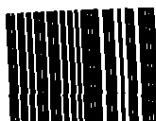




REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO



01 2048

OLICITU
ATENT
NVENC

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01002046 00000000

Folios: 31

Fecha (SIC): 2001-01-12 15:41:58

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU ✓

País de Domicilio

Estados Unidos de América ✓

Departamento o Estado

Pennsylvania

Dirección

One Franklin Plaza ✓

Ciudad

Filadelfia

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

PODER No.15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad

Santa Fe de Bogotá

Teléfono

2 857460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Kevin Scott Webb ✓

Identificación

Dirección

Port St. Lucie, Florida, Estados Unidos de América ✓

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención PROCEDIMIENTOS Y COMPUESTOS INTERMEDIOS PARA PREPARAR UN CICLOHEXIL-NITRILO

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País E.U.A.

(32) Fecha

Enero 12, 2000

(31) No. Solicitud

60/175,720

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☒ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A G I K 31/192.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La homologación de la cianohidrina de la 4-ciano-ciclohexanona



proporciona un ácido 4-ciano-ciclohexanoico



ANEXOS DE LA SOLICITUD

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

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

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC.17.017.671 de Bta T.P.No. 2.978



43

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01002046 00000000 Folios: 31.
Fecha (AMD): 2001-01-12 15:41:58
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 350176007-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1,433
FECHA : ENERO 12 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BRANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PASO	Vr. PASO
LUPECAS LTDA.	CONSIGNACION	BRANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110-0	3140319	2,528,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	59005-01-01 SOLICITUDES	
	1	TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
		600,000.00
	TOTAL :	600,000.00

CDR: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Procedimientos y compuestos intermedios para preparar un ciclohexil-nitrilo

Campo del invento

Este invento se refiere a un método y a compuestos intermedios para preparar ciertos nitrilos que son útiles para producir ácidos ciclohexanoicos. Estos últimos son agentes farmacéuticamente activos.

Antecedentes del invento

El procedimiento y los compuestos intermedios de este invento proporcionan unos medios para preparar ciertos ácidos 4-(fenil disustituido en posiciones 3,4)-ciclohexanoicos sustituidos en posición 4, que son útiles para tratar un asma y otras enfermedades que se pueden moderar afectando a la enzima PDE 4. Los productos finales de interés particular se describen plenamente en la patente de los EE.UU. 5.552.483 expedida el 3 de septiembre de 1996. La información y las representaciones descritas en ella, en cuanto que esta información y estas representaciones son necesarias para la comprensión de este invento y su práctica, se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

Este invento describe un método para preparar un ácido ciclohexanoico por homologación de una cianohidrina de un precursor de ciclohexanona.

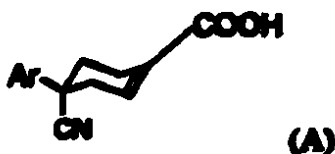
Sumario del invento

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



en el que Ar es un grupo aromático,

comprendiendo el procedimiento reducir un ácido ciclohexeno-carboxílico insaturado en α,β de fórmula (A),

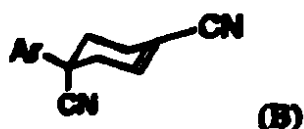


En un segundo aspecto, este invento se refiere a un procedimiento para preparar un ácido ciclohexeno-carboxílico insaturado en α,β de fórmula (A),



5

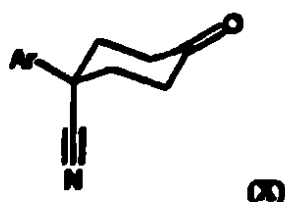
cuyo procedimiento comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (B).



10

En todavía un aspecto adicional, este invento se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) mediante la homologación de la cianohidrina de la ciclohexanona (X) que se describe aquí

15



20

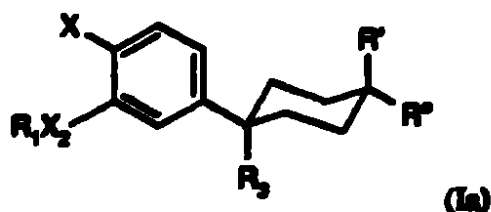
en la que Ar es un grupo aromático.

Descripción del invento

Este invento se puede utilizar para homologar cualquier ciclohexanona. En este invento la ciclohexanona tiene un grupo nitrilo en la posición 4 con o sin otro grupo en esa posición 4. Puesto que se cree que la homologación es independiente del (o los) sustituyente(s) en la posición 4, el alcance de los compuestos que son homologados en el presente contexto son simplemente ejemplos de las condiciones químicas que se desarrollan en el carbono situado en posición 1. Aquí, el invento se ilustra por compuestos que tienen un grupo aromático en la posición 4 además del grupo nitrilo.

30

Un grupo preferido de compuestos que se pueden preparar mediante esta ruta de homologación es el de los de la fórmula (Ia)



5

en los que

R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ en el que los restos de alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

10 R_2 es $-CH_3$ ó $-CH_2CH_3$ opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos;

R_3 es $-CN$;

r es de 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_{1-3} ;

R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo sustituido con halo,

15 aril-oxi-alquilo C_{1-3} , aril-oxi-alquilo C_{1-3} sustituido con halo, indanilo, indenilo, poli-cicloalquilo C_{7-11} , tetrahidro-furanilo, furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-tienilo, tienilo, tetrahidro-tiopiranilo, tiopiranilo, cicloalquilo C_{3-6} ,

o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados, en que los restos de cicloalquilo y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3

20 grupos metilo o un grupo etilo;

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

X es YR_2 ;

X_2 es O ó NR_7 ;

Y es O ó $S(O)_m$ en que m es 0, 1 ó 2; y

25 uno de los R' o R'' es hidrógeno y el otro es $COOH$ o una de sus sales.

Grupos X preferidos para la fórmula (Ia) son aquéllos en los que Y es oxígeno, el grupo X_2 preferido para la fórmula (Ia) es aquél en el que X_2 es oxígeno. Grupos R_2 preferidos son un alquilo C_{1-2} sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos. Los átomos de halógeno son preferiblemente los de flúor y cloro, más preferiblemente de flúor. Los grupos R_2 más preferidos son aquéllos en los que R_2 es metilo, o los alquilos sustituidos con fluoro, específicamente un alquilo C_{1-2} , tales como un resto de $-CF_3$, $-CHF_2$ ó $-CH_2CHF_2$. Los más preferidos son los restos de $-CHF_2$ y $-CH_3$.

