

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 975**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03767476 .9**  
96 Fecha de presentación: **18.12.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1581483**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de citalopram diol racémico y/o S- o R-citalopram dioles y el uso de tales dioles para la preparación de citalopram racémico, R-citalopram y/o S-citalopram**

30 Prioridad:  
**23.12.2002 DK 200202004**  
**23.12.2002 US 436117 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.08.2012**

73 Titular/es:  
**H. LUNDBECK A/S**  
**OTTILIAVEJ 7-9**  
**2500 KOBENHAVN-VALBY, DK**

72 Inventor/es:  
**PETERSEN, Hans;**  
**DANCER, Robert;**  
**CHRISTIANSEN, Brian y**  
**HUMBLE, Rikke, Eva**

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

ES 2 385 975 T3

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).

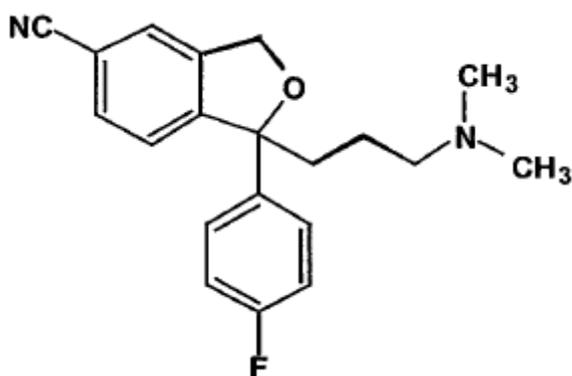
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de citalopram diol racémico y/o S- o R-citalopram dioles y el uso de tales dioles para la preparación de citalopram racémico, R-citalopram y/o S-citalopram

5 La invención refiere a un procedimiento para la preparación de citalopram diol racémico y R- o S-citalopram diol mediante la separación de una mezcla no racémica inicial de los compuestos R- y S-citalopram diol (R- y S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo) en una fracción de citalopram diol racémico y una fracción que está enriquecida con S-diol o R-diol. La invención se refiere también a la utilización de dichos dioles aislados de citalopram para la formación de los correspondientes citalopram racémico y/o S- o R-citalopram que debe estar comprendido en una composición farmacéutica.

10 **Antecedentes de la invención**

Citalopram es un medicamento antidepresivo muy conocido que está comercializado desde hace algunos años y tiene la estructura siguiente:



15 Citalopram puede prepararse cerrando el anillo de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo (citalopram diol racémico) como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.650.884. El producto citalopram es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S.

20 Además, el enantiómero S de citalopram (escitalopram) es un valioso antidepresivo de tipo inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (ISRS). Escitalopram puede prepararse por cierre de anillo de S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo (S-diol) conservando la configuración descrita en la patente EP B1 347 066. La cantidad de R-citalopram comparada con S-citalopram en el producto escitalopram debe ser inferior al 3%.

Además, un método para la preparación de una mezcla de R- y S-citalopram, con más del 50% de enantiómero S procedente de una mezcla de R- y S-diol con más del 50% de R-diol se describe en el documento WO 03000672.

25 Según lo anterior, parece que los productos de citalopram y escitalopram racémicos con la pureza enantiomérica mencionada anteriormente son necesarios para la preparación de composiciones farmacéuticas y que los productos citalopram racémico y escitalopram pueden prepararse por cierre de anillo del RS-diol, R-diol y/o S-diol. Como consecuencia, se necesitan procedimientos para la preparación de productos de diol y S-diol racémicos que sean en la misma medida enantioméricamente puros.

30 Hay disponibles procedimientos para la preparación y purificación de los productos R- o S-diol. Dichos procedimientos implican por ejemplo la síntesis enantio-selectiva descrita en la patente EP 0347066, la resolución clásica y la separación cromatográfica descrita en el documento WO 03006449. Dependiendo del procedimiento específico y de las condiciones utilizadas, la pureza enantiomérica del producto S-diol puede tener que mejorarse antes de que el producto S-diol reúna los requisitos anteriores.

35 Sorprendentemente, ahora ha sido descubierto que al utilizar el procedimiento de la invención un producto costoso, pero al parecer inútil S-diol contaminado con R-diol, puede convertirse fácilmente en los dos productos valiosos, diol y S-diol racémicos, que cumplen los requisitos anteriores en cuanto a pureza enantiomérica.

Además, utilizando el procedimiento de la invención, un producto costoso, pero al parecer inútil R-diol que está contaminados con S-diol, puede convertirse fácilmente en los productos valiosos, diol y R-diol racémicos, que cumplen los requisitos anteriores en cuanto a pureza enantiomérica.

Más concretamente, la presente invención proporciona un procedimiento para la separación de una mezcla no racémica inicial de *R*- y *S*-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo con más de 50% de uno de los enantiómeros en una fracción que está enriquecida con *S*-diol o *R*-diol y una fracción que comprende *RS*-diol, en la que la relación de *R*-diol:*S*-diol es igual a 1:1 o más próxima de 1:1 que en la mezcla inicial de *R*- y *S*-diol.

El procedimiento de la invención es importante y muy útil, en particular porque proporciona una manera cómoda, económica y eficaz de transformar una mezcla de *R*- y *S*-dioles que no cumple con los requisitos anteriores en cuanto a pureza enantiomérica en dos productos valiosos, *RS*-diol y *S*-diol (o *R*-diol), que cumple los requisitos anteriores en cuanto a pureza enantiomérica.

En otro aspecto, la invención proporciona un método conveniente, económico y eficaz para preparar un intermedio para utilizarse en la fabricación de citalopram y escitalopram.

Con la presente invención, el procedimiento para la producción de citalopram racémico y escitalopram que reúne los requisitos de las respectivas aprobaciones comerciales se ha vuelto más racional y más económico en cuanto a la sencillez del procedimiento y la utilización de los reactivos y los recursos.

### Compendio de la invención

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una base libre de diol racémico y/o una sal de adición de ácido y/o una base libre y/o una sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol que comprende una separación de una mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol con más del 50% de uno de los enantiómeros en una fracción que está enriquecida con base libre y/o sal de adición de ácido de *S*-diol o *R*-diol y una fracción que comprende base libre y/o sal de adición de ácido de *RS*-diol en la que la proporción de *R*-diol:*S*-diol es igual a 1:1 o más próxima de 1:1 que en la mezcla inicial de *R*- y *S*-diol en el que

i) la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol se precipita en una solución de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; o

la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol se disuelve en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol en dicho disolvente, dejando un residuo que comprende base libre y/o sal de adición de ácido de *RS*-diol;

ii) el residuo/precipitado formado se separa de la fase final en solución;

ii a) si el residuo/precipitado es cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces para formar diol racémico;

ii b) si el residuo/precipitado no es cristalino, se repiten opcionalmente las etapas i) y ii) hasta que se obtiene un residuo/precipitado cristalino y el residuo/precipitado cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces para formar diol racémico;

iii) la fase final en solución se somete opcionalmente a mayor purificación y la base libre de *S*-diol o *R*-diol y/o la sal de adición de ácido se aísla de la fase final en solución;

iv) las bases libres de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en sus sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en otras sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en las correspondientes bases libres.

