

00 68954

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA

Dirección

Ciudad

FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No.15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 # No.37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá, D.C.

Teléfono 2859828

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

José J. CONDE

Identificación

Dirección

Radnor, Pennsylvania, Estados Unidos de América

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención PROCEDIMIENTO E INTERMEDIOS PARA PREPARAR ÁCIDOS (4-CIANOSUSTITUIDO)-
CICLOHEXANOICOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A.

(32) Fecha Septiembre 15/99

(31) No. Solicitud 60/154.084 ✓

Fuente: Convención de París.

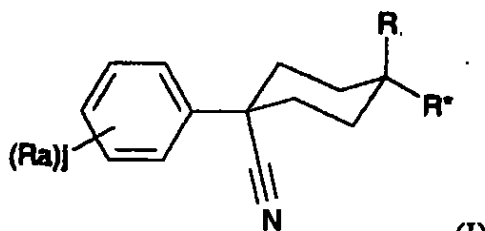
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION.

Se proporciona aquí un procedimiento para preparar ácidos ciclohexanoicos sustituidos de la fórmula (I)



(I)

donde R_a es un grupo que contiene carbono opcionalmente ligado por oxígeno, azufre o nitrógeno al anillo fenilo y j es 1-5; y uno de los R y R^* es hidrógeno y el otro es $C(O)OH$.

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:

Copia 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

T.P.No. 2978



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02068954 03020003

Folios: 22

Fecha (RAD): 2000-09-13 09:31:53

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 56,035
FECHA : SEPTIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	RECIBO DE CAJA				56033	1,216,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº.

OK

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

Procedimiento e intermedios para preparar ácidos (4-cianosustituido)-ciclohexanoicos

Área de la invención

Esta invención se refiere a un método para preparar ciertos ácidos que son
5 útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa 4. Más específicamente, esta invención se refiere a preparar ácidos 4-(fenilo-sustituido)-4-cianociclohexanoicos a partir de guayacol y ciertos intermedios preparados y usados en dicho procedimiento.

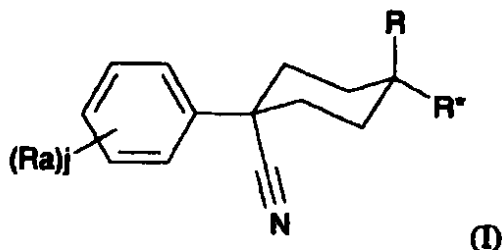
Antecedentes de la invención

El procedimiento de esta invención se refiere a preparar compuestos que son
10 útiles en el tratamiento de enfermedades moduladas por las isoformas de la enzima fosfodiesterasa 4. El guayacol, el material de partida, sufre una serie de nueve transformaciones para dar un ácido 4-cianociclohexanoico que, entre varios posibles productos, se puede usar para preparar ciertos inhibidores de la PDE 4 que son útiles para tratar enfermedades pulmonares tales como la obstrucción pulmonar crónica
15 (COPD) y el asma, y otras enfermedades. El presente procedimiento se puede usar también para preparar otros ácidos 4-cianociclohexanoicos.

Los compuestos objetivos primarios que se preparan por los métodos de esta invención y los intermedios descritos aquí, están detallados y descritos en la patente de Estados Unidos 5.554.238 expedida el 3 de septiembre de 1998 y en las patentes
20 y solicitudes publicadas relacionadas. Dicha 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 e inhiben la quimiotaxis y 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 accesos inflamatorios *in vivo*.
25 Se ha encontrado que ellos son útiles para tratar la COPD en humanos, y posiblemente en otras especies de mamíferos que sufren la COPD.

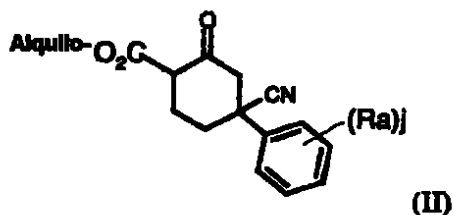
Sumario de la invención

En un primer aspecto, esta invención se refiere a un procedimiento para pre-
30 parar ácidos ciclohexanoicos sustituidos de la fórmula (I):



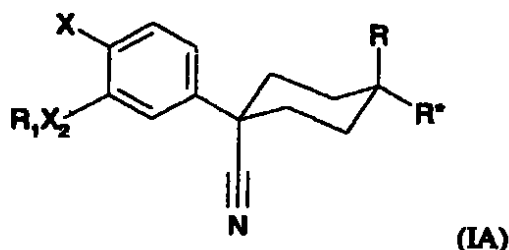
donde R_a es un grupo que contiene carbono opcionalmente ligado por oxígeno, azufre o nitrógeno al anillo fenilo y j es 1-5; y uno de los R y R^* es hidrógeno y el otro es $C(O)OH$; cuyo procedimiento comprende:

- 5 reducir catalíticamente una cetona de la fórmula II



donde el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono y $(Ra)_j$ es el mismo que se ha definido antes, usando un catalizador de un metal pesado y gas hidrógeno.