30 Son sumamente preferidos los compuestos en los que R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, metilo o CF_2H ; X es YR_2 ; Y es oxígeno; X_2 es oxígeno y R_7 es CF_2H o metilo. Los compuestos más preferidos son los *cis* y *trans*-ácidos 4-clano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)ciclohexanoicos, en particular el

35

isómero *cis*, que es la forma ecuatorial del ácido.

En lo que se refiere a las realizaciones preferidas para la fórmula (A), éstas son aquéllas en las que

R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ en que los restos de alquilo pueden estar opcionalmente
5 sustituidos con uno o más halógenos;

R_2 es $-CH_3$ ó $-CH_2CH_3$, opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos;

R_3 es $-CN$;

r es de 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_{1-3} ;

10 R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo sustituido con halo, aril-oxi-alquilo C_{1-3} , aril-oxi-alquilo C_{1-3} sustituido con halo, indanilo, indenilo, poli-cicloalquilo C_{7-11} , tetrahidro-furanilo, furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-tienilo, tienilo, tetrahidro-tiopiranilo, tiopiranilo, cicloalquilo C_{3-6} , o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados, en el que los restos
15 de cicloalquilo y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos metilo o con un grupo etilo;

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

X es YR_2 ; y

X_2 es O ó NR_7 ;

20 Y es O ó $S(O)_m$ en que m es 0, 1 ó 2.

Grupos X preferidos para la fórmula (A) son aquéllos en los que Y es oxígeno.

El grupo X_1 preferido para la fórmula (A) es aquél en el que X_2 es oxígeno. Grupos R_2 preferidos son un alquilo C_{1-2} sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos. Los átomos de halógeno son preferiblemente los de flúor y cloro, más preferiblemente de
25 flúor. Grupos R_2 más preferidos son aquéllos en los que R_2 es metilo, o los alquilos sustituidos con fluoro, específicamente un alquilo C_{1-3} , tal como un resto de $-CF_3$, $-CHF_2$ ó $-CH_2CHF_2$. Son sumamente preferidos son los restos de $-CHF_2$ y $-CH_3$.

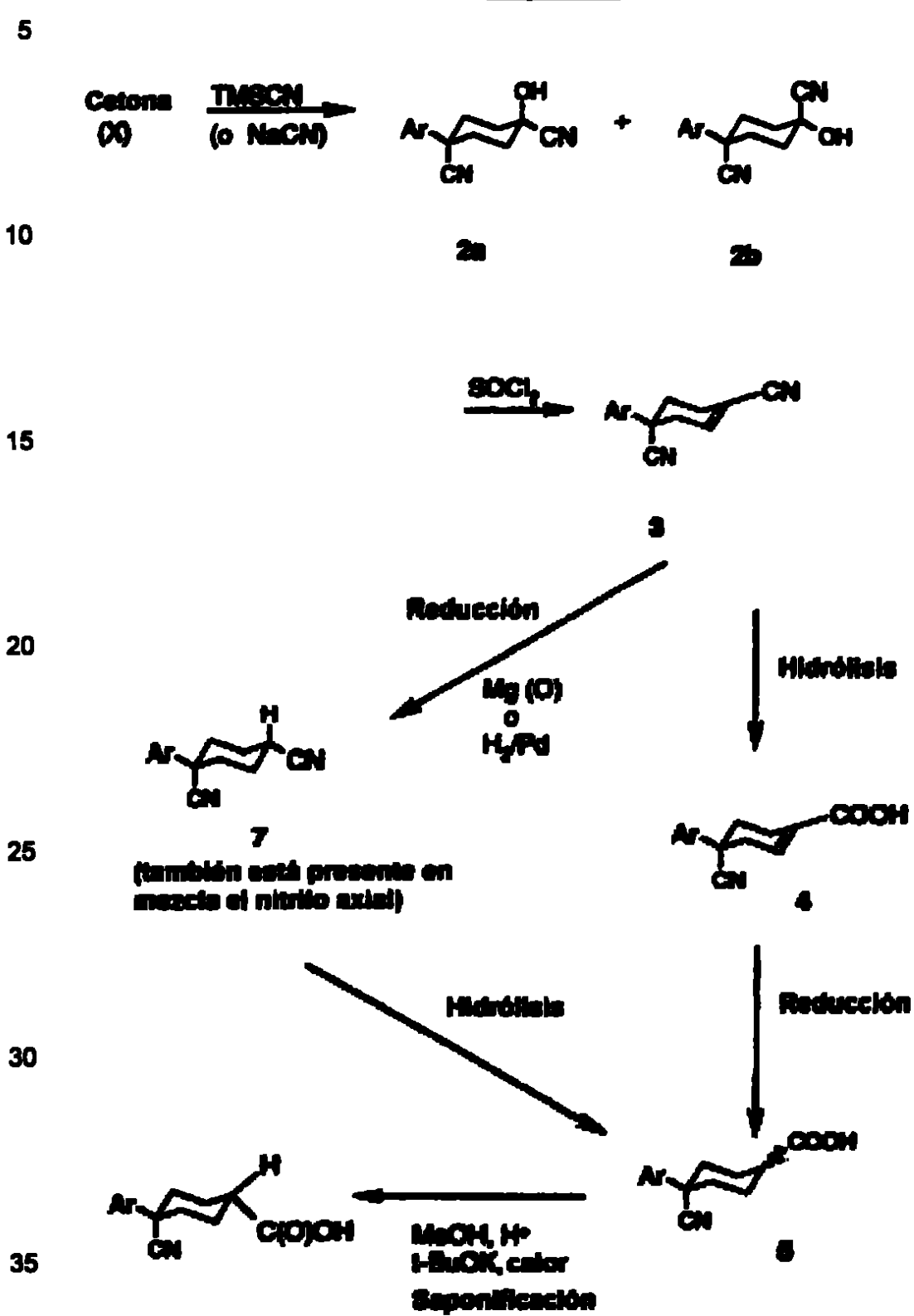
Son sumamente preferidos son los compuestos en los que

R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, metilo o CF_2H ; X es YR_2 ;
30 Y es oxígeno; X_2 es oxígeno; y R_2 es CF_2H o metilo.

La reacción de homologación de ciclohexan-1-onas sustituidas para formar los correspondientes ácidos ciclohexanoicos es útil para preparar los compuestos de la patente de los EE.UU. 5.552.483. Con referencia al Esquema 1, una ruta es la de convertir la 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)ciclohexan-1-ona (en lo sucesivo,
35 la cetona) en la cianohidrina de fórmula 2, luego en el nitrilo insaturado en α,β 3, después de ello en el nitrilo saturado y finalmente en el ácido saturado 5 ó 6, es decir

la secuencia 1 → 2 → 3 → 7 → 5 → 6. La etapa clave en esta secuencia es la hidrólisis del nitrilo saturado 7 para dar el ácido saturado 5 y 6.

Esquema 1

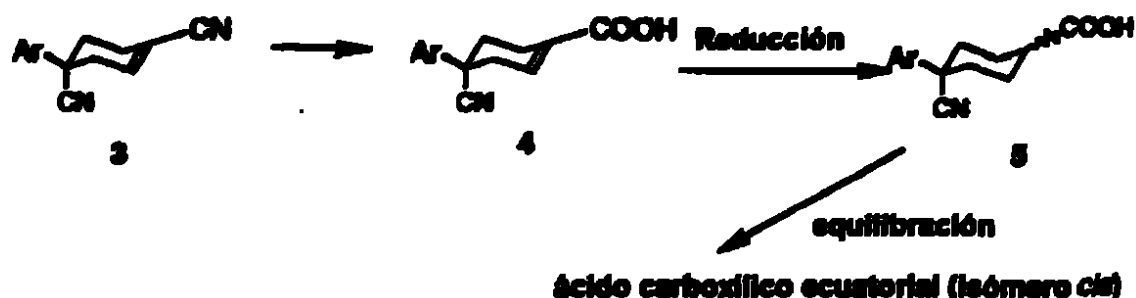


Una nueva secuencia alternativa de reacciones es la del Esquema 1 ilustrado por las etapas 1 → 2 → 3 → 4 → 5 → 6. El compuesto intermedio 4 en esta secuencia, el carboxilato insaturado en α,β, es reducido con Pd/C/ciclohexeno e hidrógeno-carbonato de amonio, o mediante hidrogenación catalítica, para proporcionar una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

Este invento se puede aplicar en términos generales a la preparación y la reducción de un ciclohexeno-carboxilato insaturado en α,β, como se ilustra en el Esquema 2.

10

Esquema 2



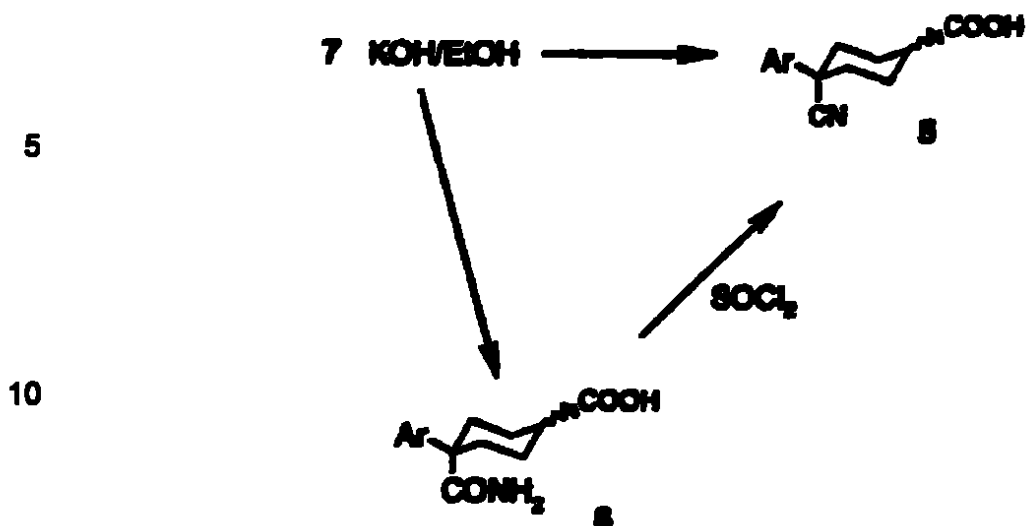
15

El compuesto 4 se prepara mediante la hidrólisis del nitrilo insaturado en α,β 3 con una base (por ejemplo 2 equivalentes de Ba(OH)₂). Esto produce los ácidos carboxílicos insaturados que son estables y pueden ser caracterizados. Aunque es difícil de conseguir la hidrogenación catalítica de este compuesto 3, la hidrogenación del compuesto 4 se realiza con facilidad y produce el carboxilato saturado como una mezcla de los ácidos *cis* y *trans*. Esta mezcla se puede convertir en el isómero *cis* por equilibración de los ésteres metílicos.

20

El Esquema de reacciones 3 ilustra cómo un sub-producto de la hidrólisis con una base del compuesto 7 en el Esquema 1 puede ser convertido en el ácido 4-ciano-ciclohexanoico.

Esquema 3



15 Los siguientes Ejemplos se establecen para ilustrar el invento. No se pretende que lo limiten de ninguna manera o vía. Se hace referencia a las reivindicaciones para lo que se reserva a los inventores en lo que sigue.

Ejemplificación Específica

20

Ejemplo 1

Preparación del 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-

1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol:

Método del cianuro de trimetil-sililo

25

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético y una entrada para nitrógeno, se cargó la 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexan-1-ona (preparada tal como se ilustra, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 5.552.483) (12,50 g, 40 mmol), yoduro de zinc (0,35 g, 1,1 mmol) y cloruro de metileno (50 ml). La agitación produjo una solución transparente. Esta solución se cargó con cianuro de trimetil-sililo (TMSCN) (8 ml, 5,952 g, 59,9 mmol). Después de haber agitado durante 1 hora bajo nitrógeno, 5 gotas de la solución se sofocaron en un ácido diluido y se examinaron por HPLC (cromatografía de líquido a alta presión) de fase inversa.