Por consiguiente, la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol obtenida da lugar a la fase final en solución que está enriquecida con la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S* o *R*-diol. El excedente de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol puede aislarse a continuación de la fase final en solución como se describe a continuación.

Según una realización específica, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de base libre y/o sal de adición de ácido de diol racémico que utiliza el procedimiento descrito anteriormente.

Según otra realización específica, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una base libre y/o sal de adición de ácido de *S*-diol (o *R*-diol) que utiliza el procedimiento descrito anteriormente.

Según todavía otra realización específica, la invención se refiere a la utilización de los preparados de una base libre y/o la sal de adición de ácido de diol racémico y/o de una base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol (o *R*-diol) para la preparación de citalopram racémico y/o de una base libre y/o la sal de adición de ácido *S*-citalopram (o *R*-citalopram) utilizando el procedimiento descrito a continuación.

**Descripción detallada de la invención**

Cada vez que se utilizan en este documento, los términos "S-diol" y "S-citalopram diol" significan S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil) benzonitrilo.

5 Cada vez que se utilizan en este documento, los términos "R-diol" y "R-citalopram diol" significan R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil) benzonitrilo.

Cada vez que se utiliza en este documento, el término "RS-diol" significa una mezcla de R- y S-diol tal como una mezcla 0,5:1,5 o 0,9:1,1 o 0,95:1,05 o 0,98:1,02 o 0,99:1,01 de R- y S-diol y preferentemente una mezcla con una proporción 1:1 de R- y S-diol.

10 Cada vez que se utilizan en este documento, las expresiones "enantiómero de diol" e "isómero de diol" significan cualquier S- o R-diol.

Cada vez que se utiliza en este documento, la expresión "diol racémico" significa una mezcla 1:1 de R- y S-dioles. La expresión "mezclas no racémicas de dioles" significa mezclas que contienen R- y S- dioles en otra proporción aparte de 1:1.

15 Cada vez que se utilizan en este documento, las expresiones "enantiómero de citalopram" e "isómero de citalopram" significan cualquier S- o R-citalopram.

Cada vez que se utiliza en este documento, la expresión "citalopram racémico" significa una mezcla 1:1 de R- y S-citalopram. La expresión "citalopram no racémico" significa mezclas que contienen R- y S-citalopram en una proporción distinta de 1:1.

20 Como se utiliza en esta descripción, el término "precipitación" significa que forma un precipitado, en forma de cristales, un sólido amorfo o un aceite o mezclas de los mismos, de una solución de la mezcla no racémica inicial de R- y S-diol en un disolvente. En la presente descripción, un precipitado puede ser un aceite, un sólido amorfo o cristales o mezclas de los mismos.

25 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "residuo" se refiere al residuo que queda después de disolver R- o S-diol en un disolvente de una mezcla no racémica inicial de R- o S-dioles. El residuo puede estar en forma de cristales, un sólido amorfo, un aceite o mezclas de los mismos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "residuo/precipitado" se refiere a un precipitado o residuo tal como se definió anteriormente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "solución madre" significa el disolvente restante después de la eliminación o separación del precipitado.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "fase orgánica y/o acuosa resultantes de la disolución selectiva de R- o S-diol" se refiere a la fase en la que R- o S-diol se disuelve en una mezcla no racémica inicial de R- o S-dioles.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "fase de la solución final" se refiere a una solución madre o una fase orgánica y/o acuosa resultante de la disolución selectiva de R- o S-diol tal como se definió anteriormente.

35 Como ya se mencionó, los procedimientos anteriores para la preparación de la base libre y/o sal de adición de ácido de citalopram y/o de base libre y/o de sal de adición de ácido de escitalopram pueden producir una mezcla de base libre y/o sal de adición de ácido de R- y S-citalopram que no es aceptable para uso farmacéutico. Según la presente invención, se ha descubierto un procedimiento sorprendentemente eficaz para la preparación de base libre y/o sal de adición de ácido racémica de diol y R- o S-diol destinados a la preparación de base libre y/o sal de adición de ácido de citalopram racémico y base libre y/o sal de adición de ácido de R- o S-citalopram.

40 Este nuevo procedimiento conlleva la separación de una mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de R- y S-diol en una fracción de base libre y/o sal de adición de ácido de diol racémico y una fracción de una base libre y/o sal de adición de ácido de R- o S-diol. La fracción de base libre y/o sal de adición de ácido diol racémico se precipita en forma de aceite, sólido amorfo o en forma cristalina o mezclas de los mismos en un disolvente y la base libre y/o la sal de adición de ácido de R- o S-diol se aísla de la fase final en solución. A continuación, la base libre y/o la sal de adición de ácido de citalopram racémico, y la base libre y/o la sal de adición de ácido de R- o S-citalopram puede formarse a partir de la correspondiente base libre y/o la sal de adición de ácido de diol racémico y la base libre y/o la sal de adición de ácido de R- o S-diol mediante cierre del anillo.

45 Según otro aspecto de la invención, la mezcla no racémica inicial de base libre o sal de adición de ácido de R- y S-diol se separa en una fracción que está enriquecida con base libre y/o la sal de adición de ácido S-diol o R-diol y una fracción que comprende base libre y/o la sal de adición de ácido de RS-diol en la que la proporción de R-diol:S-diol es igual a 1:1 o más próxima a 1:1 que en la mezcla inicial de R- y S-diol combinando la mezcla no racémica inicial