- Más particularmente esta invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula IA
- 10



donde:

- R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ donde los restos alquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halógenos;
- 15

r es 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

- R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo halosustituido, arilo alquilo C_{1-3} , arilo alquilo C_{1-3} halosustituido, indanilo, indenilo, policicloalquilo C_{7-11} , tetrahydrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tetrahidrotienilo, tienilo, tetrahidrotiopiranilo, tiopiranilo, cicloalquilo C_{3-6} , o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados, donde el resto cicloalquilo o heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos metilo, un grupo etilo, o un grupo hidroxilo;
- 20

con la condición de que:

- 25 b) cuando R_6 es hidroxilo, entonces r es 2 a 6; o
- d) cuando R_6 es 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 2-tetrahydrofuranilo, o 2-tetrahidrotienilo, entonces r es 1 a 6;

X es YR_2 ;

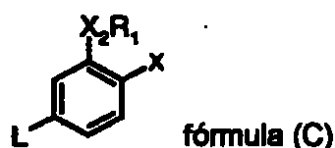
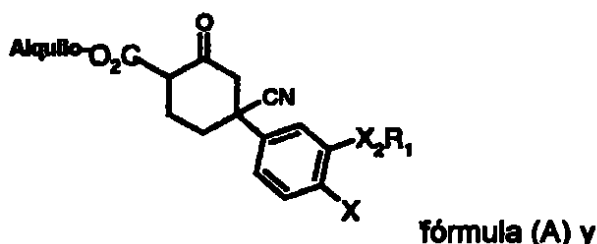
Y es O;

X₂ es O;

R₂ es -CH₃ o -CH₂CH₃, sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos;

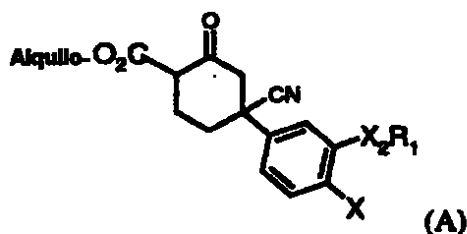
uno de los R y R* es hidrógeno y el otro es C(O)OH.

- 5 En otro aspecto más, esta invención se refiere a intermedios que son útiles para preparar los compuestos de la fórmula (I), principalmente,



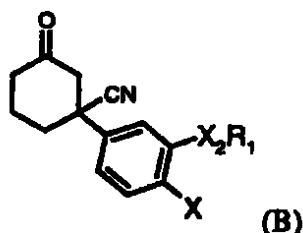
- 10 donde, en cada una de la fórmulas (A) y (C), los grupos X, X₂ y R₁ son los mismos que para la fórmula (I) y L es un grupo lábil tal como halógeno o un triflato.

- En adición, esta invención se refiere a un producto de la fórmula (I) como se ha definido antes, preparado por el procedimiento de reducir catalíticamente una cetona de la fórmula A usando un catalizador de un metal pesado y gas hidrógeno
- 15



donde el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono y X, X₂ y R₁ son los mismos que se han definido antes.

- En otro aspecto adicional, esta invención incluye un producto de la fórmula (I) como se ha definido antes preparado por el procedimiento de carbonilación de una cetona de la fórmula (B)
- 20



para formar un compuesto de la fórmula (A) y después convertir éste en un com-

puesto de la fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona un medio para preparar ácidos ciclohexanoicos. En particular se refiere a un método para preparar ácidos ciclohexanoicos que son inhibidores de la fosfodiesterasa 4 como se describen más completamente en la patente de Estados Unidos 5.554.238, que se incorpora aquí como referencia. La invención se puede usar también para preparar otros ácidos ciclohexanoicos en adición a los que se ilustran aquí.

Con respecto a los sustituyentes preferidos en las fórmulas (I), (II), (A), (B) y (C), para R_1 , ellos son CH_2 -ciclopropilo o cicloalquilo C_{4-6} . Los grupos R_2 preferidos son un alquilo C_{1-2} sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos. Los átomos de halógeno son preferiblemente flúor y cloro, más preferiblemente flúor. Los grupos R_2 más preferidos son aquellos en los que R_2 es metilo, o un grupo alquilo fluoro-sustituido, específicamente un alquilo C_{1-2} tal como un $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, o $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. Más preferidos son los restos $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CH}_3$. Más preferidos son aquellos compuestos donde R_1 es $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidrox ciclopentilo, metilo o CHF_2 y R_2 es CF_2H o CH_3 . Particularmente preferidos son aquellos compuestos donde R_1 es ciclopentilo y R_2 es CH_3 .

El producto más preferido preparado por el procedimiento de esta invención es ácido *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico].

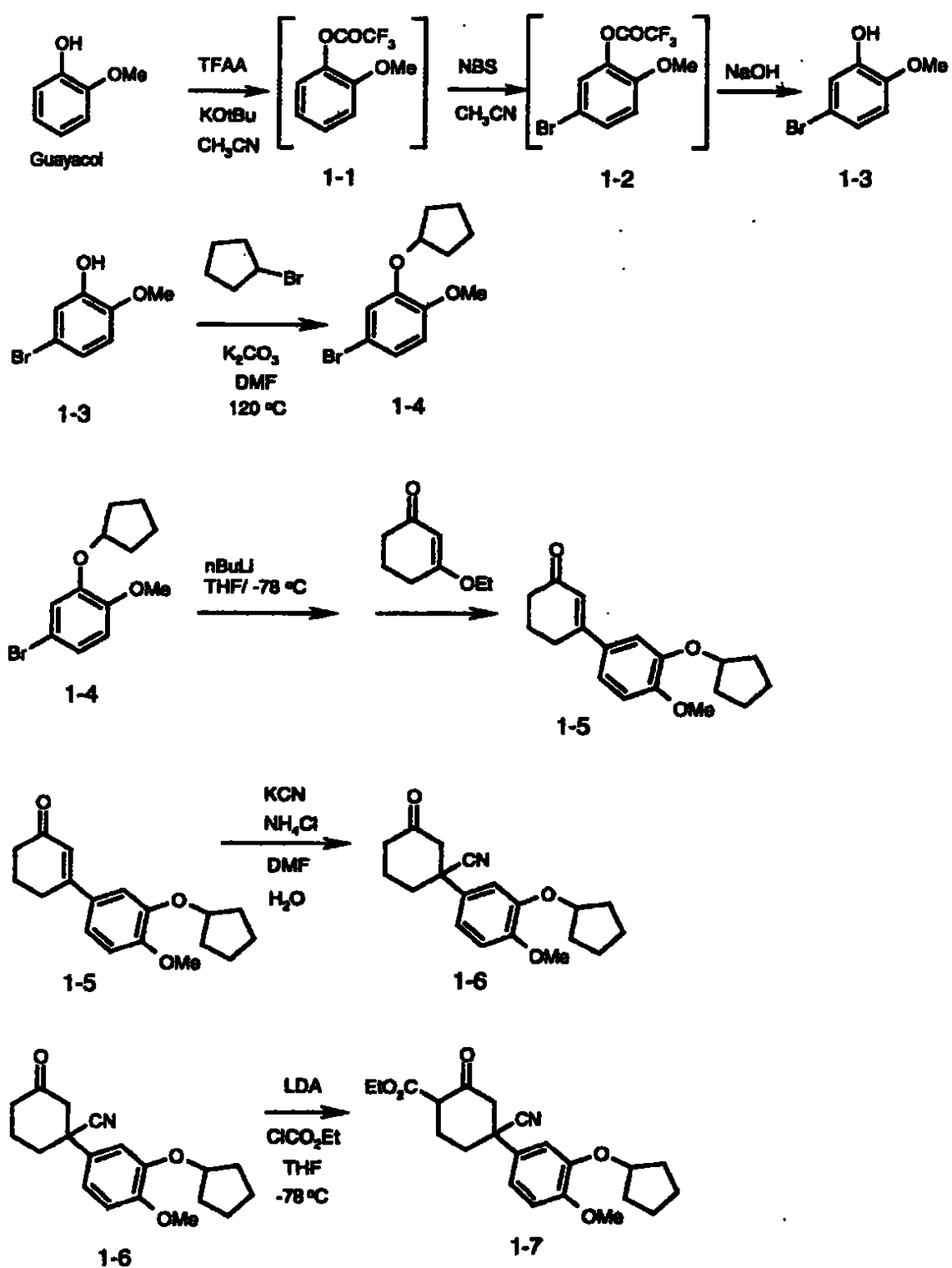
Con respecto a los intermedios, el grupo L de la fórmula (C) es cualquier grupo lábil que es reactivo bajo el conjunto general de condiciones descritas en el Ejemplo 3 que sigue. Preferiblemente L es un halógeno o un triflato, y más preferiblemente Cl, Br, o I, o un triflato.

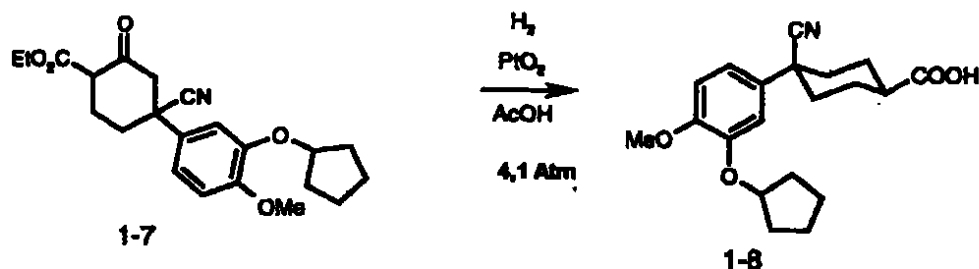
Cuando se forma la ciclohexanona a partir de la ciclohex-2-en-1-ona, se usan un compuesto de amonio cuaternario o amina cuaternaria y una sal cianuro. Ejemplos de compuestos de amonio cuaternario son los haluros de amonio tales como cloruro de amonio y bromuro de amonio. Ejemplos de aminas cuaternarias son los hidroháluros de trialkilamina tales como hidrocioruro de trimetilamina. Las sales cianuro incluyen las sales haluros tales como cianuro de sodio o potasio.

El esquema 1 ilustra la conversión del guayacol en el ácido de la fórmula (I).

4

Esquema 1





Este procedimiento se puede usar para preparar otros compuestos de las fórmulas (I), (II) (A), (B), o (C) sustituyendo el grupo seleccionado por los grupos de las posiciones 3 o 4 ilustrados aquí, en la etapa apropiada de la reacción.

5 En el esquema 1 los compuestos 1-1 y 1-2 están entre paréntesis para indicar que no han sido completamente aislados sino más bien que se han procesado hasta una forma concentrada y se han usado directamente en esta forma en la siguiente etapa. El guayacol, disponible y obtenido de fuentes comerciales, se disuelve en un disolvente apropiado aproximadamente a temperatura ambiente. Entonces el alcohol

10 se esterifica para protegerlo en la etapa de bromación (se usa bromo para ilustrar el grupo L en este esquema) que es seguida por el tratamiento del guayacol con los equivalentes de anhídrido trifluoroacético (aproximadamente 1 equivalente) al cual se añade un alcóxido de un metal alcalino tal como *t*-butóxido de potasio (aproximadamente 0,1 equivalentes). Es de esperar que las sales de sodio y litio de *t*-butóxido y

15 de otros alcoholes secundarios y terciarios de 3 a 5 carbonos se puedan usar también. Después se efectúa la bromación del anillo usando N-bromosuccinimida. Se separa el disolvente del matraz en el que se ha llevado a cabo la reacción de acilación. El éster 1-1 concentrado sin aislar se trata con N-bromosuccinimida (aproximadamente 1 equivalente) preferiblemente usando el mismo disolvente que se usó en la esterificación,

20 tras lo cual se agita la solución durante 10 a 30 horas aproximadamente a temperatura ambiente. Una vez que la reacción de bromación ha llegado a completarse (compuesto 1-2), se saponifica el éster para dar el compuesto 1-3 usando una base apropiada. Para realizar la hidrólisis del éster se prefieren aquí hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o similares.

25 Con el fin de obtener aquí el producto final preferido, se forma un éter (1-4) a partir del alcohol del guayacol bromado efectuando una reacción de sustitución usando los equivalentes de un haluro de alquilo o haluro de cicloalquilo. Aquí se ilustra el ciclopentil-éter. El fenol 1-3 se disuelve en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a la que se añade un haluro alifático y un carbonato de un metal alcalino. El haluro

30 se añade en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente en relación al fenol, co-

10

mo se añade el carbonato de un metal alcalino. Con respecto al carbonato, se prefiere el carbonato de potasio pero se pueden usar también los correspondientes carbonatos de sodio o de litio. Como se practica aquí, la reacción se llevó a cabo a una temperatura elevada (100-140 °C) durante la noche y al cabo de este tiempo se añadió una carga adicional de carbonato de potasio y haluro alifático y se continuó calentado durante varias horas más. Después se enfrió la solución, se añadió una base mineral, y se extrajo el producto (1-4) en un disolvente orgánico.

La 2-ciclohexen-1-ona, 1-5, se prepara tratando en primer lugar el fenol bromosustituido de la fórmula 1-4 con los equivalentes de *n*-butil-litio a una temperatura reducida y añadiendo entonces 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a una temperatura reducida. Por ejemplo el fenol se disuelve en un disolvente seco a una temperatura de aproximadamente -78 °C y se añade *n*-butil-litio. Después de un breve periodo de mezclado, se añade lentamente aproximadamente 1 equivalente de la cetona. Después de un breve periodo adicional de mezclado, hasta 20 minutos, se añade ácido mineral acuoso y se extrae el producto en un disolvente orgánico apropiado.

Se introduce entonces el grupo ciano sobre el anillo del ciclohexano en el mismo carbono en el que el anillo fenilo es un sustituyente. Esto se consigue tratando la 2-ciclohexen-1-ona con un compuesto de amonio cuaternario y una sal cianuro de un metal alcalino en un disolvente compatible y calentando el matraz de reacción durante 24 a 72 horas a una temperatura medianamente elevada, pero por debajo del punto de ebullición del disolvente. A modo de ilustración adicional, la cetona se disuelve en un disolvente amina o amida tal como N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Entonces se añade un compuesto de amonio cuaternario como cloruro de amonio o hidrocioruro de trimetilamina junto con el cianuro de potasio. Se calienta entonces esta solución a aproximadamente 90 a 120 °C (110 °C para DMF) durante aproximadamente 48 horas. El producto, 1-6, se aísla usando procedimientos estándar.

Se introduce entonces un grupo carboxilo sobre el anillo de ciclohexano en la posición 6 tratando la cetona con N,N-diisopropilamiduro de litio y después con un cloroortoformiato tal como cloroortoformiato de etilo. Se añade un ligero exceso del amiduro y del ortoformiato secuencialmente a una solución enfriada de la cetona. La reacción se realiza a temperatura reducida, preferiblemente a aproximadamente -78 °C. Después de un breve periodo para que la reacción se efectúe, aproximadamente 10 a 60 minutos, se sofoca la reacción con agua. El producto, ilustrado por 1-7 en el

esquema 1, se recupera por métodos convencionales.

La reducción del beta-ceto-éster, 1-7, se efectúa por hidrogenación de la cetona usando un catalizador de un metal pesado. Un ejemplo del catalizador es aquí el dióxido de platino. Se pueden usar también otros catalizadores metálicos tales como hidróxido de paladio. La cetona se recoge en un disolvente tal como un ácido graso volátil, por ejemplo ácido acético, se añade el catalizador y la suspensión se pone bajo varias atmósferas de hidrógeno. El producto resultante es la forma *cis* del [ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico].

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. No se pretende que estos ejemplos limiten la invención reivindicada aquí, solamente que ilustren lo que se puede reivindicar como la invención. Lo que se reserva a la invención se define en las reivindicaciones que se adjuntan aquí.

Ejemplos específicos

Ejemplo 1. Preparación de 5-bromo-2-metoxifenol

A una solución de guayacol (5,0 g, 0,04 mol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió anhídrido trifluoroacético (6,2 ml, 1,1 equivalentes). La solución se agitó durante 5 min, se añadió entonces lentamente *tert*-butoxido de potasio 1 M (4,0 ml, 0,1 equivalentes). La mezcla resultante se agitó durante 45 min. Se añadió una solución de N-bromosuccinimida (7,83 g, 1,1 equivalentes) en acetonitrilo (50 ml) lentamente a través de un embudo de adición. La solución naranja se agitó durante 24 horas, después se separó el disolvente en un evaporador rotatorio para dar un residuo que se suspendió en diclorometano (50 ml). Se añadió una solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio (20 ml) y se separó y se desprecó la capa orgánica. La capa acuosa básica se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta que se alcanzó pH 2. Se añadió diclorometano (50 ml) para extraer la capa acuosa ácida. Una vez separadas, la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto deseado (8 g) como un aceite rojizo con un 90 % de rendimiento.

Datos: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,1 (s, 1H, aromático); 6,95 (d, 1H, aromático); 6,7 (d, 1H, aromático); 5,15 (s, 1H, OH); 3,9 (s, 3H, OCH_3).

Ejemplo 2. Preparación de O-ciclopentil-(5-bromo-2-metoxi)fenol

A una solución de 5-bromo-2-metoxifenol (8,0 g, 0,04 mol) en N,N-dimetilformamida seca (50 ml), se añadió bromuro de ciclopentilo (4,75 ml, 1,1 equivalentes) seguido por carbonato de potasio (6,1 g, 1,1 equivalentes). La suspensión se calentó a 120 °C durante toda la noche. Después de 16 horas se añadieron 2 g adicionales

12

de carbonato de potasio y 1 ml de bromuro de ciclopentilo. La suspensión se agitó a 120 °C durante 3 horas más. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio seguida por acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró en vacío. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el compuesto del epígrafe (8 g, 75 %).

Datos: ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 7,0 (1s, 1d, 2H, aromáticos); 6,7 (d, 1H, aromático); 4,7 (m, 1H, CH-O-fenilo); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 2,0-1,5 (m, 8H, ciclopentilo).

Ejemplo 3. Preparación de 3-(3'-ciclopentiloxi-4'-metoxi)fenil-2-ciclohexen-1-ona

10 A una solución de O-ciclopentil-(5-bromo-2-metoxi)-fenol (400 mg, 1,48 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) a -78 °C, se añadió una solución 2,5 M de *n*-butil-litio (651,2 µl, 1,1 equivalentes). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 15 min, después se añadió lentamente por medio de una jeringa, 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona (200 µl; 1,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10-15 min, y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N seguido por *tert*-butilmetil-éter. Se separó la capa orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener un aceite que era una mezcla del producto deseado (95 % por GC-MS) y un exceso de 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona (5 %). Por separación de la última por destilación con alto vacío, se obtuvo el producto del epígrafe (367 mg; 87 %) como un sólido.

20 Datos: ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 7,12 (d, 1H, aromático); 7,09 (s, 1H, aromático); 6,85 (d, 1H, aromático); 6,4 (s, 1H, vinílico); 4,75 (m, 1H, CH-O-fenilo); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 2,7 (m, 2H, CH₂-ciclohexanona) 2,45 (m, 2H, CH₂-ciclohexanona); 2,1 (m, 2H, CH₂-ciclohexanona); 2,0-1,5 (m, 8H, ciclopentilo).

Ejemplo 4. Preparación de 3-ciano-3(3'-ciclopentiloxi-4'-metoxi)fenil-ciclohexan-1-ona

25 A una solución de 3-(3'-ciclopentiloxi-4'-metoxi)fenil-2-ciclohexen-1-ona (367 mg, 1,28 mmol) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, se añadió agua (4 ml), cloruro de amonio (en su lugar se puede usar hidrocloreuro de trimetilamina) (103 mg, 1,5 equivalentes) y cianuro de potasio (167 mg, 2 equivalentes). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 48 horas. Se añadió entonces agua seguida por *tert*-butilmetil-éter. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtración en vacío, se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía rápida (hexano: acetato de etilo 5:1) para obtener el producto deseado con un 40 % de rendimiento.

35 Datos: ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 6,95 (1d, 1s, 2H, aromáticos); 6,85 (d, 1H, aromático);

3

4,75 (m, 1H, CH-O-fenilo); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 2,82 (s, 2H, CH₂-ciclohexanona); 2,6-1,5 (m, 14H, ciclopentilo y ciclohexanona).

Ejemplo 5. Preparación de 5-ciano-5-[3'-ciclopentiloxi-4'-metoxi]fenil-2-etilcarboxilato-ciclohexan-1-ona

- 5 A una solución de 3-ciano-3(3'-ciclopentiloxi-4'-metoxi)fenil-ciclohexan-1-ona (115 mg, 0,367 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a -78 °C, se añadió N,N-diisopropilamiduro de litio (250 µl, 1,2 equivalentes) gota a gota. Se agitó la mezcla a dicha temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota cloroortoformiato de etilo por medio de una jeringa y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se sofocó
- 10 con agua. Se añadió *tert*-butilmetil-éter y la capa acuosa se separó por medio de un embudo de separación. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró en un evaporador rotatorio para dar un aceite que tras purificación por cromatografía rápida (hexano: acetato de etilo 4:1) dio el compuesto del epígrafe (42 mg 40 %).
- 15 **Datos:** ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 7,0 (m, 2H, aromáticos); 6,85 (d, 1H, aromático); 4,8 (m, 1H, CH-O-fenilo); 4,25 (q, 2H, -CO₂-CH₂-); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 2,4-1,5 (m, 14H, ciclopentilo y ciclohexanona); 1,33 (t, 3H, CH₃-éster).

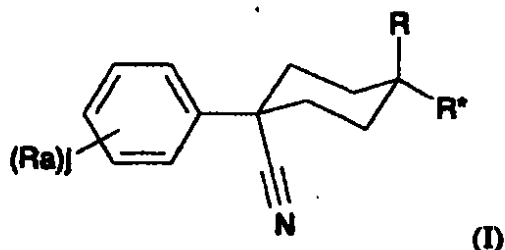
Ejemplo 6. Preparación de ácido *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico]

- 20 A una solución de 5-ciano-5-[3'-ciclopentiloxi-4'-metoxi]fenil-2-etilcarboxilato-ciclohexan-1-ona (20 mg, 0,05 mmol) en ácido acético, se añadió dióxido de platino (3 mg). Se mantuvo la suspensión bajo presión de hidrógeno (4,1 atm) en el agitador PARR durante toda la noche. Se filtró entonces la mezcla y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar un residuo que se purificó en una placa de TLC pre-
- 25 paratoria para dar el compuesto SB 207499 (6,2 mg, 30 %).
- Datos:** ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 7,0 (s, 1H, aromático); 6,95 (d, 1H, aromático); 6,82 (d, 1H, aromático); 4,8 (m, 1H, CH-O-fenilo); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 2,5-1,5 (m, 16H, ciclopentilo y ciclohexanona).

14

REIVINDICACIONES

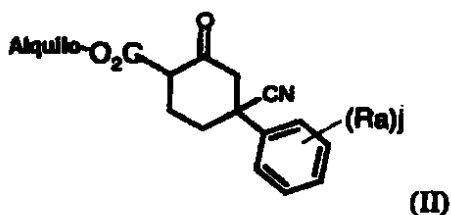
1. Un procedimiento para preparar ácidos ciclohexanoicos sustituidos de la fórmula (I)



5

donde R_a es un grupo que contiene carbono opcionalmente ligado por oxígeno, azufre o nitrógeno al anillo fenilo y j es 1-5; y uno de los R y R' es hidrógeno y el otro es $C(O)OH$; cuyo procedimiento comprende:

10 reducir catalíticamente una cetona de la fórmula II.

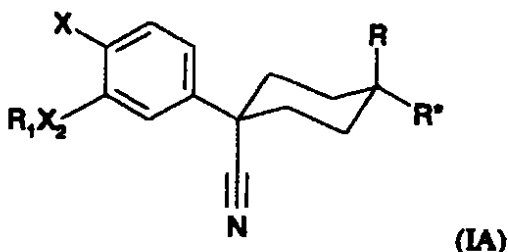


donde el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono y $(Ra)_j$ es el mismo que se ha definido antes, usando un catalizador de un metal pesado y gas hidrógeno.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde j es 2 y los grupos Ra están sustituidos en las posiciones 3 y 4 del anillo fenilo.

15

3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la fórmula IA



donde:

20 R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ donde los restos alquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halógenos;

r es 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo halosustituido, ariloxi-alquilo C_{1-3} , ariloxi-

alquilo C_{1-3} halosustituido, indanilo, indenilo, policicloalquilo C_{7-11} , tetrahydrofurano, furano, tetrahidropirano, pirano, tetrahidrotieno, tienilo, tetrahidrotiopirano, tiopirano, cicloalquilo C_{3-6} , o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados, donde el resto cicloalquilo o heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos metilo, un grupo etilo, o un grupo hidroxilo;

con la condición de que:

b) cuando R_6 es hidroxilo, entonces r es 2 a 6; o

d) cuando R_6 es 2-tetrahidropirano, 2-tetrahidrotiopirano, 2-tetrahydrofurano, o 2-tetrahidrotieno, entonces r es 1 a 6;

10 X es YR_2 ;

Y es O;

X_2 es O;

R_2 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos;

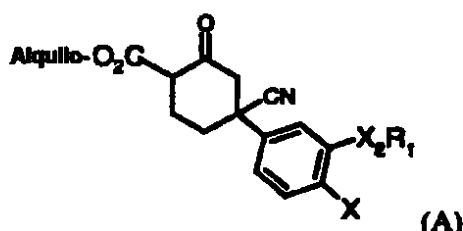
uno de los R y R^* es hidrógeno y el otro es $C(O)OH$.

15 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el catalizador de un metal pesado es óxido de platino.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la fórmula (I) R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, metilo o CHF_2 y R_2 es CF_2H o CH_3 .

20 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R_1 es ciclopentilo y R_2 es metilo.

7. Un compuesto de la fórmula (A)



donde el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono;

25 R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ donde los restos alquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halógenos;

r es 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo halosustituido, ariloalquilo C_{1-3} , ariloalquilo C_{1-3} halosustituido, indanilo, indenilo, policicloalquilo C_{7-11} , tetrahydrofurano,

30 furano, tetrahidropirano, pirano, tetrahidrotieno, tienilo, tetrahidrotiopirano, tiopirano,

ranilo, cicloalquilo C_{3-6} , o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados, donde el resto cicloalquilo o heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos metilo, un grupo etilo, o un grupo hidroxilo;

con la condición de que:

- 5 b) cuando R_6 es hidroxilo, entonces r es 2 a 6; o
d) cuando R_6 es 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, o 2-tetrahidrotienilo, entonces r es 1 a 6;

X es YR_2 ;

Y es O;

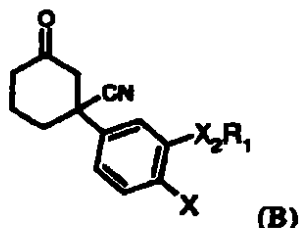
- 10 X_2 es O; y

R_2 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, donde R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, metilo o CHF_2 y R_2 es CF_2H o CH_3 y el grupo alquilo que forma un éster es etilo.

- 15 9. Un compuesto según la reivindicación 8, donde R_1 es ciclopentilo y R_2 es metilo.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (B)



donde:

- 20 R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ donde los restos alquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halógenos;

r es 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

- R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo halosustituido, ariloalquilo C_{1-3} , ariloalquilo C_{1-3} halosustituido, indanilo, indenilo, policicloalquilo C_{7-11} , tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tetrahidrotienilo, tienilo, tetrahidrotiopiranilo, tiopiranilo, cicloalquilo C_{3-6} , o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados, donde el resto cicloalquilo o heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos metilo, un grupo etilo, o un grupo hidroxilo;

- 30 con la condición de que:

b) cuando R_6 es hidroxilo, entonces r es 2 a 6; o

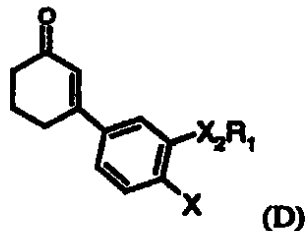
d) cuando R_8 es 2-tetrahidropiraniilo, 2-tetrahidrotiopiraniilo, 2-tetrahidrofuranilo, o 2-tetrahidrotienilo, entonces r es 1 a 6;

X es YR_2 ;

Y es O;

5 X_2 es O; y

R_2 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos, cuyo procedimiento comprende tratar un compuesto de la fórmula (D)



con un haluro de amonio o una sal de amina y una sal cianuro con calentamiento.

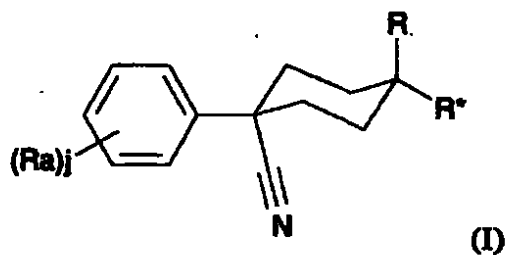
10 11. El procedimiento de la reivindicación 10, donde R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, metilo o CHF_2 y R_2 es CF_2H o CH_3 .

12. El procedimiento de la reivindicación 10, donde R_1 es ciclopentilo y R_2 es metilo.

15 13. El procedimiento de las reivindicaciones 10-12, donde el haluro de amonio es cloruro de amonio y la sal cianuro es cianuro de potasio.

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

Se proporciona aquí un procedimiento para preparar ácidos ciclohexanoicos sustituidos de la fórmula (I)



- 5 donde R_a es un grupo que contiene carbono opcionalmente ligado por oxígeno, azufre o nitrógeno al anillo fenilo y j es 1-5; y uno de los R y R* es hidrógeno y el otro es C(O)OH.

Se retiraron los folios 19 y
20 correspondientes a la
tarjeta para el archivo temático
y a la tarjeta para el archivo
de propietario.
cod 202010
Nov 17/00

Nota = Se retiraron los folios 21 y 22
correspondientes a el extracto para
publicación
Abril 10/2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐
- Nombre e identificación del Inventor ☐
- Título o nombre de la Invención ☐
- Descripción 4 ☐
- Reivindicaciones 14 ☐
- Resumen 18 ☐
- Comprobante de Pago 3 ☐
- Poder, cuando proceda ☐
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente ☐
- Firma del solicitante o apoderado 2 ☐

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 ☐
- Poder, cuando proceda ☐
- Firma del solicitante o apoderado ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 00068954 00000000 Folios: 22
 Fecha: Fecha (AMD): 2000-09-13 09:31:53
 Tradite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-68954

Fecha: 18 de septiembre del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

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

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FÉLYPE CASTILLO
GIBSONE

Facultad para desistir SI

Revisado _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-68954

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 18 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Radicación no 00-68954

Concepto Técnico no 1853 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/19

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 17/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

27
27
23

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1853

EXPEDIENTE N° 0-68954

IPC A61K 31/19

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm Y 12 cm X 12 cm.

En el resumen que aparece en la tarjeta para el archivo temático, debe establecerse claramente el procedimiento de la invención. Por este motivo, debe anexarse nueva tarjeta para el archivo temático.

Bogotá D.C, 17 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-68964

AUTO 3315

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor GERMAN CASTILLO GRAU como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

21 NOV. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

21 NOV. 2000

Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA