

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invencion se refiere a un método para preparar 4-cianociclohexanocarboxilatos sustituidos en la posición 4, por medio de formar el anillo de ciclohexano tratando un α,α -bis(2-haloetil)-4-bencenoacetónitrilo con un malonato de dialquilo, y descarboxilar el diéster resultante

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	☐
Copla de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	☒
Copia certificada de la primera solicitud.	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC 17'017.671 Btá

TP No 2978

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 47.889
FECHA : AGOSTO 1 DE 2000

INDUSTRIA Y COMERCIO
SUCURSAL BOGOTÁ
Fecha REC. 2000-08-03 12:03:57
Cuenta de PATENTE 3 : REGISTRO 411 PRESENCIAL
Deposición a. 2229 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885947	5.213,000.00

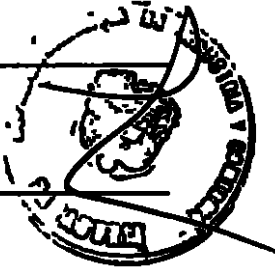
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608.000.00
		TOTAL	\$ 608.000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax. 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C , Colombia

Método para preparar ácidos ciclohexano-carboxílicos

Área de la invención

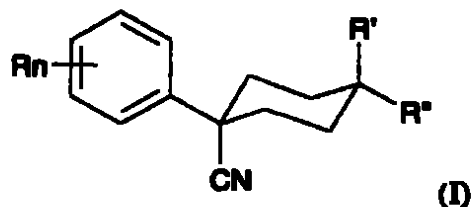
Esta invención se refiere a un método para preparar ácidos 4-cianociclohexano-carboxílicos sustituidos en la posición 4. Ejemplos de estos compuestos son útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4).

Antecedentes de la invención

El procedimiento de esta invención se refiere a la preparación de compuestos que son útiles para tratar enfermedades moduladas por las isoformas de la enzima fosfodiesterasa 4. Los nuevos intermediarios y procedimientos de esta invención son útiles para preparar ácidos que son inhibidores conocidos de la PDE 4. Estos ácidos son útiles, entre otras cosas, para tratar enfermedades pulmonares tales como la obstrucción pulmonar crónica (COPD) y el asma. Los compuestos que se preparan por los métodos de esta invención están descritos, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos ^{5 552 436} 5 554 238 expedida el 3 de septiembre de 1998. Esta patente se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Tales compuestos, particularmente los ácidos 4-cianociclohexanoicos, tienen marcados efectos sobre la actividad de los neutrófilos, inhibiendo la quimiotaxis y la desgranulación de los neutrófilos *in vitro*. En modelos animales, tales compuestos reducen la extravasación de los neutrófilos desde la circulación, el secuestro pulmonar y las respuestas edematosas a una serie de agresiones inflamatorias *in vivo*. Se ha encontrado que son útiles para tratar la COPD en humanos y posiblemente en otros mamíferos que sufren COPD.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)



donde

R es halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_m-cicloalquilo de 3-6 carbonos,

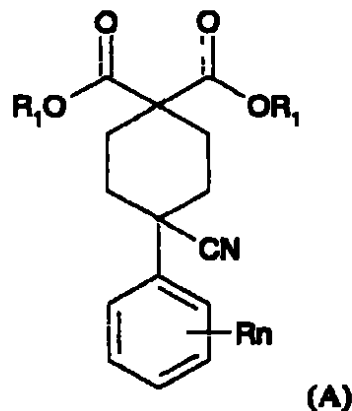
n es 1-5,

m es 0-6, y

R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o CO(O)X donde X es hidrógeno o al-

quilo C₁₋₈,

cuyo procedimiento comprende descarboxilar el diéster o el diácido de la fórmula (A)

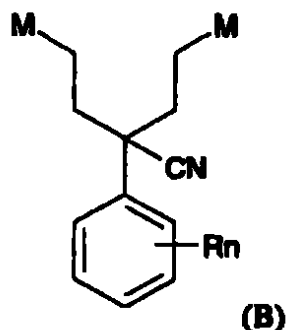


5 donde R₁ es hidrógeno o un grupo que forma un éster de alquilo C₁₋₈ y R y n son los mismos que en la fórmula (I)

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula (A) por sí mismo

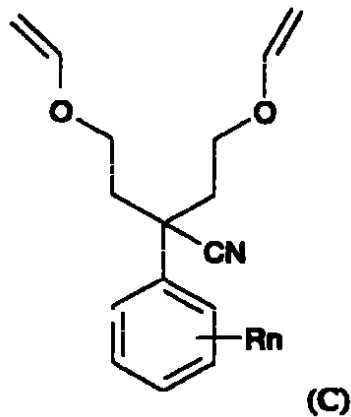
En un tercer aspecto, esta invención se refiere a la preparación de otros determinados intermedios que son útiles para preparar el diéster o el diácido de la fórmula (A), y a los propios intermedios, esto es

10 un compuesto de la fórmula (B)



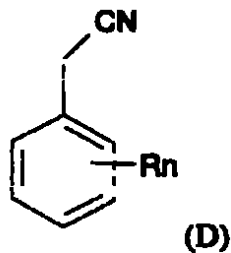
donde R y n son los mismos que en la fórmula (I) y M es OH, un grupo hidroxilo activado, o halo, y

15 un compuesto de la fórmula (C)



donde R y n son los mismos que en la fórmula (I)

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula (C), por medio de tratar el nitrilo de la fórmula (D)



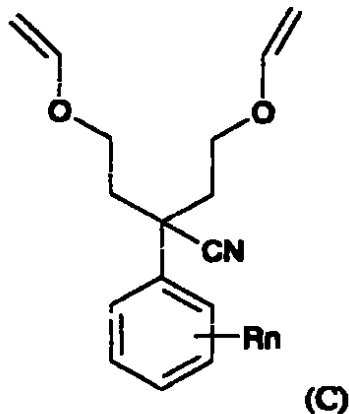
5

donde R y n son los mismos que se han definido antes, con 2-cloroetil-vinil-éter y una base fuerte

Esta invención proporciona también un método para preparar un compuesto de la fórmula (I), que comprende

10

a. convertir el etilviniléter de la fórmula (C)



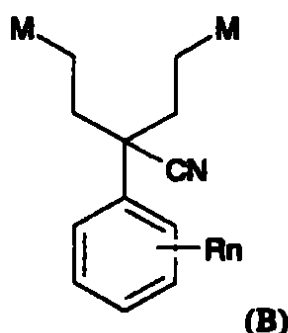
donde R_n es halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_m-cicloalquilo de 3-6 carbonos,

n es 1-5,

15

m es 0-6,

en un compuesto de la fórmula (B)

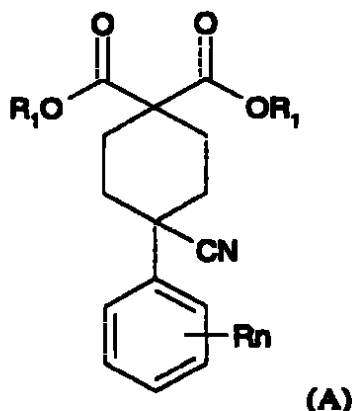


donde M es OH,

5 b convertir el grupo hidroxilo de la fórmula (B) en un compuesto de la fórmula (B) donde M es un tosiato, un mesilato o un triflato,

 c convertir el tosiato, mesilato o triflato de la fórmula (B) en un compuesto de la fórmula (B) donde M es halo,

10 d tratar el compuesto di-halo con malonato de dialquilo para obtener un compuesto de la fórmula (A)



donde R₁ es alquilo inferior,

 e saponificar opcionalmente el diéster de la fórmula (A) para obtener un compuesto de la fórmula (A) donde R₁ es hidrógeno, y

15 f descarboxilar un compuesto de la fórmula (A) donde R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ para obtener un compuesto de la fórmula (I) donde uno de los R' es hidrógeno y el otro es CO(O)X donde X es alquilo C₁₋₈ o hidrógeno

Realizaciones específicas de la invención

20 Esta invención proporciona un método para preparar ácidos ciclohexanoicos. En particular proporciona medios alternativos para preparar los ácidos ciclohexanoicos descritos en la patente de Estados Unidos 5 554 238 en los que la posición 4 del anillo de ciclohexano tiene un grupo CN

"Halo" como se usa aquí, incluye fluoro-, cloro, bromo, y yodo "Haluro" incluye

fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro

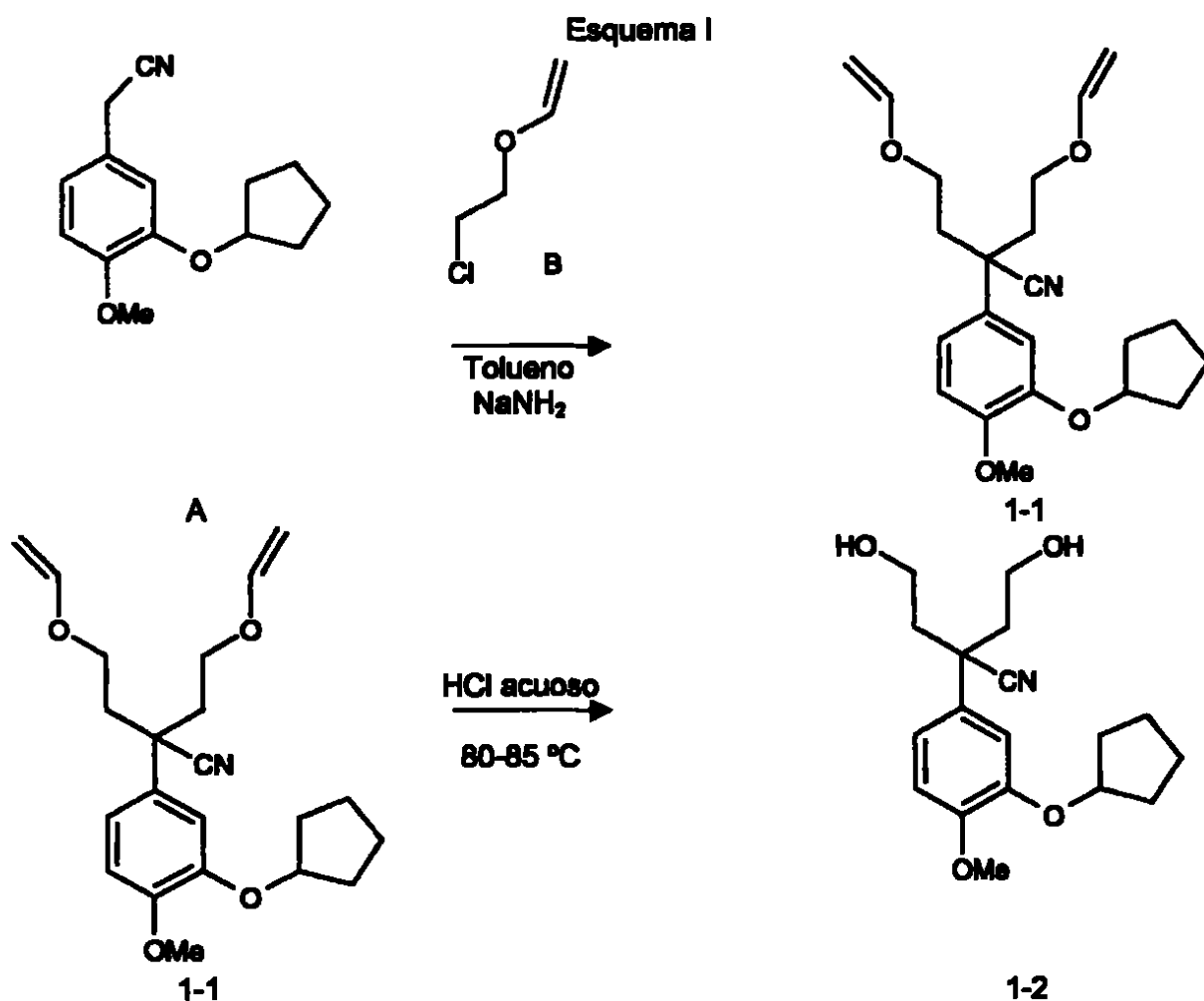
Para todos los compuestos descritos aquí, una realización preferida es aquella en que hay dos grupos R, es decir, n es igual a 2. Más preferidos son aquellos compuestos en los que un grupo R está en la posición 3 y el segundo grupo R está en la posición 4 del anillo bencénico. Se prefiere más particularmente que cada grupo R sea independientemente cicloalquiloxi C₄₋₆ o alcoxi C₁₋₂ sin sustituir o sustituidos con 1 o más halógenos. Más preferidos son metoxi, alcoxi C₁₋₂ sustituido hasta con 3 átomos de flúor, ciclopropilmetoxi o ciclopentiloxi. Los grupos R más preferidos son aquellos en los que el grupo R de la posición 4 es metoxi, -O-CF₃, -O-CHF₂, o -O-CH₂CHF₂, y el grupo R de la posición 3 es ciclopropilmetoxi o ciclopentiloxi.

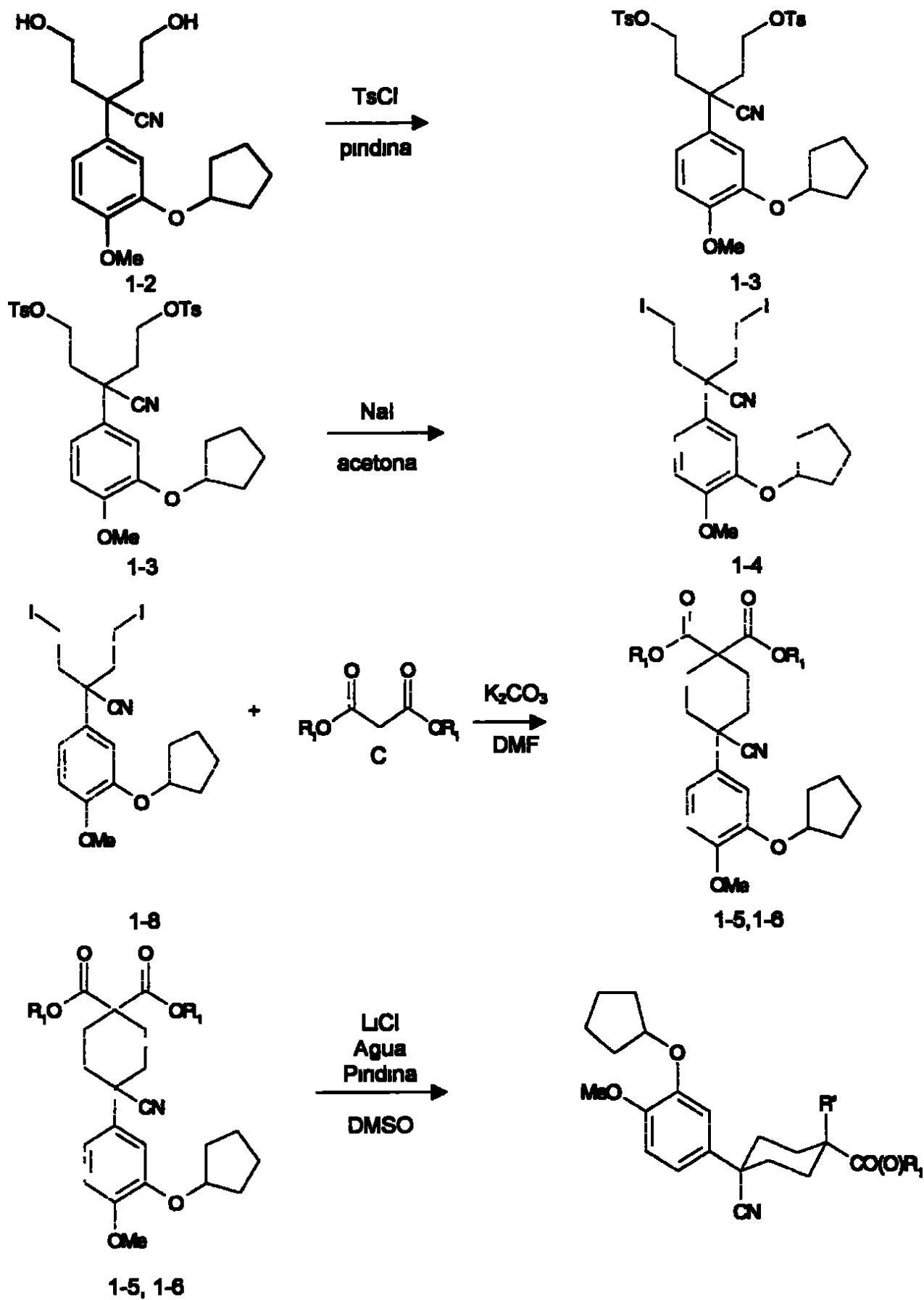
En la fórmula (A) los grupos R₁ más preferidos son hidrógeno, metilo o etilo.

En la fórmula (B) los grupos M más preferidos son OH, tosilo y yodo.

Los productos más preferidos del procedimiento de esta invención son aquellos compuestos que tienen un modelo de sustitución 3-ciclopentiloxi-4-metoxifenilo.

El esquema de reacción I proporciona una revisión general en forma de diagrama de los intermedios y reactivos químicos empleados en esta invención.





El material de partida, 3-ciclopentiloxa-4-metoxibencenoacetonitrilo, es un compuesto conocido Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5 449 686 El 2-cloroetil-vinil-éter está comercialmente disponible (Aldrich) Para efectuar la reacción, se carga una base fuerte en un recipiente de reacción que contiene un disolvente no polar adecuado al cual se añade el éter vinílico Se calienta la mezcla entre aproximadamente 30 a 70 °C y se carga el bencenoacetonitrilo (A) previamente disuelto en el mismo disolvente que la base y el éter vinílico El tolueno es un disolvente preferido Una base preferida es amiduro de sodio La cantidad de base es equivalente, en base molar, a la del éter vinílico Ambos se usan en un exceso de aproximadamente tres veces en relación con el sustrato Una vez que se ha cargado el bencenoacetonitrilo en el matraz de reacción, la solución se calienta adicionalmente hasta alrededor de 80 °C más o menos Usualmente la reacción se completa en aproximadamente 30 minutos a 2 horas El producto (1-1) se aísla usando procedimientos estándar

El compuesto de bis-2-hidroxietilo (1-2) se prepara tratando el resto del éter vinílico, preparado según el párrafo anterior, con un ácido mineral fuerte en un disolvente acuoso Se puede añadir, por ejemplo, agua al compuesto de 2-(etenilox)etilo (1-1), calentando dicha combinación a aproximadamente 70-90 °C y añadiendo después un exceso molar de un ácido mineral tal como HCl o similares Un conjunto preferido de condiciones es aquel en que el 2-(etenilox)etilo se trata con agua y se calienta a aproximadamente 80 °C más o menos, seguido por la adición de un 50 % de exceso molar de HCl concentrado Bajo estas condiciones la reacción se completa en 5 - 20 minutos

Para obtener el compuesto halogenado 1-4, el diol se convierte en un grupo que puede ser desplazado por un ión haluro Por ejemplo el diol se puede convertir en un tosilato, mesilato, o similares, tratando el diol con reactivos y bajo condiciones que forman el tosilato, etc. A modo de ejemplo, el diol se disuelve en un disolvente orgánico y se trata con un exceso de cloruro de *p*-toluenosulfonilo a temperatura ambiente durante 3-7 horas Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en piridina con un exceso molar de aproximadamente 2,5 en relación con el cloruro de *p*-toluenosulfonilo

Este tosilato (o mesilato, triflato, etc) (1-3) se convierte en el di-halo 1-4, disolviéndole en un disolvente polar aprótico, y añadiendo una base débil y una sal haluro Esta mezcla se calienta a reflujo durante vanas horas, por ejemplo durante toda la noche Un disolvente preferido es acetona o dimetilformamida Una sal haluro preferida es yoduro de sodio o de litio aunque también se pueden usar otras sales de fluoru-

ro, cloruro y bromuro de sodio o potasio. Se prefiere un exceso de la sal haluro de 2 a 6 veces. El mantener a reflujo durante toda la noche, usualmente hace que se complete la reacción.

La formación de los ciclohexano-dicarboxilatos o ciclohexano-diácidos, 1-5 y 1-6, se efectúa cargando el compuesto di-halo (1-4) sobre una solución de un malonato de dialquilo o de ácido malónico y una base débil en un disolvente dipolar aprótico. Esta suspensión se agita durante un largo periodo de tiempo a una temperatura elevada, por ejemplo, durante toda la noche. Más específicamente se combina carbonato de sodio o potasio con los equivalentes de malonato de dimetilo en un disolvente tal como dimetilformamida. Después se añade el di-halo 1-4, y la suspensión resultante se agita durante toda la noche a aproximadamente 75-95 °C más o menos. Se añade el malonato en una relación molar de aproximadamente 1:1 con la del compuesto di-halo.

Se puede saponificar el diéster para dar el diácido, aunque esta etapa no está ilustrada en el Esquema 1. Esto se consigue, tratando el diéster con una base acuosa en un disolvente miscible con agua. Por ejemplo se carga el diéster en un matraz de reacción que contiene los equivalentes de tetrahidrofurano, al cual se añade agua y una base de hidróxido alcalino tal como hidróxido de litio. Esta solución se calienta a reflujo durante varias horas, por ejemplo durante toda la noche.

La descarboxilación del diéster o del diácido para obtener el mono-éster o el mono-ácido se realiza disolviendo el diéster en los equivalentes de dimetilsulfóxido, añadiendo aproximadamente un equivalente de una base tal como piridina, aproximadamente 3 equivalentes de agua y aproximadamente 3 equivalentes de una sal tal como cloruro de litio. Esta solución se agita durante varias horas de 100 a 150 °C, o alrededor de estas temperaturas, durante 4-8 horas. El producto se extrae de una solución acuosa acidificada y se purifica después por medios convencionales. El producto es una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* en una relación de aproximadamente 1:1. La forma *cis* del éster o del ácido se puede enriquecer disolviendo una mezcla de isómeros en un alcohol inferior y tratando esa solución con la sal del alcohol con un metal alcalino. Un alcohol preferido es *t*-butanol y una sal de metal alcalino preferida es *t*-butanol-potasio. El ácido se puede obtener saponificando el éster usando una base y acidificando después la sal resultante usando un ácido mineral, por ejemplo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. Estos ejemplos ilustrativos no se pretende que limiten, de ningún modo, la invención reivindicada.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de 3-(ciclopentiloxi)- α,α -bis[2-(eteniloxi)etil]-4-metoxibencenoacetonitrilo

En un matraz de 1 litro se cargaron 150 ml de tolueno, amiduro de sodio (16,5 g, 0,38 mol, 2,9 equivalentes), y 2-cloroetil-vinil-éter (41,9 g, 0,39 mol, 3,0 equivalentes) Se calentó la suspensión a 50 °C, después se cargó una solución de 3-ciclopentiloxi-4-metoxibencenoacetonitrilo (30 g, 0,13 mol, 1,0 equivalentes) en 150 ml de tolueno Se calentó entonces la reacción cuidadosamente a 80 °C Se hizo seguimiento del progreso de la reacción por HPLC (acetonitrilo/acetato de amonio acuoso 0,1 N a 65/35, Beckman ODS Ultrasphere de 15 cm, 2 ml/min, 215 nm UV) Después de 60 minutos, se vertió la solución sobre 1 litro de agua y 300 ml de *t*-butilmetil-éter Se separaron las capas, y se lavó la capa orgánica con agua, y después con salmuera Se separó el disolvente a presión reducida para dar un aceite marrón (52,1 g) El compuesto del epígrafe se aisló por cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 mallas, hexano/acetato de etilo 10/1)

La espectrometría de masas dio $m/z = 372 (M+H)^+$

(¹H NMR, 300 MHz, CDCl₃, δ ppm) δ 1,55-1,65 (m, 2H, CH₂ en anillo), δ 1,70-2,00 (m, 6H, CH₂ en anillo), δ 2,2-3,5 (m, 4 H, (CH₂)₂CCN), δ 3,50-3,85 (m, 4H, CH₂O), δ 3,85 (s, 3H, OCH₃), δ 3,95-4,10 (m, 4H, CH₂-alqueno), δ 4,8 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,30-6,40 (m, CH, alqueno), δ 6,85-7,0 (m, 3H, aromático)

Ejemplo 2

Preparación de 3-(ciclopentiloxi)- α,α -bis[2-(hidroxietil)]-4-metoxibencenoacetonitrilo

Se trató 3-(ciclopentiloxi)- α,α -bis[2-(eteniloxi)etil]-4-metoxibencenoacetonitrilo purificado (5 g, 13,5 mmol) con agua (50 ml) y se calentó a 80 °C con agitación rápida Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,85 ml, 22,2 mmol) y se continuó agitando durante 10 minutos Se vertió la solución sobre hielo-agua (50 ml) y cloruro de metileno (50 ml) Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo una vez con cloruro de metileno Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, después con salmuera, y se concentraron hasta un aceite de color amarillo claro con un rendimiento cuantitativo La estructura y pureza se confirmaron por ¹H NMR

(¹H NMR, 300 MHz, CDCl₃, δ ppm) δ 1,55-1,70 (m, 2H, CH₂ en anillo), δ 1,75-1,95 (m, 6H, CH₂ en anillo), δ 2,10-2,40 (m, 4H, (CH₂)₂CCN), δ 3,55-3,85 (m, 4H, CH₂O), 3,88 (s, 3H, OMe), δ 4,8 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,80-7,00 (m, 3H, aromático)

Ejemplo 3

Preparación de 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi- α,α -bis[2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]etil]bencenoacetonitrilo

En un matraz de 250 ml se cargaron 3-(ciclopentiloxi)- α,α -bis(2-hidroxietil)-4-metoxibencenoacetonitrilo (6,4 g, 20,1 mmol), piridina (65 ml), y cloruro de *p*-tolueno-sulfonilo (9,56 g, 50,2 mmol). La solución se calentó ligeramente (exotérmica), y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se consideró que era completa por HPLC (acetonitrilo/acetato de amonio acuoso 0,1 N a 65/35, Beckman ODS Ultrasphere de 15 cm, 2 ml/min, 215 nm UV). Se vertió la reacción sobre 100 ml de HCl al 5 % y 50 ml de cloruro de metileno. Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con HCl al 5 % hasta neutralidad. La capa orgánica neutralizada se lavó entonces una vez con salmuera y se concentró. El compuesto del epígrafe se aisló como un sólido blanco por cristalización en etanol y *t*-butilmetil-éter.

La espectrometría de masas dio $m/z = 645 (M+NH_4^+)^+$

(1H NMR, 300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) δ 1,55-1,70 (m, 2H, CH_2 en anillo), δ 1,72-2,0 (m, 6H, CH_2 en anillo), δ 2,20-2,45 (m, 4H, $(CH_2)_2CCN$), 2,45 (s, 3H, ar- CH_3), 3,85 (s, 3H, OMe), δ 3,85-4,28 (m, 4H, CH_2O), δ 4,75 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,75-7,75 (11H indicado, aromático)

Ejemplo 4

Preparación de 3-(ciclopentiloxi)- α,α -bis(2-yodoetil)-4-metoxibencenoacetonitrilo

En un matraz de 250 ml se cargaron 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi- α,α -bis[2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]etil]bencenoacetonitrilo (5,0 g, 7,97 mmol), acetona (75 ml), y bicarbonato de sodio (50 mg). Esta solución se agitó bien a la vez que se añadía yoduro de sodio (5,98 g, 39,9 mmol), después se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se vertió sobre cloruro de amonio acuoso y bisulfito de sodio, y después se extrajo con *t*-butilmetil-éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró hasta un aceite claro incoloro. El compuesto del epígrafe se cristalizó en *t*-butilmetil-éter y hexano para dar un sólido blanco.

La espectrometría de masas dio $m/z = 540 (M+H^+)^+$

Análisis de CHN calculado para $C_{18}H_{22}NO_2$ (538,12) C 40,10, H 4,30, N 2,60, encontrado C 40,06, H 4,30, N, 2,45

(1H NMR, 300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) δ 1,55-1,70 (m, 2H, CH_2 en anillo), δ 1,75-2,05 (m, 6H, CH_2 en anillo), δ 2,35-2,62 (m, 4H, $(CH_2)_2CCN$), δ 2,8 (m, 2H, CH_2I), δ 3,15 (m, 2H, CH_2I), 3,87 (s, 3H, OMe), δ 4,8 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,85 (s, 1H, aromático), δ 7,18-7,30 (m, 2H, aromático)

Ejemplo 5

Preparación de 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,1-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo y 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,1-ciclohexanodicarboxilato de dietilo

5 En un matraz de 125 ml se cargaron 80 ml de dimetilformamida, carbonato de potasio (5,02 g, 36,4 mmol, 3,6 equivalentes), malonato de dimetilo (1,33 g, 10,1 mmol, 1,0 equivalentes), y después 3-(ciclopentiloxi)- α,α -bis(2-yodoetil)-4-metoxiben-

10 cenoacetonitrilo (6,0 g, 11,1 mmol, 1,1 equivalentes) La suspensión se agitó a 80 °C durante toda la noche La reacción una vez finalizada se vertió sobre 50 ml de agua y 50 ml de *t*-butilmetil-éter La capa orgánica se extrajo tres veces con agua, y después una vez con salmuera El producto se aisló por cromatografía en columna (sílice rápida [230-400 mallas], hexano/acetato de etilo 80/20) Alternativamente, se cristalizó en hexano/acetato de etilo (3/1) para dar cristales blancos El derivado de dietilo se preparó usando el mismo procedimiento,

15 Éster de dimetilo

La espectrometría de masas dio $m/z = 416 (M+H)^+$

Análisis de CHN calculado para $C_{23}H_{29}NO_6$ (539,12) C 66,49, H 7,04, N 3,37, encontrado C 66,24, H 6,94, N, 3,33

(1H NMR, 300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) δ 1,55-1,67 (m, 2H, CH_2 en anillo), δ 1,75-2,60 (m, 14H, CH_2 en anillo), 3,75 (s, 3H, CO_2Me), 3,78 (s, 3H, CO_2Me), 3,82 (s, 3H, OMe), δ 4,8 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,80-7,02 (m, 3H, aromático)

20

Éster de dietilo

La espectrometría de masas dio $m/z = 444 (M+H)^+$

Punto de fusión 74,0-74,5

(1H NMR, 300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) δ 1,20-1,38 (m, 6H, $etl-CH_3$), δ 1,50-2,60 (m, 16H, CH_2 en anillo), 3,85 (s, 3H, OMe), δ 4,65-4,85 (m, 4H, $etl-CH_2$), δ 4,8 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,80-7,05 (m, 3H, aromático)

25

Ejemplo 6

Hidrólisis del éster dietílico para dar el diácido

30 En un matraz de 25 ml se cargaron tetrahidrofurano (5 ml), el éster de dietilo (SB 220523, 0,5 g, 1,13 mmol, 1,0 equivalentes), agua (5 ml), e hidróxido de litio monohidratado (0,95 g, 22,8 mmol, 20 equivalentes) La solución se agitó a reflujo durante 18 horas La reacción se consideró que era completa por HPLC (Supelcoci LC-ABZ de 15 cm, 40/60/0,1 [acetonitrilo/agua/TFA], 1,5 ml/min, 215 nm UV) La solución

35 de reacción se enfrió entonces y se diluyó con HCl al 10% y *t*-butilmetil-éter Se sepa-

raron las capas y la capa acuosa se lavó una vez con *t*-butilmetil-éter. Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con agua y después con salmuera. Se concentró entonces la solución hasta un sólido de color tostado. Se separó el agua volviendo a concentrar una vez con acetonitrilo. El producto crudo se obtuvo con un rendimiento de aproximadamente 90 %. En el producto crudo se demostró la presencia de éster

etílico residual (< 5 %) por HPLC y ^1H NMR (^1H NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) δ 1,55-1,70 (m, 2H, CH_2 en anillo), δ 1,75-2,35 (m, 12H, CH_2 en anillo), δ 2,52-2,63 (m, 2H, CH_2 en anillo), 3,85 (s, 3H, OMe), δ 4,8 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,8-7,0 (m, 3H, aromático)

Ejemplo 7

Descarboxilación del diéster: 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo

En un matraz de 100 ml se cargaron dimetilsulfóxido (35 ml), 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,1-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo (3,5 g, 8,43 mmol, 1,0 equivalentes), agua (0,455 g, 25,3 mmol, 3,0 equivalentes), piridina (0,66 g, 8,43 mmol, 1,0 equivalentes), y cloruro de litio (1,07 g, 25,3 mmol, 3,0 equivalentes). La solución se agitó a 130 °C durante 6,5 horas. La solución de reacción se enfrió entonces y se diluyó con HCl al 1 % y *t*-butilmetil-éter. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua dos veces y con salmuera una vez. La solución se concentró hasta un acorte claro. Se separó el agua volviendo a concentrar una vez con metanol. Se obtuvo el producto con rendimiento cuantitativo como un acorte claro y como una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* en una relación de aproximadamente 1:1.

La espectrometría de masas dio $m/z = 372 (\text{M}+\text{H})^+$

(^1H NMR, 300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) δ 1,29 (t, 3H, etil-CH_3), δ 1,55-1,70 (m, 2H, CH_2 en anillo), δ 1,75-2,30 (m, 14H, CH_2 en anillo), δ 2,75-2,80 (m, 1H, CHCO_2Et), 3,85 (s, 3H, OMe), δ 4,13-4,22 (q, 2H, etil-CH_2), δ 4,8 (m, 1H, CH en anillo), δ 6,8-7,0 (m, 3H, aromático)

Ejemplo 8

Preparación del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexanocarboxílico

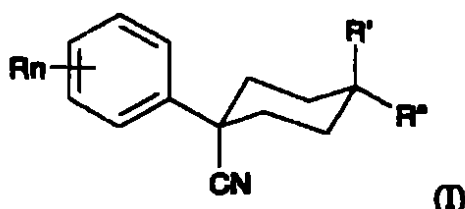
La mezcla isomérica (aproximadamente con una relación de 1 a 1) de los ésteres metílicos preparada en el Ejemplo 5 (2,94 g, 8,2 mmol, 1,0 equivalentes) se disolvió en *t*-butanol (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió *t*-butóxido de potasio (1,8 g, 16,5 mmol, 2,0 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 6-18 horas para dar una relación de isómeros *cis* a *trans* de 14 a 1. Se usó el mismo procedimiento para

tratar los ésteres etílicos y dio una relación de 8 a 1 El seguimiento de las relaciones se hizo por HPLC (Supelcocl LC-ABZ de 15 cm, 40/60/0,1 [acetonitrilo/agua/TFA], 1,5 ml/min, 215 nm UV)

5 Para hidrolizar el producto éster equilibrado, se añadieron dos gotas de agua a la solución de reacción y se agitó la solución hasta que no se detectó ningún éster Después se diluyó la reacción con *t*-butilmetil-éter y HCl al 5 % (el pH de la capa acuosa estuvo entre 1-2) Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera La relación de ácido *cis* a *trans* se mejoró incluso adicionalmente (hasta 121 a 1) por cristalización de la mezcla *cis/trans* en 20 ml de hexano/acetato de etilo
10 (3/1)

REIVINDICACIONES

1 Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)



5 donde

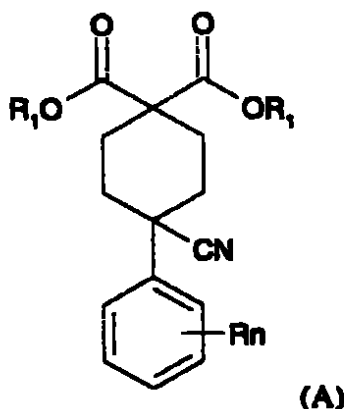
R es halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, -O-(CH₂)_m-cicloalquilo de 3-6 carbonos,

n es 1-5,

m es 0-8, y

10 R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o CO(O)X donde X es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

cuyo procedimiento comprende descarboxilar el diácido o el diéster de la fórmula (A)



15 donde R₁ es hidrógeno o un grupo de 1-6 átomos de carbono que forma un éster de alquilo C₁₋₆ y R y n son los mismos que en la fórmula (I)

2 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el diéster o el diácido se combina con aproximadamente 1 equivalente de una base, aproximadamente 3 equivalentes de agua y aproximadamente 3 equivalentes de una sal alcalina en un disolvente adecuado y se calienta entre aproximadamente 100 a 150 °C durante aproximadamente 4-8 horas

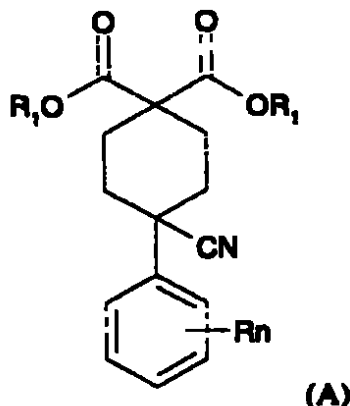
3 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R₁ es hidrógeno, metilo o etilo y la base es piridina y la sal es cloruro de litio

4 El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que n de R_n es 2, y un grupo es un sustituyente en la posición 3 y el otro grupo es un sustituyente en la posición 4

5 El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R_1 es metilo, uno de los R_n es metoxi, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, o $-O-CH_2CHF_2$, y el otro es cicloalquilo C_{4-8} .

6 El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que n de R_n es 2, y un grupo R_n es 3-ciclopentiloxi y el segundo grupo R_n es 4-metoxi

7 Un compuesto de la fórmula (A)



donde

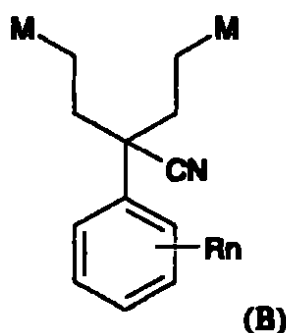
R es halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , $-O-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de 3-6 carbonos,
 10 n es 1-5,
 m es 0-6,

R_1 es hidrógeno o un grupo de 1-6 átomos de carbono que forma un éster de alquilo C_{1-6}

15 8 Un compuesto según la reivindicación 7, en el que n de R_n es 2, y uno de los R_n es metoxi, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, o $-O-CH_2CHF_2$, y el otro es cicloalquilo C_{4-8} .

9 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que n de R_n es 2, y un grupo R_n es 3-ciclopentiloxi y el segundo grupo R_n es 4-metoxi

10 Un compuesto de la fórmula (B)



20

donde

R es halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , $-O-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de 3-6 carbonos,

n es 1-5,

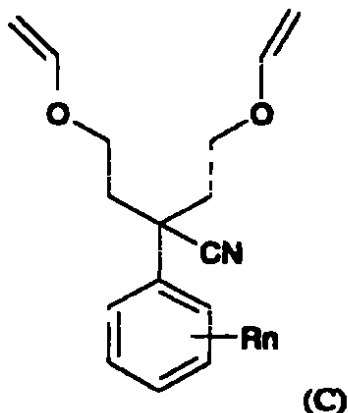
m es 0-6, y

M es OH, un grupo hidroxilo activado, o halo

11 Un compuesto según la reivindicación 10, en el que n de R_n es 2, y uno de los R_n es metoxi, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, o $-O-CH_2CHF_2$, y el otro es cicloalquilo C_{4-6}

12. Un compuesto según las reivindicaciones 10 u 11, en el que n de R_n es 2, y un grupo R_n es 3-ciclopentilo y el segundo grupo R_n es 4-metoxi

13. Un compuesto de la fórmula (C)



10 donde

R es halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de 3-6 carbonos,

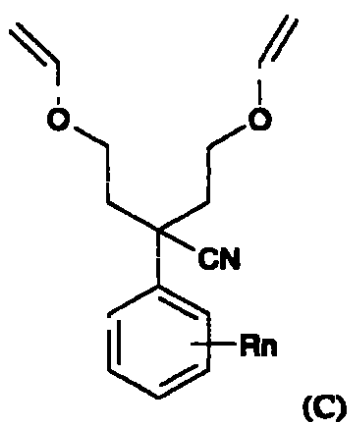
n es 1-5, y

m es 0-6

15 14 Un compuesto según la reivindicación 13, en el que n de R_n es 2, y uno de los R_n es metoxi, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, o $-O-CH_2CHF_2$, y el otro es cicloalquilo C_{4-6}

15 Un compuesto según las reivindicaciones 13 o 14, en el que n de R_n es 2, y un grupo R_n es 3-ciclopentilo y el segundo grupo R_n es 4-metoxi

16. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (C)



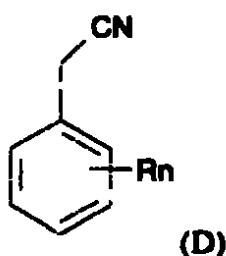
donde

R es halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, -O-(CH₂)_m-cicloalquilo de 3-6 carbonos,

5 n es 1-5, y

m es 0-6,

que comprende tratar el nitrilo de la fórmula (D)



con 2-cloroetil-vinil-éter y una base fuerte

10 donde, en la fórmula (D)

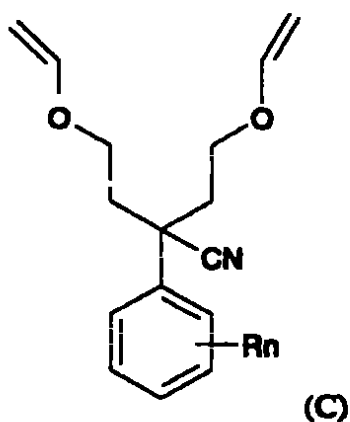
R es halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, -O-(CH₂)_m-cicloalquilo de 3-6 carbonos,

n es 1-5, y

m es 0-6

15 17 Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

a convertir el etilviniléter de la fórmula (C)

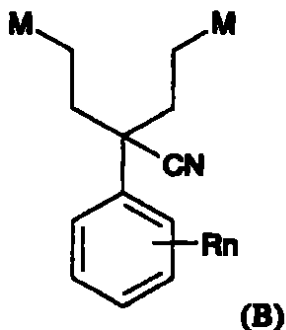


donde R_n es halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 halógenos, alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de 3-6 carbonos,

n es 1-5,

5 m es 0-8,

en un compuesto de la fórmula (B)

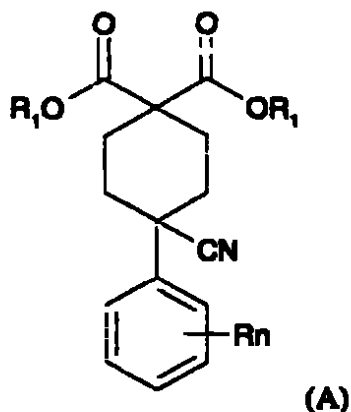


donde M es OH,

10 b convertir el grupo hidroxilo de la fórmula (B) en un compuesto de la fórmula (B) donde M es un tosilato, un mesilato o un triflato,

c. convertir el tosilato, mesilato o triflato de la fórmula (B) en un compuesto de la fórmula (B) donde M es halo,

d tratar el compuesto di-halo con malonato de dialquilo para obtener un compuesto de la fórmula (A)



donde R_1 es alquilo inferior,

e saponificar opcionalmente el diéster de la fórmula (A) para obtener un compuesto de la fórmula (A) donde R_1 es hidrógeno, y

- 5 f descarboxilar un compuesto de la fórmula (A) donde R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} para obtener un compuesto de la fórmula (I) donde uno de los R' es hidrógeno y el otro es $CO(O)X$ donde X es alquilo C_{1-6} o hidrógeno

- 18 El procedimiento de la reivindicación 17, en el que n de R_n es 2, y uno de los R_n es metoxi, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, o $-O-CH_2CHF_2$, y el otro es cicloalquilo C_{4-6} , M es tosilato y después yodo, y R_1 es metilo o etilo

- 19 Un compuesto según las reivindicaciones 17 o 18, en el que n de R_n es 2, y un grupo R_n es 3-ciclopentilo y el segundo grupo R_n es 4-metoxi.

RESUMEN

Esta invención se refiere a un método para preparar 4-cianociclohexanocarboxilatos sustituidos en la posición 4, por medio de formar el anillo de ciclohexano tratando un α,α -bis(2-haloetil)-4-bencenoacetonitrilo con un malonato de dialquilo, y des-
5 carboxilar el diéster resultante

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐ 1
- Nombre e identificación del Inventor ☐ 1
- Título o nombre de la Invención ☐ 1
- Descripción ☐ 4
- Revindicaciones ☐ 17
- Resumen ☐ 23
- Comprobante de Pago ☐ 3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha (A.D.): 2007-03-23 10:23:57

Trámite: PATENTE DE INVENCION
Dependencia: DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador. 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail. info@alc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-58244

Fecha: 8 de Agosto del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo No 265, obra el poder
No 15 472 confiado por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania,
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON

Facultad para desistir SI

Revisado 202022