- de base libre o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol con un disolvente y dejando preferentemente la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol disolverse en el disolvente seguido de separación del residuo de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol sin disolver de la fase orgánica y/o acuosa resultante de la disolución selectiva de la base libre y/o sal de adición de ácido de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol de dicho disolvente.
- El disolvente utilizado según esta realización de la invención es cualquier disolvente que permita disolver preferentemente la base libre y/o la sal de adición de o ácido de *R*- o *S*-diol dejando una mezcla de base libre y/o una sal de adición de ácido de *RS*-diol en la que la proporción de *R*-diol:*S*-diol es igual a 1:1 o más próxima de 1:1 que en la mezcla inicial de *R*- y *S*-diol como residuo. Los disolventes útiles son los disolventes tales como los mencionados para la precipitación de la base libre de *RS*-diol o y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol.
- La mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol utilizada en el procedimiento de la invención puede ser un aceite, un sólido amorfo o en forma cristalina; o mezclas de los mismos.
- El residuo/precipitado formado en la etapa i) puede estar en forma de aceite, de sólido amorfo o cristalina; o en una mezcla de las mismas. El residuo/precipitado formado en la etapa i) está preferentemente en forma cristalina.
- Según una realización de la invención, la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol utilizada en el procedimiento de la invención contiene más del 50% de *S*-diol, o más preferida más del 70% de *S*-diol o aún más preferida más del 90% de *S*-diol.
- Según otra realización de la invención, la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol utilizada en el procedimiento de la invención contiene menos el 99,9% de *S*-diol, tal como menos de 99,5 % de *S*-diol, o menos de 99% de *S*-diol, o menos del 98% de *S*-diol.
- Por consiguiente, la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol puede contener 50% a 98% de *S*-diol, o 50% a 99% de *S*-diol, o 50% a 99,5% de *S*-diol, o 50% a 99,9% de *S*-diol o 70 a 98% de *S*-diol, o 70% a 99% de *S*-diol, o 70 a 99,5% de *S*-diol, o 70% a 99,9% de *S*-diol, o 90% a 98% de *S*-diol o 90 a 99% de *S*-diol, o 90% a 99,5% de *S*-diol, o 90% a 99,9% de *S*-diol.
- Según otra realización de la invención, la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol utilizado en el procedimiento de la invención contiene más del 50% de *R*-diol o más preferida más del 70% de *R*-diol o aún más preferida más del 90% de *R*-diol.
- Según aún otra realización de la invención, la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol utilizada en el procedimiento de la invención contiene menos el 99,9% de *R*-diol, tal como menos de 99,5% de *R*-diol, o menos de 99% de *R*-diol, o menos del 98% de *R*-diol.
- Por consiguiente, la mezcla no racémica inicial de base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol puede contener 50% a 98% de *R*-diol, o 50% a 99% de *R*-diol, o 50% - 99,5% de *R*-diol, o 50% - 99,9% de *R*-diol o 70-98% de *R*-diol, o 70% a 99% de *R*-diol, o 70 a 99,5% de *R*-diol, o 70% a 99,9% de *R*-diol, o 90% a 98% de *R*-diol o 90 a 99% de *R*-diol, o 90% a 99,5% de *R*-diol, o 90% a 99,9% de *R*-diol.
- El procedimiento puede repetirse hasta que se obtenga una mezcla racémica de *R*- y *S*-dioles y/o hasta que se obtenga el grado deseado de pureza enantiomérica del *R*- o *S*-diol.
- Según una realización de la invención, el *RS*-diol del residuo/precipitado está en forma de base libre y/o sal de adición de ácido; independientemente de ésta el *R*- o *S*-diol de la fase final en solución está en forma de base libre y/o una sal de adición de ácido. Por consiguiente, cuando el *RS*-diol comprendido en el residuo/precipitado está en forma de base libre, entonces el *R*- o *S*-diol comprendido en la fase final de la solución, puede estar en forma de base libre, de sal de adición de ácido o de una mezcla de una base libre y una sal de adición de ácido. Además, cuando el *RS*-diol comprendido en el residuo/precipitado está en forma de sal de adición de ácido, entonces el *R*- o *S*-diol comprendido en la fase final de la solución, puede estar en forma de base libre, de sal de adición de ácido o de una mezcla de una sal de adición de ácido y base libre. Por último, cuando el *RS*-diol comprendido en el residuo/precipitado es una mezcla de una base libre y una sal de adición de ácido, entonces el *R*- o *S*-diol comprendido en la fase final de la solución, puede estar en forma de base libre, de sal de adición de ácido o de una mezcla de una base libre y sal de adición de ácido.
- La mezcla no racémica inicial de *R*- y *S*-diol utilizada en el procedimiento de la invención puede estar presente como base libre, como sales o como una mezcla de bases libres y sales.
- Además, las bases libres de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en sus sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en otras sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en las correspondientes bases libres por métodos conocidos por los expertos en la materia.

La precipitación de la base libre de *RS*-diol puede llevarse a cabo mediante la obtención o disolución de la mezcla no racémica de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol en un disolvente adecuado, aplicando opcionalmente calor y a continuación dejando enfriar la solución o enfriando por debajo de la temperatura ambiente. El precipitado se separa a continuación de la solución madre, preferentemente por filtración o decantación.

5 Un residuo de base libre de *RS*-diol puede formarse por disolución selectiva de base libre o de sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-dioles en dicho disolvente. Los residuos se separan a continuación de la fase orgánica y/o acuosa resultante de la disolución selectiva del *R*- o *S*-diol.

10 Si el residuo/precipitado es cristalino, los cristales se recrystalizan opcionalmente una o más veces para formar base libre de diol racémico. A continuación, la base libre de citalopram racémico puede formarse a partir de la base libre de diol racémico por cierre de anillo. La base libre de citalopram racémico puede convertirse opcionalmente en una de sus sales de adición de ácido, preferentemente en la sal hidrobromuro.

15 Si el residuo/precipitado formado es un aceite o un sólido amorfo, las etapas i) y ii) pueden repetirse hasta que se obtenga un producto cristalino. Los cristales obtenidos se recrystalizan opcionalmente una o más veces para formar la base libre de diol racémico. La base libre de citalopram racémico puede formarse a partir de la base libre de diol racémico por cierre de anillo. La base libre de citalopram racémico se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición de ácido, preferentemente en la sal hidrobromuro.

La base libre de *RS*-diol preparada según la invención se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición de ácido.

20 Una fase oleosa separada de la fase final en solución se somete opcionalmente a procedimientos de purificación convencionales.

25 La base libre de *RS*-diol preparada según la invención puede contener un exceso menor del *S*-diol (o *R*-diol). Así, puede ser necesario repetir las etapas i) y ii) (en particular la cristalización) de la base libre de *RS*-diol una o más veces a fin de obtener diol racémico. Las fases de la solución final pueden agruparse y el enantiómero diol contenido en la presente memoria puede aislarse como se describe a continuación.

Los disolventes adecuados para obtener el residuo/precipitado que comprende la base libre de *RS*-diol son disolventes apolares, por ejemplo alcanos, tal como heptano o hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno, disolventes polares tal como acetonitrilo, alcoholes tales como metanol y alcohol isopropílico o cetonas tal como metil isobutil cetona; o una de sus mezclas.

30 En una realización preferida, se obtiene una base libre de *RS*-diol en la etapa i), preferentemente en forma cristalina.

Si fuera necesario, la cristalización puede iniciarse por siembra con base libre de diol cristalina racémica.

La precipitación de la sal de adición de ácido de *RS*-diol puede llevarse a cabo por obtención o disolución de la mezcla no racémica de base libre o de la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol en un disolvente adecuado, si es necesario aplicando calor y añadiendo un ácido, por ejemplo en forma sólida, líquida, en solución o en forma de gas.

35 El ácido utilizado para la precipitación de una sal de adición de ácido de *RS*-diol es un ácido que precipita una mezcla de enantiómeros *R* y *S* y deja la solución madre enriquecida ya sea con el enantiómero *R*- o *S*-diol del diol como base libre o una sal de adición de ácido.

El ácido utilizado para la precipitación de una sal de adición de ácido *RS*-diol puede:

40 • añadirse una vez que la mezcla no racémica inicial de una base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol se obtiene o se disuelve en un disolvente adecuado; y/o

• estar presente en el disolvente durante o antes de la disolución de la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o de la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; y/o

• estar presente en la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o de la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol durante o antes de la disolución en el disolvente.

45 Un residuo de la sal de adición de ácido de *RS*-diol puede formarse por disolución selectiva de la base libre o de la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o de la sal de adición de ácido de los *R*- y *S*-dioles en dicho disolvente, si es necesario mediante la adición de un ácido, por ejemplo en forma sólida, líquida, en solución o en forma de gas; o una de sus mezclas.

50 La parte ácida de una sal de adición de ácido de *RS*-diol del residuo formado en la etapa i) es un ácido, que permite la disolución selectiva de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol y deja el material no disuelto enriquecido con la sal de adición de ácido de *RS*-diol.