30

La mezcla de reacción se enfrió a 15°C y se trató con una corriente de HCl (gaseoso) durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio (rotovap), y el aceite espeso resultante se suspendió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con 2 x 50 ml de HCl 3 N, con salmuera (25 ml), y finalmente se evaporó

35

dejando un residuo. El residuo se trató con etanol (al 95%) (15 ml) y la solución se enfrió a 0°C durante una noche. No se produjo ninguna cristalización. La solución se llevó a reflujo y se trató consecutivamente con acetona (5 ml) y con agua (desionizada, 15 ml). La solución se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 5 mg y
5 núcleos de iniciación de cianohidrina auténtica. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó durante 1,5 horas. Los materiales sólidos resultantes se filtraron y lavaron con una mezcla fría de H₂O y EtOH (1:1) (10 ml).

El producto se secó a 45°C a 508 mm de mercurio. El análisis elemental era satisfactorio para C₂₀H₂₄N₂O₃. Según la teoría: C, 70,58; H, 7,11; N, 8,23. Encontrado:
10 C, 70,66; H, 7,03; N, 8,47. La NMR (resonancia magnética nuclear) en CDCl₃ (a 400 MHz) estaba en concordancia con la estructura asignada (véase seguidamente).

Datos de NMR a 400 MHz para el 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol

15	ABSORCIÓN	Nº de protones	Multiplicidad/constante de acoplamiento	
	1,59-1,62	2	singlete, ancho	
	1,75-2,0	6	multiplete, ancho	
	2,1-2,48 (incl. 2,20 s)	8	multiplete,	
	2,90	1	singlete	O-H
20	3,85	3	singlete	O-CH ₃
	4,80	1	multiplete (ancho)	ciclopentilo
	6,85	1	doblete, J = 8 Hz	aromático
	7,0	2	multiplete (estrecho)	aromático

25 Datos de espectroscopía de masas

	Absorción de masa (Progenitor 340)	Condiciones	Asignación	Intensidad relativa
	375	ion neg./DCI metano	[m+Cl] ⁻	88,5
	348	ion neg./DCI metano	[375-HCN] ⁻	100
30	339	ion neg./DCI metano	[M-H] ⁻	25,75

	Absorción de masa (Progenitor 340)	Condiciones	Asignación	Intensidad relativa
	334	ion neg./DCI metano		17,1
	244	ion neg./DCI metano	[375-C5H9-HCN] ⁻	36,9
5	341	DCI/metano	[M+H] ⁺	19,9
	314	DCI/metano	[M+H-HCN] ⁺	74,3
	287	DCI/metano	[M-2 HCN]	100,0
	272	DCI/metano	[M+245+C2H5]	14,84
10	245	DCI/metano	[M-C5H9-HCN]H ⁺	36,9

Ejemplo 2

**Preparación alternativa de 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-
1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol:**

15

Método del cianuro de sodio

En un matraz de fondo redondo de 20 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético y un termómetro interno, se añadieron 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)ciclohexan-1-ona (1,00 g, 3,19 mmol) y cianuro de sodio (0,325 g, 6,6 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó y enfrió a 0-5°C y se añadió una solución acuosa de hidrógeno-sulfito de sodio (0,625 g, en 2,5 ml de agua) cuando la temperatura llegó a 8°C. La mezcla de reacción se enfrió y después de 30 min la masa de reacción se había consolidado en forma de un material sólido. La mezcla de reacción se calentó a 8-10°C, y se añadió acetona (2 ml). La reacción se continuó a 20°C durante 90 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 veces) y salmuera, y se secó con MgSO₄ anhidro. La evaporación del acetato de etilo dio un material sólido, que se secó en una estufa de vacío a 25°C durante 15 horas.

Datos de NMR a 300 MHz para el compuesto 2:

	ABSORCIÓN	Nº de protones	Multiplicidad/constante de acoplamiento	
	1,60	4 (incluye el disolvente)	singlete, ancho	
5	1,75-2,0	6	multiplete, ancho	
	2,1-2,48 (incl. 2,20 s)	8	multiplete,	
	2,96	1	doblete sin resolver	O-H
	3,85	3	singlete	O-CH ₃
	4,80	1	multiplete (ancho)	ciclopentilo
10	6,88	1	doblete, J = 7,4 Hz	aromático
	7,0	2	multiplete (estrecho)	aromático

Ejemplo 3

Deshidratación del 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 10 ml de capacidad, equipado con agitación magnética, un termómetro y un condensador de reflujo, se cargaron el 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol (2 en el Esquema 1) (0,50 g, 1,46 mmol), tolueno (1,5 ml) y piridina (0,60 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de tionilo (0,35 g, 2,94 mmol) en tolueno (0,5 ml). Después de 1-2 min, se formó un precipitado. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se llevó a reflujo durante 2,0 horas adicionales. La solución se enfrió y luego se vertió dentro de una mezcla de HCl y hielo. La mezcla de reacción se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl 0,6 N, con carbonato de sodio al 5% y con salmuera. La capa orgánica se secó (sobre MgSO₄) y se evaporó para dar un sólido, a saber, el compuesto 3. La NMR en CDCl₃ era nítida y compatible con la de la estructura 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1,4-dicarbonitrilo, es decir el nitrilo 3 en el Esquema 1.

Análisis elemental: teórico C₂₂H₂₂N₂O₂; C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69. Encontrado: C, 74,23; H, 6,88; N, 8,64.

La NMR del nitrilo insaturado en CDCl₃ mostró un C-H de vinilo diagnosticado a 6,67 ppm.

Datos de NMR a 300 MHz

	ABSORCIÓN	Nº de protones	Multiplicidad/constante de acoplamiento	
	1,55-1,67	3-4	solapamiento ancho	
	1,80-2,0	3-4	multiplete, ancho	
5	2,05-2,18	1-2	multiplete,	
	2,2-2,5	2	2 grupos de protones	
	2,6-2,9	2-3	2 grupos de protones	
	3,84	3	singlete	O-CH ₃
	4,80	1	multiplete (ancho)	ciclopentilo
10	6,67	1	triplete (ancho)	protón de vinilo
	6,83-6,95	3	seis bandas solapadas	aromático

Ejemplo 4

Método alternativo para deshidratar el

4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol

- En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1.000 ml de capacidad, equipado con agitación por la parte superior, un embudo de goteo igualador de la presión y una entrada para nitrógeno, se cargaron el 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol (2) junto con tolueno (140 ml) y piridina (40 ml).
- Se produjo con agitación una solución transparente. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió cloruro de tionilo (alrededor de 20 ml) a una velocidad tal que se mantuvo la reacción a < 15°C. La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se vigiló por HPLC (4,6 x 250 mm Beckman Ultrasphere; longitud de onda a 230 nm, caudal 1,0 ml/min) hasta que hubiera desaparecido esencialmente la totalidad del material de partida, durante aproximadamente 2,5 horas.
- La mezcla de reacción se enfrió a 40°C en un baño de hielo y se sofocó con HCl 6 N (100 ml) seguido por la adición de acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con dos porciones de 100 ml de HCl 3 N, con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso al 10% (100 ml) y finalmente con salmuera (100 ml). La capa orgánica se evaporó hasta obtener peso constante y se disolvió en isopropanol moderadamente caliente (50 ml). La solución se enfrió a 0°C y el material sólido se agitó a esa temperatura durante 2 horas, y luego se filtró y lavó con isopropanol frío (10 ml). La desecación en una estufa de vacío a 40°C durante 16 h (10 mm de Hg) dio un material sólido, a saber, el compuesto 3. La NMR en CDCl₃ era la misma que

el espectro del producto preparado en el Ejemplo 3. El punto de fusión era de 133,5–134,5°C. Análisis elemental de una muestra recristalizada:

Calculado: C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69. Encontrado: C, 74,23; H, 6,98; N, 8,84.

5

Ejemplo 5

Reducción del 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1,4-dicarbonitrilo para formar el 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo

Este ejemplo ilustra la preparación de los compuestos 7 en el Esquema 1.

10

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1.000 ml de capacidad, equipado con agitación magnética, un termómetro interno y un condensador de reflujo, se cargaron 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1,4-dicarbonitrilo (10,00 g, 31,0 mmol) y metanol (200 ml). La solución se agitó y se calentó a 60°C, en cuyo momento resultó una suspensión fina. La mezcla de reacción se cargó con virutas de magnesio (4,02 g, 165 mmol, 5 equivalentes) que habían sido activadas por desecación en una estufa de vacío a 40–50°C. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a < 30°C y se trató con HCl 6 N. El disolvente de la reacción se evaporó en un rotovap (a 40°C) hasta llegar a peso constante y el residuo se trató con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica aislada después de filtración se lavó con agua (2 x 50 ml) y con salmuera (2 x 15 ml). La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio para dar un aceite, a saber 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo, compuesto 7 en el Esquema 1. El producto se diluyó con etanol absoluto y se usó directamente en la hidrólisis del nitrilo con hidróxido de potasio.

15

20

25

De la misma manera que anteriormente el nitrilo insaturado (2,53 g, 7,80 mmol) se redujo con Mg(0) (0,98 g, 40,3 mmol, 5 eq.) en metanol (50 ml) a 55°C. Después de llevarlo a reflujo durante 3 h, el producto se aisló en forma de un aceite, este aceite se usó en la hidrólisis sin purificación adicional.

30

Ejemplo 6

Hidrólisis con una base del

4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo

35

Se cargaron 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo (7), (2,120 g, 6,53 mmol) y etanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml de capacidad, equipado con agitación magnética, un termómetro interno y un condensador de reflujo. La solución se agitó y se llevó a reflujo hasta obtener transparencia. Después de haber eliminado el calor, la mezcla de reacción se cargó

gota a gota con una solución de KOH en agua (3,4 g, 60,6 mmol en 110 ml de agua). Luego esta solución se llevó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se redujo a la mitad de volumen en un rotovap y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y HCl 6 N (12 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua desionizada (2 x 15 ml), con salmuera (1 x 15 ml) y se evaporó para dar una mezcla de isómeros *cis* y *trans* del ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1-carboxílico como un aceite.

Ejemplo 7

10 Conversión del *cis*-ácido 4-(aminocarbonil)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexano-carboxílico en *cis*-ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-*r*-ciclohexano-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 5 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, una entrada para nitrógeno y un baño de aceite, se cargaron *cis*-ácido 4-(aminocarbonil)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-ciclohexano-carboxílico (0,050 g, 0,138 mmol) y tolueno (0,50 ml). El matraz se calentó a 70°C y la suspensión se trató con cloruro de tionilo (0,25 ml, 0,408 g, 3,43 mm, 25 eq.) añadido en una única porción. Se produjo una solución transparente de color amarillo. La mezcla de reacción se calentó durante un total de 4 h a una temperatura del baño de 75°C. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y una pequeña parte alícuota se evaporó con nitrógeno y se examinó por HPLC. La HPLC mostró una desaparición completa de la amida de ácido y una conversión nítida en una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* del ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1-carboxílico.

25

Ejemplo 8

Hidrólisis de 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, un termómetro interno y un condensador de reflujo, se cargaron cantidades iguales del nitrilo saturado con el isómero *cis* (compuesto 7 en el Esquema 1, 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo (0,5016 g, 1,54 mmol) y el correspondiente dicarbonitrilo *trans* (0,5016 g, 1,54 mmol) (en total 3,08 mmol) y etanol absoluto (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 min, para obtener una solución. La mezcla de reacción se trató lentamente con una solución de NaOH (1,16 g, 29 mmol, 9,4 eq.) en agua desionizada (10 ml). La velocidad de adición se ajustó para evitar una precipitación de los nitrilos de partida. La solución se agitó y se llevó a reflujo durante 4,5 h. En ese

momento la HPLC mostró (80% de PAR) del producto deseado como una mezcla de ácidos *cis/trans* y un producto secundario identificado como una amida de ácido, es decir el nitrilo en posición 4 se había convertido en $-CONH_2$. El disolvente se evaporó para dar un aceite, que se trató con HCl 6 N (10 ml) y acetato de etilo (35 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y con salmuera (1 x 5 ml) y se secó (sobre sulfato de magnesio). El producto (compuesto 5 y su compuesto análogo con $-CONH_2$ en posición 4, *cis*-ácido 4-(aminocarbonil)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1-carboxílico) se concentró por evaporación a presión reducida.

Este producto bruto se colocó dentro de un matraz de 3 bocas de 50 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, una entrada para nitrógeno y un termómetro. Se añadieron tolueno (9,0 ml) y luego cloruro de tionilo (1,0 ml, 1,6 g) y la mezcla de reacción se calentó a 70-75°C. Se juzgó que la reacción estaba completa después de 3 h. La mezcla de reacción se evaporó en un evaporador rotatorio hasta 4 ml, y se transfirió a un embudo de separación con acetato de etilo (30 ml). La capa superior se lavó con agua (2 x 5,5 ml), HCl 3 N (1 x 5 ml), agua (1 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml), antes de secar con sulfato de magnesio. La capa orgánica resultante se evaporó hasta obtener peso constante (1,15 g), y se disolvió en acetato de etilo hirviendo y se trató con hexano. El producto se trató ulteriormente usando un tratamiento con una base y un ácido de las capas acuosas combinadas, seguido por extracción en acetato de etilo. La evaporación del acetato de etilo dio un residuo que se disolvió y luego se volvió a disolver en acetato de etilo (5 ml) y hexano (4 ml). El producto, una mezcla de ácidos 4-ciclohexanoicos *cis* y *trans*, se cristalizó a partir de este sistema de disolventes.

Ejemplo 9

Procedimiento alternativo para hidrolizar el

4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1,4-dicarbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, un termómetro interno y un condensador de reflujo, se cargaron los nitrilos saturados *cis/trans* (compuesto 7, 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1,4-dicarbonitrilo) (2,12 g, 6,54 mmol) y etanol absoluto (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo; se obtuvo una solución. La mezcla de reacción se trató lentamente con una solución de KOH (3,4 g, 60,8 mmol, 9,3 eq.) en agua desionizada (10 ml). La adición se hizo gota a gota durante 10 min. La solución se agitó y se llevó a reflujo durante 4-5 h. En ese momento, la HPLC mostró la ausencia del material de partida y la presencia del ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-

4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1-carboxílico y del producto secundario, la 4-carboxamida **8** (15% de PAR). La mezcla de reacción se evaporó hasta $\frac{1}{2}$ de volumen y se trató con HCl 6 N (12 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y con salmuera (1 x 10 ml) y se secó (sobre sulfato de magnesio). Se obtuvo un producto bruto por evaporación a presión reducida.

El producto bruto obtenido como en el párrafo que antecede se dispuso dentro de un matraz de 3 bocas de 100 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, una cabeza de destilación y un termómetro. Se añadió tolueno (15,0 ml) y luego se destiló hasta llegar a un volumen de 6 ml. Seguidamente se añadieron tolueno de nueva aportación (15 ml) y cloruro de tionilo (2,0 ml, 3,2 g) y la mezcla de reacción se calentó a 70-75°C. Después de 1,5 h, algo del material de partida sin reaccionar no se había disuelto, por lo que se cargaron en la mezcla de reacción cloruro de tionilo (1 ml) y tolueno (5 ml). Después de 4 h más, se juzgó que la reacción estaba completa (según el análisis por HPLC). La mezcla se filtró y el material filtrado se evaporó hasta peso constante.

El material filtrado (2,71 g) procedente del párrafo precedente se cargó en un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, juntamente con tetrahidrofurano anhidro (15 ml). A esta solución bien agitada se le añadió NaOH acuoso al 20% (3 ml) después de lo cual la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró en un rotovap, se trató con acetato de etilo (50 ml) y HCl 6 N (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se aisló y lavó con agua (2 x 10 ml) y con salmuera (1 x 5 ml), y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación de los materiales volátiles dejó un aceite espeso, que se secó a 50°C durante 16 h a 20 mm de Hg. El material semisólido resultante (2,00 g) se disolvió en acetato de etilo hirviendo (10 ml) y luego en hexano caliente (8 ml). La mezcla de reacción se enfrió lentamente a -3°C y se agitó durante 2 h. Estaba presente un material sólido espeso. El material sólido se recogió y se lavó con una mezcla fría de acetato de etilo y hexano. Después de secar en una estufa de vacío a 50°C (a 1 mm de Hg) se obtuvo un sólido de color blanco (compuesto **5** en el Esquema 1).

19

Datos de NMR a 300 MHz: ácido *c*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-*r*-ciclohexano-carboxílico en CDCl₃

	ABSORCIÓN	Nº de protones	Multiplicidad/constante de acoplamiento	
	1,64-1,7	2	singlete, ancho	
5	1,86-1,98	9-10	multiplete, ancho	
	2,28	4	triplete (deformado)	
	2,45	1	multiplete	
	3,89	3	singlete	O-CH ₃
	4,84	1	septuplete	ciclopentilo
10	6,89	1	doblete, J = 8.4 Hz	aromático
	7,01, 7,02, 7,041, 7,048	2	multiplete (estrecho)	aromático

NMR de carbono 13 (90 MHz, CDCl₃): 180,22, 149,10, 147,84, 132,78, 122,15, 117,34, 112,97, 111,96, 80,74 (disolvente 76 t), 56,07, 42,98, 41,63, 36,44, 32,77, 25,88, 24,10. [Las señales en cursiva son de C-H's y C-H3's].

Síntesis alternativa

Ejemplo A

20 Hidrólisis del 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1,4-dicarbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada para nitrógeno, se cargaron el nitrilo 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1,4-dicarbonitrilo, compuesto 3 en el Esquema 1, (2,00 g, 6,16 mmol), y etanol absoluto (25 ml).
25 La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 minutos; resultó una solución transparente. A ésta se le añadió una suspensión de Ba(OH)₂·8H₂O en agua (6,00 g, 19 mmol, en 25 ml de agua destilada). La solución se llevó a reflujo durante 3,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con acetato de etilo (1 vez) y con *t*-butil-metil-éter (1 vez). Las capas
30 orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 15 ml) y con salmuera. Después de haber secado con sulfato de magnesio, el ácido insaturado, ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1-carboxílico (compuesto 5 en el Esquema 1) se aisló en forma de un aceite por evaporación de los disolventes en un rotovap. Este aceite contenía también una impureza identificada como el ácido

insaturado con una 4-carboxamida (formada por hidrólisis concomitante del nitrilo situado en la posición 4). El producto se purificó por cromatografía de líquido en fase inversa preparativa. El producto, compuesto 4 en el Esquema 1, pesaba 0,450 g. El ácido insaturado con un grupo 4-carboxamido se aisló e identificó como se indica
5 seguidamente.

IR FT-IR (KBr): 3300 (s, O-H st), 2235 (tramo de CN), 1689 (tramo de C=O de ácido carboxílico insaturado); 1650 (tramo de C=C), 1517 (tramo de C=C), 1434, 1419 (deformación de C-H), 1258 y 1145 (tramo de C-O).

[IR FT = transformada de Fourier del espectro de infrarrojos]
10 La NMR (a 360 MHz) tenía una señal diagnóstica para el protón de vinilo a 7,0 ppm (C₆D₆) y 7,16 ppm (CDCl₃).

La NMR de protón (a 360 MHz) del c-ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil)-r-ciclohexano-carboxílico tomada en C₆D₆

15	ABSORCIÓN	Nº de protones	Multiplicidad/constante de acoplamiento	
	1,41-2,09	10	4 conglomerados (anchos)	
	2,15-2,27	1,5	doblete	protones alílicos
	2,38-2,52	1,5	doblete	protones alílicos
20	2,80	1	muy ancho	protón alílico
	3,50	3	singlete	O-CH ₃
	4,72	1	septuplete	ciclopentilo
	6,63	1	doblete, J = 8,4 Hz	aromático (en α respecto a OCH ₃)
	6,82	1	doblete de dobletes (J = 8,4 + acoplamiento meta, J = 2)	aromático
25	7,0	1	singlete ancho	protón de vinilo
	7,1	1	doblete (meta, J = 2)	C-H de anillo aislado

NMR de C-13 del ácido carboxílico insaturado (CHCl₃, 90 Hz.): 170,7, 149,9, 147,9, 137,38, 131,5, 129,7, 122,3, 117,5, 112,7, 111,9, 80,69, 56,1, 39,7, 33,0, 32,8,
30 32,6, 24,1, 22,25.

Ejemplo B

Hidrogenación con transferencia del ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1-carboxílico (4) para dar el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1-carboxílico (5)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 5 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético y una entrada para nitrógeno, se cargaron el ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1-carboxílico (compuesto 4 en el Esquema 1) (0,021 g, 0,06 mmol) y dimetil-formamida (DMF) (0,5 ml). Se añadieron al recipiente formiato de amonio (0,050 g) y un catalizador para
- 10 hidrogenación (Pd al 10%/C; Aldrich 20569-9). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y la dimetil-formamida se eliminó en alto vacío. El producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 4 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 4 ml) y con salmuera (1 x 5 ml). La evaporación dio un aceite que tenía una NMR igual a la del material de referencia de la forma *cis* del deseado
- 15 ácido, ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexano-1-carboxílico, compuesto 5 en el Esquema 1.

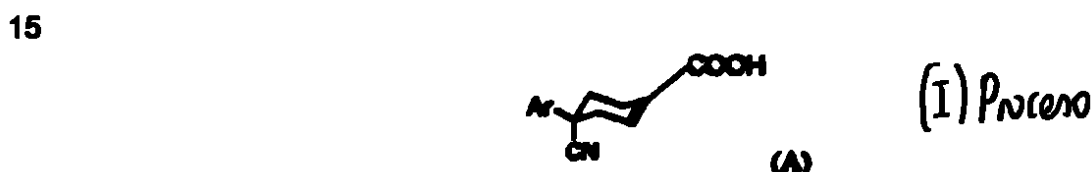
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para reducir un ácido ciclohexeno-carboxílico insaturado en α,β , cuyo procedimiento comprende reducir catalíticamente el doble enlace usando un catalizador de metal pesado y un hidrógeno-carbonato de amonio.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente reductor es Pd al 10%/C y el carbonato de amonio es formiato de amonio.
3. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



en el que Ar es un grupo aromático,

comprendiendo el procedimiento reducir un ciclohexeno de fórmula (A)



4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en el compuesto de fórmula (A), Ar es un grupo aromático de fórmula (I)



25

en el que:

R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$, en que el resto de alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

30 R_2 es $-CH_3$ ó $-CH_2CH_3$, opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos;
 r es de 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_{1-3} ;

35 R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo sustituido con halo, aril-oxi-alquilo C_{1-3} , aril-oxi-alquilo C_{1-3} sustituido con halo, indanilo, indenilo, poli-cicloalquilo C_{7-11} , tetrahidro-furanilo, furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-tienilo, tienilo, tetrahidro-tiopiranilo, tiopiranilo, cicloalquilo C_{3-6} .

o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados,

en que los restos de cicloalquilo y heterocíclicos pueden estar opcionalmente

sustituídos con 1 a 3 grupos metilo o un grupo etilo;

X es YR_2 ; y

Y es O ó $S(O)_m$ en que m es 0, 1 ó 2.

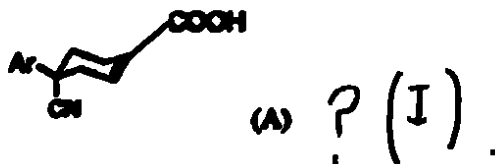
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que, en la fórmula (I), R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, metilo o CF_2H ; R_2 es metilo, $-CHF_2$ ó $-CH_3$; Y es oxígeno; y X_2 es oxígeno.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (A) es ácido 4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1-carboxílico.

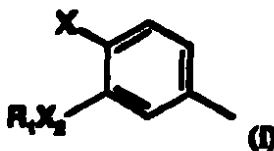
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en el que el doble enlace es reducido usando una hidrogenación catalítica mediante uso de un catalizador de metal pesado y un carbonato de amonio.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en el que el agente reductor es Pd al 10%/C y formiato de amonio.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



en el que Ar es el grupo de fórmula (i)



en el que:

R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ en que el resto de alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R_2 es $-CH_3$ ó $-CH_2CH_3$ opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos; r es de 0 a 8;

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

R_6 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo sustituido con halo, aril-oxi-alquilo C_{1-3} , aril-oxi-alquilo C_{1-3} sustituido con halo, indanilo, indenilo, poli-cicloalquilo C_{7-11} , tetrahidro-furanilo, furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-tienilo, tienilo, tetrahidro-tiopiranilo, tiopiranilo, cicloalquilo C_{3-6} , o un cicloalquilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados,

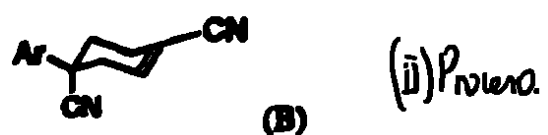
en que los restos de cicloalquilo y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos metilo o un grupo etilo;

X es YR_2 ; y

Y es O ó $S(O)_m$ en que m es 0, 1 ó 2;

5 cuyo procedimiento comprende

hidrolizar un ciclohexeno-dicarbonitrilo insaturado en α,β de fórmula (B);



10

en que el grupo Ar es lo mismo que en la fórmula (A).

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que, en la fórmula (I), R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, metilo ó CF_2H ; R_2 es metilo, $-CHF_2$ ó $-CH_3$; Y es oxígeno; y X_2 es oxígeno.

15

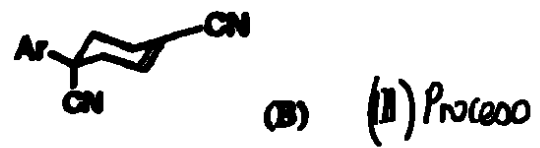
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación (10), en el que el compuesto de fórmula (A) es el ácido 4-clano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-1-ciclohexeno-1-carboxílico. $\rightarrow$ cuál: no será fórmula I.?

reiv de procedi/x p dta.

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que la hidrólisis se lleva a cabo usando cloruro de tionilo.

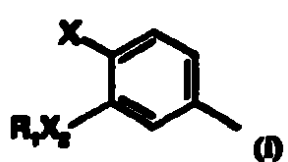
20

13. Un procedimiento para preparar un ciclohexeno-dicarbonitrilo insaturado en α,β de fórmula (B)



25

en el que Ar es el grupo de fórmula (i)



30

en el que:

R_1 es $-(CR_4R_5)_rR_6$ en que el resto de alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

35

R_2 es $-CH_3$ ó $-CH_2CH_3$ opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos;

r es de 0 a 6;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_{1-3} ;

?

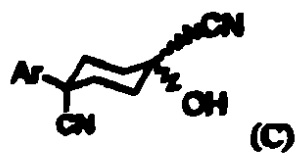
R_1 es hidrógeno, metilo, hidroxilo, arilo, arilo sustituido con halo, aril-oxi-alkilo C_{1-3} , aril-oxi-alkilo C_{1-3} sustituido con halo, indanilo, indenilo, poli-cicloalkilo C_{7-11} , tetrahidro-furanilo, furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tetrahidro-tienilo, tienilo, tetrahidro-tiopiranilo, tiopiranilo, cicloalkilo C_{3-6} ,

5 o un cicloalkilo C_{4-6} que contiene uno o dos enlaces insaturados, en que los restos de cicloalkilo y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos metilo o un grupo etilo;

X es YR_2 ; y

Y es O ó $S(O)_m$ en que m es 0, 1 ó 2;

10 cuyo procedimiento comprende deshidratar un 1,4-dicarbonitrilo-ciclohexan-1-ol de fórmula (C) usando una base



en la que Ar es lo mismo que se ha definido para la fórmula (B).

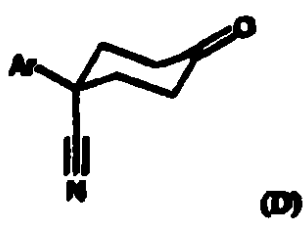
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que, en el grupo Ar, R_1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, metilo o CF_2H ; R_2 es metilo, $-CHF_2$ ó $-CH_3$; Y es oxígeno; y X_2 es oxígeno.

modif.

15. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula (i) es 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenilo.

16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que la base usada para deshidratar el compuesto de fórmula (C) es $Ba(OH)_2$.

25 17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (C) como se describe en la reivindicación 13 mediante la homologación de la cianohidrina de la ciclohexanona (D) que se describe aquí



en la que Ar es el grupo aromático de fórmula (i) que se define en la reivindicación

35 13. ?

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que la homologación se lleva a cabo usando un clanuro de trialkil-sililo.

19. El procedimiento de la reivindicación 17 ó 18, en el que el cianuro es cianuro de trimetil-sililo y el compuesto de fórmula (i) es 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenilo.

20. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que la homologación se
5 lleva a cabo usando una sal cianuro de metal alcalino.

21. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que la sal cianuro es NaCN y el compuesto de fórmula (i) es 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-fenilo.

RESUMEN

La homologación de la cianohidrina de la 4-ciano-ciclohexanona

5



10 proporciona un ácido 4-ciano-ciclohexanoico



15

Folios 30 y 31
extracto public.

Marzo 28/03

Folios 28 y 29
targetas

llz

Q



32
28

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMPETENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA A

Radicación : 01002046 00000000

Folios: 31

Fecha (MIB): 2001-01-12 15:41:58

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

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

RC

29

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

33

Expediente 01-2046.

Fecha: 26 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

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

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

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

34

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

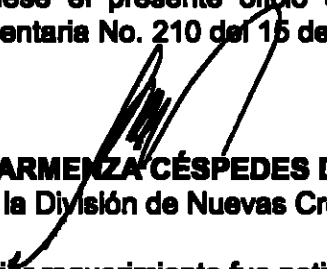
REFERENCIA:	Radicación No.	01-2046
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0947
	Folios	001

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).

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2021.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción al inglés del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia