repitió el Experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 4,5 V, se utilizaron 0,50 eq del ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico y el tiempo de espera antes de la filtración fue de 0,5 horas.

Rendimiento molar: 36%, pureza enantiomérica: 97,2% S.

Experimento 15

- 35 Se repitió el Experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 4,4 V, se utilizaron 0,60 eq del ácido (+)-O,O'-di-*p*-toluil-(S,S)-tartárico y el tiempo de espera antes de la filtración fue de 0,5 horas.

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

Experimento 16

Se repitió el experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 4,5 V, se utilizaron 0,675 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

Rendimiento molar: 35,2%, pureza enantiomérica: 76,2% S.

5 Experimento 17

Se repitió el experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 6 V, se utilizaron 0,75 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue 0,5 horas.

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

Experimento 18

10 Se repitió el experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 6 V, se usaron 0,75 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

Rendimiento molar: 31%, pureza enantiomérica: 99,4% S.

Experimento 19

15 Se repitió el experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 4,5 V, se utilizaron 0,75 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

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

Experimento 20

Se repitió el experimento 11 salvo que el volumen total de 1-propanol fue 4,5 V, se utilizaron 0,75 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue de 4 días.

20 Rendimiento molar: 32,2%, pureza enantiomérica: 92,8% S.

Experimento 23

25 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (50:50) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 2 V. Se disolvieron el ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico y la base libre de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en 3,5 V de diclorometano, se separaron por destilación y se agregó 1 V de 1-propanol, se usaron 0,25 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

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

Experimento 24

30 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (95:5) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,35 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

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

Experimento 25

35 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (85:15) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,4 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

Rendimiento molar: 31%, pureza enantiomérica: 98,2% S.

Experimento 26

5 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (50:50) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,4 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

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

Experimento 27

10 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (75:25) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

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

Experimento 28

15 Se repitió el experimento 11 salvo que la mezcla de cristalización no contenía tolueno, se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (85:15) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

Rendimiento molar: 37,8%, pureza enantiomérica: 98,8% S.

Experimento 29

20 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (85:15) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

Rendimiento molar: 36,6%, pureza enantiomérica: 97,6% S.

Experimento 29a

25 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (90:10) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche. Este experimento se realizó dos veces con los siguientes resultados.

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

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

Experimento 30

30 Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (92,5:7,5) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 6,0 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche. Este experimento se realizó dos veces con los siguientes resultados.

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

35 Rendimiento molar: 39,0%, pureza enantiomérica: 81,3% S.

Experimento 31

Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (95:5) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue 0,5 h.

- 5 Rendimiento molar: 35,0%, pureza enantiomérica: 98.4% S.

Experimento 32

Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y diclorometano (90:10) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,6 V, se usaron 0,6 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

- 10 Rendimiento molar: 38,5%, pureza enantiomérica: 99,1% S.

Experimento 34

Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y acetonitrilo (85:15) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

- 15 Rendimiento Molar: 18,5%, pureza enantiomérica: 99.4% S.

Experimento 35

Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y acetonitrilo (90:10) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,5 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue durante la noche.

- 20 Rendimiento molar: 29,9%, pureza enantiomérica: 99,3% S.

Experimento 37

Se repitió el experimento 11 salvo que se utilizó una mezcla de 1-propanol y etanol (50:50) como disolvente en lugar de 1-propanol en un volumen total de 4,4 V, se usaron 0,5 eq del ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, y el tiempo de reposo antes de la filtración fue 0,5 horas.

- 25 Rendimiento Molar: 27,4%, pureza enantiomérica: 99.4% S.

Experimento 38

Se realizaron una serie de experimentos para examinar la resolución del diol con (+)-(S,S)-DTT. A continuación se describe el procedimiento general y los detalles y resultados para cada reacción se presentan en la tabla 1.

- 30 Se disolvió el diol racémico (20 g, 58,4 mmoles) en aproximadamente la mitad de disolvente utilizado para el experimento a 40° C. Se añadió (+)-(S,S)-DTT.H₂O (cantidad especificada en la tabla) como una solución en la otra mitad del disolvente. La solución se mantuvo a 40° C y se sembró en dos minutos con cristales de (S)-diol. 1/2(+)-(S,S)-DTT (aproximadamente 5 mg). La cristalización comenzó normalmente dentro de 5 a 10 minutos después de la siembra. Después de 2 horas a 40° C, se redujo la temperatura de la solución a 20° C durante 2 horas, y se mantuvo la solución a esta temperatura durante 1 hora más. El producto se separó entonces por filtración, se lavó con un disolvente adecuado (2 x 20 ml) y se secó durante la noche a 60° C a presión reducida.
- 35

Tabla 1: Resultados del experimento 38

Nº de experimento	Disolvente o mezclas de disolventes(las mezclas se expresan como v/v%)	Volumen total de disolvente usado (ml)	Equivalentes de 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
38i	1-propanol/ acetonitrilo (85/15)o	90	0,5	9,8	99,0/1,0
38j	1-propanol/ acetonitrilo (90/10)o	90	0,5	13,9	99,4/0,6
38k	1-propanol/ acetato de etilo (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)o	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	90	0,5	36,6	99,4/0,6

	(95/5)				
38t	1-propanol/ DCM (90/10)o	90	0,6	29,6	99,1/0,9

5 Aunque todos los experimentos anteriores se han llevado a cabo usando el ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico que precipita junto con S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo dejando las aguas madres enriquecidas en R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, la persona cualificada verá que también podría utilizarse el ácido (-)-O,O'-di-p-toluil-(R,R)-tartárico que precipita junto con R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo dejando las aguas madres enriquecidas en S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.

10 Aunque el modo estándar de adición es: ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico, agregado a 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, este procedimiento de adición puede ser invertido y añadirse el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo al ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la resolución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo a partir de una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros en sus enantiómeros aislados, dicho método comprende la etapa de cristalización fraccionada del 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal con el (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-enantiómero del ácido O,O'-di-p-toluil-tartárico en un sistema de disolventes en el cual 1-propanol constituye al menos el 50% del sistema de disolventes.
2. Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque no se usa más de 1 mol del enantiómero (+)-(S,S) o (-)-(R,R) del ácido O,O'-di-p-toluil-tartárico por mol del 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.
3. Un método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se usa el ácido (+)-O,O'-di-p-toluil-(S,S)-tartárico.
4. Un método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se usa el ácido (-)-O,O'-di-p-toluil-(R,R)-tartárico.
5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el sistema de disolventes comprende uno o más codisolventes orgánicos.
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el sistema de disolventes comprende agua.
7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el sistema de disolventes comprende un ácido no quiral que es capaz de protonar al 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo pero no precipitar al 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal en las presentes condiciones.
8. Un método según la reivindicación 7, caracterizado porque el ácido no quiral está seleccionado del grupo formado por ácidos orgánicos.
9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque el sistema de disolventes junto con el 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo disuelto y el ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-p-toluil-tartárico se enfrían desde una primera temperatura en el intervalo de 20° C a la temperatura de reflujo para el sistema de disolventes a una segunda temperatura en el intervalo de 0° C a 40° C.
10. Un método según la reivindicación 9, caracterizado porque la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, el ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-p-toluil-tartárico y el sistema de disolventes se mantiene a la primera temperatura durante un período en el intervalo de 0-4 horas antes de la refrigeración.
11. Un método según la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, el ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-p-toluil-tartárico y el sistema de disolventes es sembrado con cristales de la sal deseada a la primera temperatura o durante el enfriamiento.
12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, caracterizado porque el enfriamiento se realiza dentro de 8 horas.
13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque la sal precipitada se separa de las aguas madres dentro de las 8 horas después del inicio de la precipitación.
14. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque la sal separada es lavada dentro de las 4 horas después de su formación.
15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque la sal separada es resuspendida o recristalizada una o más veces en un sistema de disolventes que comprende 1-propanol o etanol por calentamiento a una temperatura en el intervalo de 30° C a la temperatura de reflujo del disolvente.

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