El ácido utilizado para formar la sal de adición de ácido de *RS*-diol del residuo puede:

- estar presente en el disolvente antes que la mezcla no racémica inicial de base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol se mezcle con el disolvente; y/o
- 5      • mezclarse con el disolvente junto con la mezcla no racémica inicial base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; y/o
- mezclarse con el disolvente después que la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol se mezcla con el disolvente; y/o
- estar presente en la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol durante o antes de la mezcla con el disolvente.

10      Los ácidos adecuados para la formación de un residuo/precipitado de una sal de adición de ácido de *RS*-diol de una mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol son los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico y los ácidos orgánicos como el ácido oxálico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico y ácido acético. El ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico y el ácido oxálico son los ácidos preferidos. Cuando se utilizan estos ácidos, se forma una sal de hidrobromuro, una sal de hidrocloreuro o

15      una sal de oxalato del *RS*-diol, preferentemente en forma cristalina. Convenientemente, se utilizan hasta 10 equivalentes de ácido. Por consiguiente:

- pueden utilizarse 0,2 a 10 moles de ácido, como por ejemplo 0,2 a 0,4 moles, 0,4 a 0,6 moles, 0,9 a 1,1 moles o 1,8 a 2,2 moles de ácido se utilizan por cada mol de *S*- y *R*-diol formado en la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; y/o
- 20      • 0,3 a 4,0 moles, como por ejemplo 0,4 a 0,6 moles, 0,9 a 1,1 moles o 1,8 a 2,2 moles de ácido se utilizan por cada mol de *RS*-diol comprendido en el residuo/precipitado.

A fin de aumentar la fuerza iónica de la solución, puede añadirse sales como por ejemplo NaCl a la solución antes, durante o después de obtener la sal de adición de ácido de *RS*-diol en la etapa i). Los expertos en la materia sabrán cómo ajustar la cantidad de sal añadida para obtener el efecto deseado.

25      Disolventes adecuados para la formación de un residuo/precipitado de la sal de adición de ácido de *RS*-diol de una mezcla no racémica inicial de base libre de y/o de sal de adición de ácido *R*- y *S*-diol son los disolventes polar y apolar tales como tolueno, acetato de etilo, éter dietílico, THF, alcoholes como alcohol isopropílico, acetonitrilo y cetonas tales como acetona y metil-isobutil cetona y agua.

30      Si el residuo/precipitado formado en la etapa i) es cristalino, los cristales se separan de la fase final de la solución, preferentemente por filtración o decantación. Los cristales obtenidos se recrystalizan opcionalmente disolviendo los cristales en un disolvente, preferentemente por calentamiento y dejando enfriar la solución, o por enfriamiento por debajo de la temperatura ambiente. El citalopram racémico puede formarse en la sal de adición de ácido cristalino de diol racémico por cierre de anillo. El citalopram racémico puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente la sal de HBr.

35      Si el residuo/precipitado formado en la etapa i) no es cristalino, sino amorfo o un aceite o una de sus mezclas, las etapas i) y ii) pueden repetirse hasta que se obtenga un producto cristalino. Los cristales obtenidos se recrystalizan opcionalmente una o más veces, como se describió anteriormente. Puede formarse citalopram racémico a partir de la sal de adición de ácido diol racémico cristalina por cierre del anillo. El citalopram racémico puede convertirse en una de sus sales farmacéuticamente aceptable, preferentemente la sal de HBr.

40      Una fase oleosa separada de la fase de la solución final está sometida opcionalmente a procedimientos de purificación convencionales.

45      Así, la sal de adición de ácido de *RS*-diol preparada según la invención puede contener un menor exceso de *S*-diol (o *R*-diol). De este modo, puede ser necesario repetir una o más veces la precipitación (en concreto la cristalización) de la sal de adición de ácido del *RS*-diol para obtener una mezcla racémica. La fase de la solución final puede mezclarse y el diol enantiómero contenido en la misma puede aislarse como se describe a continuación.

Si fuera necesario, la cristalización de la sal de adición de ácido del *RS*-diol puede iniciarse sembrando con la sal de adición de ácido de diol racémico cristalina.

La sal de adición de ácido de *RS*-diol preparada según la invención se convierte opcionalmente en otras sales de adición de ácido o en la base libre correspondiente.

50      Según una realización preferida de la invención, se obtiene una base libre de *RS*-diol o una sal de hidrocloreuro, una sal de hidrobromuro o una sal de oxalato del *RS*-diol, preferentemente en forma cristalina en las etapas i), ii) y iib).

- 5 La fase de la solución final, los extractos de la misma, o una fase enriquecida con base libre y/o de sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol puede someterse a procedimientos de purificación convencionales (tal como el tratamiento con carbón activo, cromatografía, etc.) antes de la evaporación de disolvente, y/o puede someterse a una o más precipitaciones de la base libre de *RS*-diol o la sal de adición de ácido de *RS*-diol según la invención, a fin de mejorar la pureza enantiomérica del producto enantiómero del diol.
- 10 La base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol puede aislarse de la fase final en solución utilizando procedimientos convencionales tales como la evaporación del disolvente, o en caso de que la fase final en solución sea ácida por basificación seguida de separación de fases o por extracción de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol seguida de evaporación del disolvente.
- 15 La fase de la solución final, los extractos de la misma o una fase enriquecida con base libre y/o sal adición de ácido de *R*- o *S*-diol puede someterse a procedimientos de purificación convencionales (tal como el tratamiento con carbón activo, cromatografía, etc.) antes del aislamiento de la base libre y/o las sales de adición de ácido de *R*- o *S*-diol. Propiamente, *R*- o *S*-diol puede precipitar en forma de sal de fosfato o de sal de oxalato por los procedimientos conocidos por los expertos en la materia.
- 20 Se ha descubierto que la pureza enantiomérica (la relación entre el isómero deseado y la suma de ambos isómeros) de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*- o *R*-diol puede ser hasta de 97-98% o incluso superior (es decir, mejor) dependiendo de las condiciones específicas utilizadas.
- Por consiguiente, la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol (o *R*-diol) preparada según la invención puede contener una cantidad menor de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*-diol (o *S*-diol). En una realización esta cantidad menor puede ser inferior al 3%, o más preferido inferior al 2%, o aún más preferido inferior al 1% (la relación entre el isómero contenido en una cantidad menor y la suma de ambos isómeros).
- La base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol puede purificarse y aislarse de dicho disolvente o de la fase de la solución final como se describió anteriormente.
- En una realización, se obtiene base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*-diol.
- 25 En otra realización, se obtiene la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol.
- Cuando se obtiene la base libre de *R*- o *S*-diol, opcionalmente se convierte en una de sus sales de adición de ácido. Cuando se obtiene la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol, se convierte opcionalmente en otras sales de adición de ácido o en la base libre correspondiente.
- 30 La base libre o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol de pureza enantiomérica pueden mezclarse con una mezcla no racémica de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol para obtener base libre y/o la sal de adición de ácido del diol racémico. La base libre y/o la sal de adición de ácido del diol racémico, puede obtenerse a continuación mediante una o más precipitaciones de una base libre o una sal de adición de ácido del diol racémico, seguido de recristalización como se describió anteriormente.
- 35 La base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-citalopram puede formarse a partir de la correspondiente base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol por cierre de anillo conservando la configuración. La base libre de y/o la sal de adición de ácido *S*-citalopram (o *R*-citalopram) puede convertirse opcionalmente en una sal de adición de ácido, preferentemente la sal oxalato y opcionalmente recristalizarse.
- 40 El cierre del anillo de la base libre de y/o la sal de adición de ácido *R*- o *S*-diol puede realizarse mediante un éster lábil intermedio, por ejemplo, en presencia de cloruro de tosilo, en medio básico, como se describe en la patente EP-B1-347 066. A continuación, la reacción de cierre del anillo procede conservando la estereoquímica. Se obtiene a continuación la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-citalopram con una pureza enantiomérica sustancialmente igual a la del diol de partida.
- 45 El cierre del anillo de la base libre de diol racémico y/o de la sal de adición de ácido obtenidos puede realizarse en medio ácido, como se describe en el documento US nº 4.650.884, o mediante un éster lábil como se describió anteriormente. Con lo que se obtiene el citalopram racémico.
- 50 La base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-citalopram de pureza enantiomérica obtenida de este modo puede mezclarse con una mezcla no racémica de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- o *S*-citalopram para obtener la base libre y/o la sal de adición de ácido de citalopram racémico. La base libre y/o la sal de adición de ácido de citalopram racémico, puede obtenerse a continuación por una o más precipitaciones de base libre o una sal de adición de ácido de citalopram, seguido de recristalización como se describió anteriormente.
- Una realización específica de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una base libre o una de sus sales de adición de ácido de diol racémico y/o como base libre o una de sus sales de adición de ácido de *R*- o *S*-diol, mediante la separación de una mezcla no racémica inicial de *R*- y *S*-diol con más del 50% de uno de los

