



01 1652

Fecha (AMD): 2001-01-11 16:40:44

Tramite: 002 PATENTES D - 1 REGISTRO - 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

AMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** ✓
Constituida bajo las leyes de Alemania

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania ✓

Departamento o Estado

Dirección

Boehringer Ingelheim GmbH Binger strass 173

Ciudad

D-55216 Ingelheim am Rhein ✓

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO ✓

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35

Ciudad

Bogotá. Colombia.

Teléfono

3-47-36-11

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Joerg BRANDENBURG ✓

3- Dr. Rainer SOYKA ✓

5- Rolf BAUER ✓

7- Jutta KRÖBER ✓

2- Rolf SCHMID ✓

4- Dr. Ralf ANDERSKEWITZ ✓

6- Rainer HAMM ✓

Identificación

1- Erasmusstrasse 6, 65199 Wiesbaden Dotzheim, Alemania

2- Talstrasse 37, 88487 Baltringen, Alemania

3- Geschwister-Scholl-Str. 43, 88400 Biberach, Alemania

Dirección

4- Stromberger Str. 36c, 55411 Bingen, Alemania

5- Tannenweg 18a, 55218 Ingelheim, Alemania

6- In der Bitz 20, 55218 Ingelheim, Alemania

Ciudad

7- Im Tiergarten 23, 55411 Bingen, Alemania

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES DE ÁCIDOS ARIL-IMINOMETIL-CARBÁMICOS** ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA

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

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

DE.

12 de Enero de 2000 ✓

100 00 907.7 ✓

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses

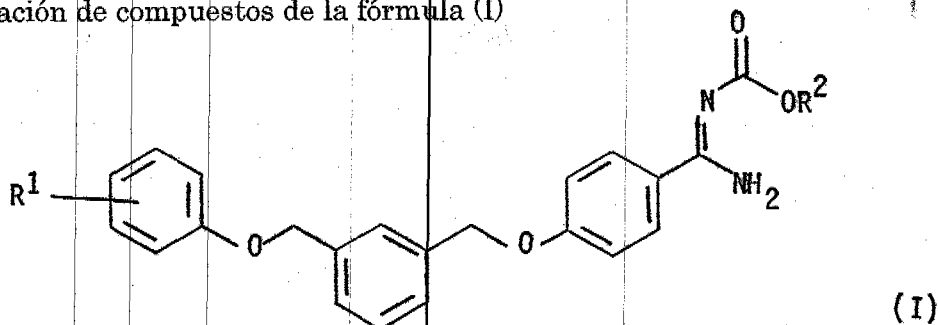
Colo: 10903-801-066-5 RCB/mrh/id-337

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31 / 192 / 11 ENE 2001
31 / 195

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento aplicable a gran escala técnica para la preparación de compuestos de la fórmula (I)



en la que los radicales R^1 y R^2 pueden tener los significados mencionados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

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

\$ 608 000 =



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 EMILIO FERRERO

CC.

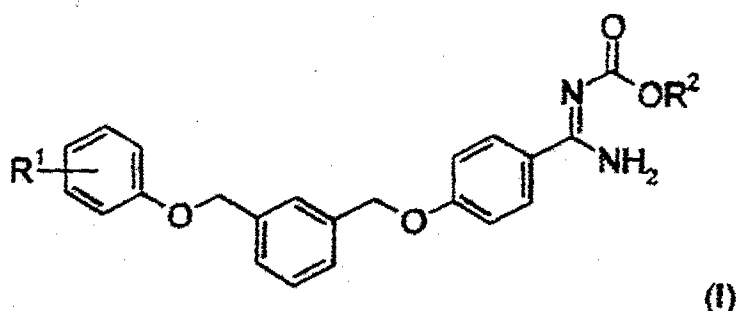
438.019 de Usaquén

T.P.No.

31.929

Procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos aril-iminometil-carbámicos

El presente invento se refiere a un procedimiento aplicable a gran escala técnica para la preparación de compuestos de la fórmula (I)



en la que los radicales R^1 y R^2 pueden tener los significados mencionados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

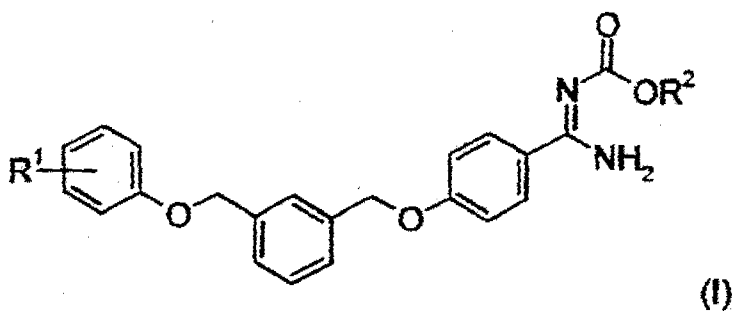
Antecedentes del invento

A partir de la solicitud de patente internacional 73 28 0249 se conocen benzamidinas así como ésteres de ácidos aril-iminometil-carbámicos, que presentan una alta actividad como medicamentos con efecto antagonista de LTB_4 . Son de importancia especial en tal caso los compuestos de la fórmula (I).

Es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento que permita la síntesis a gran escala técnica de compuestos de la fórmula (I) en altos rendimientos y con alta pureza de los productos finales.

Descripción detallada del invento

Para la resolución del problema planteado por la misión precedentemente mencionada se propone conforme al invento un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I)

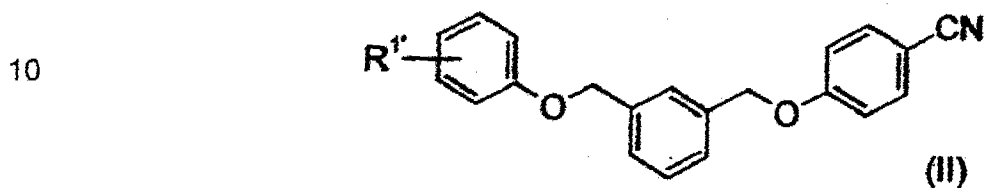


en la que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y $-C(Me_2)fenilo$, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con hidroxilo;

5 R^2 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo y bencilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)



en la que

15 R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y $-C(Me_2)fenilo$, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con un grupo $-O-PG$, representando el grupo $-O-PG$ una función hidroxílica protegida que se selecciona entre el grupo que consta de metoxi-metiloxi, 2-metoxi-etoxi-metiloxi, 1-etoxi-etiloxi, 2-tetrahidropiranioloxi, 1-butoxi-etiloxi, terc.-butiloxi, benciloxi y 4-metoxi-benciloxi,

20

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un hexaalquil-disilazano de metal alcalino y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)

25



en la que

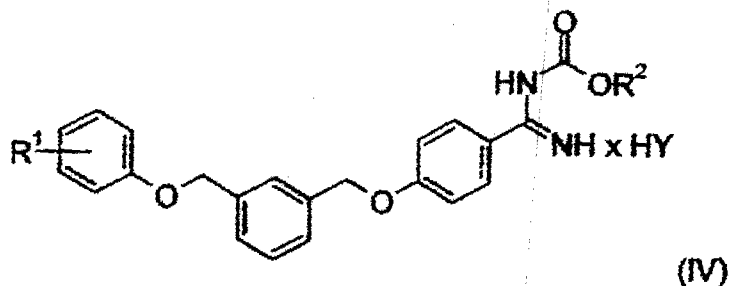
R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante un ácido de la fórmula HY un compuesto de la fórmula (IV)

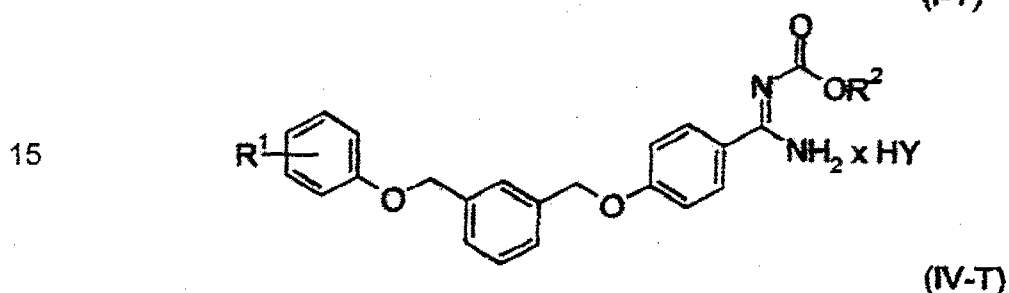
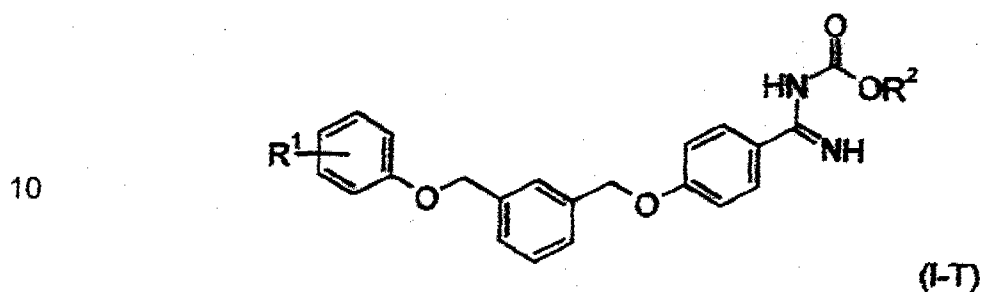
30

35

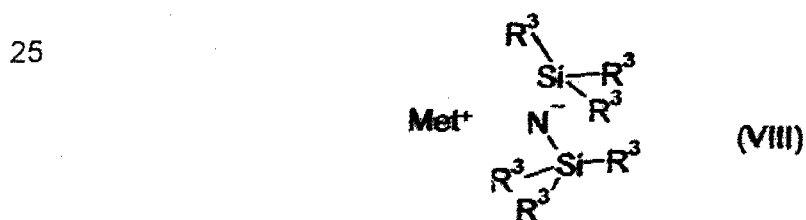


en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, e Y significa un radical de ácido cualquiera, y a partir de éste se pone en libertad el compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de las fórmulas (I) y (IV) abarcan también los correspondientes tautómeros de las fórmulas (I-T) y (IV-T):



20 El concepto de "hexaalquil-disilazano de metal alcalino" tal como se utiliza antes y seguidamente para la designación del reactivo, que se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (II), designa por regla general a un compuesto de la fórmula (VIII),



30 en la que

Met representa un metal alcalino, preferiblemente litio, sodio o potasio, particularmente litio, y

los R^3 en cada caso independientemente, representan un grupo alquilo C_1 - C_4 , preferiblemente metilo o etilo, particularmente metilo.

35 Se prefieren muy especialmente hexametil-disilazano de litio, hexametil-disilazano de sodio y hexametil-disilazano de potasio, particularmente hexametil-disilazano de litio.

La expresión "reacción subsiguiente" con un compuesto de la fórmula (III) abarca tanto modos de proceder, en los que el producto de la reacción del compuesto de la fórmula (II) se lleva a reacción con el hexametil-disilazano de metal alcalino directamente, sin reacción intermedia ulterior, con el compuesto de la fórmula (III), como también aquellos modos de proceder, en los que a partir del producto formado se pone en libertad entremedias la base de amidina libre. Preferiblemente, el producto de la reacción del compuesto de la fórmula (II) con el hexametil-disilazano de metal alcalino se hace reaccionar directamente, en particular en una "síntesis de un sólo recipiente" (sin aislamiento de los compuestos intermedios) con el compuesto de la fórmula (III).

Se prefiere un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en la que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)fenilo$, que puede estar sustituido en cada caso una vez o dos veces, preferiblemente una vez, con hidroxilo;

R^2 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de etilo, propilo y bencilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II), en la que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)fenilo$, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos veces, preferiblemente una vez, con un grupo O-PG,

representando el grupo -O-PG una función hidroxílica protegida seleccionada entre el grupo que consta de metoxi-metiloxi, 2-metoxi-etoxi-metiloxi, 1-etoxi-etiloxi, 2-tetrahidropiraniloxi, 1-butoxi-etiloxi, terc.-butiloxi, benciloxi y 4-metoxi-benciloxi, preferiblemente 2-tetrahidropiraniloxi,

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático con un hexametil-disilazano de metal alcalino, y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)

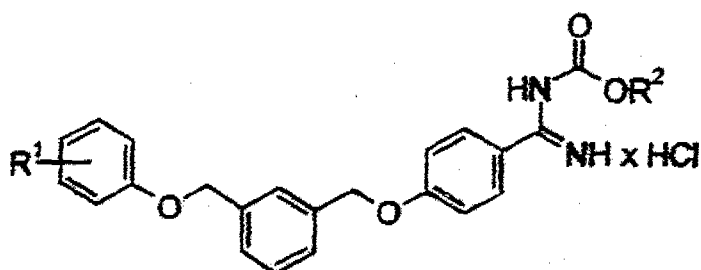


en la que

R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un compuesto de la fórmula (IVA)



(IVA)

5 en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad el compuesto de la fórmula (I).

10 Es especialmente preferido un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en la que

R^1 significa $-C(Me_2)fenilo$, que eventualmente puede estar sustituido una vez con hidroxilo y

R^2 significa etilo,

15 caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II), en la que

R^1 significa $-C(Me_2)fenilo$, que eventualmente puede estar sustituido una vez con un grupo $-O-PG$, representando el grupo $-O-PG$ una función hidroxílica protegida seleccionada entre el grupo que consta de metoxi-metilo, 2-tetrahidropirani, 1-butoxi-etilo, terc.-butoxi, bencilo y 4-metoxi-bencilo, preferiblemente 2-tetrahidropirani,

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un hexaalquil-disilazano de metal alcalino y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)



en la que

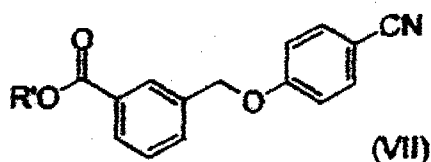
R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$, preferiblemente cloro,

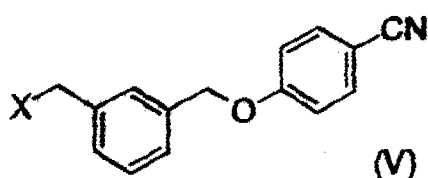
30 después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un compuesto de la fórmula (IVA) en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad el compuesto de la fórmula (I).

En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento conforme al invento se prepara en tal caso el compuesto de la fórmula (II) en un procedimiento que abarca las siguientes etapas:

- (a) la reacción de ésteres de alquilo C_1-C_4 de ácidos 3-halógenometilbenzoicos en el sentido de una síntesis de éteres según Wilkinson;
- (b) la transformación por reducción de los ésteres de alquilo de ácido 3-(4-ciano-fenoxi)-benzoico de la fórmula (VII)

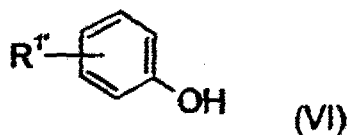


en la que R' significa alquilo C_1-C_4 , en un compuesto de la fórmula (V),



en la que X representa hidroxil;

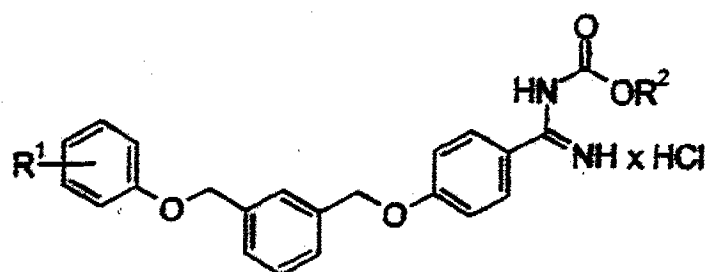
- (c) eventualmente el tratamiento del compuesto de la fórmula (V), en la que X representa hidroxil, con un reactivo de halogenación o con un cloruro de ácido sulfónico;
- (d) la reacción del compuesto de la fórmula (V), en la que X significa hidroxil, cloro, bromo, mesilato, triflato o tosilato, con un derivado de fenol de la fórmula (VI)



en la que R'' presenta los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4; eventualmente en forma de los correspondientes fenolatos de sodio o potasio, en condiciones alcalinas de reacción, preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico polar.

Tienen una importancia primordial para el procedimiento conforme al invento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) los hidrocloruros de la fórmula (IVA). Éstos resultan directamente con alto rendimiento en forma de sales que cristalizan bien, de las cuales se pueden separar fácilmente los productos secundarios y/o las impurezas. Correspondientemente, un aspecto del presente invento tiene como meta productos intermedios de la fórmula (IVA)

5



(IVA)

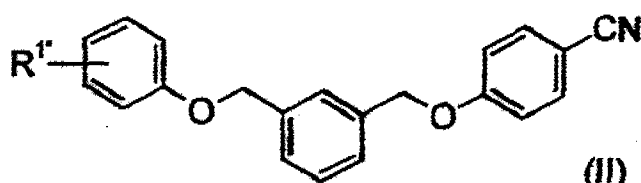
10

en la que los radicales R^1 y R^2 pueden tener los significados precedentemente mencionados.

De los compuestos de la fórmula (IV) se prefiere especialmente el compuesto hidrocioruro de éster etílico de ácido {[4-(3-[4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil]-benciloxi)-fenil]-imino-metil]-carbámico.

15

Los compuestos de la fórmula (II)

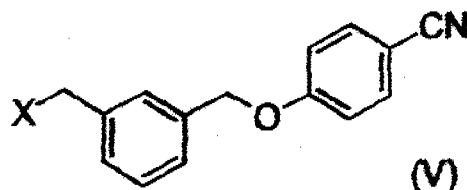


(II)

20

en la que $R^{1'}$ puede presentar los significados precedentemente mencionados, se obtienen conforme al invento mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V)

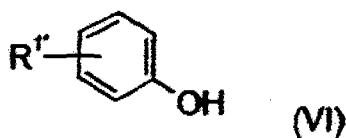
25



(V)

30

en la que X significa hidroxí, cloro, bromo, mesilato, triflato, benceno-sulfonato o tosilato, con un compuesto de la fórmula (VI)



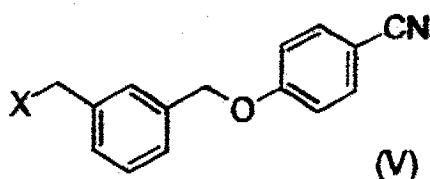
(VI)

35

en la que $R^{1'}$ puede tener los significados precedentemente mencionados, y pudiéndose emplear el compuesto de la fórmula (VI) eventualmente también en forma de sus fenolatos de sodio y potasio, en condiciones alcalinas de reacción en el seno de un disolvente orgánico polar.

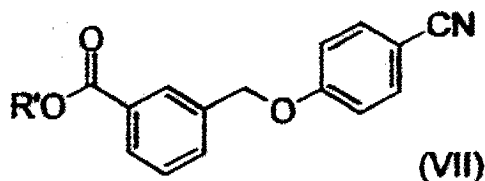
Se prefiere la preparación de los compuestos de la fórmula (II), en la que R¹ puede presentar los significados precedentemente mencionados, por reacción de un compuesto de la fórmula (V), en la que X significa hidroxí, cloro o mesílató, de modo especialmente preferido hidroxí o cloro, de modo sumamente preferido cloro, con un
5 compuesto de la fórmula (VI), en la que R¹ puede tener los significados precedentemente mencionados, y empleándose el compuesto de la fórmula (VI) en forma de sus fenolatos de metales alcalinos, preferiblemente en forma de sus fenolatos de sodio.

En la síntesis conforme al invento de los compuestos de la fórmula (I) corresponde a los productos intermedios de la fórmula (V) una importancia primordial.
10 Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento tiene como meta los compuestos de la fórmula (V)



como tales, en los que X puede tener los significados precedentemente mencionados, de modo especialmente preferido el significado de hidroxí o cloro.

Además, para la síntesis conforme al invento de los compuestos de la fórmula
20 (I) es de importancia especial uno de los compuestos de partida, a saber el compuesto de la fórmula (VII). Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento tiene como meta los compuestos de la fórmula (VII)



como tales, en los que R' significa alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo o etilo, de modo especialmente preferido metilo.

30 Para la realización del procedimiento conforme al invento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) partiendo de los nitrilos de la fórmula (II) se procede de la siguiente manera:

En una solución del hexaalquil-disilazano de metal alcalino, preferiblemente bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio, de modo especial-
35 mente preferido bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, en un disolvente orgánico etéreo o aromático, preferiblemente en el seno de un disolvente seleccionado entre el grupo que consta de tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, de modo especialmente preferido

en el seno de tetrahidrofurano o dioxano, de modo sumamente preferido en el seno de tetrahidrofurano, se añade dosificadamente con lentitud un compuesto de la fórmula (II), preferiblemente mediando enfriamiento, de modo especialmente preferido a una temperatura comprendida entre -50 y 30°C, de modo particularmente
5 preferido a -20°C hasta 10°C, de modo sumamente preferido a aproximadamente 0°C. La cantidad del hexaalquil-disilazano de metal alcalino empleado se determina según la cantidad del nitrilo empleado de la fórmula (II). Por mol de nitrilo de la fórmula (II) se emplea por lo menos 1 mol, preferiblemente de 1,01 a 1,15 moles del hexaalquil-disilazano de metal alcalino. La cantidad de disolvente etéreo empleado
10 asciende a valores entre 0,7 y 1,5, preferiblemente de 0,9 a 1,3 kg por mol del compuesto empleado de la fórmula (II).

Después de haberse terminado la adición del compuesto de la fórmula (II), la suspensión así obtenida se agita a temperatura constante, eventualmente a una temperatura hasta de 40°C, preferiblemente a alrededor de 20-25°C, durante un
15 período de tiempo de 6 a 24 horas, preferiblemente de 8 a 18 horas, de modo más preferido de 10 a 12 horas. En tal caso se puede observar eventualmente que pasa a disolución el material sólido, al principio suspendido.

Luego, la tanda se puede diluir eventualmente o bien con una cantidad adicional del disolvente etéreo o con un disolvente orgánico apolar, preferiblemente
20 con un disolvente orgánico aromático. Se prefiere un disolvente seleccionado entre el grupo que consta de tolueno, benceno, ciclohexano, metil-ciclohexano o xileno, de los que se prefieren especialmente tolueno y xileno, y se prefiere en sumo grado el tolueno. Si la tanda es diluida, es suficiente la adición de hasta 0,5 l, preferiblemente hasta 0,3 l del disolvente por mol del compuesto empleado de la fórmula (II).

La reacción, antes de la adición del compuesto de la fórmula (III), se lleva a
25 una temperatura de reacción de -50°C a 20°C, de modo especialmente preferido a -20°C hasta 10°C, de modo sumamente preferido a -10 hasta 0°C. Luego se añade el compuesto de la fórmula (III), añadiéndose por mol del compuesto (II) empleado por lo menos 1 mol, preferiblemente de 1,05 a 1,3 moles, de modo especialmente
30 preferido de 1,1 a 1,2 moles del compuesto de la fórmula (III).

Después de haberse completado la reacción, se hidroliza por adición de un ácido de la fórmula HX, preferiblemente un ácido inorgánico u orgánico tal como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido
35 trifluoroacético, ácido oxálico y ácido fumárico, particularmente de ácido clorhídrico acuoso. Por mol del compuesto originalmente empleado de la fórmula (II) se emplea aproximadamente 1 mol de ácido, particularmente ácido clorhídrico. Se prefiere conforme al invento la adición de ácido clorhídrico diluido (preferiblemente al 8-15 %,

de modo especialmente preferido al 10-12 %). Después de un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 1 hora, la fase inferior acuosa se separa y en la fase orgánica se incorpora un disolvente orgánico, seleccionado entre el grupo formado por acetona, metil-isobutil-cetona, metil-etil-cetona, eventualmente también una
5 mezcla de dos de los disolventes precedentemente mencionados, de modo especialmente preferido una mezcla de acetona y metil-isobutil-cetona en la relación de 3-1 : 1, de modo especialmente preferido en la relación de 2,5-1,5 : 1. Por adición de ácido clorhídrico acuoso, se inicia la cristalización de los compuestos de la fórmula (IVA). Por mol del compuesto originalmente empleado de la fórmula (II) se emplean
10 aproximadamente de 1 a 1,2 moles de ácido, preferiblemente ácido clorhídrico. Se prefiere conforme al invento la adición de un ácido clorhídrico preferiblemente al 32-37 %, de modo especialmente preferido al 37 %. Los compuestos de la fórmula (IVA) se separan desde la mezcla de reacción según procedimientos convencionales, por ejemplo por centrifugación, se lavan con un disolvente orgánico, seleccionado
15 entre el grupo constituido por acetona, metil-isobutil-cetona, metil-etil-cetona o un éster de ácido carboxílico, preferiblemente acetona, y se secan.

La puesta en libertad de los compuestos de la fórmula (I) a partir de las sales por adición de ácidos de la fórmula (IV), particularmente a partir de los hidroclouros de la fórmula (IVA), se efectúa por regla general en condiciones de reacción lo más
20 neutras que sean posibles con participantes alcalinos en la reacción, preferiblemente en presencia de sistemas tamponadores de acuerdo con el modo de proceder seguidamente descrito.

A una solución de citrato de tri-sodio dihidrato, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales de metales alcalinos o alcalino-térreos de ácidos débiles orgánicos o inorgánicos, preferiblemente citrato de tri-sodio dihidrato, citrato de tri-sodio o
25 hidróxido de sodio, de modo especialmente preferido citrato de tri-sodio dihidrato en agua, se le añade a 0 hasta 40°C, preferiblemente a 20 hasta 25°C, particularmente a aproximadamente 20°C, un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo formado por acetona, metil-isobutil-cetona, metil-etil-cetona, tetrahidrofurano o un
30 éster de ácido carboxílico, de modo especialmente preferido acetona, y a continuación se añade un compuesto de la fórmula (IV). Por mol del compuesto empleado de la fórmula (IV) se emplean aproximadamente de 1 a 2 moles, de modo preferido aproximadamente 1,5 moles del citrato de sodio o potasio previamente dispuesto, así como aproximadamente de 1 a 3 l del disolvente orgánico precedentemente
35 mencionado, preferiblemente alrededor de 2 l. Se agita a temperatura constante durante un período de tiempo de 20 minutos a 2 horas, preferiblemente de 1 a 1,2 horas.

En el caso de utilización de las bases fuertes, tales como hidróxido de sodio, se puede invertir eventualmente el modo de efectuar la adición. El producto cristalino se separa por ejemplo mediante filtración, se lava con agua hasta quedar libre de sales, luego con el disolvente orgánico precedentemente mencionado, y finalmente se seca.

Los compuestos de la fórmula (II), tal como ya se ha mencionado, son accesibles por reacción de un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI). Conforme al invento, se puede proceder para ello tal como seguidamente se describe. El compuesto de la fórmula (V), en la que X significa hidroxilo, se disuelve en un disolvente orgánico en lo posible aprótico polar, preferiblemente N,N-dimetil-acetamida, acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, N-metil-pirrolidona, N,N-dimetil-formamida, tetraalquil-urea, de modo especialmente preferido en N,N-dimetil-acetamida. Por mol del compuesto de partida se emplean en este punto conforme al invento de 0,5 a 1,0, preferiblemente alrededor de 0,7 l de disolvente. A continuación, la solución así obtenida se enfría a una temperatura de $<10^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una temperatura entre $+5^{\circ}\text{C}$ y -20°C , de modo especialmente preferido a alrededor de -10 a 0°C . A continuación se añaden consecutivamente un cloruro de ácido sulfónico apropiadamente sustituido, eventualmente el disolvente orgánico precedentemente mencionado, una base orgánica, eventualmente el disolvente orgánico precedentemente mencionado así como la solución acuosa de una base inorgánica. Como cloruro de ácido sulfónico apropiadamente sustituido entran en consideración conforme al invento cloruro de ácido metano-sulfónico, cloruro de ácido para-tolueno-sulfónico, cloruro de ácido benceno-sulfónico o también cloruro de ácido trifluorometano-sulfónico. Preferiblemente, se utiliza cloruro de ácido metano-sulfónico. Como bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo dimetilamino-piridina, piridina, metil-piridinas, aminas terciarias, tales como por ejemplo trimetil-amina, trietil-amina, diisopropil-etil-amina, o también aminas cíclicas tales como N-metil-pirrolidina o DBU (diaz-biciclo-undeceno). Preferiblemente, como aminas orgánicas se utilizan N-metil-pirrolidina, trimetil-amina, trietil-amina o diisopropil-etil-amina, de modo especialmente preferido trietil-amina. La base orgánica se emplea por lo menos en cantidad estequiométrica, referida a la del compuesto de partida de la fórmula (V). Preferiblemente, la base orgánica se añade en un exceso de 10-50 % en moles, de modo especialmente preferido en un exceso de aproximadamente 30 %, referido al compuesto empleado de la fórmula (V). Como solución acuosa de una base orgánica pasan a aplicación usualmente las soluciones de los hidróxidos de los metales alcalino-térreos o alcalinos, siendo preferidos los de los metales alcalinos. Las soluciones acuosas del hidróxido de potasio y del hidróxido

de sodio son de importancia especial conforme al invento. Usualmente, se utilizan unas soluciones al 20-50 % de los hidróxidos inorgánicos precedentemente mencionados. Son preferidas conforme al invento soluciones mas concentradas, tales como por ejemplo soluciones al 45 %. Referido al compuesto empleado de la fórmula (V), la base inorgánica se añade por lo menos en cantidad estequiométrica, 5 preferiblemente, no obstante, en un exceso de 50-100 % en moles. De modo especialmente preferido, la base inorgánica se añade en un exceso de aproximadamente 75 % en moles, referido al compuesto empleado de la fórmula (V).

Eventualmente, la mezcla de reacción se puede diluir en cada caso después 10 de la adición del cloruro de ácido sulfónico apropiadamente sustituido o de la base orgánica, por adición del disolvente orgánico precedentemente mencionado. En este caso se añade cada vez 2-10 %, preferiblemente alrededor de 5 % de la cantidad de disolvente dispuesta previamente al comienzo.

En cualquier caso, la mezcla de reacción, después de haberse terminado la 15 adición de la solución acuosa de la base inorgánica, se diluye con el disolvente orgánico mencionado al comienzo. En tal caso, por mol del compuesto de partida empleado de la fórmula (V) se añaden aproximadamente de 0,5 a 1,0 l, preferiblemente entre 0,7 y 0,8 l del disolvente utilizado. Luego se efectúa la adición de alcoholatos o sales metálicas de la fórmula (VI). En este caso pasan a aplicación 20 preferiblemente los fenolatos de sodio y potasio que se pueden derivar de los compuestos de la fórmula (VI).

Conforme al invento, se pueden añadir, referido al educto (producto de 25 partida) empleado de la fórmula (V), cantidades estequiométricas, eventualmente también cantidades inferiores a las estequiométricas, o un exceso del compuesto (VI). Después de haberse terminado la adición del compuesto (VI), la reacción se realiza durante un período de tiempo de aproximadamente 1 a 3 horas, preferiblemente alrededor de 1,5 a 2 horas, a una temperatura de 5 a 35°C, preferiblemente a alrededor de 25°C, y finalmente se sigue agitando durante un período de tiempo de aproximadamente 1-3 horas, preferiblemente alrededor de 1,5 a 2 horas, a una 30 temperatura de 50 a 100°C, preferiblemente a alrededor de 70 a 90°C. Después de la terminación de la reacción, el producto de la fórmula (II) se cristaliza por adición de un disolvente polar apropiado, seleccionado entre el grupo de los alcoholes inferiores y agua.

Con el fin de obtener con alto rendimiento productos de pureza especial, se 35 ha manifestado como preferido conforme al invento que para la cristalización se añada una mezcla de disolventes que conste de un disolvente orgánico apolar, preferiblemente xileno o tolueno, de modo especialmente preferido tolueno, un

disolvente orgánico polar, preferiblemente un alcohol inferior tal como metanol, etanol, butanol o isopropanol, de modo especialmente preferido isopropanol y agua. La relación en volumen del disolvente orgánico apolar al disolvente orgánico polar al agua puede variar en un margen de 1 : 7 - 10 : 5 - 8, con preferencia en un margen de 1 : 8 - 9 : 6 - 7. Por enfriamiento a una temperatura por debajo de 50°C, preferiblemente a alrededor de 30°C, se completa la cristalización del producto de la fórmula (II). El producto cristalizado, después de su aislamiento, se lava eventualmente con el alcohol inferior precedentemente mencionado y con agua.

Si los compuestos de la fórmula (II) se deben obtener partiendo de los compuestos de la fórmula (V) en los que X presenta un significado distinto de hidroxilo, se puede proceder conforme al invento de la siguiente manera.

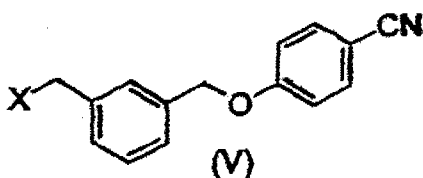
El fenolato de sodio o potasio, que se deriva de los compuestos de la fórmula (VI), se recoge en agua en común con un compuesto de la fórmula (V), se reúne con un disolvente orgánico apolar y se hace reaccionar eventualmente en condiciones de transferencia de fases. Como catalizadores para transferencia de fases entran en consideración conforme al invento los tomados entre grupo de las sales de amonio cuaternarias, preferiblemente los halogenuros, sulfatos o hidróxidos de tetradecil-trimetil-amonio, hexadecil-trimetil-amonio, tetrabutil-amonio, tributil-metil-amonio o trietil-bencil-amonio. Como disolvente orgánico apolar se pueden emplear hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno o, de modo preferido conforme al invento, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, preferiblemente tolueno. Los compuestos de las fórmulas (V) y (VI) se emplean en una relación aproximadamente estequiométrica, eventualmente uno de los dos reaccionantes se puede emplear también en un ligero exceso (p.ej. de 15 %). La cantidad del disolvente que se ha de utilizar se orienta a la cantidad del educto empleado. Por mol del compuesto empleado de la fórmula (VI) se emplean entre 1 y 2 l de agua y entre 0,3 y 1,0 l del disolvente orgánico, de modo preferido entre 1,5 y 1,8 l de agua y entre 0,5 y 0,7 l del disolvente orgánico.

La reacción se realiza con intensa agitación durante un período de tiempo de 3 a 9, preferiblemente de 5 a 7 horas, a una temperatura de 50 a 100°C, preferiblemente de 70 a 80°C. A continuación, para la cristalización del producto se incorpora en la fase orgánica separada un disolvente orgánico polar, preferiblemente un alcohol inferior, de modo especialmente preferido isopropanol. Por enfriamiento hasta por debajo de 50°C, preferiblemente a alrededor de 30°C, se completa la cristalización del producto de la fórmula (II). El producto cristalizado de la fórmula (II) se lava, después de su aislamiento, eventualmente con el alcohol inferior precedentemente mencionado y con agua.

15

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula (V) que, como ya se ha mencionado, implican un aspecto del presente invento

5



se puede efectuar por analogía a procedimientos de síntesis en sí conocidos. La preparación del compuesto de la fórmula (V) en el que X significa hidroxí, se puede efectuar mediante reacción, por ejemplo, de ésteres metílicos de ácidos 3-halógenometil-benzoicos con 4-hidroxí-benzonitrilo en el sentido de una síntesis de éteres según Wilkinson. El éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoxi)-benzoico (VII) obtenido con ello, se puede transformar mediando aplicación análoga de procedimientos clásicos corrientes en condiciones reductoras en el compuesto de la fórmula general (V) con X = hidroxí (= 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo).

Los compuestos de la fórmula (V), en los que X significa cloro o bromo, se pueden preparar por analogía a procedimientos de síntesis en sí conocidos a partir del compuesto de la fórmula (V), en el que X representa hidroxí, mediando empleo de reactivos de halogenación corrientes, tales como por ejemplo cloruro de tionilo, oxícloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, cloruro de ácido metano-sulfónico, cloruro de benceno-sulfonilo, preferiblemente cloruro de tionilo o cloruro de ácido metano-sulfónico.

Los compuestos de la fórmula (V), en los que X significa mesilato, triflato o tosilato, se pueden obtener por analogía a procedimientos de síntesis en sí conocidos a partir del compuesto de la fórmula (V), en el que X representa hidroxí, por reacción con los respectivos cloruros de ácidos sulfónicos en el seno de disolventes orgánicos apróticos, preferiblemente polares, seleccionados preferiblemente entre el grupo formado por diclorometano, N,N-dimetil-acetamida, dimetil-formamida, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona, tetraalquil-urea, en presencia de bases orgánicas, seleccionadas preferiblemente entre el grupo formado por dimetilamino-piridina, piridina, metil-piridina, N-metil-pirrolidina, trimetil-amina, trietil-amina, diisopropil-etil-amina y DBU (diazabicyclo-undeceno).

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración de procedimientos de síntesis conformes al invento llevados a cabo de modo ejemplificador, para la preparación del compuesto de la fórmula (I). Éstos han de entenderse solamente como modos de proceder posibles presentados a modo de ejemplo, sin limitar el invento a su contenido.

Ejemplo 1: Éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoximetil)-benzoico:

10,00 kg (43,6 mol) del éster metílico de ácido 3-(bromometil)-benzoico y 5,21 kg (43,74 mol) de 4-hidroxi-benzonitrilo se disuelven en 100 l de acetona y se agitan en condiciones de reflujo durante aproximadamente 4 h junto con 8,4 kg (60,7 mol) de carbonato de potasio en presencia de 0,1 kg de yoduro de sodio. Seguidamente, se separan por destilación 35 l de acetona y se incorporan 100 l de agua en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se enfría a 20°C y la cristalización se completa por incorporación de 30 l adicionales de agua. Los cristales resultantes se separan, se lavan con 50 l de agua y se secan en vacío.

10 Rendimiento: 11,1 kg (95 %) del éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoximetil)-benzoico;

Punto de fusión 109...112°C, material sólido de color blanco,

DC (= cromatografía de capa fina) (gel de sílice Kieselgel 60 F 254 - placa terminada (Merck); R_f = 0,5 (en una mezcla de tolueno y acetona = 9:1)

15

Ejemplo 2: 4-(3-Hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo:

20,05 kg (26,7 mol) del éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoximetil)-benzoico se disuelven en 100 l de THF y 40 l de metanol. A 40 hasta 45°C se incorporan en porciones 8,51 kg de boranato de sodio. La reacción se completa mediante agitación posterior de la mezcla de reacción a 61 hasta 63°C durante aproximadamente 5 horas. Después de ello la mezcla de reacción se enfría a 25°C y se incorporan 90 l de una solución al 15 % de hidróxido de sodio (= lejía de sosa). Después de la extracción por agitación, la fase superior acuosa se separa y se reúne con 30 l de una solución al 22,5 % de hidróxido de sodio. Después de la extracción por agitación, la fase superior acuosa se separa y desde ésta se separan por destilación aproximadamente 100 l del disolvente a una temperatura de la parte inferior de la columna de 63 a 75°C. El residuo de destilación se lleva a cristalización por incorporación de 20 l de isopropanol a 50 hasta 60°C y de 150 l de agua a 40 hasta 50°C. Después de haber enfriado la suspensión a 20 hasta 30°C, los cristales se separan, se lavan con 60 a 100 l de agua y, en porciones, con 25 l de isopropanol frío y se secan en vacío.

25 Rendimiento: 15,8 kg (88 %) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo;

Punto de fusión (según DSC = calorimetría de barrido diferencial): 110-115°C, material sólido de color blanco

35 IR: 3444/cm (banda de OH); 2229/cm (banda de CN)

17

Ejemplo 3: 4-(3-Clorometil-benciloxi)-benzonitrilo:

Variante A:

7,18 g (30 mmol) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo se disuelven en 80 ml de diclorometano, se mezclan con 4,13 g (35 mmol) de cloruro de tionilo y 0,1 g de DMF y se agitan a 40°C mediando calentamiento hasta el final del desprendimiento de gases. Después de haber enfriado, la mezcla orgánica de reacción se lava consecutivamente con agua y con una solución diluida de hidróxido de sodio, y se lleva a cristalización mediante concentración.

Rendimiento: 6,8 g (88 %) de 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo;

10 DC (Kieselgel 60 F254 (Merck) - placa terminada: $R_f = 0,9$ (en una mezcla de tolueno y acetona = 9:1), $R_f = 0,44$ (en tolueno)

Variante B:

7,18 g (30 mmol) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo se disuelven en 22 ml de N,N-dimetil-acetamida, se mezclan con 4,47 g (39 mmol) de cloruro de ácido metano-sulfónico y 3,95 g (39 mmol) de trietil-amina y se agitan durante 10 horas a 20-30°C. A continuación, el cloruro de trietil-amonio precipitado se separa por filtración, el material filtrado se mezcla con 30 ml de isopropanol, y el deseado 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo se lleva a cristalización por incorporación dosificada de 30 ml de agua. La suspensión se agita posteriormente durante 15 min a 10°C y se filtra. Los cristales se lavan posteriormente con una mezcla de 5 ml de isopropanol y 20 ml de agua, y se secan en vacío a 20°C.

Rendimiento: 6,8 g (88 %) de 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo

Punto de fusión: 65-68°C

Ejemplo 4: 4-{1-Metil-1-[4-tetrahidro-piran-2-iloxi]-fenil]-etil}-fenolato de sodio:

121,8 kg de bisfenol A se suspenden en 480 l de tolueno y 46 l de THF. Después de haber incorporado el catalizador (1,3 kg de ácido clorhídrico al 37 %) se introducen dosificadamente 44,9 kg de 3,4-dihidro-2H-pirano, de manera tal que no se sobrepasen los 40°C. De este modo, el material sólido pasa a disolverse. A continuación, la mezcla de reacción se reúne con 26,4 kg de una solución al 45 % de hidróxido de sodio y 260 l de agua. La fase superior orgánica se separa y se eliminan por destilación aproximadamente 50 l del disolvente.

A 30 hasta 40°C, la fase orgánica se lava múltiples veces con una solución diluida de hidróxido de sodio de manera tal que se pueda conseguir una pureza suficiente (según el control por DC). Cuando la fase inferior acuosa se presenta en el margen de pH de 11,8 a 12,2, se puede separar bien el bisfenol A en exceso.

18

La fase toluénica purificada por extracción se reúne con 11 l de isopropanol y 80 l de agua y se calienta a 50 hasta 55°C. Mediante incorporación de 47,4 kg de una solución al 45 % de hidróxido de sodio y enfriamiento de la mezcla de reacción a 20 hasta 25°C, se obtiene una suspensión de cristales. Los cristales se separan
5 mediante filtración, se lavan posteriormente con aproximadamente 160 l de tolueno y a continuación se secan en vacío.

Rendimiento: 96,5 kg (54 %) (como tetrahidrato)

Ejemplo 5: Síntesis de 4-[3-(4-{1-metil-1-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil}-fenoximetil)-benciloxi]-benzonitrilo:
10

Variante A: (partiendo del Ejemplo 2)

En una solución de 45 kg (188 mol) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo (Ejemplo 2) en 133 l de N,N-dimetil-acetamida se incorporan dosificadamente de
15 modo consecutivo a aproximadamente -10° hasta 0°C: 28 kg (244 mol) de cloruro de ácido metano-sulfónico, 6 l de N,N-dimetil-acetamida, 24,7 kg (244 mol) de trietil-amina, 6 l de N,N-dimetil-acetamida, 29,4 kg de una solución al 45 % de hidróxido de sodio, 143 l de N,N-dimetil-acetamida, 59,7 kg (178,5 mol) del compuesto del Ejemplo 4 (= 4-{1-metil-1-[4-tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil}-fenolato de sodio, en forma del
20 tetrahidrato). Después de ello, la mezcla de reacción se sigue agitando durante 2 h a 25°C y durante otras 1,5 h a 75 hasta 80°C. Después de haber añadido 32 l de tolueno, 255 l de isopropanol y 200 l de agua, se inicia la cristalización, que se completa por enfriamiento a 30°C. El producto cristalino se separa mediante filtración, se lava posteriormente con isopropanol y agua, y a continuación se seca en vacío.
25 Rendimiento: 85 kg (90 %) de 4-[3-(4-{1-metil-1-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil}-fenoximetil)-benciloxi]-benzonitrilo;

Variante B: (partiendo del Ejemplo 3)

19,4 kg (50 mol) del compuesto del Ejemplo 4 (= 4-{1-metil-1-[4-tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil}-fenolato de sodio, en forma del tetrahidrato) y 12,2 kg (47,5 mol) del compuesto del Ejemplo 3 (= 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo) se mezclan con 85 l de agua, con un catalizador para transferencia de fases (p.ej. : 2,1 kg (2,5 mol) de una solución acuosa al 40 % de bromuro de tetradecil-trimetil-amonio y 32 l de tolueno y se agitan intensamente durante 6 h a aproximadamente 80°C.
35 Después de ello se incorporan dosificadamente 44 l de isopropanol en la fase superior orgánica separada a 50 hasta 70°C, la suspensión obtenida de cristales se enfría a aproximadamente 25°C y se filtra. Los cristales separados se lavan dos

veces, cada vez con 25 l de isopropanol frío y se secan en vacío.

Rendimiento: 22,8 kg (90 %) de 4-[3-(4-[1-metil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil]-fenoximetil)-benciloxi]-benzonitrilo;

5 **Ejemplo 6:** Hidrocloreto de éster etílico de ácido {[4-(3-[4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil]-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico:

En una solución de 45,5 kg (272 mol) de bis(trimetilsilil)-amiduro de litio en 266 kg de THF se incorporan de manera dosificada a aproximadamente 0°C 132 kg (247 mol) de 4-(3-[4-[1-(4-tetrahidropiranil-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil]-benciloxi)-benzonitrilo (Ejemplo 5). La suspensión obtenida se agita a aproximadamente 25°C durante alrededor de 10 h. En tal caso, el material sólido pasa a disolución. Después de haber añadido 68 l de tolueno la mezcla de reacción se enfría a -10°C hasta 0°C y a esta temperatura se incorporan en el recipiente de reacción 30,8 kg (284 mol) del éster etílico de ácido clorofórmico. Después de haber transcurrido la reacción completa, se incorporan dosificadamente 24,3 kg de ácido clorhídrico al 37 % (diluido con 50 l de agua) y aproximadamente 20 minutos más tarde se separa la fase inferior acuosa. Mediante subsiguiente incorporación de 106 l de acetona, 48 l de metil-isobutil-cetona y 24,3 kg de ácido clorhídrico al 37 % se inicia la cristalización del producto buscado. Se obtienen 123 kg (87 %) del hidrocloreto de éster etílico de ácido {[4-(3-[4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil]-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico, después de haber separado por centrifugación, lavado con acetona y secado en vacío.

Punto de fusión 170-175°C

25 **Ejemplo 7:** Éster etílico de ácido {[4-(3-[4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil]-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico

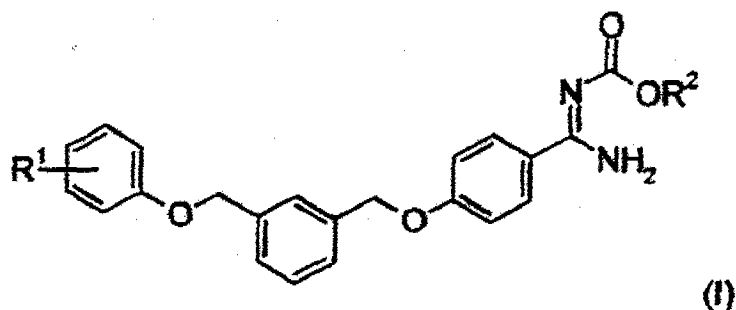
En una solución de 109 kg de citrato de tri-sodio dihidrato se añaden a 20°C 466 l de acetona y 142 kg del hidrocloreto de éster etílico de ácido {[4-(3-[4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil]-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico. Después de haber agitado durante una hora, el producto cristalino se separa mediante filtración, se lava con agua hasta quedar libre de sales, se lava posteriormente con alrededor de 100 l de acetona y finalmente se seca en vacío.

Se obtienen 116 kg (90 %) del éster etílico de ácido {[4-(3-[4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil]-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico.

REIVINDICACIONES

1 Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I)

5



10

en la que

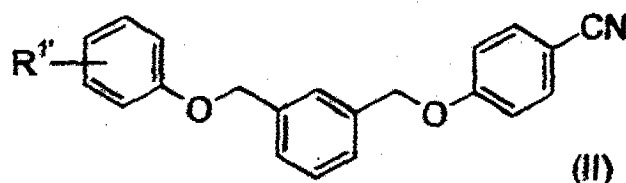
R¹ significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y -C(Me₂)fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con hidroxilo;

15

R² significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo y bencilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)

20



en la que

R¹' significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y -C(Me₂)fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con un grupo -O-PG, representando el grupo -O-PG una función hidroxilica protegida que se selecciona entre el grupo que consta de metoxi-metiloxi, 2-metoxi-etoxi-metiloxi, 1-etoxi-etiloxi, 2-tetrahidropiranioloxi, 1-butoxi-etiloxi, terc.-butiloxi, benciloxi y 4-metoxi-benciloxi,

30

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un hexaalquil-disilazano de metal alcalino y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)

35



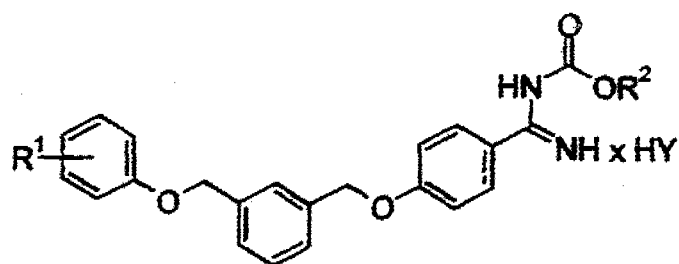
en la que

R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante un ácido de la fórmula HY un compuesto de la fórmula (IV) y/o su forma tautómera

5



10

(IV)

en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, e Y significa un radical de ácido cualquiera,

y a partir de éste se pone en libertad el compuesto de la fórmula (I).

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)$ fenilo, que puede estar sustituido en cada caso una vez o dos veces con hidroxilo;

R^2 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de etilo, propilo y bencilo,

20

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II), en la que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)$ fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos veces con un grupo O-PG,

25

representando el grupo -O-PG una función hidroxílica protegida seleccionada entre el grupo que consta de metoxi-metiloxi, 2-metoxi-etoxi-metiloxi, 1-etoxi-etiloxi, 2-tetrahidropiraniloxi, 1-butoxi-etiloxi, terc.-butiloxi, benciloxi y 4-metoxi-benciloxi,

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un hexametil-disilazano de metal alcalino y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)

30



en la que

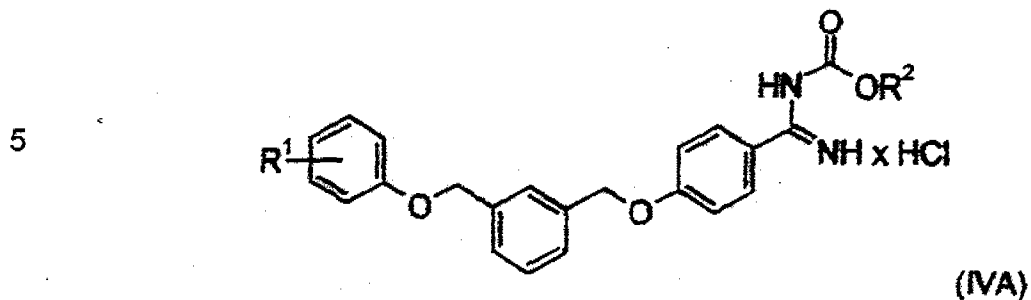
35

R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un compuesto

de la fórmula (IVA)



10

en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad en condiciones alcalinas de reacción el compuesto de la fórmula (I).

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,

en el que

R^1 significa $-C(Me_2)$ fenilo, que eventualmente puede estar sustituido una vez con hidroxilo y

R^2 significa etilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II), en la que

20 R^1 significa $-C(Me_2)$ fenilo, que eventualmente puede estar sustituido una vez con un grupo $-O-PG$, representando el grupo $-O-PG$ una función hidroxilica protegida seleccionada entre el grupo que consta de metoxi-metilo, 2-tetrahidropiraniolo, 1-butoxi-etilo, terc.-butilo, bencilo y 4-metoxi-bencilo,

25 se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un hexaalquil-disilazano de metal alcalino y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)



en la que

30 R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante un ácido de la fórmula HY un compuesto de la fórmula (IV) en la que los radicales Y , R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad el compuesto

35 de la fórmula (I).

23

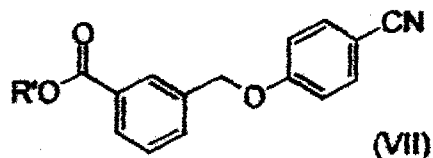
4.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por las siguientes etapas:

- (e) la reacción de ésteres de alquilo C_1-C_4 de ácidos 3-halógenometilbenzoicos en el sentido de una síntesis de éteres según Wilkinson; la transformación por reducción de los ésteres de alquilo de ácido 3-(4-ciano-fenoxi)-benzoico de la fórmula (VII)

5

10

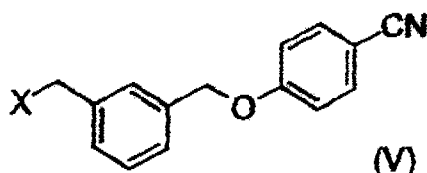
dónde están
los frenos
a, b, c, y d



(VII)

en la que R' significa alquilo C_1-C_4 , en un compuesto de la fórmula (V),

15



(V)

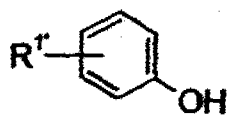
20

en la que X representa hidroxil;

- (g) eventualmente el tratamiento del compuesto de la fórmula (V), en la que X representa hidroxil, con un reactivo de halogenación o con un cloruro de ácido sulfónico;

25

- (h) la reacción del compuesto de la fórmula (V), en la que X significa hidroxil, cloro, bromo, mesilato o tosilato, con un derivado de fenol de la fórmula (VI)



(VI)

30

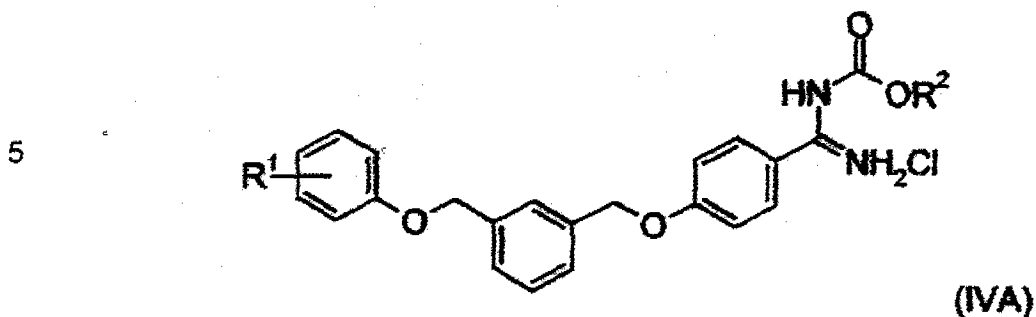
en la que R'' presenta los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4; eventualmente en forma de los correspondientes fenolatos de sodio o potasio, en condiciones alcalinas de reacción, en el seno de un disolvente orgánico polar;

35

- (i) la transformación del compuesto obtenido de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3.

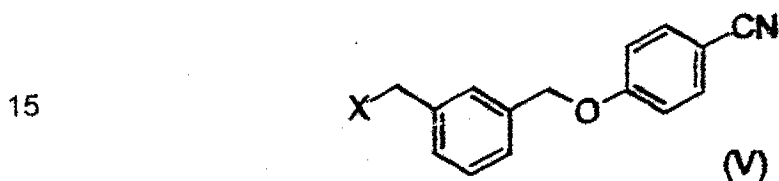
24

5.- Productos intermedios de la fórmula (IVA) y/o su forma tautómera



10 en los que los radicales R¹ y R² pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1, 2 ó 3.

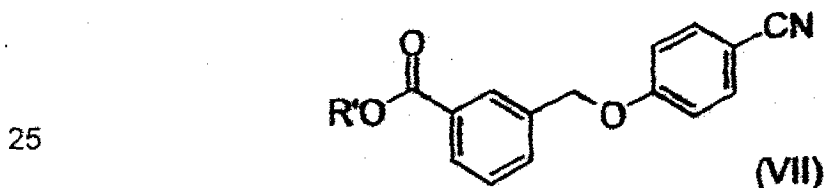
6.- Productos intermedios de la fórmula (V),



en los que X significa hidroxilo, cloro, bromo, mesilato, triflato o tosilato.

20 7.- Productos intermedios según la reivindicación 6, en los que X significa hidroxilo o cloro.

8.- Productos intermedios de la fórmula (VII)



en los que R' significa alquilo C₁-C₄.

30 9.- Utilización de los productos intermedios de la fórmula (IV) según la reivindicación 5 para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1.

10.- Utilización de los productos intermedios de la fórmula (V) según la reivindicación 6 ó 7 para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1.

35 11.- Utilización de los productos intermedios de la fórmula (VII) según la reivindicación 8 para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

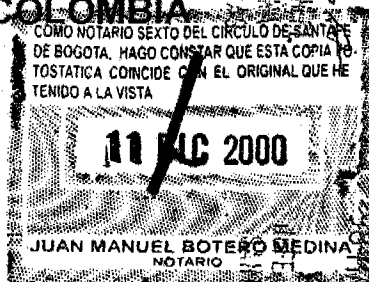
Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG; es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

Teresita Garcia Romero
TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US\$ 6.00
Fondo Rotatorio: US\$ 100.00

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

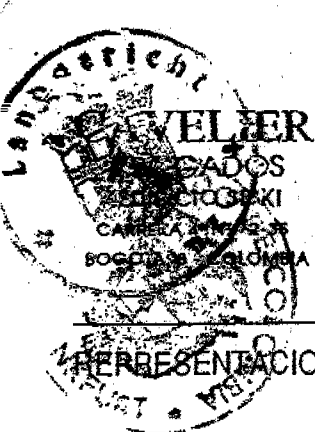
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO RESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICADAS

DE LEGALIZACIONES
MADE DE BOGOTA D.C.

141058
1998 MAY 11 11:32



REPRESENTACION Y PODER

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen,
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und
Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica
y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

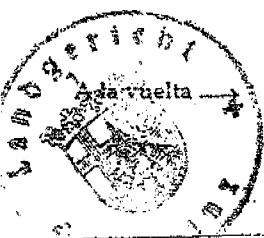
VERTRETUNG UND VOLLMACHT

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

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

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Modelle, Muster, Warenzeichen, Industriezeichnungen, die Einfuhr von Waren, Handelsnamen, Verbandszeichen, Dienstleistungsmarken, Marken, Werbeslogans, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen, Emblemen, Gemüsearten und



Weiter →

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslicenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

in/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa.

ppa.

Unterschrift

Firma

Dr. Laudien

Dr. Kläs

LEGALIZACION

BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.

UR.Nr. 449

Vorstehende vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz Gerd Kläs, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö



N o t a r

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

gung
ß sie
e die
tweck
nden

Co.,
su

ang
den
enzen
werb,
chen,
hung,
von
und
ichen
und
nacht
oben
agten
hten,
zu
die
zu



Kostenberechnung:

Gebühr für Beglaubigung

(Wert: DM 7.00,-)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 861

DM 20,-

Mainz, den 6. MRZ 1998

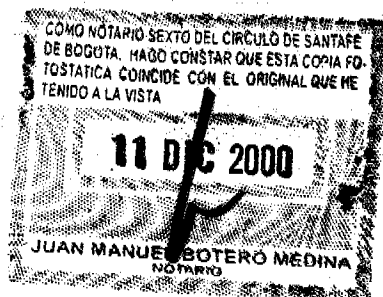
Amtsleiter

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Rüttenberg)



29

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

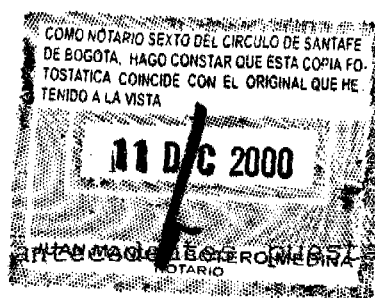
Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

Certifico la autenticidad de las firmas
ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico

domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



LUZ AFRAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 141058 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 de julio de 1998.



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

LUZ ARIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

NO SE PUEDE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

50 JUL 15 12:17
NET DE COMUNICACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

481949
D. E. HERRERA
STA. FERIA MARCEDE EN LA
GOBIERNO RESERVA
LAS FUNDACIONES INGENIEROS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

11 DIC 2000

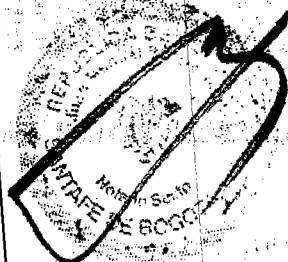
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

[Firma manuscrita]

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

14 JUL 1998



CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

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

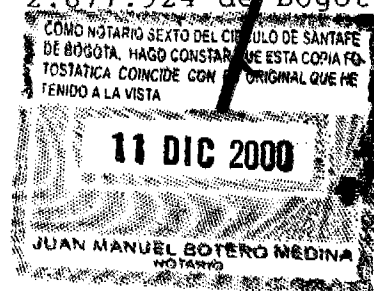
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

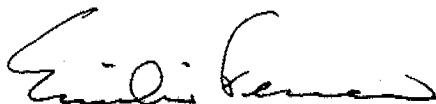

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

Folio 36
para publicarse
202050 Nov-05-02

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
ACTOS JURÍDICOS Y PRESENTACIÓN PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 10 JUN. 1998

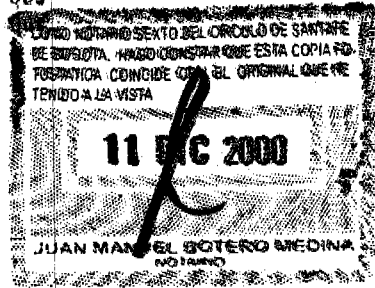
Señor Guillermo
Guillermo

Cédula de Identificación No. 2877924
438019

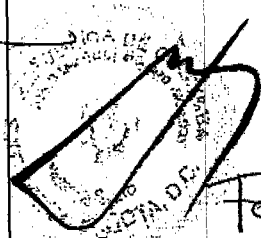
Y la(s) Esposa No. 832 31929

donde se declara en presencia de la(s) firma(s) que
es(es) la(s) suya(s) y
se declara en presencia de la(s) suya(s) y
se declara en presencia de la(s) suya(s) y

Guillermo



Emilia



Folios 33a 3r
objetos
as



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

100 00 907.7

Anmeldetag:

12. Januar 2000

Anmelder/Inhaber:

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Aryl-iminomethyl-
carbaminsäureestern

IPC:

C 07 C 271/20

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. November 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

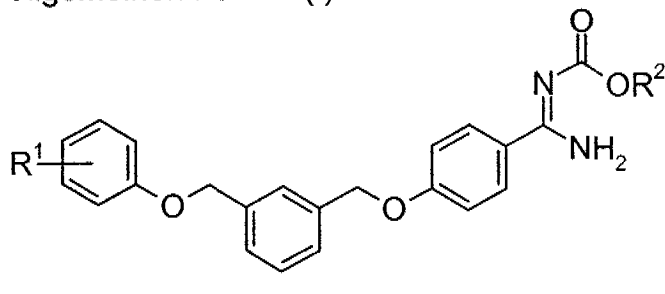


Seller

38
34

Verfahren zur Herstellung von Aryl-iminomethyl-carbaminsäureestern

Die Erfindung betrifft ein großtechnisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin die Reste R^1 und R^2 die in der Beschreibung und in den Ansprüchen genannten Bedeutungen haben können.

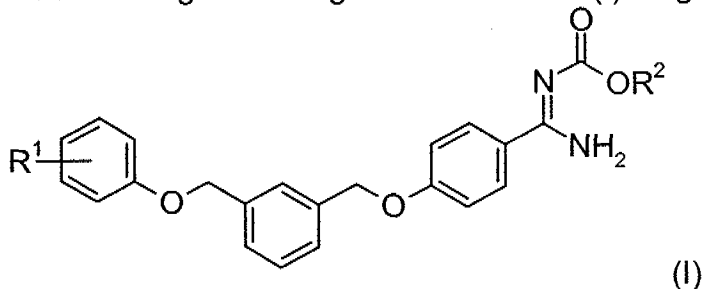
Hintergrund der Erfindung

Aus der Internationalen Patentanmeldung WO 96/02497 sind Benzamidine sowie Aryl-iminomethylcarbaminsäureester bekannt, die eine hohe Wirksamkeit als Arzneistoffe mit LTB_4 -antagonistischer Wirkung aufweisen. Von besonderer Bedeutung sind dabei Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

- Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren bereitzustellen, welches die großtechnische Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in hohen Ausbeuten und bei hoher Reinheit der Endprodukte erlaubt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- Zur Lösung der vorstehend genannten Aufgabe wird erfindungsgemäß ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorgeschlagen

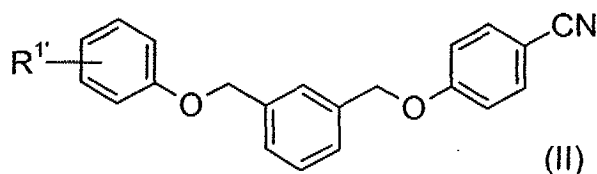


worin

R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl und $-C(Me_2)Phenyl$ bedeutet, der jeweils ein zwei oder dreifach durch Hydroxy substituiert sein kann;

R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl und Benzyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



5 worin

R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl und $-C(Me)_2$ Phenyl bedeutet, der jeweils ein zwei oder dreifach durch eine Gruppe $-O-PG$ substituiert sein kann, wobei die Gruppe $-O-PG$ für eine geschützte Hydroxylfunktion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxymethyloxy, 2-Methoxyethoxymethyloxy, 1-Ethoxyethyloxy, 2-Tetrahydropyranyloxy, 1-Butoxyethyloxy, tert.-Butyloxy, Benzyloxy und 4-Methoxybenzyloxy steht,

zunächst in einem etherischen oder aromatischen Lösemittel mit einem Reagenz

15 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid und Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid umgesetzt und anschließend mit einer Verbindung der Formel (III)

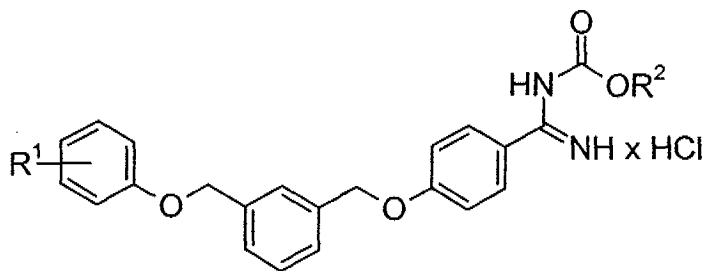


worin

20 R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweist und

X' Chlor, Brom oder $-O-R^2$ bedeutet, behandelt wird,

nach Aufarbeitung mittels wässriger Salzsäure eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



25 worin die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweisen, isoliert wird und aus dieser unter möglichst neutralen Reaktionsbedingungen mit basischen Reaktionspartnern die Verbindung der allgemeinen Formel (I) freigesetzt wird.

Bevorzugt ist ein Verfahren zu Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin

5 R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl und $-C(Me_2)Phenyl$ bedeutet, der jeweils ein oder zweifach, bevorzugt einfach durch Hydroxy substituiert sein kann;

R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl, Propyl und Benzyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) worin

10 $R^{1'}$ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl und $-C(Me_2)Phenyl$ bedeutet, der jeweils ein oder zweifach, bevorzugt einfach durch eine Gruppe $-O-PG$ substituiert sein kann, wobei die Gruppe $-O-PG$ für eine geschützte Hydroxylfunktion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxymethyloxy, 2-Methoxyethoxymethyloxy, 1-Ethoxyethyloxy, 2-Tetrahydropyranyloxy, 1-Butoxyethyloxy, tert.-Butyloxy, Benzyloxy und 4-Methoxybenzyloxy, bevorzugt für 2-Tetrahydropyranyloxy, steht,

zunächst in einem etherischen oder aromatischen Lösemittel mit einem Reagenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid und Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid umgesetzt und anschließend mit einer Verbindung der Formel (III)



worin

R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweist und

25 X' Chlor, Brom oder $-O-R^2$ bedeutet, behandelt wird,

nach Aufarbeitung mittels wässriger Salzsäure eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

worin die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweisen, isoliert wird und aus dieser unter basischen Reaktionsbedingungen die Verbindung 30 der allgemeinen Formel (I) freigesetzt wird.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zu Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin

R^1 -C(Me₂)Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls einfach durch Hydroxy substituiert sein kann und

5 R^2 Ethyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) worin

$R^{1'}$ -C(Me₂)Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls einfach durch eine Gruppe -O-PG substituiert sein kann, wobei die Gruppe -O-PG für eine geschützte

10 Hydroxylfunktion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxymethoxy, 2-Tetrahydropyranyloxy, 1-Butoxyethoxy, tert.-Butyloxy, Benzyloxy und 4-Methoxybenzyloxy, bevorzugt für 2-Tetrahydropyranyloxy, steht,

zunächst in einem etherischen oder aromatischen Lösemittel mit einem Reagenz
15 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid und Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid umgesetzt und anschließend mit einer Verbindung der Formel (III)



worin

20 R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweist und

X' Chlor, Brom oder -O- R^2 , bevorzugt Chlor, bedeutet, behandelt wird,

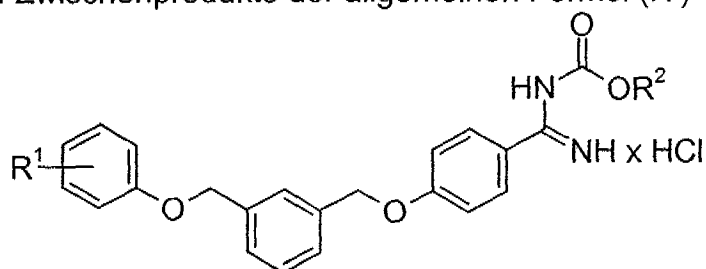
nach Aufarbeitung mittels wässriger Salzsäure eine Verbindung der allgemeinen

Formel (IV) worin die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannte Bedeutung

aufweisen, isoliert wird und aus dieser unter basischen Reaktionsbedingungen die

25 Verbindung der allgemeinen Formel (I) freigesetzt wird.

Eine zentrale Bedeutung für das erfindungsgemäße Herstellverfahren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben die Hydrochloride der allgemeinen Formel (IV). Sie fallen direkt als gut kristallisierende Salze in hoher Ausbeute an, von
30 denen Nebenprodukte und/oder Verunreinigungen leicht durch Kristallisation abgetrennt werden können. Entsprechend zielt ein Aspekt der vorliegenden Erfindungen auf Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV)

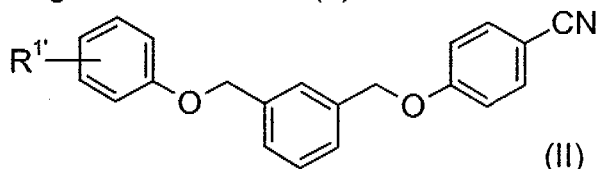


(IV)

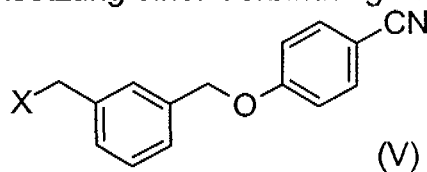
worin die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannten Bedeutungen haben können.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) ist die Verbindung
 {[4-(3-{4-[1-(4-Hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl}-benzyloxy)-phenyl]-
 imino-methyl}-carbaminsäureethylester-Hydrochlorid besonders bevorzugt.

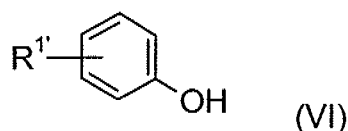
5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin R^{1'} die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann werden
 erfindungsgemäß durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (V)



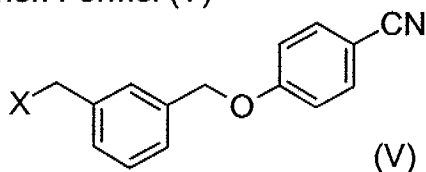
10 worin X Hydroxy, Chlor, Brom, Mesylat, Triflat, Benzolsulfonat oder Tosylat bedeutet,
 mit einer Verbindung der Formel (VI)



15 worin R^{1'} die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und wobei die
 Verbindung der Formel (VI) gegebenenfalls auch in Form ihrer Natrium- und Kalium-
 Phenolate eingesetzt werden kann, unter basischen Reaktionsbedingungen in einem
 polaren organischen Lösemittel erhalten.

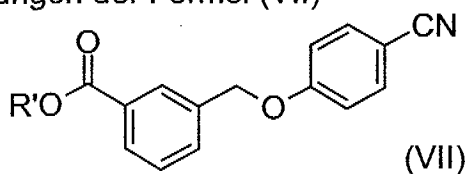
Bevorzugt ist die Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II),
 worin R^{1'} die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann, durch
 Umsetzung einer Verbindung der Formel (V), worin X Hydroxy, Chlor oder Mesylat,
 besonders bevorzugt Hydroxy oder Chlor, höchst bevorzugt Chlor bedeutet, mit einer
 Verbindung der Formel (VI), worin R^{1'} die vorstehend genannten Bedeutungen
 haben kann und wobei die Verbindung der Formel (VI) in Form ihrer Alkalimetall-
 Phenolate, bevorzugt in Form ihrer Natriumphenolate eingesetzt wird.

Bei der erfindungsgemäßen Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommt den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel (V) eine zentrale Bedeutung zu. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



als solche, worin X die vorstehend genannten Bedeutungen, besonders bevorzugt die Bedeutung Hydroxy oder Chlor haben kann.

Weiterhin ist zur erfindungsgemäßen Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine der Ausgangsverbindungen, die Verbindung der Formel (VII) von besonderer Bedeutung. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Verbindungen der Formel (VII)



als solche, worin R' C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl bedeutet.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ausgehend von den Nitrilen der allgemeinen Formel (II) wird wie folgt vorgegangen.

In eine Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid oder Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid, bevorzugt Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid, besonders bevorzugt Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid in einem etherischen oder aromatischen organischen Lösemittel, bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran oder Dioxan, höchst bevorzugt in Tetrahydrofuran, wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), vorzugsweise unter Kühlung, besonders bevorzugt bei einer Temperatur zwischen -50°C und 30°C, besonders bevorzugt bei -20°C bis 10°C, höchst bevorzugt bei ca. 0°C, langsam zudosiert. Die Menge des eingesetzten Lithium-bis(trimethylsilyl)-amids, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amids oder Kalium-bis(trimethylsilyl)-amids bestimmt sich nach der Menge des eingesetzten Nitrils der Formel (II). Pro Mol Nitril der Formel (II) werden mindestens 1 Mol, vorzugsweise 1.01 bis 1.15 Mol Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid oder Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid eingesetzt. Die Menge an

eingesetztem etherischen Lösemittel beträgt zwischen 0.7 und 1.5, bevorzugt 0.9 bis 1.3 Kg pro mol eingesetzte Verbindung der Formel (II).

Nach beendeter Zugabe der Verbindung der Formel (II) wird die so erhaltene

- 5 Suspension bei konstanter Temperatur, gegebenenfalls bei einer Temperatur von bis zu 40°C, bevorzugt bei ca. 20-25°C über einen Zeitraum von 6 bis 24 Stunden, vorzugsweise von 8 bis 18 Stunden, bevorzugt 10 bis 12 Stunden gerührt. Dabei kann gegebenenfalls beobachtet werden, dass der zunächst suspendierte Feststoff in Lösung geht.

10

Sodann kann der Ansatz gegebenenfalls entweder mit weiterem etherischen Lösemittel oder mit einem unpolaren organischen Lösemittel, vorzugsweise mit einem aromatischen organischen Lösemittel verdünnt werden. Bevorzugt wird ein Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Benzol, Cyclohexan, 15 Methylcyclohexan oder Xylol eingesetzt, von denen Toluol und Xylol besonders bevorzugt, Toluol höchst bevorzugt ist. Wird der Ansatz verdünnt, ist die Zugabe von bis zu 0.5 L, bevorzugt bis zu 0.3 L Lösemittel pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) ausreichend.

- 20 Die Reaktion wird vor der Zugabe der Verbindung der allgemeinen Formel (III) auf eine Reaktionstemperatur von -50°C und 20°C, besonders bevorzugt auf -20°C bis 10°C, höchst bevorzugt auf -10 bis 0°C gebracht. Sodann wird die Verbindung der Formel (III) zugesetzt, wobei pro Mol eingesetzte Verbindung (II) mindestens 1 Mol, vorzugsweise 1.05 bis 1.3 Mol besonders bevorzugt 1.1 bis 1.2 Mol der Verbindung 25 der Formel (III) zugesetzt werden.

Nach vollständigem Umsatz wird durch Zugabe von wässriger Salzsäure hydrolysiert. Pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung der Formel (II) wird ca. 1 Mol Salzsäure eingesetzt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Zugabe von verdünnter Salzsäure (bevorzugt 8-15%ig, besonders bevorzugt 10-12%ig).

- 30 Nach einem Zeitraum von etwa 10 Minuten bis 1 Stunde wird die wässrige Unterphase abgetrennt und in die organische Phase ein organisches Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe Aceton, Methylisobutylketon, Methylethylketon, gegebenenfalls auch ein Gemisch aus zweien der vorstehend genannten Lösemittel, besonders bevorzugt ein Gemisch aus Aceton und Methylisobutylketon im Verhältnis 35 3-1 : 1, besonders bevorzugt im Verhältnis von 2.5-1.5 : 1 eingetragen. Durch Zugabe von wässriger Salzsäure wird die Kristallisation der Verbindungen der Formel (IV) eingeleitet. Pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung der Formel (II) werden ca. 1 bis 1.2 Mol Salzsäure eingesetzt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Zugabe von bevorzugt 32-37%iger, besonders bevorzugt 37%iger Salzsäure. Die

Verbindungen der Formel (IV) werden nach konventionellen Verfahren, beispielsweise durch Zentrifugieren, aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt, mit einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe Aceton, Methylisobutylketon, Methylethylketon oder einem Carbonsäureester, bevorzugt

5 Aceton gewaschen und getrocknet.

Die Freisetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) aus den Hydrochloriden der allgemeinen Formel (IV) kann unter möglichst neutralen Reaktionsbedingungen mit basischen Reaktionspartnern gemäß der nachstehend

10 beschrieben Vorgehensweise erfolgen.

Zu einer Lösung von tri-Natriumcitrat-Dihydrat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalisalzen organischer oder anorganischer schwacher Säuren, bevorzugt tri-Natriumcitrat-Dihydrat, tri-Natriumcitrat oder Natriumhydroxid, besonders bevorzugt tri-Natriumcitrat-Dihydrat in Wasser wird bei 0-40°C, bevorzugt

15 bei 20-25°C 20°C ein organisches Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe Aceton, Methylisobutylketon, Methylethylketon, Tetrahydrofuran oder einem Carbonsäureester, besonders bevorzugt Aceton und anschließend eine Verbindung der Formel (IV) gegeben. Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (IV) werden ca. 1-2 Mol, bevorzugt ca. 1.5 Mol des vorgelegten

20 Natrium- oder Kaliumcitrats sowie etwa 1 bis 3 L des vorstehend genannten organischen Lösemittels, bevorzugt ca. 2 L, eingesetzt. Es wird bei konstanter Temperatur über einen Zeitraum von 20 Minuten bis 2 Stunden, vorzugsweise 1-1.2 Stunden gerührt.

25 Bei Verwendung der starken Basen, wie Natriumhydroxid, kann der Zugabemodus gegebenenfalls umgekehrt werden. Das kristalline Produkt wird beispielsweise mittels Filtration abgetrennt, mit Wasser salzfrei gewaschen, mit dem vorstehend genannten organischen Lösemittel und abschließend getrocknet.

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) werden, wie bereits erwähnt, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung der Formel (VI) zugänglich. Erfindungsgemäß kann dazu wie nachfolgend beschrieben vorgegangen werden.

35 Die Verbindung der Formel (V), in der X Hydroxy bedeutet, wird in einem möglichst aprotisch-polaren organischen Lösemittel, bevorzugt N,N-Dimethylacetamid, Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, N-Methylpyrrolidon, N,N-Dimethylformamid, Tetraalkylharnstoff, besonders bevorzugt in N,N-Dimethylacetamid gelöst. Pro Mol Ausgangsverbindung werden an dieser Stelle

42

erfindungsgemäß 0.5 bis 1.0, vorzugsweise ca. 0.7 L Lösemittel eingesetzt.

Anschließend wird die so erhaltene Lösung auf eine Temperatur von $<10^{\circ}\text{C}$,

vorzugsweise auf eine Temperatur zwischen $+5^{\circ}\text{C}$ und -20°C , besonders bevorzugt

auf ca. -10°C bis 0°C gekühlt. Sodann werden nacheinander ein geeignet substituiertes

5 Sulfonsäurechlorid, gegebenenfalls vorstehend genanntes organisches Lösemittel, eine organische Base, gegebenenfalls vorstehend genanntes organisches Lösemittel sowie die wässrige Lösung einer anorganischen Base zugesetzt. Als geeignet substituiertes Sulfonsäurechlorid kommen erfindungsgemäß

Methansulfonsäurechlorid, para-Toluolsulfonsäurechlorid, Benzolsulfonsäurechlorid

10 oder auch Trifluormethansulfonsäurechlorid in Betracht. Vorzugsweise wird Methansulfonsäurechlorid verwendet. Als organische Basen

können beispielsweise Dimethylaminopyridin, Pyridin, Methylpyridine, tert. Amine, wie beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, oder auch

cyclische Amine wie N-Methylpyrrolidin oder DBU (Diazabicycloundecen) Verwendung

15 finden. Bevorzugt werden als organische Amine N-Methylpyrrolidin, Trimethylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, besonders bevorzugt Triethylamin verwendet. Die organische Base wird wenigstens in stöchiometrischer Menge,

bezogen auf die Ausgangsverbindung der Formel (V) eingesetzt. Bevorzugt wird die organische Base in einem Überschuß 10-50 Mol%, besonders bevorzugt in etwa

20 30%-igem Überschuß bezogen auf eingesetzte Verbindung der Formel (V) zugegeben. Als wässrige Lösung einer organischen Base gelangen üblicherweise die Lösungen der Hydroxide der Erdalkali- oder Alkalimetalle zur Anwendung, wobei die der Alkalimetalle bevorzugt sind. Die wässrigen Lösungen des Kalium-Hydroxids und des Natriumhydroxids sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung.

25 Üblicherweise werden 20-50%-ige Lösungen der vorstehend genannten anorganischen Hydroxide verwendet. Konzentriertere Lösungen wie beispielsweise 45%-ige Lösungen sind erfindungsgemäß bevorzugt. Bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel (V) wird die anorganische Base wenigstens in

stöchiometrischer Menge, bevorzugt allerdings in einem Überschuß von 50-100 Mol% zugesetzt. Besonders bevorzugt wird die anorganische Base in einem Überschuß

30 von ca. 75 Mol% bezogen auf eingesetzte Verbindung der Formel (V) zugegeben. Gegebenenfalls kann die Reaktionsmischung jeweils nach der Zugabe des geeignet substituierten Sulfonsäurechlorids bzw. der organischen Base durch Zugabe des vorstehend genannten organischen Lösemittels verdünnt werden. In diesem Fall

werden jeweils 2-10%, bevorzugt ca. 5% der eingangs vorgelegten Lösemittelmenge zugesetzt.

35

In jedem Fall wird die Reaktionsmischung nach beendeter Zugabe der wässrigen Lösung der anorganischen Base mit dem eingangs genannten organischen

Lösemittel verdünnt werden. In diesem Fall werden jeweils 2-10%, bevorzugt ca. 5% der eingangs vorgelegten Lösemittelmenge zugesetzt.

VX
43

Lösemittel verdünnt. Dabei werden pro Mol eingesetzte Ausgangsverbindung der Formel (V) etwa 0.5 bis 1.0 L, vorzugsweise zwischen 0.7 und 0.8 L des verwendeten Lösemittels zugesetzt. Sodann erfolgt die Zugabe von Alkoholaten bzw. Metallsalzen der Formel (VI). Hierbei kommen bevorzugt die von den Verbindungen der Formel (VI) ableitbaren Natrium- und Kaliumphenolate zur Anwendung. Erfindungsgemäß können bezogen auf eingesetztes Edukt der Formel (V) stöchiometrische Mengen, gegebenenfalls auch substöchiometrische Mengen oder ein Überschuß an Verbindung (VI) zugegeben werden. Nach beendeter Zugabe der Verbindung (VI) wird die Reaktion über einen Zeitraum von etwa 1-3 Stunden, bevorzugt ca. 1.5-2 Stunden bei einer Temperatur von 5-35°C, bevorzugt bei ca. 25°C geführt und abschließend für einen Zeitraum von etwa 1-3 Stunden, bevorzugt ca. 1.5-2 Stunden bei einer Temperatur von 50-100°C, bevorzugt bei ca. 70-90°C nachgerührt. Nach Abschluß der Reaktion wird das Produkt der Formel (II) durch Zugabe eines geeigneten polaren Lösemittels ausgewählt aus der Gruppe der niederen Alkohole und Wasser kristallisiert.

Um Produkte besonderer Reinheit in hoher Ausbeute zu erhalten, hat es sich als erfindungsgemäß bevorzugt erwiesen, wenn zur Kristallisation ein Lösemittelgemisch bestehend aus einem unpolaren organischen Lösemittel, vorzugsweise Xylol oder Toluol, besonders bevorzugt Toluol, einem polaren organischen Lösemittel, vorzugsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, Butanol oder Isopropanol, besonders bevorzugt Isopropanol und Wasser zugesetzt wird. Das Volumenverhältnis von unpolarem zu polarem organischen Lösemittel zu Wasser kann variieren in einem Bereich von 1 : 7 - 10 : 5 - 8, bevorzugt 1 : 8 - 9 : 6 - 7. Durch Abkühlen auf unter 50°C, vorzugsweise auf ca. 30°C wird die Kristallisation des Produkts der Formel (II) vervollständigt. Das kristallisierte Produkt wird nach Isolierung gegebenenfalls mit dem vorstehend genannten niederen Alkohol und mit Wasser gewaschen.

Sollen die Verbindungen der Formel (II) ausgehend von den Verbindungen der Formel (V) in denen X eine andere Bedeutung als Hydroxy aufweist erhalten werden, kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden. Das von den Verbindungen der Formel (VI) abgeleitete Natrium- oder Kaliumphenolat wird gemeinsam mit einer Verbindung der Formel (V) in Wasser aufgenommen, mit einem unpolaren organischen Lösemittel versetzt und gegebenenfalls unter Phasentransferbedingungen umgesetzt. Als Phasentransferkatalysatoren kommen erfindungsgemäß in Betracht die Gruppe der quarteren Ammoniumsalze, bevorzugt die Halogenide, Sulfate oder Hydroxide von Tetradecyltrimethylammonium-, Hexadecyltrimethylammonium-,

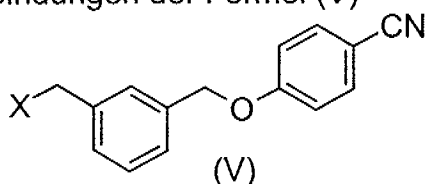
Tetrabutylammonium-, Tributylmethylammonium- oder Triethylbenzylammonium-

Als unpolares organisches Lösemittel können chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder erfindungsgemäß bevorzugt aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, bevorzugt Toluol eingesetzt werden. Die Verbindungen der

- 5 Formel (V) und (VI) werden in annähernd stöchiometrischem Verhältnis eingesetzt, gegebenenfalls kann eine der beiden Reaktanden auch im leichten Überschuß (z.B. 15%) eingesetzt werden. Die zu verwendende Lösemittelmenge richtet sich nach der Menge eingesetzten Edukts. Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (VI) werden
10 Lösemittels, bevorzugt zwischen 1.5 und 1.8 L Wasser und 0.5 bis 0.7 L des organischen Lösemittels eingesetzt.

Die Reaktion wird unter intensivem Rühren über einen Zeitraum von 3 bis 9, bevorzugt 5 bis 7 Stunden bei einer Temperatur von 50-100°C bevorzugt bei 70-80°C geführt. Anschließend wird zur Kristallisation des Produkts in die abgetrennte
15 organische Phase ein polares organisches Lösemittel, vorzugsweise ein niederer Alkohol, besonders bevorzugt Isopropanol eingebracht. Durch Abkühlen auf unter 50°C, vorzugsweise auf ca. 30°C wird die Kristallisation des Produkts der Formel (II) vervollständigt. Das kristallisierte Produkt der Formel (II) wird nach Isolierung
20 gegebenenfalls mit dem vorstehend genannten niederen Alkohol und mit Wasser gewaschen.

Die Herstellung der, wie bereits erwähnt, einen Aspekt der vorliegenden Erfindung betreffenden Ausgangsverbindungen der Formel (V)



- 25 kann in Analogie zu an sich bekannten Syntheseverfahren erfolgen. Die Herstellung der Verbindung der Formel (V) in der X Hydroxy bedeutet, kann durch Umsetzung von beispielsweise 3-Halogenmethyl-benzoesäuremethylestern mit 4-Hydroxybenzonitril im Sinne einer Wilkinson-Ethersynthese erfolgen. Der dadurch erhaltene 3-(4-Cyano-phenoxy)-benzoesäuremethylester (VII) ist unter analoger
30 Anwendung gängiger Standardverfahren reduktiv in die Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit X=Hydroxy (= 4-(3-Hydroxymethyl-benzyloxy)-benzonitril) überführbar.

48
45

Die Verbindungen der Formel (V) in denen X Chlor oder Brom bedeutet, können in Analogie zu an sich bekannten Syntheseverfahren aus der Verbindung der Formel (V), in der X für Hydroxy steht, unter Einsatz gängiger Halogenierungsreagenzien wie beispielsweise Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid,

- 5 Methansulfonsäurechlorid, Benzolsulfochlorid, bevorzugt Thionylchlorid oder Methansulfonsäurechlorid dargestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (V) in denen X Mesylat, Triflat oder Tosylat bedeutet, können in Analogie zu an sich bekannten Syntheseverfahren aus der Verbindung der Formel (V), in der X für Hydroxy steht, durch Umsetzung mit den jeweiligen

- 10 Sulfonsäurechloriden in aprotischen, vorzugsweise polaren organischen Lösemitteln, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, Dichlormethan, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidon, Tetraalkylharnstoff in Gegenwart organischer Basen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Dimethylaminopyridin, Pyridin, Methylpyridin, N-Methylpyrrolidin, Trimethylamin, Triethylamin,
15 Diisopropylethylamin und DBU (Diazabicycloundecen) erhalten werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter, erfindungsgemäßer Syntheseverfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel

- 20 (I). Sie sind lediglich als mögliche, beispielhaft dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

Beispiel 1: 3-(4-Cyano-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester:

10,00 kg (43,6mol) 3-(Brommethyl)benzoesäuremethylester und 5,21 kg (43,74mol)

- 25 4-Hydroxybenzonitril werden in 100 L Aceton gelöst und mit 8,4 kg (60,7mol)

Kaliumcarbonat in Gegenwart von 0,1 kg Natriumiodid ca 4 h unter

Rückflußbedingungen gerührt. Danach werden 35 L Aceton abdestilliert und bei

Rückflußbedingungen 100 L Wasser eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird auf

20°C abgekühlt und die Kristallisation durch Einbringen von weiteren 30 L Wasser

- 30 vervollständigt. Die entstandenen Kristalle werden abgetrennt, mit 50 L Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 11,1 kg (95%) 3-(4-Cyano-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester;

Schmelzpunkt 109...112°C, weißer Feststoff,

DC (Kieselgel 60 F254 –Fertigplatte (Merck): Rf=0,5 (Toluol : Aceton=9:1)

Beispiel 2: 4-(3-Hydroxymethyl-benzyloxy)-benzonitril:

20,05 kg (26,7 mol) 3-(4-Cyano-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester werden in 100 L THF und 40 L Methanol gelöst. Bei 40 bis 45°C werden 8,51 kg

- 5 Natriumborant portionsweise eingetragen. Die Reaktion wird durch Nachrühren der Reaktionsmischung auf 61 bis 63 °C über ca. 5 Stunden vervollständigt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 25°C abgekühlt und 90 L einer 15%igen Natronlauge eingetragen. Nach dem Ausrühren wird die wässrige Oberphase abgetrennt und mit 30 L einer 22,5%igen Natronlauge versetzt. Nach dem Ausrühren wird die wässrige Oberphase abgetrennt und von dieser ca. 100 L Lösungsmittel bei
- 10 63 bis 75 °C Sumpftemperatur abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird durch Einbringen von 20 L Isopropanol bei 50 bis 60°C und 150 L Wasser bei 40 bis 50°C zur Kristallisation gebracht. Nach Abkühlen der Suspension auf 20 bis 30 °C werden die Kristalle abgetrennt, mit 60 bis 100 L Wasser und portionsweise mit 25 L kaltem Isopropanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

- 15 Ausbeute: 15,8 kg (88%) 4-(3-Hydroxymethyl-benzyloxy)-benzonitril;
Schmelzpunkt(DSC): 110-115°C, weißer Feststoff
IR: 3444 /cm (OH-Bande); 2229 /cm (CN-Bande)

Beispiel 3: 4-(3-Chlormethyl-benzyloxy)-benzonitril:20 **Variante A:**

7,18 g (30 mmol) 4-(3-Hydroxymethyl-benzyloxy)-benzonitril werden in 80 ml Dichlormethan gelöst, mit 4.13g (35 mmol) Thionylchlorid und 0.1g DMF versetzt und bis zum Ende der Gasentwicklung unter Erwärmen auf 40°C gerührt. Nach Abkühlen wird die organische Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser und verdünnter

- 25 Natronlauge gewaschen und durch Einengen zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 6,8g (88%) 4-(3-Chlormethyl-benzyloxy)-benzonitril;
DC (Kieselgel 60 F254 –Fertigplatte (Merck): Rf= 0,9 (Toluol-Aceton = 9:1),
Rf = 0,44 (Toluol)

30 **Variante B:**

7,18 g (30 mmol) 4-(3-Hydroxymethyl-benzyloxy)-benzonitril werden in 22 ml N,N-Dimethylacetamid gelöst, mit 4.47g (39 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 3,95g (39mmol) Triethylamin versetzt und bei 20-30°C 10 Stunden gerührt. Anschließend wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abfiltriert, das Filtrat mit 30ml

- 35 Isopropanol versetzt und das gewünschte 4-(3-Chlormethyl-benzyloxy)-benzonitrile durch Eindosieren von 30 ml Wasser zur Kristallisation gebracht. Die Suspension wird 15 min bei 10°C nachgerührt und filtriert. Die Kristalle werden mit einer Mischung aus 5 ml Isopropanol und 20 ml Wasser nachgewaschen und bei 20°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6,8g (88%) 4-(3-Chlormethyl-benzyloxy)-benzonitrile

Schmelzpunkt: 65-68°C

Beispiel 4: Natrium-4-{1-methyl-1-[4-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-phenyl}-ethyl}-

5 **phenolat**

121,8 kg Bisphenol A werden in 480 l Toluol und 46 l THF suspendiert. Nach Einbringen des Katalysators (1,3 kg 37%ige Salzsäure) werden 44,9 kg 3,4-Dihydro-2H-pyran so eindosiert, daß 40°C nicht überschritten werden. Dabei geht der Feststoff in Lösung. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 26,4 kg 45%iger

10 Natronlauge und 260 l Wasser versetzt. Die organische Oberphase wird abgetrennt und es werden ca. 50 l Lösungsmittel destillativ entfernt.

Bei 30 bis 40°C wird die organische Phase mehrmals mit verdünnter Natronlauge so gewaschen, daß eine ausreichende Reinheit (DC-Kontrolle) erzielt werden kann.

Wenn die wässrige Unterphase im pH-Bereich von 11,8 bis 12,2 liegt, kann

15 überschüssiges Bisphenol A gut abgetrennt werden.

Die extraktiv gereinigte toluolische Phase wird mit 11 l Isopropanol und 80 l Wasser versetzt und auf 50 bis 55 °C erwärmt. Durch Einbringen von 47,4 kg 45%iger Natronlauge und Abkühlen der Reaktionsmischung auf 20 bis 25°C erhält man eine Kristallsuspension. Die Kristalle werden mittels Filtration abgetrennt, mit ca. 160 l

20 Toluol nachgewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 96,5 kg (54%) (Als Tetra-Hydrat)

Beispiel 5: Synthese von 4-[3-(4-{1-Methyl-1-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-ethyl}-phenoxy)methyl]-benzyloxy]-benzonitril:

25

Variante A: (ausgehend von Beispiel 2)

Zu einer Lösung von 45 kg (188mol) 4-(3-Hydroxymethyl-benzyloxy)-benzonitril (Beispiel 2) in 133 l N,N-Dimethylacetamid dosiert man bei ca. -10°bis 0°C

30 nacheinander ein: 28 kg (244 mol) Methansulfonsäurechlorid, 6 l N,N-

Dimethylacetamid, 24,7 kg (244 mol) Triethylamin, 6 l N,N-Dimethylacetamid, 29,4 kg 45%ige Natronlauge, 143 l N,N-Dimethylacetamid, 59,7 kg (178,5 mol) Beispiel 4 (≡ Natrium-4-{1-methyl-1-[4-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-phenyl}-ethyl)-phenolat, als Tetrahydrat). Danach wird die Reaktionsmischung 2 h bei 25°C und weitere 1,5 h bei

35 75 bis 80°C nachgerührt. Nach Zugabe von 32 l Toluol, 255 l Isopropanol und 200 l Wasser setzt die Kristallisation ein, die durch Abkühlen auf 30°C vervollständigt wird. Das kristalline Produkt wird mittels Filtration abgetrennt, mit Isopropanol und Wasser nachgewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 85 kg

52
48

(90%) 4-[3-(4-{1-Methyl-1-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzyloxy]-benzonitril;

Variante B: (ausgehend von Beispiel 3)

- 5 19.4 kg (50 mol) Beispiel 4 ($\equiv$ Natrium-4-{1-methyl-1-[4-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-phenyl]-ethyl}-phenolat, als Tetrahydrat) und 12,2 kg 47,5 mol) Beispiel 3 ($\equiv$ 4-(3-Chloromethyl-benzyloxy)-benzonitril) werden mit 85 L Wasser, einem Phasentransferkatalysator (z.B.: 2,1 kg (2,5 mol) einer 40%igen wässrigen Lösung aus Tetradecyltrimethylammoniumbromid und 32 L Toluol versetzt und 6 h bei ca. 80°C intensiv gerührt. Danach werden in die bei 50 bis 70°C abgetrennte organische Oberphase 44 L Isopropanol eindosiert, die erhaltene Kristallsuspension auf ca. 25°C abgekühlt und filtriert. Die abgetrennten Kristalle werden zweimal mit je 25 L kaltem Isopropanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- 10 Ausbeute: 22,8 kg (90%) 4-[3-(4-{1-Methyl-1-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-ethyl}-phenoxy-methyl)-benzyloxy]-benzonitril;
- 15

Beispiel 6: {[4-(3-{4-[1-(4-Hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl}-benzyloxy)-phenyl]-imino-methyl}-carbaminsäureethylester-Hydrochlorid

- In eine Lösung von 45,5 kg (272mol) Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid in 266 kg THF werden 132 kg (247 mol) 4-(3-{4-[1-(4-Tetrahydropyranyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl}-benzyloxy)-benzonitrile (Beispiel 5) bei ca. 0°C eindosiert. Die erhaltene Suspension wird ca. 10 h bei ca. 25°C gerührt. Dabei geht der Feststoff in Lösung. Nach Zugabe von 68 L Toluol wird die Reaktionsmischung auf -10° bis 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur werden 30,8 kg (284mol) Chlorameisensäureethylester in das Reaktionsgefäß eingebracht. Nach Ablauf der vollständigen Reaktion werden 24,3 kg 37%ige Salzsäure (verdünnt mit 50 L Wasser) eindosiert und ca. 20 min später die wässrige Unterphase abgetrennt. Durch nachfolgendes Einbringen von 106 L Aceton, 48 L Methylisobutylketon und 24,3 kg 37%ige Salzsäure wird die Kristallisation des Zielproduktes eingeleitet.
- 20 Man erhält 123 kg (87%) {[4-(3-{4-[1-(4-Hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl}-benzyloxy)-phenyl]-imino-methyl}-carbaminsäureethylester-Hydrochlorid nach Abzentrifugieren, Waschen mit Aceton und Trocknen im Vakuum. Schmelzpunkt: 170-175°C;
- 25
- 30

53
49

Beispiel 7: {[4-(3-{4-[1-(4-Hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl}-benzyloxy)-phenyl]-imino-methyl}-carbaminsäureethylester:

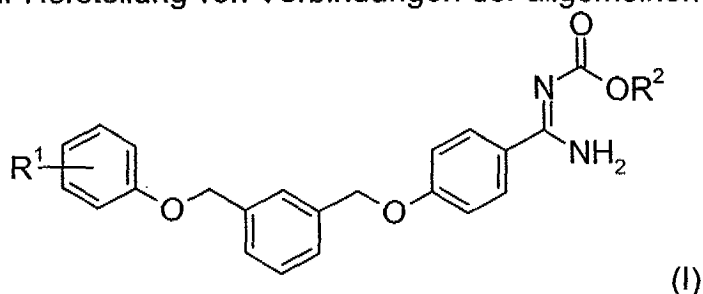
Zu einer Lösung von 109 kg tri-Natriumcitrat-Dihydrat werden bei 20°C 466 L Aceton und 142 kg {[4-(3-{4-[1-(4-Hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl}-

5 benzyloxy)-phenyl]-imino-methyl}-carbaminsäureethylester-Hydrochlorid (Beispiel 6) gegeben. Nach einer Stunde Rühren wird das kristalline Produkt mittels Filtration abgetrennt, mit Wasser salzfrei gewaschen, mit ca. 100 L Aceton nachgewaschen und abschließend im Vakuum getrocknet.

Man erhält 116 kg (90%) {[4-(3-{4-[1-(4-Hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-
10 phenoxy-methyl}-benzyloxy)-phenyl]-imino-methyl}-carbaminsäureethylester.

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

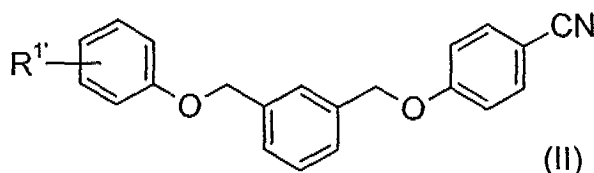


worin

R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl und $-C(Me_2)Phenyl$ bedeutet, der jeweils ein zwei oder dreifach durch Hydroxy substituiert sein kann;

R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl und Benzyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin

$R^{1'}$ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl und $-C(Me_2)Phenyl$ bedeutet, der jeweils ein zwei oder dreifach durch eine Gruppe $-O-PG$ substituiert sein kann, wobei die Gruppe $-O-PG$ für eine geschützte Hydroxylfunktion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxymethyloxy, 2-Methoxyethoxymethyloxy, 1-Ethoxyethyloxy, 2-Tetrahydropyranyloxy, 1-Butoxyethyloxy, tert.-Butyloxy, Benzyloxy und 4-Methoxybenzyloxy steht,

zunächst in einem etherischen oder aromatischen Lösemittel mit einem Reagenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid und Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid umgesetzt und anschließend mit einer Verbindung der Formel (III)



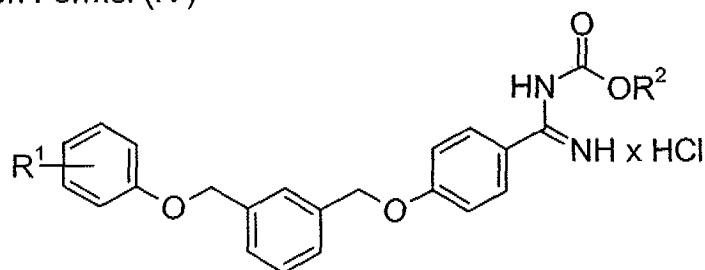
58
51

worin

R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweist und

X' Chlor, Brom oder $-O-R^2$ bedeutet, behandelt wird,

nach Aufarbeitung mittels wässriger Salzsäure eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



(IV)

worin die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweisen, isoliert wird und aus dieser unter möglichst neutralen Reaktionsbedingungen mit basischen Reaktionspartnern die Verbindung der allgemeinen Formel (I) freigesetzt wird.

2) Verfahren nach Anspruch 1, worin

R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl und $-C(Me_2)Phenyl$ bedeutet, der jeweils ein oder zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann;

R^2 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl, Propyl und Benzyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) worin

$R^{1'}$ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl und $-C(Me_2)Phenyl$ bedeutet, der jeweils ein oder zweifach durch eine Gruppe $-O-PG$ substituiert sein kann,

wobei die Gruppe $-O-PG$ für eine geschützte Hydroxylfunktion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxymethoxy, 2-

Methoxyethoxymethoxy, 1-Ethoxyethoxy, 2-Tetrahydropyranyloxy, 1-Butoxyethoxy, tert.-Butyloxy, Benzyloxy und 4-Methoxybenzyloxy, steht,

zunächst in einem etherischen oder aromatischen Lösemittel mit einem Reagenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid und Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid umgesetzt und anschließend mit einer Verbindung der Formel (III)



worin

R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweist und

X' Chlor, Brom oder $-O-R^2$ bedeutet, behandelt wird,

nach Aufarbeitung mittels wässriger Salzsäure eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

worin die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweisen, isoliert wird und aus dieser unter basischen Reaktionsbedingungen die Verbindung der allgemeinen Formel (I) freigesetzt wird.

3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin

R^1 -C(Me₂)Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls einfach durch Hydroxy substituiert sein kann und

R^2 Ethyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) worin

$R^{1'}$ -C(Me₂)Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls einfach durch eine Gruppe -O-PG substituiert sein kann, wobei die Gruppe -O-PG für eine geschützte Hydroxylfunktion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxymethyloxy, 2-Tetrahydropyranyloxy, 1-Butoxyethyloxy, tert.-Butyloxy, Benzyloxy und 4-Methoxybenzyloxy, steht,

zunächst in einem etherischen oder aromatischen Lösemittel mit einem Reagenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid und Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid umgesetzt und anschließend mit einer Verbindung der Formel (III)



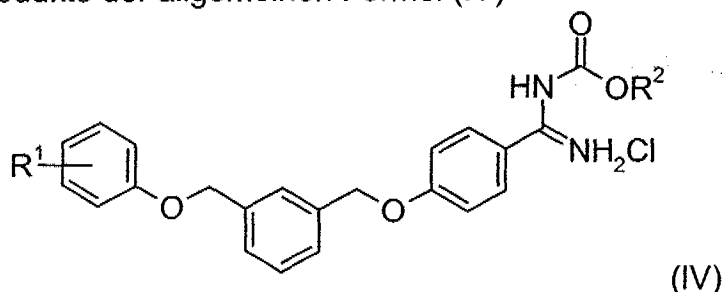
worin

R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweist und

X' Chlor, Brom oder -O- R^2 , bedeutet, behandelt wird,

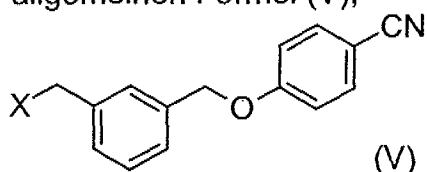
nach Aufarbeitung mittels wässriger Salzsäure eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) worin die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannte Bedeutung aufweisen, isoliert wird und aus dieser unter basischen Reaktionsbedingungen die Verbindung der allgemeinen Formel (I) freigesetzt wird.

- 4) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV)



worin die Reste R¹ und R² die in den Ansprüchen 1, 2 oder 3 genannten Bedeutungen haben können.

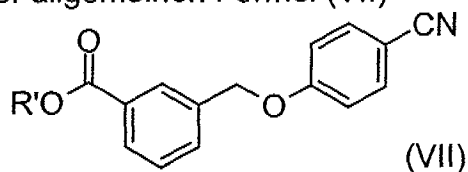
- 5) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (V),



worin X Hydroxy, Chlor, Brom, Mesylat, Triflat oder Tosylat bedeutet.

- 6) Zwischenprodukte gemäß Anspruch 5, worin X Hydroxy oder Chlor bedeutet.

- 7) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VII)



worin R' C₁-C₄-Alkyl bedeutet.

- 8) Verwendung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 4 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

- 9) Verwendung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (V) gemäß Anspruch 5 oder 6 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

- 10) Verwendung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VII) gemäß Anspruch 7 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

REPÚBLICA FEDERAL ALEMANA



Certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de Patente

Número de expediente: 100 00 907.7 ✓
Fecha de solicitud: 12 Enero 2000 ✓
Solicitante/titular: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/Alemania
Titulo: Procedimiento para la preparación de
ésteres de ácidos aril-iminometil-carbá-
micos
CIP: C 07 C 271/20

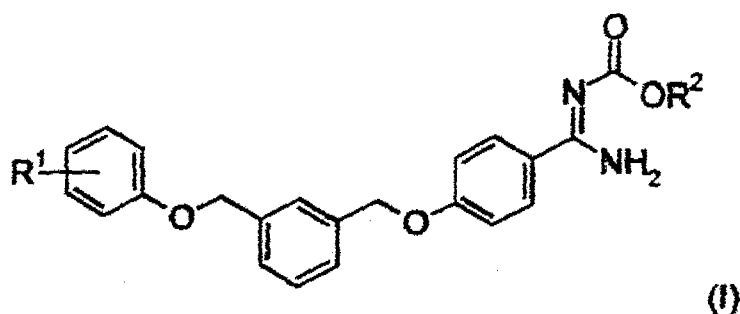
Los documentos anejos son una reproducción fiel y exacta de los
documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 8 de Noviembre de 2000
Oficina de Patentes y Marcas Alemana
El Presidente
Por autorización:

Fdo.: Seiler

Procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos aril-iminometil-carbámicos

El presente invento se refiere a un procedimiento aplicable a gran escala técnica para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)



en la que los radicales R^1 y R^2 pueden tener los significados mencionados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

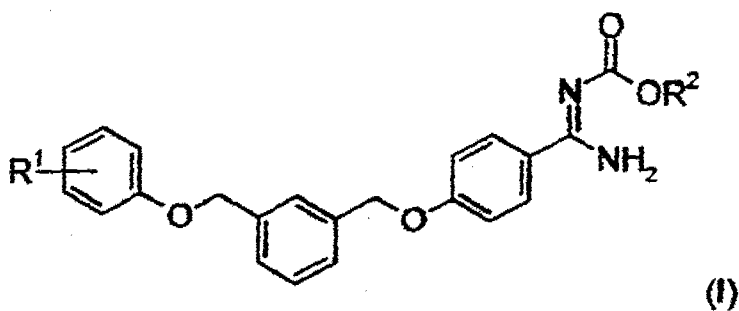
Antecedentes del invento

A partir de la solicitud de patente internacional WO 96/02497 se conocen benzamidi-
nas así como ésteres de ácidos aril-iminometil-carbámicos, que presentan una alta
actividad como medicamentos con efecto antagonista de LTB_4 . Son de importancia
especial en tal caso los compuestos de la fórmula general (I).

Es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento que permita la
síntesis a gran escala técnica de compuestos de la fórmula general (I) en altos
rendimientos y con alta pureza de los productos finales.

Descripción detallada del invento

Para la resolución del problema planteado por la misión precedentemente
mencionada se propone conforme al invento un procedimiento para la preparación
de compuestos de la fórmula general (I)

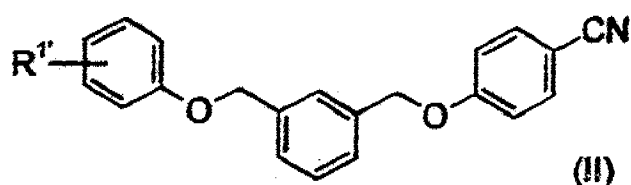


en la que

R¹ significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y -C(Me₂)fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con hidroxilo;

R² significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo y bencilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)



en la que

R^{1'} significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y -C(Me₂)fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con un grupo -O-PG, representando el grupo -O-PG una función hidroxílica protegida que se selecciona entre el grupo que consta de metoxi-metilo, 2-metoxi-etoxi-metilo, 1-etoxi-etilo, 2-tetrahidropiraniolo, 1-butoxi-etilo, terc.-butoxi, bencilo y 4-metoxi-bencilo,

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consta de bis(trimetilsilil)-amido de litio, bis(trimetilsilil)-amido de sodio y bis(trimetilsilil)-amido de potasio, y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)

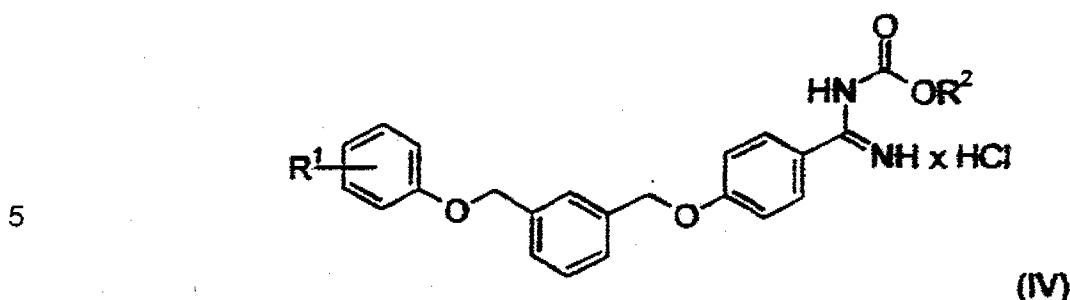


en la que

R² presenta el significado precedentemente mencionado y
X' significa cloro, bromo o -O-R²,

después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un compuesto de la fórmula general (IV)

62
50



10 en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad en condiciones de reacción lo más neutras que sean posibles con partícipes alcalinos en la reacción el compuesto de la fórmula general (I).

15 Se prefiere un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) en la que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)$ fenilo, que puede estar sustituido en cada caso una vez o dos veces, preferiblemente una vez, con hidroxí;

20 R^2 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de etilo, propilo y bencilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II), en la que

25 R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)$ fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos veces, preferiblemente una vez, con un grupo O-PG, representando el grupo -O-PG una función hidroxílica protegida seleccionada entre el grupo que consta de metoxi-metiloxi, 2-metoxi-etoxi-metiloxi, 1-etoxi-etiloxi, 2-tetrahidropiraniloxi, 1-butoxi-etiloxi, terc.-butiloxi, benciloxi y 4-metoxi-benciloxi, preferiblemente 2-tetrahidropiraniloxi,

30 se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consta de bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)



35 en la que

R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un compuesto de la fórmula general (IV)

en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad en condiciones alcalinas de
5 reacción el compuesto de la fórmula general (I).

Es especialmente preferido un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) en la que

R^1 significa $-C(Me_2)fenilo$, que eventualmente puede estar sustituido una vez con
10 hidroxilo y

R^2 significa etilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)

en la que

R^1 significa $-C(Me_2)fenilo$, que eventualmente puede estar sustituido una vez con
15 un grupo $-O-PG$, representando el grupo $-O-PG$ una función hidroxílica protegida seleccionada entre el grupo que consta de metoxi-metilo, 2-tetrahidropiranilo, 1-butoxi-etilo, terc.-butilo, bencilo y 4-metoxi-bencilo, preferiblemente 2-tetrahidropiranilo,

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático,
20 con un reactivo seleccionado entre el grupo que consta de bis(trimetilsilil)-amido de litio, bis(trimetilsilil)-amido de sodio y bis(trimetilsilil)-amido de potasio, y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)



25 en la que

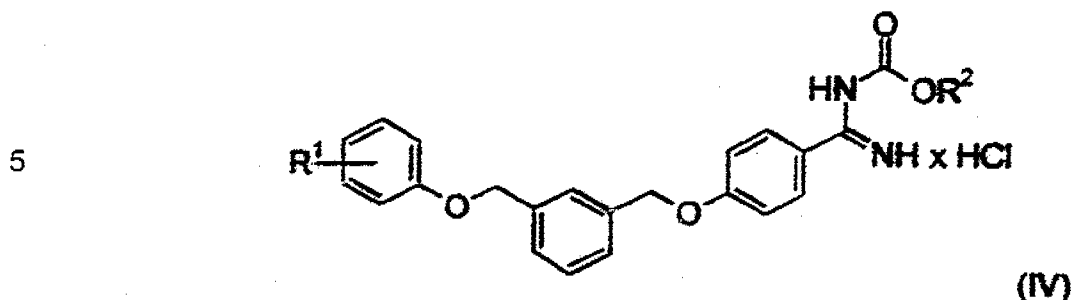
R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa, cloro, bromo o $-O-R^2$, preferiblemente cloro,

después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un compuesto de la fórmula general (IV) en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados
30 precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad en condiciones alcalinas de reacción el compuesto de la fórmula general (I).

Tienen una importancia primordial para el procedimiento conforme al invento de preparación de los compuestos de la fórmula general (I) los hidroclouros de la
35 fórmula general (IV). Éstos resultan directamente con alto rendimiento en forma de sales que cristalizan bien, de las cuales se pueden separar fácilmente los productos secundarios y/o las impurezas. Correspondientemente, un aspecto del

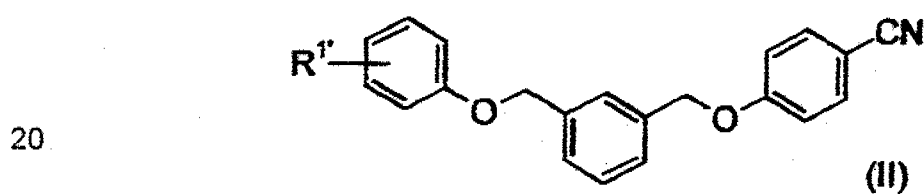
presente invento tiene como meta productos intermedios de la fórmula general (IV)



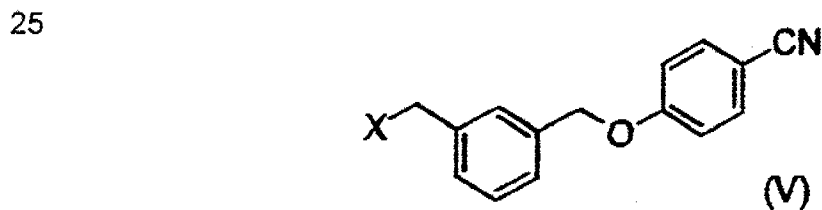
10 en la que los radicales R^1 y R^2 pueden tener los significados precedentemente mencionados.

De los compuestos de la fórmula general (IV) se prefiere especialmente el compuesto hidrocioruro de éster etílico de ácido {[4-(3-{4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil}-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico.

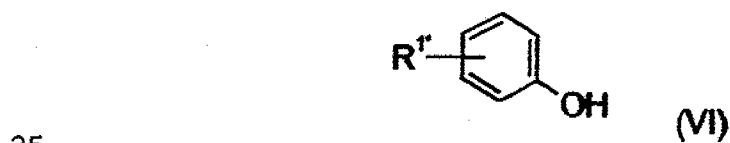
15 Los compuestos de la fórmula general (II)



en la que R^1 puede presentar los significados precedentemente mencionados, se obtienen conforme al invento mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V)



30 en la que X significa hidroxil, cloro, bromo, mesilato, triflato, benceno-sulfonato o tosilato, con un compuesto de la fórmula (VI)

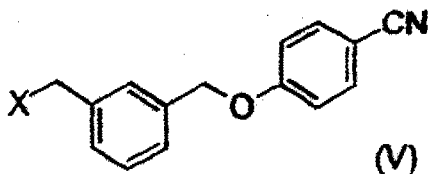


en la que R^1 puede tener los significados precedentemente mencionados, y

pudiéndose emplear el compuesto de la fórmula (VI) eventualmente también en forma de sus fenolatos de sodio y potasio, en condiciones alcalinas de reacción en el seno de un disolvente orgánico polar.

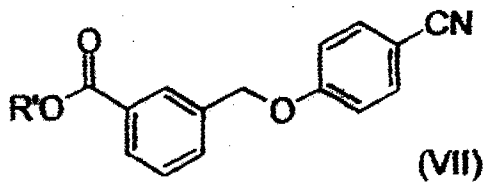
- 5 Se prefiere la preparación de los compuestos de la fórmula general (II), en la que R' puede presentar los significados precedentemente mencionados, por reacción de un compuesto de la fórmula (V), en la que X significa hidroxilo, cloro o mesilato, de modo especialmente preferido hidroxilo o cloro, de modo sumamente preferido cloro, con un compuesto de la fórmula (VI), en la que R' puede tener los significados precedentemente mencionados, y empleándose el compuesto de la fórmula (VI) en forma de sus fenolatos de metales alcalinos, preferiblemente en forma de sus fenolatos de sodio.

En la síntesis conforme al invento de los compuestos de la fórmula general (I) corresponde a los productos intermedios de la fórmula general (V) una importancia primordial. Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento tiene como meta los compuestos de la fórmula general (V)



como tales, en los que X puede tener los significados precedentemente mencionados, de modo especialmente preferido el significado de hidroxilo o cloro.

- 25 Además, para la síntesis conforme al invento de los compuestos de la fórmula general (I) es de importancia especial uno de los compuestos de partida, a saber el compuesto de la fórmula (VII). Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento tiene como meta los compuestos de la fórmula (VII)



como tales, en los que R' significa alquilo C_1-C_4 , preferiblemente metilo o etilo, de modo especialmente preferido metilo.

Para la realización del procedimiento conforme al invento de preparación de los

02

compuestos de la fórmula (I) partiendo de los nitrilos de la fórmula (II) se procede de la siguiente manera.

En una solución de bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, preferiblemente bis(trimetilsilil)-amiduro de litio,
5 bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio, de modo especialmente preferido bis(trimetilsilil)-amiduro de litio en el seno de un disolvente orgánico etéreo o aromático, preferiblemente en el seno de un disolvente seleccionado entre el grupo que consta de tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, de modo especialmente preferido en tetrahidrofurano o dioxano, de modo sumamente preferido en tetrahidrofurano, se añade
10 dosificadamente con lentitud un compuesto de la fórmula general (II), preferiblemente mediando enfriamiento, de modo especialmente preferido a una temperatura comprendida entre -50 y 30°C, de modo muy especialmente preferido a -20°C hasta 10°C, de modo sumamente preferido a aproximadamente 0°C. La cantidad del bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)-
15 amiduro de potasio empleado se determina según la cantidad del nitrilo empleado de la fórmula (II). Por mol de nitrilo de la fórmula (II) se emplea por lo menos 1 mol, preferiblemente de 1,01 a 1,15 moles de bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio. La cantidad del disolvente etéreo empleado asciende a valores entre 0,7 y 1,5, preferiblemente de
20 0,9 a 1,3 kg por mol del compuesto de la fórmula (II) que se emplea.

Después de haberse terminado la adición del compuesto de la fórmula (II), la suspensión así obtenida se agita a temperatura constante, eventualmente a una temperatura hasta de 40°C, preferiblemente a alrededor de 20-25°C, durante un
25 período de tiempo de 6 a 24 horas, preferiblemente de 8 a 18 horas, de modo más preferido de 10 a 12 horas. En tal caso se puede observar eventualmente que pasa a disolución el material sólido, al principio suspendido.

Luego, la tanda se puede diluir eventualmente o bien con una cantidad adicional del
30 disolvente etéreo o con un disolvente orgánico apolar, preferiblemente con un disolvente orgánico aromático. Se prefiere un disolvente seleccionado entre el grupo que consta de tolueno, benceno, ciclohexano, metil-ciclohexano o xileno, de los que se prefieren especialmente tolueno y xileno, y se prefiere en sumo grado el tolueno. Si la tanda es diluida, es suficiente la adición de hasta 0,5 l, preferiblemente hasta 0,3
35 l del disolvente por mol del compuesto empleado de la fórmula (II).

La reacción, antes de la adición del compuesto de la fórmula general (III), se lleva a

63

una temperatura de reacción de -50°C a 20°C , de modo especialmente preferido a -20°C hasta 10°C , de modo sumamente preferido a -10 hasta 0°C . Luego se añade el compuesto de la fórmula (III), añadiéndose por mol del compuesto (II) empleado por lo menos 1 mol, preferiblemente de 1,05 a 1,3 moles, de modo especialmente
5 preferido de 1,1 a 1,2 moles del compuesto de la fórmula (III).

Después de haberse completado la reacción, se hidroliza por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por mol del compuesto originalmente empleado de la fórmula (II) se emplea aproximadamente 1 mol de ácido clorhídrico. Se prefiere conforme al invento la adición de ácido clorhídrico diluido (preferiblemente al 8-15 %, de modo
10 especialmente preferido al 10-12 %).

Después de un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 1 hora, la fase inferior acuosa se separa y en la fase orgánica se incorpora un disolvente orgánico, seleccionado entre el grupo formado por acetona, metil-isobutil-cetona, metil-etil-cetona, eventualmente también una mezcla de dos de los disolventes precedentemente mencionados, de modo especialmente preferido una mezcla de acetona y
15 metil-isobutil-cetona en la relación de 3-1 : 1, de modo especialmente preferido en la relación de 2,5-1,5 : 1. Por adición de ácido clorhídrico acuoso, se inicia la cristalización de los compuestos de la fórmula (IV). Por mol del compuesto originalmente empleado de la fórmula (II) se emplean aproximadamente de 1 a 1,2
20 moles de ácido clorhídrico. Se prefiere conforme al invento la adición de un ácido clorhídrico preferiblemente al 32-37 %, de modo especialmente preferido al 37 %. Los compuestos de la fórmula (IV) se separan desde la mezcla de reacción según procedimientos convencionales, por ejemplo por centrifugación, se lavan con un disolvente orgánico, seleccionado entre el grupo constituido por acetona, metil-isobutil-cetona, metil-etil-cetona o un éster de ácido carboxílico, preferiblemente
25 acetona, y se secan.

La puesta en libertad de los compuestos de la fórmula general (I) a partir de los hidrocloruros de la fórmula general (IV) se efectúa en condiciones de reacción lo más
30 neutras que sean posibles con partícipes alcalinos en la reacción de acuerdo con el modo de proceder seguidamente descrito.

A una solución de citrato de tri-sodio dihidrato, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales de metales alcalinos o alcalino-térreos de ácidos débiles orgánicos o inorgánicos, preferiblemente citrato de tri-sodio dihidrato, citrato de tri-sodio o
35 hidróxido de sodio, de modo especialmente preferido citrato de tri-sodio dihidrato en agua se le añade a $0-40^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a $20-25^{\circ}\text{C}$ a 20°C un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo formado por acetona, metil-isobutil-cetona, metil-etil-

68
64

- cetona, tetrahidrofurano o un éster de ácido carboxílico, de modo especialmente preferido acetona, y a continuación se añade un compuesto de la fórmula (IV). Por mol del compuesto empleado de la fórmula (IV) se emplean aproximadamente 1-2 moles, de modo preferido aproximadamente 1,5 moles del citrato de sodio o potasio
- 5 previamente dispuesto, así como aproximadamente de 1 a 3 l del disolvente orgánico precedentemente mencionado, preferiblemente alrededor de 2 l. Se agita a temperatura constante durante un periodo de tiempo de 20 minutos a 2 horas, preferiblemente de 1-1,2 horas.
- 10 En el caso de utilización de las bases fuertes, tales como hidróxido de sodio, se puede invertir eventualmente el modo de efectuar la adición. El producto cristalino se separa por ejemplo mediante filtración, se lava con agua hasta quedar libre de sales, luego con el disolvente orgánico precedentemente mencionado, y finalmente se seca.
- 15 Los compuestos de la fórmula general (II), tal como ya se ha mencionado, son accesibles por reacción de un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI). Conforme al invento se puede proceder para ello tal como seguidamente se describe.
- El compuesto de la fórmula (V), en la que X significa hidroxilo, se disuelve en un
- 20 disolvente orgánico en lo posible aprótico polar, preferiblemente N,N-dimetil-acetamida, acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, N-metil-pirrolidona, N,N-dimetil-formamida, tetraalquil-urea, de modo especialmente preferido en N,N-dimetil-acetamida. Por mol del compuesto de partida se emplean en este punto conforme al invento de 0,5 a 1,0, preferiblemente alrededor de 0,7 l de disolvente. A continuación,
- 25 la solución así obtenida se enfría a una temperatura de $<10^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una temperatura entre $+5^{\circ}\text{C}$ y -20°C , de modo especialmente preferido a alrededor de -10 a 0°C . A continuación se añaden consecutivamente un cloruro de ácido sulfónico apropiadamente sustituido, eventualmente el disolvente orgánico precedentemente mencionado, una base orgánica, eventualmente el disolvente orgánico precedente-
- 30 mente mencionado así como la solución acuosa de una base inorgánica. Como cloruro de ácido sulfónico apropiadamente sustituido entran en consideración conforme al invento cloruro de ácido metano-sulfónico, cloruro de ácido para-tolueno-sulfónico, cloruro de ácido benceno-sulfónico o también cloruro de ácido trifluorometano-sulfónico. Preferiblemente, se utiliza cloruro de ácido metano-
- 35 sulfónico. Como bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo dimetilamino-piridina, piridina, metil-piridinas, aminas terciarias, tales como por ejemplo trimetil-amina, trietil-amina, diisopropil-etil-amina, o también aminas cíclicas tales como N-metil-pirrolidina

89/65

- o DBU (diza-biciclo-undeceno). Preferiblemente, como aminos orgánicas se utilizan N-metil-pirrolidina, trimetil-amina, trietil-amina o diisopropil-etil-amina, de modo especialmente preferido trietil-amina. La base orgánica se emplea por lo menos en cantidad estequiométrica, referida a la del compuesto de partida de la fórmula (V).
- 5 Preferiblemente, la base orgánica se añade en un exceso de 10-50 % en moles, de modo especialmente preferido en un exceso de aproximadamente 30 %, referido al compuesto empleado de la fórmula (V). Como solución acuosa de una base orgánica pasan a aplicación usualmente las soluciones de los hidróxidos de los metales alcalino-térreos o alcalinos, siendo preferidos los de los metales alcalinos. Las
- 10 soluciones acuosas del hidróxido de potasio y del hidróxido de sodio son de importancia especial conforme al invento. Usualmente, se utilizan unas soluciones al 20-50 % de los hidróxidos inorgánicos precedentemente mencionados. Son preferidas conforme al invento soluciones mas concentradas, tales como por ejemplo soluciones al 45 %. Referido al compuesto empleado de la fórmula (V), la base
- 15 inorgánica se añade por lo menos en cantidad estequiométrica, preferiblemente, no obstante, en un exceso de 50-100 % en moles. De modo especialmente preferido, la base inorgánica se añade en un exceso de aproximadamente 75 % en moles, referido al compuesto empleado de la fórmula (V). Eventualmente, la mezcla de reacción se puede diluir en cada caso después de la adición del cloruro de ácido
- 20 sulfónico apropiadamente sustituido o de la base orgánica, por adición del disolvente orgánico precedentemente mencionado. En este caso se añade cada vez 2-10 %, preferiblemente alrededor de 5 % de la cantidad de disolvente dispuesta previamente al comienzo.
- 25 En cualquier caso, la mezcla de reacción, después de haberse terminado la adición de la solución acuosa de la base inorgánica, se diluye con el disolvente orgánico mencionado al comienzo. En tal caso, por mol del compuesto de partida empleado de la fórmula (V) se añaden aproximadamente de 0,5 a 1,0 l, preferiblemente entre 0,7 y 0,8 l del disolvente utilizado. Luego se efectúa la adición de alcoholatos o sales
- 30 metálicas de la fórmula (VI). En este caso pasan a aplicación preferiblemente los fenolatos de sodio y potasio que se pueden derivar de los compuestos de la fórmula (VI). Conforme al invento, se pueden añadir, referido al educto (producto de partida) empleado de la fórmula (V), cantidades estequiométricas, eventualmente también cantidades inferiores a las estequiométricas, o un exceso del compuesto (VI).
- 35 Después de haberse terminado la adición del compuesto (VI), la reacción se realiza durante un período de tiempo de aproximadamente 1-3 horas, preferiblemente alrededor de 1,5-2 horas, a una temperatura de 5-35°C, preferiblemente a alrededor

de 25°C, y finalmente se sigue agitando durante un período de tiempo de aproximadamente 1-3 horas, preferiblemente alrededor de 1,5-2 horas, a una temperatura de 50-100°C, preferiblemente a alrededor de 70-90°C. Después de la terminación de la reacción, el producto de la fórmula (II) se cristaliza por adición de un disolvente polar apropiado, seleccionado entre el grupo de los alcoholes inferiores y agua.

Con el fin de obtener con alto rendimiento productos de pureza especial, se ha manifestado como preferido conforme al invento que para la cristalización se añada una mezcla de disolventes que conste de un disolvente orgánico apolar, preferiblemente xileno o tolueno, de modo especialmente preferido tolueno, un disolvente orgánico polar, preferiblemente un alcohol inferior tal como metanol, etanol, butanol o isopropanol, de modo especialmente preferido isopropanol y agua. La relación en volumen del disolvente orgánico apolar al disolvente orgánico polar al agua puede variar en un margen de 1 : 7 - 10 : 5 - 8, preferiblemente de 1 : 8 - 9 : 6 - 7. Por enfriamiento a una temperatura por debajo de 50°C, preferiblemente a alrededor de 30°C, se completa la cristalización del producto de la fórmula (II). El producto cristalizado, después de su aislamiento, se lava eventualmente con el alcohol inferior precedentemente mencionado y con agua.

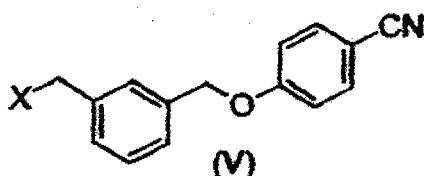
Si los compuestos de la fórmula (II) se deben obtener partiendo de los compuestos de la fórmula (V) en los que X presenta un significado distinto de hidroxilo, se puede proceder conforme al invento de la siguiente manera.

El fenolato de sodio o potasio, que se deriva de los compuestos de la fórmula (VI), se recoge en agua en común con un compuesto de la fórmula (V), se reúne con un disolvente orgánico apolar y se hace reaccionar eventualmente en condiciones de transferencia de fases. Como catalizadores para transferencia de fases entran en consideración conforme al invento los tomados entre el grupo de las sales de amonio cuaternarias, preferiblemente los halogenuros, sulfatos o hidróxidos de tetradecil-trimetil-amonio, hexadecil-trimetil-amonio, tetrabutil-amonio, tributil-metil-amonio o trietil-bencil-amonio. Como disolvente orgánico apolar se pueden emplear hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno o, de modo preferido conforme al invento, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, preferiblemente tolueno. Los compuestos de las fórmulas (V) y (VI) se emplean en una relación aproximadamente estequiométrica, eventualmente uno de los dos reaccionantes se puede emplear también en un ligero exceso (p.ej. de 15 %). La cantidad del disolvente que se ha de utilizar se orienta a la cantidad del educto empleado. Por mol del compuesto empleado de la fórmula (VI) se emplean entre 1 y 2 l de agua y entre

0,3 y 1,0 l del disolvente orgánico, de modo preferido entre 1,5 y 1,8 l de agua y entre 0,5 y 0,7 l del disolvente orgánico.

La reacción se realiza con intensa agitación durante un período de tiempo de 3 a 9, preferiblemente 5 a 7 horas, a una temperatura de 50-100°C, preferiblemente de 70-80°C. A continuación, para la cristalización del producto se incorpora en la fase orgánica separada un disolvente orgánico polar, preferiblemente un alcohol inferior, de modo especialmente preferido isopropanol. Por enfriamiento hasta por debajo de 50°C, preferiblemente a alrededor de 30°C, se completa la cristalización del producto de la fórmula (II). El producto cristalizado de la fórmula (II) se lava después de su aislamiento, eventualmente con el alcohol inferior precedentemente mencionado y con agua.

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula (V) que, como ya se ha mencionado, implican un aspecto del presente invento



se puede efectuar por analogía a procedimientos de síntesis en sí conocidos. La preparación del compuesto de la fórmula (V) en el que X significa hidroxil, se puede efectuar mediante reacción, por ejemplo, de ésteres metílicos de ácidos 3-halógenometil-benzoicos con 4-hidroxil-benzonitrilo en el sentido de una síntesis de éteres según Wilkinson. El éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoxil)-benzoico (VII) obtenido con ello, se puede transformar mediante aplicación análoga de procedimientos clásicos corrientes en condiciones reductoras en el compuesto de la fórmula general (V) con X = hidroxil (= 4-(3-hidroximetil-benciloxil)-benzonitrilo).

Los compuestos de la fórmula (V), en los que X significa cloro o bromo, se pueden preparar por analogía a procedimientos de síntesis en sí conocidos a partir del compuesto de la fórmula (V), en el que X representa hidroxil, mediante empleo de reactivos de halogenación corrientes, tales como por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, cloruro de ácido metano-sulfónico, cloruro de benceno-sulfonilo, preferiblemente cloruro de tionilo o cloruro de ácido metano-sulfónico.

Los compuestos de la fórmula (V), en los que X significa mesilato, triflato o tosilato, se pueden obtener por analogía a procedimientos de síntesis en sí conocidos a partir

- del compuesto de la fórmula (V), en el que X representa hidroxilo, por reacción con los respectivos cloruros de ácidos sulfónicos en el seno de disolventes orgánicos apróticos, preferiblemente polares, seleccionados preferiblemente entre el grupo formado por diclorometano, N,N-dimetil-acetamida, dimetil-formamida, acetonitrilo,
- 5 N-metil-pirrolidona, tetraalquil-urea, en presencia de bases orgánicas, seleccionadas preferiblemente entre el grupo formado por dimetilamino-piridina, piridina, metil-piridina, N-metil-pirrolidina, trimetil-amina, trietil-amina, diisopropil-etil-amina y DBU (diaz-biciclo-undeceno).
- 10 Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración de procedimientos de síntesis conformes al invento llevados a cabo de modo ejemplificador, para la preparación del compuesto de la fórmula (I). Éstos han de entenderse solamente como modos de proceder posibles presentados a modo de ejemplo, sin limitar el invento a su contenido.

15

Ejemplo 1: Éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoximetil)-benzoico:

- 10,00 kg (43,6 mol) del éster metílico de ácido 3-(bromometil)-benzoico y 5,21 kg (43,74 mol) de 4-hidroxibenzonitrilo se disuelven en 100 l de acetona y se agitan en condiciones de reflujo durante aproximadamente 4 h junto con 8,4 kg (60,7 mol) de
- 20 carbonato de potasio en presencia de 0,1 kg de yoduro de sodio. Seguidamente, se separan por destilación 35 l de acetona y se incorporan 100 l de agua en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se enfría a 20°C y la cristalización se completa por incorporación de 30 l adicionales de agua. Los cristales resultantes se separan, se lavan con 50 l de agua y se secan en vacío.
- 25 Rendimiento: 11,1 kg (95 %) del éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoximetil)-benzoico;
- Punto de fusión 109....112°C, material sólido de color blanco,
- DC (= cromatografía de capa fina) (gel de sílice Kieselgel 60 F 254 - placa terminada (Merck); R_f = 0,5 (en una mezcla de tolueno y acetona = 9:1)

30

Ejemplo 2: 4-(3-Hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo:

- 20,05 kg (26,7 mol) del éster metílico de ácido 3-(4-ciano-fenoximetil)-benzoico se disuelven en 100 l de THF y 40 l de metanol. A 40 hasta 45°C se incorporan en porciones 8,51 kg de boranato de sodio. La reacción se completa mediante agitación
- 35 posterior de la mezcla de reacción a 61 hasta 63°C durante aproximadamente 5 horas. Después de ello la mezcla de reacción se enfría a 25°C y se incorporan 90 l de una solución al 15 % de hidróxido de sodio (= lejía de sosa). Después de la

- extracción por agitación, la fase superior acuosa se separa y se reúne con 30 l de una solución al 22,5 % de hidróxido de sodio. Después de la extracción por agitación, la fase superior acuosa se separa y desde ésta se separan por destilación aproximadamente 100 l del disolvente a una temperatura de la parte inferior de la
- 5 columna de 63 a 75°C. El residuo de destilación se lleva a cristalización por incorporación de 20 l de isopropanol a 50 hasta 60°C y de 150 l de agua a 40 hasta 50°C. Después de haber enfriado la suspensión a 20 hasta 30°C, los cristales se separan, se lavan con 60 a 100 l de agua y, en porciones, con 25 l de isopropanol frío y se secan en vacío.
- 10 Rendimiento: 15,8 kg (88 %) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo;
Punto de fusión (según DSC = calorimetría de barrido diferencial): 110-115°C, material sólido de color blanco
IR: 3444/cm (banda de OH); 2229/cm (banda de CN)
- 15 Ejemplo 3: 4-(3-Clorometil-benciloxi)-benzonitrilo:
Variante A:
7,18 g (30 mmol) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo se disuelven en 80 ml de diclorometano, se mezclan con 4,13 g (35 mmol) de cloruro de tionilo y 0,1 g de DMF y se agitan a 40°C mediando calentamiento hasta el final del desprendimiento de
- 20 gases. Después de haber enfriado, la mezcla orgánica de reacción se lava consecutivamente con agua y con una solución diluida de hidróxido de sodio, y se lleva a cristalización mediante concentración.
Rendimiento: 6,8 g (88 %) de 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo;
DC (Kieselgel 60 F254 (Merck) - placa terminada: R_f = 0,9 (en una mezcla de tolueno y acetona = 9:1), R_f = 0,44 (en tolueno)
- 25 Variante B:
7,18 g (30 mmol) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo se disuelven en 22 ml de N,N-dimetil-acetamida, se mezclan con 4,47 g (39 mmol) de cloruro de ácido metano-sulfónico y 3,95 g (39 mmol) de trietil-amina y se agitan durante 10 horas a 20-30°C.
- 30 A continuación, el cloruro de trietil-amonio precipitado se separa por filtración, el material filtrado se mezcla con 30 ml de isopropanol, y el deseado 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo se lleva a cristalización por incorporación dosificada de 30 ml de agua. La suspensión se agita posteriormente durante 15 min a 10°C y se filtra. Los
- 35 cristales se lavan posteriormente con una mezcla de 5 ml de isopropanol y 20 ml de agua, y se secan en vacío a 20°C.
Rendimiento: 6,8 g (88 %) de 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo

Punto de fusión: 65-68°C

Ejemplo 4: 4-{1-Metil-1-[4-tetrahidro-piran-2-iloxi]-fenil}-etil}-fenolato de sodio:

- 121,8 kg de bisfenol A se suspenden en 480 l de tolueno y 46 l de THF. Después de
- 5 haber incorporado el catalizador (1,3 kg de ácido clorhídrico al 37 %) se introducen dosificadamente 44,9 kg de 3,4-dihidro-2H-pirano, de manera tal que no se sobrepasen los 40°C. De este modo, el material sólido pasa a disolverse. A continuación, la mezcla de reacción se reúne con 26,4 kg de una solución al 45 % de hidróxido de sodio y 260 l de agua. La fase superior orgánica se separa y se eliminan
- 10 por destilación aproximadamente 50 l del disolvente.
- A 30 hasta 40°C, la fase orgánica se lava múltiples veces con una solución diluida de hidróxido de sodio de manera tal que se pueda conseguir una pureza suficiente (según el control por DC). Cuando la fase inferior acuosa se presenta en el margen de pH de 11,8 a 12,2, se puede separar bien el bisfenol A en exceso.
- 15 La fase toluénica purificada por extracción se reúne con 11 l de isopropanol y 80 l de agua y se calienta a 50 hasta 55°C. Mediante incorporación de 47,4 kg de una solución al 45 % de hidróxido de sodio y enfriamiento de la mezcla de reacción a 20 hasta 25°C, se obtiene una suspensión de cristales. Los cristales se separan mediante filtración, se lavan posteriormente con aproximadamente 160 l de tolueno
- 20 y a continuación se secan en vacío.
- Rendimiento: 96,5 kg (54 %) (como tetrahidrato)

Ejemplo 5: Síntesis de 4-[3-(4-{1-metil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil}-fenoxi-metil)-benciloxi]-benzonitrilo:

- 25 **Variante A:** (partiendo del Ejemplo 2)
- En una solución de 45 kg (188 mol) de 4-(3-hidroximetil-benciloxi)-benzonitrilo (Ejemplo 2) en 133 l de N,N-dimetil-acetamida se incorporan dosificadamente de modo consecutivo a aproximadamente -10° hasta 0°C: 28 kg (244 mol) de cloruro de
- 30 ácido metano-sulfónico, 6 l de N,N-dimetil-acetamida, 24,7 kg (244 mol) de trietil-amina, 6 l de N,N-dimetil-acetamida, 29,4 kg de una solución al 45 % de hidróxido de sodio, 143 l de N,N-dimetil-acetamida, 59,7 kg (178,5 mol) del compuesto del Ejemplo 4 (= 4-{1-metil-1-[4-tetrahidro-piran-2-iloxi]-fenil}-etil}-fenolato de sodio, en forma del tetrahidrato). Después de ello, la mezcla de reacción se sigue agitando durante 2 h
- 35 a 25°C y durante otras 1,5 h a 75 hasta 80°C. Después de haber añadido 32 l de tolueno, 255 l de isopropanol y 200 l de agua, se inicia la cristalización, que se completa por enfriamiento a 30°C. El producto cristalino se separa mediante filtración,

se lava posteriormente con isopropanol y agua, y a continuación se seca en vacío.
Rendimiento: 85 kg (90 %) de 4-[3-(4-[1-metil-1-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil]-fenoximetil)-benciloxi]-benzonitrilo;

5 Variante B: (partiendo del Ejemplo 3)

- 19,4 kg (50 mol) del compuesto del Ejemplo 4 (= 4-[1-metil-1-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil]-fenolato de sodio, en forma del tetrahidrato) y 12,2 kg (47,5 mol) del compuesto del Ejemplo 3 (= 4-(3-clorometil-benciloxi)-benzonitrilo) se mezclan con 85 l de agua, con un catalizador para transferencia de fases (p.ej. : 2,1 kg (2,5 mol) de una solución acuosa al 40 % de bromuro de tetradecil-trimetil-amonio y 32 l de tolueno y se agitan intensamente durante 6 h a aproximadamente 80°C. Después de ello se incorporan dosificadamente 44 l de isopropanol en la fase superior orgánica separada a 50 hasta 70°C, la suspensión obtenida de cristales se enfría a aproximadamente 25°C y se filtra. Los cristales separados se lavan dos veces, cada vez con 25 l de isopropanol frío y se secan en vacío.

Rendimiento: 22,8 kg (90 %) de 4-[3-(4-[1-metil-1-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-etil]-fenoximetil)-benciloxi]-benzonitrilo;

Ejemplo 6: Hidrocloruro de éster etílico de ácido {[4-(3-(4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil)-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico:

- En una solución de 45,5 kg (272 mol) de bis(trimetilsilil)-amiduro de litio en 266 kg de THF se incorporan de manera dosificada a aproximadamente 0°C 132 kg (247 mol) de 4-(3-(4-[1-(4-tetrahidropiranil-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil)-benciloxi)-benzonitrilo (Ejemplo 5). La suspensión obtenida se agita a aproximadamente 25°C durante alrededor de 10 h. En tal caso, el material sólido pasa a disolución. Después de haber añadido 68 l de tolueno la mezcla de reacción se enfría a -10°C hasta 0°C y a esta temperatura se incorporan en el recipiente de reacción 30,8 kg (284 mol) del éster etílico de ácido clorofórmico. Después de haber transcurrido la reacción completa, se incorporan dosificadamente 24,3 kg de ácido clorhídrico al 37 % (diluido con 50 l de agua) y aproximadamente 20 minutos más tarde se separa la fase inferior acuosa. Mediante subsiguiente incorporación de 106 l de acetona, 48 l de metil-isobutil-cetona y 24,3 kg de ácido clorhídrico al 37 % se inicia la cristalización del producto buscado. Se obtienen 123 kg (87 %) del hidrocloruro de éster etílico de ácido {[4-(3-(4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil)-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico, después de haber separado por centrifugación, lavado con acetona y secado en vacío.

Punto de fusión 170-175°C;

16
72

Ejemplo 7: Éster etílico de ácido {[4-(3-{4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil}-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico:

En una solución de 109 kg de citrato de tri-sodio dihidrato se añaden a 20°C 466 l de acetona y 142 kg del hidrocloreuro de éster etílico de ácido {[4-(3-{4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil}-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico. Después de haber agitado durante una hora, el producto cristalino se separa mediante filtración, se lava con agua hasta quedar libre de sales, se lava posteriormente con alrededor de 100 l de acetona y finalmente se seca en vacío.

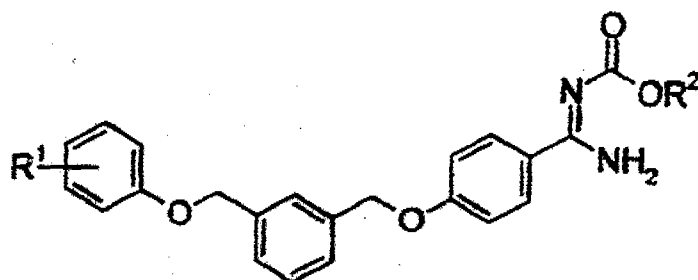
Se obtienen 116 kg (90 %) del éster etílico de ácido {[4-(3-{4-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-etil]-fenoximetil}-benciloxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico.

25
73

Reivindicaciones de patente

- 1) Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)

5



10

(I)

en la que

15

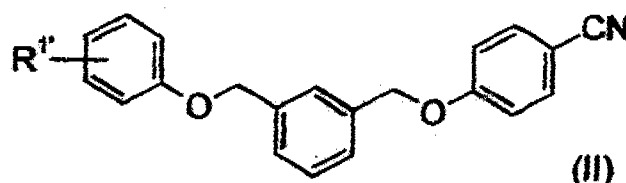
R¹ significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y -C(Me₂)fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con hidroxilo;

20

R² significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo y bencilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)

25



(II)

en la que

30

R^{1'} significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de metilo, etilo, propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y -C(Me₂)fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos o tres veces con un grupo -O-PG, representando el grupo -O-PG una función hidroxílica protegida que se selecciona entre el grupo que consta de metoxi-metilo, 2-metoxi-etoxi-metilo, 1-etoxi-etilo, 2-tetrahidropirranilo, 1-butoxi-etilo, terc.-butoxi, bencilo y 4-metoxi-bencilo,

35

se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o aromático, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consta de

bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio y bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, y a continuación se trata con un compuesto de la fórmula (III)

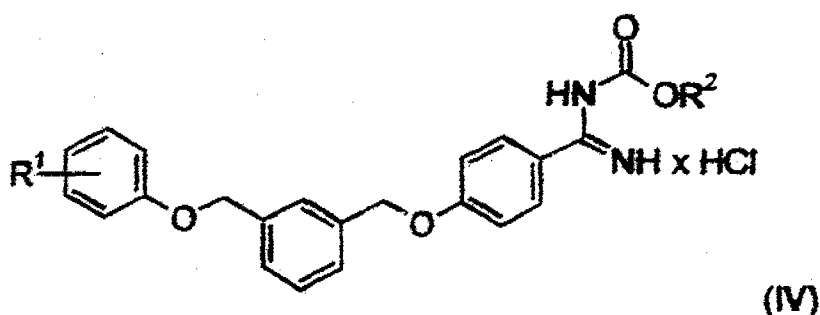


en la que

R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un compuesto de la fórmula general (IV)



en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente mencionados, y a partir de éste se pone en libertad en condiciones de reacción lo más neutras que sean posibles con partícipes alcalinos en la reacción el compuesto de la fórmula general (I).

2) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)$ fenilo, que puede estar sustituido en cada caso una vez o dos veces con hidroxilo;

R^2 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de etilo, propilo y bencilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II),

en la que

R^1 significa un radical seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, bencilo y $-C(Me_2)$ fenilo, que en cada caso puede estar sustituido una vez o dos veces con un grupo O-PG,

representando el grupo -O-PG una función hidroxilica protegida seleccionada entre el grupo que consta de metoxi-metiloxi, 2-metoxi-etoxi-metiloxi, 1-etoxi-etiloxi, 2-tetrahidropiraniloxi, 1-butoxi-etiloxi, terc.-

butiloxi, benciloxi y 4-metoxi-benciloxi,
se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o
aromático, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consta de
bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio y
5 bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, y a continuación se trata con un compuesto
de la fórmula (III)



en la que

10 R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

X' significa cloro, bromo o $-O-R^2$,

después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un
compuesto de la fórmula general (IV)

15 en la que los radicales R^1 y R^2 presentan los significados precedentemente
mencionados y a partir de éste se pone en libertad en condiciones alcalinas
de reacción el compuesto de la fórmula general (I).

3) Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,
en el que

20 R^1 significa $-C(Me_2)$ fenilo, que eventualmente puede estar sustituido una
vez con hidroxilo y

R^2 significa etilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II), en la que

25 R^1 significa $-C(Me_2)$ fenilo, que eventualmente puede estar sustituido una
vez con un grupo $-O-PG$, representando el grupo $-O-PG$ una función
hidroxílica protegida seleccionada entre el grupo que consta de
metoxi-metiloxi, 2-tetrahidropiranioloxi, 1-butoxi-etiloxi, terc.-butiloxi,
benciloxi y 4-metoxi-benciloxi,

30 se hace reaccionar en primer lugar, en el seno de un disolvente etéreo o
aromático, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consta de
bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio y
bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, y a continuación se trata con un compuesto
de la fórmula (III)



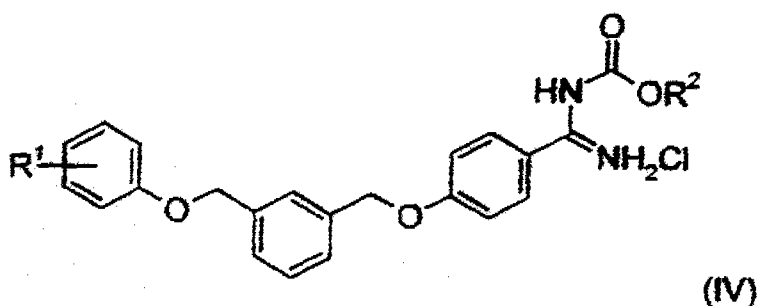
35

en la que

R^2 presenta el significado precedentemente mencionado y

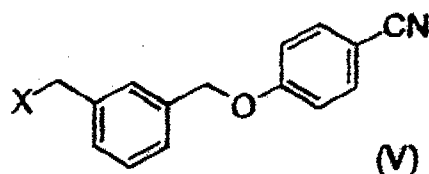
X^* significa cloro, bromo o $-O-R^2$,
después del tratamiento se aísla mediante ácido clorhídrico acuoso un
compuesto de la fórmula general (IV) en la que los radicales R^1 y R^2 presentan
los significados precedentemente mencionados y a partir de éste se pone en
libertad en condiciones alcalinas de reacción el compuesto de la fórmula
general (I).

4) Productos intermedios de la fórmula general (IV)



en la que los radicales pueden tener los significados mencionados en las
reivindicaciones 1, 2 ó 3.

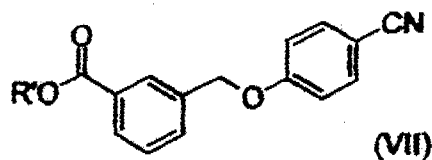
5) Productos intermedios de la fórmula general (V),



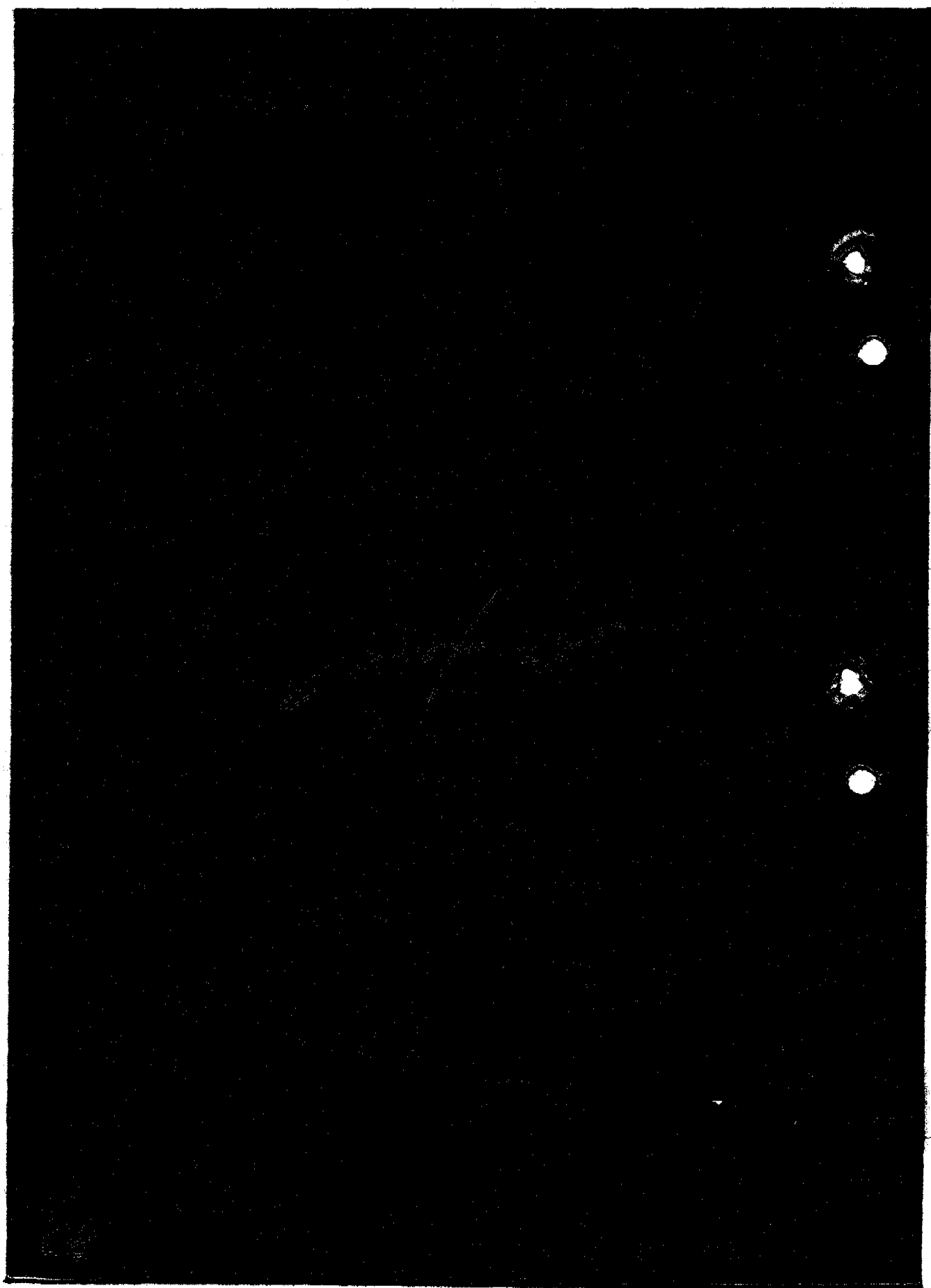
en los que X significa hidroxilo, cloro, bromo, mesilato, triflato o tosilato.

6) Productos intermedios según la reivindicación 5, en los que X significa hidroxilo
o cloro.

7) Productos intermedios de la fórmula general (VII)



en los que R' significa alquilo C_1-C_4 .



REQUISITOS

PATENTE DE INVENCION [/]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [/]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

fer
Firma Responsable

Fecha: _____

Handwritten signature and initials

2020
Bogotá, D.C.

43

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-1652
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0943
	Folios	001

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

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022