enantiómeros en una fracción que se enriquece con *S*-diol o *R*-diol y una fracción consistente en *RS*-diol en la que la proporción de *R*-diol:*S*-diol es igual a 1:1 o más próxima de 1:1 que en la mezcla inicial de *R*- y *S*-diol en la que

- i) *RS*-diol se precipita en un disolvente como base libre o una de sus sales de adición de ácido;
- ii) el precipitado formado se separa de la solución madre;

5            iia) si el precipitado es cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces en la forma diol racémica;

              iib) si el precipitado no es cristalino, las etapas i) y ii) se repiten opcionalmente hasta que se obtiene un precipitado cristalino y el precipitado cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces en la forma diol racémica;

10           iii) la solución madre se somete opcionalmente a una otra purificación y *S*-diol o *R*-diol se aísla de la solución madre;

              iv) las bases libres de los dioles obtenidos opcionalmente se convierten en una de sus sales de adición de ácido o las sales de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en otras sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en las bases libres correspondientes.

15           Otra realización específica de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una base libre o una de sus sales de adición de ácido de diol racémica, y/o como base libre o una sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol, mediante la separación de una mezcla no racémica inicial de *R*- y *S*-diol con más del 50% de uno de los enantiómeros en una fracción que está enriquecida con *S*-diol o *R*-diol y una fracción consistente en *RS*-diol en la que la proporción de *R*-diol:*S*-diol es igual a 1:1 o más próxima de 1:1 que en la mezcla inicial de *R*- y *S*-diol en la que:

20

- i) *RS*-diol precipita en un disolvente como base libre o como una de sus sales de adición de ácido; o

*R*- o *S*-diol se disuelve en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de *R*- o *S*-dioles en forma de base libre o en forma de una de sus sales de adición de ácido en dicho disolvente, dejando un residuo;

- ii) el precipitado formado se separa de la solución madre;

25           iia) si el precipitado es cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces en forma diol racémico;

              iib) si el precipitado no es cristalino, se repiten opcionalmente las etapas i) y ii) hasta que se obtiene un precipitado cristalino y el precipitado cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces a la forma de diol racémico;

30           iii) la solución madre se somete opcionalmente a otra purificación y se aíslan *S*-diol o *R*-diol de las soluciones madre;

              iv) las bases libres de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en sus sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en otras sales de adición de ácido o en las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en las correspondientes bases libres.

35           La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes, que no pueden considerarse como restrictivos.

### Ejemplos

En los siguientes ejemplos las purezas ópticas se midieron por HPLC SCFC quiral (cromatografía de líquidos supercríticos)

#### Ejemplo 1

40           Purificación de *S*-diol por precipitación de diol racémico como sal de hidrocioruro

Método general:

45           Una mezcla de *R*- y *S*-dioles (como se define en la tabla siguiente) (10 g) se disolvió en tolueno (60 ml). Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico (32 ml, 1 M) y en algunos casos se añadió cloruro de sodio sólido (suficiente para que la concentración de NaCl en el agua sea aproximadamente 1 M). La mezcla se agitó durante la noche y se filtró. El residuo se secó para dar cristales de hidrocioruro diol racémico, contaminados con algo de hidrocioruro de *S*-diol. La solución madre se basificó con una solución acuosa de amoníaco a pH > 9, y se separó la capa de tolueno. La capa acuosa se lavó una vez más con tolueno y los extractos combinados en tolueno se secaron sobre

sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar principalmente S-diol, contaminado con una pequeña cantidad de R-diol. Véase la tabla para obtener más detalles.

La recuperación de material fue prácticamente cuantitativa, con el esperado reparto de peso entre las muestras respectivas.

Antes de la precipitación		Después de la precipitación			
Mezclas de isómeros		Precipitado (mezclas de R- y S-dioles)		Aceite tras la basificación, separación y evaporación (enantiómero S enriquecido)	
S%	R %	S %	R %	S %	R %
<b>98,4</b>	<b>1,6</b>	<b>54</b>	<b>46</b>	<b>97,9</b>	<b>2,1*</b>
<b>95,4</b>	<b>4,6</b>	<b>55</b>	<b>45</b>	<b>98,7</b>	<b>1,3*</b>
<b>90,3</b>	<b>9,7</b>	<b>51</b>	<b>49</b>	<b>96,7</b>	<b>3,3</b>
<b>80</b>	<b>20</b>	<b>51</b>	<b>49</b>	<b>96,7</b>	<b>3,3</b>
<b>69</b>	<b>31</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>94,8</b>	<b>5,2</b>
<b>59</b>	<b>41</b>	<b>54</b>	<b>46</b>	<b>92</b>	<b>8,0</b>

5 \* Indica que se añadió NaCl sólido a la mezcla, suficiente para que la fase acuosa resultante fuese de aproximadamente 1 M en NaCl

En los siguientes ejemplos la pureza óptica se mide por HPLC quiral.

#### Ejemplo 2

Purificación de S-diol por precipitación de base libre de diol racémico

10 Una solución de S-diol en acetonitrilo (500 ml, aprox. 50-55% p/p, relación S:R 95,72:4,28) a temperatura ambiente se enfrió con agitación a -14°C. La mezcla se sembró con diol casi racémico (relación S:R aprox. 60:40) después de cada gota a temperatura de 2°C. Después de 16 horas se filtró la mezcla, y se secó la torta de filtración. El análisis de la torta de filtración indicó que la proporción S:R era de 57,97:42,03. El análisis de la solución madre indicaba que la proporción de S:R era de 98,065:1,935.

#### 15 Ejemplo 3

Purificación de S-diol por precipitación de base libre de diol racémico

20 Una solución de S-diol en acetonitrilo (500 ml, aprox. 50-55% p/p, relación S:R 95,72:4,28) a temperatura ambiente se enfrió con agitación a -10°C con enfriamiento a un ritmo de 1°C/h. La mezcla se sembró con diol casi racémico (relación S:R aprox. 60:40) después de cada caída de temperatura de 5°C. Después de 40 horas a -10°C se filtró la mezcla y se secó la torta de filtración. El análisis de la torta del filtro indicó que la proporción de S:R era de 59,19:40,81. El análisis de la solución madre indicaba que la relación S:R era de 98,52:1,48.

#### Ejemplo 4

Purificación de S-diol por precipitación del diol racémico como sal de hidrocloreuro

Método general:

25 Una mezcla de R- y S-dioles (tal como se define en la tabla a continuación) (1 g) se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico (1,0 equivalente; concentración tal como se define en la tabla a continuación) y se añadió cloruro de sodio sólido (suficiente para que la concentración de NaCl en el agua sea aproximadamente de 1 o 2 M; véase la tabla a continuación). La mezcla se agitó durante la noche y se filtró.  
30 La solución madre se basificó con solución acuosa de amoníaco a pH > 9, y se separó la capa de tolueno. La capa acuosa se lavó una vez más con el tolueno y los extractos combinados en tolueno se secaron sobre sulfato de

magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar principalmente S-diol, contaminado con una pequeña cantidad de R-diol. Véase la tabla para obtener más detalles. La recuperación de material fue prácticamente cuantitativa, con el reparto esperado de peso entre las muestras respectivas.

Antes de la precipitación				Después de la precipitación			
Mezcla de isómeros		HCl acuoso conc.(M)	HCl acuoso conc.(M)	Precipitado (mezclas de R- y S-dioles)		Aceite tras la basificación, separación y evaporación (enantiómero S enriquecido)	
S%	R%			S%	R%	S%	R%
82,3	17,7	1,0	1,0	58,4	41,6	99,4	0,6
82,3	17,7	2,0	1,0	49,7	50,3	97,7	2,3
82,3	17,7	1,0	2,0	81,3	18,7	86,2	13,8
82,3	17,7	2,0	2,0	60,1	39,9	99,7	0,3

#### 5 Ejemplo 5

Purificación de S-diol por precipitación de diol racémico como sales de p-toluenesulfonilo, metansulfonilo o acetato

Método general:

10 Una mezcla de R- y S-dioles (como se define en la tabla a continuación) (1 g) se disolvió en tolueno o éter (10 ml; como se describe en la tabla a continuación). Se añadió solución acuosa de NaCl (1 M, 3 ml). Se añadió el ácido puro (como se define en la tabla a continuación) en forma líquida. La mezcla se agitó durante la noche y se filtró o decantó. El residuo se secó para dar un aceite o un sólido. La solución madre se basificó con solución acuosa de amoníaco de pH > 9 y se separó la capa de tolueno o éter. La capa acuosa se lavó una vez más con tolueno o éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron a presión reducida para dar principalmente un sólido o un aceite. Véase la tabla para más detalles. La recuperación de material fue  
15 prácticamente cuantitativa, con el reparto esperado de peso entre las respectivas muestras.

Antes de la precipitación				Después de la precipitación			
Mezcla de isómeros		Disolvente	Ácido	Precipitado (mezclas de R- y S-dioles)		Aceite tras la basificación,	
S%	R%			S%	R%	S%	R%
82,3	17,7	Tolueno	MsOH (1)	64,4	35,6	94,3	5,7
82,3	17,7	Tolueno	MsOH (2)	48,2	51,8	90,0	10,0
82,3	17,7	Éter	MsOH (1)	62,9	37,1	91,0	9,0
82,3	17,7	Éter	MsOH (2)	55,1	44,9	89,3	10,7
82,3	17,7	Tolueno	AcOH (1)	71,3	28,7	96,2	3,8
82,3	17,7	Tolueno	AcOH (2)	65,9	34,1	94,8	5,2
82,3	17,7	Éter	AcOH (1)	65,0	35,0	91,6	8,4
82,3	17,7	Éter	AcOH (2)	65,7	34,3	87,2	12,8

#### Ejemplo 6

Purificación de S-diol por precipitación de una sal de diol racémico en ausencia de agua

Método general:

Una mezcla de *R*- y *S*-dioles (como se define en la tabla a continuación) (1 g) se disolvió en tolueno o éter (10 ml; como se describe en la tabla a continuación). El ácido (como se define en la tabla a continuación) se agregó puro en forma sólida. La mezcla se agitó durante la noche y se filtró. El residuo se secó para dar un aceite o un sólido. Se añadió agua a la solución madre y la solución madre se basificó con una solución acuosa de amoníaco hasta pH > 9, y se separó la capa de tolueno o éter. La capa acuosa se lavó una vez más con tolueno o éter, y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y evaporaron a presión reducida para dar principalmente un sólido o un aceite. Véase la tabla para obtener más detalles. La recuperación de material fue prácticamente cuantitativa, con el reparto esperado de peso entre las muestras respectivas.

Antes de la precipitación				Después de la precipitación			
Mezcla de isómeros		Disolvente	Ácido (equiv.)	Precipitado (mezclas de <i>R</i> - y <i>S</i> -dioles)		Aceite tras la basificación, separación y evaporación (enantiómero <i>S</i> enriquecido)	
S%	R%			S%	R%	S%	R%
82,3	17,7	Tolueno	TsOH (0,4)	54,9	45,1	90,9	8,1
82,3	17,7	Éter	TsOH (0,4)	57,4	42,6	98,1	7,9
82,3	17,7	Tolueno	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	78,4	21,6	93	7
82,3	17,7	Tolueno	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,4)	72,1	27,8	99,97	0,03
82,3	17,7	Tolueno	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (1)	82,2	17,8	99,6	0,4
82,3	17,7	Éter	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	58,0	42,0	97,7	2,3
82,3	17,7	Éter	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,4)	55,4	44,6	98,4	1,6
82,3	17,7	Éter	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (1)	72,0	28,0	99,5	0,5

Ejemplo 7

Purificación de la *S*-diol por precipitación de una sal de diol racémico en la ausencia de agua utilizando varios disolventes

Método General:

Una mezcla de *R*- y *S*-dioles (como se define en la tabla siguiente) (1 g) se disolvió en un disolvente (10 ml; como se describe en la tabla siguiente). El ácido (como se define en la tabla a continuación) se añadió puro como un sólido. La mezcla se agitó durante la noche, y se filtró o decantó si se había formado un precipitado. Cuando se había formado un precipitado, el residuo se secó para dar un aceite o un sólido. La solución madre se evaporó y el residuo se recogió en una mezcla de éter y agua. Esta mezcla se basificó con solución acuosa de amoníaco a pH > 9, y se separó la capa de éter. La capa acuosa se lavó una vez más con éter, y los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar principalmente un sólido o un aceite. Véase la tabla para más detalles. La recuperación del material fue prácticamente cuantitativa, con el reparto de peso esperado entre las respectivas muestras.

Antes de la precipitación				Después de la precipitación			
Mezcla de isómeros		Disolvente	Ácido (equiv.)	Precipitado (mezclas de R- y S-dioles)		Aceite tras la basificación, separación y evaporación (enantiómero S enriquecido)	
S%	R%			S %	R %	S %	R %
82,3	17,7	MeOH	TsOH (0,4)	Sin precipitación			
82,3	17,7	MeOH	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	Sin precipitación			
82,3	17,7	IPA	TsOH (0,4)	51,5	48,5	91,6	8,4
82,3	17,7	IPA	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	54,9	45,1	98,3	1,7
82,3	17,7	Acetonitrilo	TsOH (0,4)	Sin precipitación			
82,3	17,7	Acetonitrilo	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	57,2	42,8	97,2	2,8
82,3	17,7	THF	TsOH (0,4)	Sin precipitación			
82,3	17,7	THF	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	53,2	46,8	98,9	1,1
82,3	17,7	Acetona	TsOH (0,4)	Sin precipitación			
82,3	17,7	Acetona	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	56,7	43,3	98,2	1,8
82,3	17,7	MIBK	TsOH (0,4)	56,8	43,2	98,5	1,5
82,3	17,7	MIBK	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> (0,2)	58,7	41,3	99,6	0,4

## Ejemplo 8

Purificación de S-diol por precipitación de oxalato de diol racémico

Método General:

- 5 Una mezcla de R- y S-dioles (como se define en la tabla siguiente) (1 g) se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadió una solución acuosa de NaCl (1 M, 3 ml) y ácido oxálico (como se define en la tabla a continuación) se añadió puro en forma sólida. La mezcla se agitó durante la noche, y se filtra o decantó si se había formado un precipitado. Cuando se había formado un precipitado, se secó el residuo para dar un aceite o un sólido. La solución madre se basificó con solución acuosa de amoníaco a pH > 9, y se separó la capa de tolueno. La capa acuosa se lavó una vez más con tolueno, y los extractos de tolueno combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar principalmente un sólido o un aceite. Véase la tabla para más detalles. La recuperación de material fue prácticamente cuantitativo, con el reparto esperado de peso entre las respectivas muestras.

Antes de la precipitación		Después de la precipitación	
Mezcla de isómeros	Ácido oxálico (equiv.)	Precipitado (mezcla de R- y S-dioles)	Aceite tras la basificación, separación y evaporación (enantiómero S enriquecido)

Antes de la precipitación			Después de la precipitación			
Mezcla de isómeros		Ácido oxálico (equiv.)	Precipitado (mezcla de <i>R</i> - y <i>S</i> -diones)		Aceite tras la basificación, separación y evaporación (enantiómero <i>S</i> enriquecido)	
<i>S</i> %	<i>R</i> %		<i>S</i> %	<i>R</i> %	<i>S</i> %	<i>R</i> %
<b>82,3</b>	<b>17,7</b>	<b>0,2</b>	<b>51,8</b>	<b>48,2</b>	<b>98,5</b>	<b>1,5</b>
<b>82,3</b>	<b>17,7</b>	<b>0,4</b>	<b>62,6</b>	<b>37,4</b>	<b>99,8</b>	<b>0,2</b>
<b>82,3</b>	<b>17,7</b>	<b>1,0</b>	<b>58,6</b>	<b>41,4</b>	<b>97,0</b>	<b>3,0</b>
<b>82,3</b>	<b>17,7</b>	<b>2,0</b>	<b>56,7</b>	<b>43,3</b>	<b>92,7</b>	<b>7,3</b>

## Ejemplo 9

Purificación de la *S*-diol por precipitación de hidrocloreto de diol racémico en agua

Método General:

- 5 Una mezcla de *R*- y *S*-diones (como se define en la tabla siguiente) (1 g) se agitó con una solución acuosa de HCl (1 equivalente; véase la tabla de concentración). La mezcla se agitó durante la noche, y se añadió NaCl suficiente (en forma sólida) de modo que la concentración de NaCl fue 1 M. La mezcla se filtró para dar un sólido. A la solución madre se añadió agua y éter, se basificó con solución acuosa de amoníaco a pH > 9, y se separó la capa de éter. La capa acuosa se lavó una vez más con éter, y los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar principalmente un sólido o un aceite. Véase la tabla para más detalles. La recuperación de material fue prácticamente cuantitativa, con el reparto esperado de peso entre las respectivas muestras.

Antes de la precipitación			Después de la precipitación			
Mezcla de isómeros		HCl conc. (equiv.)	Precipitado (mezcla de <i>R</i> - y <i>S</i> -diones)		Aceite tras la basificación, separación y evaporación (enantiómero <i>S</i> enriquecido)	
<i>S</i> %	<i>R</i> %		<i>S</i> %	<i>R</i> %	<i>S</i> %	<i>R</i> %
<b>82,3</b>	<b>17,7</b>	<b>1</b>	<b>59,4</b>	<b>40,6</b>	<b>99,2</b>	<b>0,8</b>
<b>82,3</b>	<b>17,7</b>	<b>2</b>	<b>63,7</b>	<b>36,3</b>	<b>99,3</b>	<b>0,7</b>

## Ejemplo 10

- 15 Purificación de la *S*-diol por disolución preferente de hidrocloreto de *S*-diol en agua

Método General:

- 20 Una mezcla de sales hidrocloreto de *R*- y *S*-diol (17,7: 82,3; 5,5 g) se agitó con una solución acuosa de NaCl (1 M, 12 ml). Se agitó la mezcla durante la noche, y se filtró para dar un sólido. A la solución madre se añadió agua y éter, se basificó con solución acuosa de amoníaco a pH > 9, y se separó la capa de éter. La capa acuosa se lavó una vez más con éter, y los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar principalmente un sólido o un aceite. El residuo de la filtración contenía *R*-diol y *S*-diol en una proporción de 1,0:99,0. El producto de preparación del filtrado contenía *R*-diol y *S*-diol en una proporción de 38,8:61,2. La recuperación de material fue prácticamente cuantitativa, con el reparto esperado de peso entre las respectivas muestras.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de la base libre y/o la sal de adición de ácido de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil) benzonitrilo (diol) racémico y/o la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol que comprende una separación de una mezcla no racémica inicial de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol con más del 50% de uno de los enantiómeros en una fracción que está enriquecida con la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol o *R*-diol y una fracción que comprende la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol en la que la proporción de *R*-diol:*S*-diol es igual a 1:1 o más próxima de 1:1 que en la mezcla inicial de *R*- y *S*-diol caracterizado porque
- 10 i) la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol se precipita en una solución de la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; o
- la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol se disuelve en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol en dicho disolvente, dejando un residuo que comprende la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol;
- 15 ii) el residuo/precipitado formado se separa de la fase final en solución;
- 15 iia) si el residuo/precipitado es cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces para formar diol racémico;
- iib) si el residuo/precipitado no es cristalino, se repiten opcionalmente las etapas i) y ii) hasta que se obtiene un residuo/precipitado cristalino y el residuo/precipitado cristalino se recrystaliza opcionalmente una o más veces para formar diol racémico;
- 20 iii) la fase final en solución se somete opcionalmente a otra purificación y la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol o *R*-diol se aísla de la fase final en solución;
- 25 iv) las bases libres de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en sus sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en otras sales de adición de ácido o las sales de adición de ácido de los dioles obtenidos se convierten opcionalmente en las correspondientes bases libres.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol o *R*-diol caracterizado porque
- 30 i) la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol precipita en una solución de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; o
- la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol se disuelve en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol en dicho disolvente, dejando un residuo que comprende base libre y/o sal de adición de ácido de *RS*-diol;
- 35 ii) el residuo/precipitado formado se separa de la fase final en solución, y
- 35 iii) la fase final en solución se somete opcionalmente a otra purificación y la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol o *R*-diol se aísla de la fase final en solución.
3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el diol preparado es la base libre y/o la sal de adición de ácido del *S*-diol.
- 40 4. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el diol preparado es la base libre y/o la sal de adición de ácido del *R*-diol.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de la base libre y/o la sal de adición de ácido del diol racémico caracterizado porque
- 45 i) la base libre y/o la sal de adición de ácido del *RS*-diol se precipita en una solución de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; o
- R*- o *S*-diol se disuelve en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol en dicho disolvente, dejando un residuo compuesto por base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol;
- ii) el residuo/precipitado formado se separa de la fase final en solución,

5            iia) si el residuo/precipitado es cristalino se recristaliza opcionalmente una o más veces para formar diol racémico;

              iib) si el residuo/precipitado no es cristalino, se repiten las etapas i) y ii) hasta que se obtiene un residuo/precipitado cristalino y el residuo/precipitado cristalino se recristaliza opcionalmente una o más veces para formar el diol racémico.

6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol con más del 50% de uno de los enantiómeros contiene más del 50% de *S*-diol, más preferida más del 70% de *S*-diol o aún más preferida más del 90% de *S*-diol.

7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol con más del 50% de uno de los enantiómeros contiene más del 50% de *R*-diol, más preferido más del 70% de *R*-diol o aún más preferido más del 90% de *R*-diol.

8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el *RS*-diol comprendido en el residuo/precipitado está en forma de una base libre y/o una sal de adición de ácido del mismo; e independientemente del mismo, el *R*- o *S*-diol comprendido en la fase final en solución está en forma de base libre y/o como sal de adición de ácido del mismo.

9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la base libre y/o la sal de adición de ácido de *RS*-diol precipita en una solución de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol.

10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ácido utilizado para precipitar el *RS*-diol en forma de sal en la etapa i) es un ácido que precipita una mezcla de los enantiómeros *R*- y *S*- y deja la solución madre enriquecida con enantiómero *S*- o *R*- de la base libre y/o la sal de adición de ácido del diol.

11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el ácido puede:

- añadirse una vez se obtiene la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol o disolverse en un disolvente adecuado; y/o
- estar presente en el disolvente durante y/o antes de la disolución de la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; y/o
- estar presente en la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol durante y/o antes de la disolución en el disolvente.

12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol se disuelve en un disolvente de la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol en dicho solvente, dejando un residuo que comprende base libre y/o sal de adición de ácido de *RS*-diol.

13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 12, en el que la parte ácida de la sal de adición de ácido de *RS*-diol comprendida en el residuo formado en la etapa i) es un ácido que permite la disolución selectiva de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- o *S*-diol y deja el material no disuelto enriquecido con la sal de adición de ácido de *RS*-diol.

14. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el ácido puede:

- estar presente en el disolvente antes que la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol se mezcle con el disolvente; y/o
- mezclarse con el disolvente junto con la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol; y/o
- mezclarse con el disolvente después que la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol se mezcla con el disolvente; y/o
- estar presente en la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol durante y/o antes de la mezcla con el disolvente.

15. Un método según las reivindicaciones 1 a 14, en el que la sal de adición de ácido de *RS*-diol se obtiene a partir de la mezcla no racémica inicial de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol en un disolvente seleccionado del grupo que consiste de tolueno, acetato de etilo, éter dietílico, THF, agua, alcoholes tal como alcohol isopropílico, acetonitrilo y cetonas tales como acetona y metilisobutil-cetona; o sus mezclas.

16. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el ácido utilizado en la etapa i) es HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético o ácido oxálico.
- 5 17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que el ácido utilizado en la etapa i) es HCl, HBr o ácido oxálico; con lo que se forma una sal de hidrobromuro, una sal de hidrocloruro o una sal de oxalato del *RS*-diol, preferentemente en forma cristalina.
18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que puede utilizarse 0,2-10 moles de ácido, como por ejemplo 0,2 a 0,4 moles, 0,4 a 0,6 moles, 0,9 a 1,1 moles o 1,8 a 2,2 moles de ácido se utilizan por cada mol de *S*- y *R*-diol comprendido en la mezcla no racémica inicial de base libre y/o sal de adición de ácido de *R*- y *S*-diol.
- 10 19. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que se utilizan 0,3 a 4,0 moles, como por ejemplo 0,4 a 0,6 moles, o 0,9 a 1,1 moles o 1,8 a 2,2 moles de ácido por cada mol de *RS*-diol comprendido en el residuo/precipitado.
20. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 12, en el que se obtiene una base libre de *RS*-diol en la etapa i), preferentemente en forma cristalina.
- 15 21. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 12 y 20, en el que la base libre de *RS*-diol se obtiene de la mezcla no racémica inicial de *R*- y *S*-dioles en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcanos tal como heptano o hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno, disolventes polares tal como acetonitrilo, alcoholes tales como metanol y alcohol isopropílico y cetonas tal como metilisobutilcetona; o sus mezclas.
- 20 22. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que la fase final en solución se somete a una o más separaciones adicionales de *RS*-diol como se describe en las etapas i) y ii) antes del aislamiento del *S*-diol o (*R*-diol) de la fase final en solución.
23. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 22, en el que el *S*-diol (o *R*-diol) se aísla de la fase final en solución por evaporación del disolvente.
- 25 24. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 23, en el que la fase final en solución es ácida y el *S*-diol (o el *R*-diol) se aísla de la fase final en solución basificando la fase final en solución, seguida de separación de fases o extracción con un disolvente seguido de la evaporación del disolvente.
- 30 25. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 23, en el que la base libre y/o la sal de adición de ácido de *S*-diol (o de *R*-diol) se aísla de la fase final en solución por precipitación de la base libre y/o la sal de adición de ácido de *R*-diol o *S*-diol; propiamente se precipita una sal de fosfato o una sal de oxalato de *R*- o *S*-diol.
- 35 26. Un método para la preparación de la base libre y/o como sal de adición de ácido de citalopram y/o base libre y/o como sal de adición de ácido de *S*-citalopram y/o base libre y/o como sal de adición de ácido de *R*-citalopram que comprende la preparación de la base libre y/o como sal de adición de ácido de *RS*-diol y/o la base libre y/o como sal de adición de ácido de *S*-diol y/o la base libre y/o como sal de adición de ácido de *R*-diol según una cualquiera de las reivindicaciones 1a 25 seguido del cierre del anillo.