



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N° **06-31621**

54 TÍTULO "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1-[CIANO(FENIL)METIL]-
CICLOHEXANOL"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 253/30, 245/37

71 SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22 BOGOTÁ, D C

N 02 05-2006

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06431621 00000000 Folios: 45
Fecha (AMD): 2006-03-30 16:39:07
Trámite: 011 PCI-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-05-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940, Estados
Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América.Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: MARTI Hans-Rudolf y TRAFELET Huldreich.

Dirección: Bergliweg 2, CH-4665 Oftringen y Berackerweg 18b, CH-4802
Strengelbach.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/032082

Fecha: 01/10/04

Publicación Internacional No. WO 2005/035483 A1

Fecha: 21/04/05

⑥

Título (54)

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1-[CIANO(FENIL)
METIL]-CICLOHEXANOL"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 253/30

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

CH

02/10/03

01672/03

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 20.833

Fecha: 15-03-06

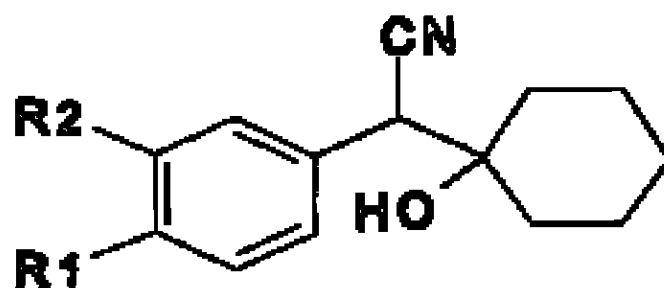
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión escrita con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLORENDA RICAURTE

FIRMA

Alicia Lorenda Ricaurte

C.C. 39.890.713

T.P. 83.215

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

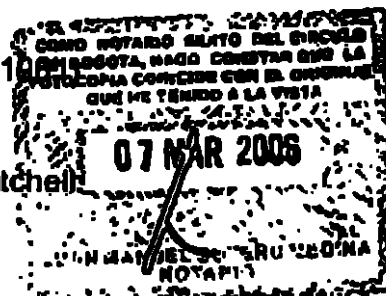
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario



CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de octubre de 2004
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A210247
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989. Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

JUN NOV 10 12 07 40

1403
SER DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161

Dr. *Ja. Escobar*
SE ANA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAMPARADO
DE LAS PERSONAS INDICADAS

BOGOTA D.C. JUN 10 2006
07 MAR 2006
JUAN MANUEL GUTENBERG MEDINA
NOTARIO

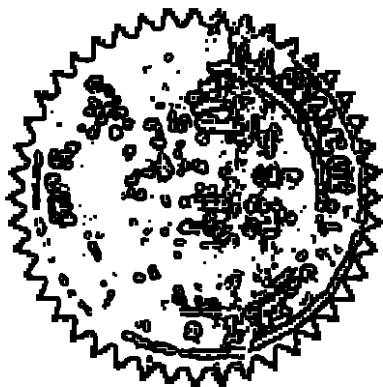
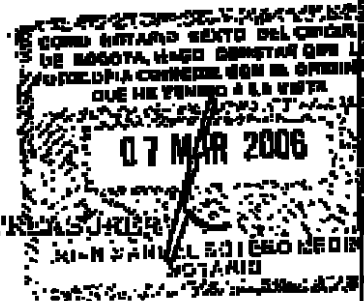
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John B McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John B. McCormac

Los Señores Firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; tomar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perorar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieran en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America

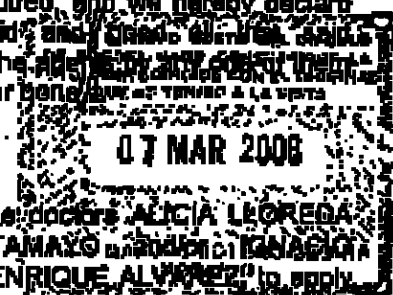
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, resources and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004 Wyeth


William H. Calman
Assistant Secretary



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

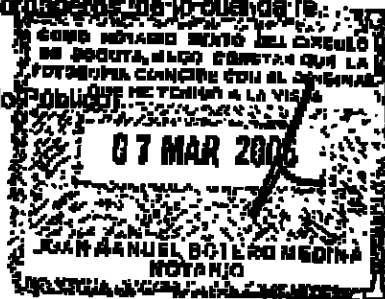
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifico que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe.

Notary Public (Notario)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed herewith by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof, and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2006

Folios 8, 9 y 10
Extracto y together



F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Itymol
Tecnologías S.A.

Expediente No		No de Folio
06031621		
No de Unidades		1
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: sobre de manila con arte final		

7

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2004/032082

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
IPC 7 C07C253/30 C07C255/37

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentos en idioma buscado (abstracción de clasificación según de los símbolos de clasificación)
IPC 7 C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Datos de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea factible, números de búsquedas utilizados)

EPO-Internos, datos CHEM ABS, datos BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría	Documentos citados, con indicación, si procede, de las secciones pertinentes	Referencia a las referencias No
X	BASE DE DATOS CHEMABS 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU.; CHENG, GUOHOU Y COL.: "Synthesis of 1-2-amino-1-(p-methoxybenzyl)ethylcyclohexanol" XP002270348 recuperado de la Base de Datos STN Nº de acceso 2000:425466 resumen y CN 1 225 358 A (EAST CHINA SCIENCE & ENGINEERING UNIV., REPÚBLICA POPULAR DE CHINA) 11 de agosto de 1999 (1999-08-11)	1-16
X	WO 03/050074 A (CADILA HEALTHCARE LTD.) 19 de junio de 2003 (2003-06-19)	16
A	ejemplo 1	1

☒ En la continuación del recuadro C se enumeran otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

- *A* documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente pertinente.
- *E* documentos anteriores para publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
- *L* documentos que pueden plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (que se especifica).
- *O* documentos que se refieren a una divulgación oral, a una utilización, o una exposición o a cualquier otro medio.
- *P* documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

- *T* documento anterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica anterior pero que se cita para permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
- *X* documento particularmente pertinente; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento considerado anteriormente.
- *Y* documento particularmente pertinente; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se apoya o cita documentos o a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la técnica.
- *Z* documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

6 de enero de 2005

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

20/01/2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Zervas, B

Formulario PCT/2004 (segunda parte) (enero 2004)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº. de Solicitud Internacional
PCT/US2004/032082

C. (continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría *	Docuementos citados, con indicación, si procede, de las secciones pertinentes	Referencia a las indicaciones Nº.
X	JP D 112 869 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 de julio de 1984 (1984-07-04) citado en la solicitud	16
A	ejemplos 1, 9	1
X	WO 03/000652 A (WYETH) 3 de enero de 2003 (2003-01-03)	16
A	todo el documento	1
X	EP 1 238 987 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 11 de septiembre de 2002 (2002-09-11)	16
A	todo el documento	1

Formulario PCT/ISA 210 (con modificaciones) (septiembre 2002)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2004/032082

Información sobre familias de patentes				Documento de patente citado en informe de búsqueda		Fecha de publicación	Menores de la familia de patentes	Fecha de publicación
CN 1225356	A	11-08-1999	NINGUNO					
WO 03050074	A	19-06-2003	WO	03050074	A1	19-06-2003		
EP 0112669	A	04-07-1984	US	4535186	A	13-08-1985		
			AT	28628	T	15-08-1987		
			AU	567524	B2	26-11-1987		
			AU	2212383	A	21-06-1984		
			CA	1248540	A1	10-01-1989		
			DE	3372753	D1	03-09-1987		
			DE	19675025	I2	22-05-2003		
			EG	17630	A	30-06-1992		
			EP	0112669	A2	04-07-1984		
			ES	8702336	A1	16-03-1987		
			FI	834523	A ,B,	14-06-1984		
			GB	2133788	A ,B	01-08-1984		
			GB	2173787	A ,B	22-10-1986		
			GR	79750	A1	31-10-1984		
			HU	199104	3	29-01-1990		
			IE	56324	B1	19-06-1991		
			LU	88750	A9	23-08-1996		
			MX	155545	A	25-03-1988		
			NL	940020	I1	16-12-1994		
			PT	77771	A ,B	01-01-1984		
			DK	571383	A ,B,	14-06-1984		
			ES	8802131	A1	16-06-1988		
			IL	70390	A	31-12-1986		
			JP	1739463	C	26-02-1993		
			JP	4012260	B	04-03-1992		
			JP	59116252	A	05-07-1984		
			JP	1823303	C	10-02-1994		
			JP	3178953	A	02-08-1991		
			JP	5030826	B	11-05-1993		
			JP	1762120	C	28-05-1993		
			JP	3135948	A	10-06-1991		
			JP	4040339	B	02-07-1992		
			MX	7458	A	01-08-1993		
			PH	20074	A	18-09-1986		
			ZA	8309073	A	26-09-1984		
			KR	9100436	B1	25-01-1991		
			BE	60659	B2	30-11-1995		
			US	4761501	A	02-08-1988		
			US	4611078	A	09-09-1986		
WO 03000652	A	03-01-2003	BR	0210542	A	22-06-2004		
			CA	2450914	A1	03-01-2003		
			EP	1397344	A1	17-03-2004		
			HU	0400867	A2	30-08-2004		
			JP	2004531577	T	14-10-2004		
			WO	03000652	A1	03-01-2003		
			US	2004186310	A1	23-09-2004		
EP 1238967	A	11-09-2002	EP	1238967	A1	11-09-2002		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/032082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C253/30 C07C255/37

According to International Patent Classification (IPC) or to both subject classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Maximum number of fields searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Logarithmic expansion operation (multiplying classification to the extent that such documents are included in the fields searched)

Elements that have been checked during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPD-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	DATABASE CHEMABS 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHENG, GUOHOU ET AL: "Synthesis of 1-(2-amino-1-(p-methoxybenzyl)ethyl)cyclohexanol" XP002270349 retrieved from STN Database accession no. 2000:425466 abstract 8 CN 1 225 366 A (EAST CHINA SCIENCE & ENGINEERING UNIV., PEOP. REP. CHINA) 11 August 1999 (1999-08-11)	1-16
H	WO 03/050074 A (CADILA HEALTHCARE LTD.) 19 June 2003 (2003-06-19)	16
A	example 1 -/-	1

☒ Former (especially) are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- * "document disclosing the general state of the art which is not classified in any of the previous categories"
- * "prior art document published on or after the international filing date"
- * "document which may have priority claims (as specified) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special name (as specified)"
- * "document relating to an examination, use, evaluation or classification"
- * "document published before the international filing date but after the priority date claimed"

- * "later document published after the international filing date as priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention"
- * "document of prior art which is not classified in any of the previous categories but which is cited to show the state of the art at the time of the invention"
- * "document of prior art which is not classified in any of the previous categories but which is cited to show the state of the art at the time of the invention"
- * "document of prior art which is not classified in any of the previous categories but which is cited to show the state of the art at the time of the invention"
- * "document of prior art which is not classified in any of the previous categories but which is cited to show the state of the art at the time of the invention"

Date of the actual completion of the international search

6 January 2005

Date of issuing of the international search report

20/01/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 1358
Munich, Germany 80451
Tel: (49) 89 39 01-1 Fax: (49) 89 39 01-1000
E-mail: epo@epo.ch

Authorized officer

Zervas, B

1A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PL 77 US2004/032082

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	EP 0 112 669 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 July 1984 (1984-07-04) cited in the application	16
A	examples 1,9	1
X	WO 03/005652 A (KYETH) 3 January 2003 (2003-01-03)	16
A	the whole document	1
X	EP 1 238 967 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 11 September 2002 (2002-09-11)	16
A	the whole document	1

Form PCT/IS2002 (publication of national phase) (January 2004)

12

fa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

continuation of patent family members

Info -- and Application No

PC 17 US2004/032082

Patent document found in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1225356	A	11-08-1999	NONE	
WO 03050074	A	19-06-2003	WO 03050074 A1	19-06-2003
EP 0112669	A	04-07-1984	DE 4535186 A	13-08-1985
			AT 28628 T	15-08-1987
			AU 567524 B2	26-11-1987
			AU 2212383 A	21-06-1984
			CA 1248540 A1	10-01-1989
			DE 3372763 D1	03-09-1987
			DE 19675025 T2	22-05-2003
			ES 17530 A	30-06-1992
			EP 0112669 A2	04-07-1984
			ES 8702336 A1	16-03-1987
			FI 834523 A ,B,	14-06-1984
			GB 2133788 A ,B	01-08-1984
			GB 2173787 A ,B	22-10-1986
			GR 79750 A1	31-10-1984
			HU 199104 3	29-01-1990
			IE 56324 A1	19-06-1991
			LU 88780 A9	23-08-1990
			MX 155545 A	25-03-1988
			NL 940020 I1	16-12-1994
			PT 77771 A ,B	01-01-1984
			OK 671383 A ,B,	14-06-1984
			ES 8862131 A1	16-06-1988
			IL 70390 A	31-12-1986
			JP 1739463 C	26-02-1993
			JP 4012260 B	04-03-1992
			JP 59116252 A	05-07-1984
			JP 1823303 C	10-02-1994
			JP 3178953 A	02-08-1991
			JP 6034828 B	11-06-1993
			JP 1762120 C	28-05-1993
			JP 3135948 A	10-06-1991
			JP 4040339 B	02-07-1992
			MX 7468 A	01-08-1993
			PH 20074 A	18-09-1986
			ZA 8309073 A	26-09-1984
			KR 9100436 B1	25-01-1991
			SG -60659 B2	30-11-1995
			US 4761501 A	02-08-1988
			US 4611078 A	09-09-1986
WO 03000662	A	03-01-2003	BR 0210542 A	22-05-2004
			CA 2450914 A1	03-01-2003
			EP 1397344 A1	17-03-2004
			HU 0400867 A2	30-09-2004
			JP 2004531577 T	14-10-2004
			WO 03000662 A1	03-01-2003
			US 2004186310 A1	23-09-2004
EP 1238967	A	11-09-2002	EP 1238967 A1	11-09-2002

Form PCT/ISA/210 (and its family members) (November 2003)

16

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPERACIÓN SOBRE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



[bar code]

(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de abril de 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación
Internacional
WO 2005/035483 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patente⁷: C07C 253/30, 255/37
- (21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2004/032082
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
1 de octubre de 2004 (01.10.2004)
- (25) Idioma de la Presentación: Inglés
- (26) Idioma de la Publicación: Inglés
- (30) Datos sobre Prioridad:
01672/03 2 de octubre de 2003 (02.10.2003) CH
- (71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): WYETH (EE.UU./EE.UU.): Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (EE.UU.).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes: (EE.UU. solamente): MARTI, Se publica:
Hans-Rudolf [CH/CH]; Bergliweg 2, CH-4665 Oftringen — con informe de búsqueda internacional
(CH). TRAFLET, Haldreich [CH/CH]; Berackerweg
18b, CH-4802 Strengelbach (CH).
- (74) Agentes: BARRETT, Rebecca R. y col.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 regular de PCT Gazette.
(EE.UU.).
- (81) Estados designados (para cada tipo de protección nacional disponible, a menos que se indique algo diferente): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (para cada tipo de protección regional disponible, a menos que se indique algo diferente): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Con respecto a los códigos de dos letras y otras abreviaturas, sírvase consultar las "Notas de lineamientos sobre códigos y abreviaturas" que se presentan al comienzo de cada número regular de PCT Gazette.

[bar code]

WO 2005/035483 A1

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1-[CIANO(FENIL)METIL]-CICLOHEXANOL

(57) Resumen: Procedimiento para preparar compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]-ciclohexanol de fórmula (I): en donde R₁ es hidrógeno o (C₁₋₄)alcoxilo y R₂ es hidrógeno, (C₁₋₄)alquilo o (C₁₋₄)alcoxilo, al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II): en donde R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente, con ciclohexanona en presencia de un catalizador; dicho catalizador se selecciona del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalino-térreos, alcoholatos de aluminio e hidróxido de amonio tetrasustituido.

17

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPERACIÓN SOBRE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(bur code)

(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de abril de 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/035483 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: C07C 253/30, 255/37
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/032082
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 1 de octubre de 2004 (01.10.2004)
- (25) Idioma de la Presentación: inglés
- (26) Idioma de la Publicación: inglés
- (30) Datos sobre Prioridad: 01672/03 2 de octubre de 2003 (02.10.2003) CI
- (71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): WYETH (FR/VU/EE.UU.), Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (EPL/AL).
- (72) Inventores: e
- (73) Inventores/Solicitantes (EE.UU. solamente): MARTI, Se publica: Hans-Rudolf (CH/CH) Bergliweg 2, CH-4665 Oftringen — con informe de búsqueda internacional (CH); TMAPEIJRT, Haldreich (CH/CH); Bezackerweg 18b, CH-4102 Strumgibach (CH).
- (74) Agentes: BARKETT, Rahsaan R. y ool: Wyeth Patent Abreviaturas, Madison, NJ 07940 regular de PCT (EE.UU.).
- (81) Estados designados (para cada tipo de protección nacional disponible, a menos que se indique algo diferente): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GD, GE, GR, GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (para cada tipo de protección regional disponible, a menos que se indique algo diferente): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Con respecto a los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase consultar las "Notas de lineamientos sobre códigos" que se presentan al comienzo de cada número.

(bur code)

WO 2005/035483 A1

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1-(CIANO(FENIL)METIL)-CICLOHEXANOL

(57) Resumen: Procedimiento para preparar compuestos de 1-(ciano(fenil)metil)-ciclohexanol de fórmula (I); en donde R₁ es hidrógeno o (C₁₋₄)alcoxi y R₂ es hidrógeno, (C₁₋₄)alquilo o (C₁₋₄)alcoxi, al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II); en donde R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente, con ciclohexanona en presencia de un catalizador; dicho catalizador se selecciona del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalino-térreos, alcoholatos de aluminio e hidruro de amonio tetrasustituido.

17

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION

(43) International Publication Date
21 April 2005 (21.04.2005)

PCT

(40) International Publication Number
WO 2005/035483 A1

(51) International Patent Classification: C07C 253/30, 253/77

(21) International Application Number:
PCT/US2004/012081

(22) International Filing Date: 1 October 2004 (01.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0167203 2 October 2003 (02.10.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Chimda Farm, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventor(s):

(73) Inventor(s)/Applicant(s) (for US only): MARTI,
Hans-Rudolf [CH/CH]; Bergliweg 2, CH-4651 Orlingen
(CH); TRAFLET, Ferdinand [CH/CH]; Beckenweg
18b, CH-4800 Stengalbach (CH).

(74) Agents: BARKETT, Behrens, R. et al.; Wyeth, Patent
Law Dept., Five Chimda Farm, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TH, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(86) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): APTO (BW, CH,
GM, KE, LA, MW, MY, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, RU, SZ, MD, FI, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/035483 A1

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 1-(CYANO(4-METHYL)METHYL)-CYCLOHEXANOL COMPOUNDS

(57) Abstract: Process for the preparation of 1-(cyano(4-methyl)methyl)cyclohexanol compounds of general formula (I) in which R₁ is hydrogen or (C₁₋₄)alkoxy, and R₂ is hydrogen, (C₁₋₄)alkyl or (C₁₋₄)alkoxy, by reacting a compound of general formula (II) in which R₁ and R₂ are as defined above, with cyclohexanone in the presence of a catalyst characterized in that this catalyst is selected from the group comprising alkali metal alcoholates, alkali/alkali earth metal alcoholates, aluminum alcoholates and substituted ammonium hydroxides.

17

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

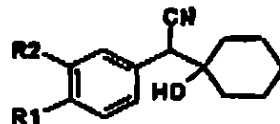
19

18

Reivindicaciones

1. El procedimiento para preparar compuestos de 1-(ciano(fenil)metil)ciclohexanol de fórmula general (I):

5



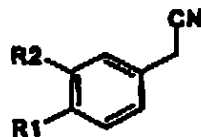
(I).

en donde

R₁ es hidrógeno o (C₁₋₄)alcoxilo, y

R₂ es hidrógeno, (C₁₋₄)alquilo o (C₁₋₄)alcoxilo,

10 al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



(II).

en donde R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente, con ciclohexanona en presencia de un catalizador, dicho catalizador se selecciona del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalino-térreos, alcoholatos de aluminio e hidróxido de amonio tetrasustituido, de preferencia alcoholatos de metales alcalinos y/o alcoholatos de metales alcalino-térreos e hidróxido de amonio tetrasustituido.

15

20 2. El procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual la reacción se efectúa en presencia de un disolvente inerte adecuado.

3. El procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual la reacción se efectúa sin agregar un disolvente.

25

4. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-3, en el cual R₁ es (C₁₋₄)alcoxilo, preferentemente un grupo metoxilo o etoxilo, y de máxima preferencia es metoxilo.

30 5. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-4, en el cual R₂ es hidrógeno o metilo, y de preferencia es hidrógeno.

20

19

6. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-5, en el cual se prepara el compuesto 1-(clano(4-metoxifenil)metil)ciclohexanol.
7. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un alcoholato de metal alcalino, preferentemente un alcoholato de sodio y/o potasio, de mayor preferencia un alcoholato de sodio y/o potasio de metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol o ter-butanol, y de máxima preferencia un alcoholato de sodio y/o potasio de etanol y/o de ter-butanol, especialmente ter-butilato de potasio.
8. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un alcoholato de metal alcalino-térreo, preferentemente un alcoholato de magnesio, de mayor preferencia un alcoholato de magnesio de metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol o ter-butanol, y de máxima preferencia un alcoholato de magnesio de etanol y/o de ter-butanol, especialmente ter-butilato de magnesio.
9. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un alcoholato de aluminio, preferentemente un alcoholato de aluminio de metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol o ter-butanol, y de máxima preferencia un alcoholato de aluminio de etanol o ter-butanol, especialmente ter-butilato de aluminio.
10. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un hidróxido de tetra(C₁₋₄)alquilamonio, preferentemente hidróxido de tetrabutilamonio, o un hidróxido de tri(C₁₋₄)alquil(bencil)amonio, preferentemente hidróxido de trietil(bencil)amonio.
11. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-10, en el cual el catalizador en la mezcla de reacción se usa en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mol% y 1,0 mol%, preferentemente de 0,1 mol% a 0,3 mol%, y de máxima preferencia se usa aproximadamente 0,2 mol% de catalizador por mol de compuesto de fórmula (II).
12. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-11, en el cual la ciclohexanona, el compuesto de fórmula (II) y el catalizador se mezclan en cualquier

21

ordon a una temperatura inferior a 30 °C, preferentemente a una temperatura entre 15 °C y 25 °C, y luego el producto se aísla, después de agregar un disolvente si fuera necesario.

5 13. El procedimiento según la Reivindicación 12, en el cual el compuesto de fórmula (II) se mezcla con el catalizador y después se agrega la ciclohexanona.

10 14. El procedimiento según la Reivindicación 12 ó 13, en el cual la ciclohexanona se coloca en exceso, preferentemente en un exceso de 20-60 mol%, en relación al compuesto de fórmula (II).

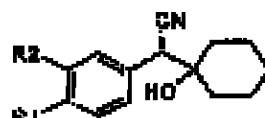
15 15. El procedimiento según la Reivindicación 12 ó 13, en el cual la reacción se efectúa con cantidades molares de ciclohexanona y del compuesto de fórmula (II).

15 16. Los compuestos preparados según una de las Reivindicaciones 1-15.

71

Claims

1. Process for the preparation of 1-[cyano(phenyl)methyl]cyclohexanol compounds of general formula (I):



(I).

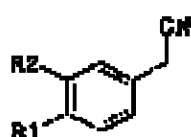
5

in which

R₁ is hydrogen or (C₁₋₄)alkoxy, and

R₂ is hydrogen, (C₁₋₄)alkyl or (C₁₋₄)alkoxy,

by reacting a compound of general formula (II):



(II).

10

in which R₁ and R₂ are as defined above, with cyclohexanone in the presence of a catalyst, characterized in that this catalyst is selected from the group comprising alkali metal alcoholates, alkaline earth metal alcoholates, aluminium alcoholates and tetrasubstituted ammonium hydroxides, preferably alkali metal and alkaline earth metal alcoholates and tetrasubstituted ammonium hydroxides.

15

2. Process according to Claim 1, characterized in that the reaction is carried out in the presence of a suitable inert solvent.

20

3. Process according to Claim 1, characterized in that the reaction is carried out without the addition of a solvent.

4. Process according to one of Claims 1-3, characterized in that R₁ is (C₁₋₄)alkoxy, preferably methoxy or ethoxy and particularly preferably methoxy.

25

5. Process according to one of Claims 1-4, characterized in that R₂ is hydrogen or methyl and preferably hydrogen.

23

02

6. Process according to one of Claims 1-5, characterized in that the compound 1-[cyano(1-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol is prepared.

7. Process according to one of Claims 1-5, characterized in that the catalyst used is an alkali metal alcoholate, preferably a sodium and/or potassium alcoholate, particularly preferably a sodium and/or potassium alcoholate of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol or tert-butanol, and very particularly preferably a sodium and/or potassium alcoholate of ethanol and/or tert-butanol, especially potassium tert-butyrate.

10

8. Process according to one of Claims 1-5, characterized in that the catalyst used is an alkaline earth metal alcoholate, preferably a magnesium alcoholate, particularly preferably a magnesium alcoholate of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol or tert-butanol, and very particularly preferably a magnesium alcoholate of ethanol or tert-butanol, especially magnesium tert-butyrate.

15

9. Process according to one of Claims 1-5, characterized in that the catalyst used is an aluminium alcoholate, preferably an aluminium alcoholate of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol or tert-butanol, and particularly preferably an aluminium alcoholate of ethanol or tert-butanol, especially aluminium tert-butyrate.

20

10. Process according to one of Claims 1-5, characterized in that the catalyst used is a tetra(C₁₋₄)alkylammonium hydroxide, preferably tetrabutylammonium hydroxide, or a tri(C₁₋₄)alkyl(benzyl)ammonium hydroxide, preferably triethyl(benzyl)ammonium hydroxide.

25

11. Process according to one of Claims 1-10, characterized in that the catalyst is used in the reaction mixture in an amount of about 0.1 to 1.0 mol%, preferably of 0.1 to 0.3 mol% and particularly preferably of about 0.2 mol% of catalyst per mol of compound of formula (II).

30

12. Process according to one of Claims 1-11, characterized in that cyclohexanone, the compound of formula (II) and the catalyst are mixed in any

35

2A

13

order at a temperature below 30°C, preferably at a temperature ranging from 15°C to 25°C, and the product is then isolated, after the addition of a solvent if necessary.

5 13. Process according to Claim 12, characterized in that the compound of formula (II) is mixed with the catalyst and then the cyclohexanone is added.

14. Process according to Claim 12 or 13, characterized in that the cyclohexanone is used in excess, preferably in a 20-60 mol% excess, based on
10 the compound of formula (II).

15 15. Process according to Claim 12 or 13, characterized in that the reaction is carried out with molar amounts of cyclohexanone and the compound of formula (II).

16 16. The compounds prepared according to one of Claims 1-15.

25

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT																									
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)																									
PCT/US2004/032082	01.10.2004	02.10.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional o IPC C07C253/30, C07C255/37																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte:</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220				☒	Casilla No. I	Bases del Reporte:	☒	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte:																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. No. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario Autorizado Zervas, R Teléfono No. +31 70 340-3667																									

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/032082

Casilla No. 1. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/032082

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. ☐ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad porque la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene en su poder una copia del documento de prioridad en el momento que la búsqueda fue ejecutada (Regla 17.1). Sin embargo, esta opinión ha sido establecida sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 8-10

No: Reivindicaciones 1-7, 11-16

Nivel inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-16

Aplicabilidad industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-16

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item V

Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación:

- D1: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHENG, GOUHOU ET AL: "Synthesis of 1-[2-amino-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]cyclohexanol" retrieved from STN Database accession no. 2000:425466
- D2: WO 03/050074 A (CADILA HEALTHCARE LTD.) 19 de Junio de 2003 (2003-06-19) (2003-06-19)
- D3: EP 0 1 112 669 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 de Julio de 1984 (1984-07-04)
- D4: WO 03/000652 A (WYETH) 3 de Enero de 2003 (2003-01-03)
- D5: EP 1 238 967 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 11 de Septiembre de 2002 (2002-09-11)

1. Novedad

1.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-7 y 11 a 16 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

El documento D1 (ver resumen) revela la preparación de 1-[ciano(4-metoxifenil)-metil]ciclohexanol de 4-metoxibencilcianida y ciclohexanona en presencia de NaOMe o NaOEt como base. La materia objeto de las reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 16 por lo tanto no es novedosa en vista de D1.

Los documentos D2 a D5 ya revelan la preparación de derivados de 1-[ciano(fenil)metil]-ciclohexanol por varios métodos. La materia objeto de la reivindicación 16 por lo tanto no es novedosa en vista de los documentos D2 a D5. Debe observarse que una reivindicación de un compuesto en la cual dicho compuesto está caracterizado por medio de un proceso únicamente puede considerarse como novedosa, si el compuesto como tal es novedoso.

1.2 La materia objeto de las reivindicaciones 8 a 10 parece ser novedosa.

2. Nivel Inventivo

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 16 no comprende un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

2.1 La materia objeto de las reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 16 no es novedosa. Por consiguiente, tampoco puede comprender un nivel inventivo.

2.2 A la materia objeto de las reivindicaciones 8 a 10 aplica lo siguiente.

En vista del documento D1, que revela la preparación de 1-[ciano(4-metoxifenil)metil]ciclohexanol de 4-metoxibencilcianida y ciclohexanona en presencia de NaOMe o NaOEt como base y que se considera que representa la técnica anterior más cercana. El problema implícito en la presente solicitud puede definirse como el suministro de un proceso alternativo para la preparación de derivados de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol. Para resolver este problema el solicitante proporciona el proceso de esta solicitud que difiere del proceso de la técnica anterior en que un alcoholato de metal de tierra alcalina, un alcoholato de aluminio o un hidróxido de amonio tetrasustituido es usado como base. Sin embargo, es de conocimiento general para una persona versada en la técnica que un alcoholato de metal alcali (NaOMe o NaOEt) puede ser remplazado por un alcoholato de metal de tierra alcalina, un alcoholato de aluminio o un hidróxido de amonio tetrasustituido. La provisión del proceso de conformidad con las reivindicaciones 8 a 10 como un proceso alternativo para la preparación de derivados de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol es por lo tanto considerada como obvia y por consiguiente no comprende un nivel inventivo. El uso de un alcoholato de metal de tierra alcalina, un alcoholato de aluminio o un hidróxido de amonio tetrasustituido como base únicamente puede considerarse como inventivo si efectos o mejoras insperadas resultan de dicho uso en comparación con la técnica anterior. Sin embargo, no se verifican dichos efectos o mejoras en la solicitud.

3. Aplicabilidad Industrial

El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 15 y los compuestos de conformidad con la reivindicación 16 son aplicables industrialmente.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

WYETH

Patent Law Department
Attn: Barreau, Rebecca A.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07946
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	20/01/2005
Applicant's or agent's file reference AML01779	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2004/033083	International filing date (day/month/year) 01/10/2004
Applicant WYETH	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is notified, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46).

When? The time limit for filing such amendments is normally 5 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Claims to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Fax: (41-22) 740.14.36

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that an international search report will be established and that the declaration under Article 17(b)(i) to the effect that the written opinion of the International Searching Authority was transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 42.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Office,

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Publication**

Subject to the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or, in the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rule 80bis.1 and 80bis.5, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on the international search report and the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, pursue the prescribed route for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/D1 and, for entry in detail the applicable time limits. Once by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.O. Box 1
NL-2000 HV Rijswijk
Tel. (49-79) 340-3040, Telex 31 851 epnl,
Fax (49-79) 340-3030

Authorized officer

Samuel Chergui

JAN 31 2005

Patent Law Department

(See notes on accompanying sheet)

Form PCT/IB/D1 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

93

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/218 (second sheet)

Applicant or agent's EA reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
see paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/032082

International filing date (day/month/year)
01.10.2004

Priority date (day/month/year)
02.10.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C253/00, C07C255/37

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; objections and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 65.10(a)(i) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.O. 6918 Reckendorf
NL-2220 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 348 - 8040 Telex 851 epo nl
Fax +31 70 340 - 3348

Authorized Officer

Zervas, B

Telephone No. +31 70 340-3557



32

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/032082

6

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

33

3

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

- 2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
- 3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
- 4. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	8-10
	No: Claims	1-7, 11-16
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-16
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

34

33

Re item V.

The following documents are referred to in this communication:

- D1 : DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; CHENG, GUOHOU ET AL: "Synthesis of 1-[2-amino-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]cyclohexanol" retrieved from STN Database accession no.
2000/425466
- D2 : WO 03/050074 A (CADILA HEALTHCARE LTD.) 19 June 2003 (2003-06-19)
- D3 : EP 0 112 669 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 July 1984 (1984-07-04)
- D4 : WO 03/000652 A (WYETH) 3 January 2003 (2003-01-03)
- D5 : EP 1 238 967 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 11
September 2002 (2002-09-11)

1. Novelty

1.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 7 and 11 to 16 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 (see abstract) discloses the preparation of 1-[cyano(4-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol from 4-methoxybenzylcyanide and cyclohexanone in the presence of NaOMe or NaOEt as a base. The subject-matter of claims 1 to 7 and 11 to 16 is therefore not novel in the view of D1.

The documents D2 to D5 disclose already the preparation of 1-[cyano(phenyl)methyl]cyclohexanol derivatives by various methods. The subject-matter of claim 16 is therefore not novel in view of the documents D2 to D5. It should be noted that a compound claim in which said compound is characterized by means of a process can only be regarded as novel, if the compound as such is novel.

1.2 The subject-matter of claims 8 to 10 appears to be novel.

2. Inventive Step

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 16 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2.1 The subject-matter of claims 1 to 7 and 11 to 16 is not novel. Consequently it cannot involve an inventive step either.

33

2.2 To the subject-matter of claims 8 to 10 the following applies.

In view of the document D1, which discloses the preparation of 1-[cyano(4-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol from 4-methoxybenzylcyanide and cyclohexanone in the presence of NaOMe or NaOEt as a base and which is regarded as representing the closest prior art, the problem underlying the present application can be defined as providing an alternative process for the preparation of 1-[cyano(phenyl)methyl]cyclohexanol derivatives. To solve this problem the applicant provides the process of the present application which differs from the prior art process in that an alkaline earth metal alcoholate, an aluminium alcoholate or a tetrasubstituted ammonium hydroxide is used as a base. However, it is general knowledge for the person skilled in the art that an alkali metal alcoholate (NaOMe or NaOEt) can be replaced by an alkaline earth metal alcoholate, an aluminium alcoholate or a tetrasubstituted ammonium hydroxide. The provision of the process according to claims 8 to 10 as an alternative process for the preparation of 1-[cyano(phenyl)methyl]cyclohexanol derivatives is therefore regarded as obvious and does consequently not involve an inventive step. The use of an alkaline earth metal alcoholate, an aluminium alcoholate or a tetrasubstituted ammonium hydroxide as a base could only be regarded as inventive if unexpected effects or improvements are resulting from said use in comparison with the prior art. However, no such effects or improvements are verified in the application.

3. Industrial Applicability

The process according to claims 1 to 15 and the compounds according to claim 16 are industrial applicable.

57

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

39

26

5

**PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1-[CIANO(FENIL)METIL]-
CICLOHEXANOL**

10

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

15

Procedimiento para preparar compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]-ciclohexanol de fórmula (I): en donde R_1 es hidrógeno o (C_{1-4}) alcoxilo y R_2 es hidrógeno, (C_{1-4}) alquilo o (C_{1-4}) alcoxilo, al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II): en donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente, con ciclohexanona en presencia de un catalizador; dicho catalizador se selecciona del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalino-térreos, alcoholatos de aluminio e hidróxido de amonio tetrasustituido.

20

38

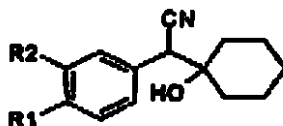
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE
1-[CIANO(FENIL)METIL]-CICLOHEXANOL

5 La presente invención está relacionada con un proceso para preparar compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol, por ej., el compuesto 1-[ciano(4-metoxifenil)metil]ciclohexanol, que representa un intermediario importante en la preparación de la venlafaxina.

10 Los compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol se conocen en sí, por ejemplo a partir de EP 0 112 669. Sin embargo, existe aún necesidad de preparar estos compuestos con materias primas rentables y consiguiendo productos de alta pureza, es decir, gastando lo menos posible en la preparación y purificación de los productos de reacción, a temperaturas de reacción más elevadas y durante tiempos de reacción más
 15 breves.

La presente invención está relacionada con un procedimiento para preparar compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol de fórmula general (I):

20



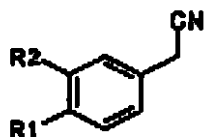
(I)

en donde

R₁ es hidrógeno o (C₁₋₄)alcoxilo, y

25 R₂ es hidrógeno, (C₁₋₄)alquilo o (C₁₋₄)alcoxilo,

al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



(II)

30 en donde R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente, con ciclohexanona en presencia de un catalizador; dicho catalizador se selecciona del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalino-térreos, alcoholatos de aluminio e hidróxido de amonio tetrasustituido, preferentemente alcoholatos de

30

metales alcalinos y/o alcoholatos de metales alcalino-térreos e hidróxido de amonio tetrasustituido. La presente invención además está relacionada con los compuestos que se preparan mediante este procedimiento.

5 La reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente inerte adecuado o sin agregar un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados son pentano, hexano, heptano, benceno, tolueno, dietil éter o disolventes relacionados. Las personas versadas en la técnica están familiarizadas con la selección de disolventes. La reacción se efectúa preferentemente sin agregar un disolvente.

10

R_1 es preferentemente (C₁₋₄)alcoxilo, y de especial preferencia es un grupo metoxilo o etoxilo, y de máxima preferencia es metoxilo.

R_2 es preferentemente hidrógeno o metilo, y de máxima preferencia es hidrógeno.

15

Preferentemente, el compuesto 1-[ciano(4-metoxifenil)metil]ciclohexanol se prepara según la invención.



20

Los ejemplos de los catalizadores preferidos del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalinos son los alcoholatos conocidos de sodio y potasio, especialmente los alcoholatos de sodio y de potasio del metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol y ter-butanol. Se prefieren los alcoholatos de sodio y potasio del etanol y ter-butanol, y el ter-butilato de potasio es de máxima preferencia.

25

Los catalizadores preferidos del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalino-térreos son los alcoholatos de magnesio en sí, especialmente los alcoholatos de magnesio del metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol y ter-butanol, siendo de especial preferencia los alcoholatos de magnesio del etanol y ter-butanol y de máxima preferencia el ter-butilato de magnesio.

30

Los catalizadores de alcoholato de aluminio que se usan preferentemente son los alcoholatos de aluminio del metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol y ter-butanol; de especial preferencia son los alcoholatos de aluminio del etanol y del ter-butanol, siendo el ter-butilato de aluminio de máxima preferencia.



35

40

31

Los ejemplos de catalizadores preferidos del grupo integrado por hidróxido de amonio tetrasustituido son hidróxidos de tetra(C₁₋₄)alquilamonio tal como el hidróxido de tetrabutilamonio, e hidróxidos de tri(C₁₋₄)alquil(bencil)amonio tal como el hidróxido de trietil(bencil)amonio. El hidróxido de tetrabutilamonio es de máxima preferencia.

5

La cantidad de catalizador en la mezcla de reacción es entre aproximadamente 0,1 mol% y 1,0 mol%, preferentemente entre 0,1 mol% y 0,3 mol%, y de especial preferencia de aproximadamente 0,2 mol% de catalizador por mol de compuesto de fórmula (II).

10

La reacción se efectúa al mezclar las dos materias primas, es decir, la ciclohexanona y el compuesto de fórmula (II), junto con el catalizador, en cualquier orden, a una temperatura inferior a 30 °C (<30 °C), y en ese momento empieza la reacción. Preferentemente, el compuesto de fórmula (II) se mezcla con el catalizador y luego se agrega la ciclohexanona. La temperatura preferida para la reacción es entre 15 °C y 25 °C. Se prefiere usar un exceso de ciclohexanona, preferentemente un exceso de 20-60 mol% de ciclohexanona, en relación al compuesto de fórmula (II). Sin embargo, la reacción también puede efectuarse con cantidades molares. El tiempo de reacción es entre aproximadamente 10 minutos y 24 horas, y de preferencia es de aproximadamente 15 minutos a 120 minutos. Luego se puede aislar el producto, después de agregar disolvente si fuera necesario, y opcionalmente se puede someter a una purificación adicional en forma conocida. Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

15

20

25

Ejemplo 1

Una mezcla que contiene 1,0 eq. de cloruro de 4-metoxibencilo, 1,4 eq. de ciclohexanona y 0,2 mol% de hidrato de hidróxido de tetrabutilamonio se revuelve durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se enfría la reacción exotérmica para mantener la temperatura de reacción entre aproximadamente 20 °C y 25 °C. Se obtiene una masa blanca espesa. Se agregan tolueno y una cantidad pequeña de solución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 M). El producto de la reacción se disuelve en el tolueno. La mezcla se calienta hasta aproximadamente 30 °C. La fase orgánica se separa, se lava con agua pura y se concentra. Se agrega heptano, la solución se enfría hasta aproximadamente 0 °C y se revuelve durante 30 minutos más. Se aísla 1-(ciano4-

30

35

41

A0

metoxifenil]metil]ciclohexanol cristalino con una pureza superior a 98% y con un rendimiento de 73,6 mol% de material cristalino, basado en el cianuro de 4-metoxibencilo utilizado.

5 Ejemplo 2

Una mezcla que contiene 1 eq. de cianuro de 4-metoxibencilo, 1,4 eq. de ciclohexanona y 0,2 mol% de ter-butilato de potasio se revuelve durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría la reacción exotérmica para mantener la temperatura de la reacción entre aproximadamente 20 °C y 25 °C. La suspensión blanca espesa se diluye con heptano y se ajusta a pH 3-4 con un poquito de ácido acético. Luego la suspensión se enfría hasta una temperatura inferior a 10 °C (<10 °C) y se revuelve durante 30 minutos más. El producto cristalino se separa por filtración y se lava con una cantidad pequeña de heptano, obteniéndose 1-[ciano(4-metoxifenil)metil]ciclohexanol con una pureza de 98,4% y con un rendimiento de 82,4 mol% de material cristalino, basado en el cianuro de 4-metoxibencilo utilizado.

Ejemplo 3

Se agregan 0,2 mol% de ter-butilato de potasio a temperatura ambiente a una mezcla constituida por 1,0 eq. de cianuro de 4-metoxibencilo y 1,4 eq. de ciclohexanona en 0,71 partes de tolueno (basadas en el cianuro de 4-metoxibencilo). La mezcla de reacción se revuelve durante 24 horas a esta temperatura, adquiriendo una temperatura de 28 °C. Luego la mezcla de reacción se ajusta a pH 3-4 con un poquito de ácido acético, se diluye con heptano, se lleva a una temperatura inferior a 10 °C (<10 °C) y se revuelve durante 30 minutos más. El producto resultante se separa por filtración, obteniéndose 1-[ciano(4-metoxifenil)metil]ciclohexanol con una pureza de 98,6% y con un rendimiento de 68,2 mol% de material cristalino, basado en el cianuro de 4-metoxibencilo utilizado.

Ejemplo 4

Se agregan 0,2 mol% de ter-butilato de potasio a una mezcla de 1,0 eq. de cianuro de 4-metoxibencilo y 1,4 eq. de ciclohexanona en 1,3 partes de heptano (basadas en el cianuro de 4-metoxibencilo). La mezcla resultante se revuelve durante 50 minutos a temperatura ambiente. Se enfría para absorber el calor liberado por la reacción exotérmica. Luego el procedimiento sigue como se describe en el Ejemplo 3, obteniéndose 1-[ciano(4-metoxifenil)metil]ciclohexanol con una pureza de 98,6% y con un rendimiento de 88,8 mol% de material cristalino, basado en el cianuro de 4-metoxibencilo utilizado.

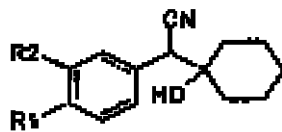
72

A1

Reivindicaciones

1. El procedimiento para preparar compuestos de 1-(ciano(fenil)metil)ciclohexanol de fórmula general (I):

5



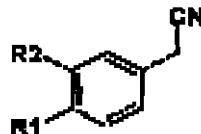
(I).

en donde

R₁ es hidrógeno o (C₁₋₄)alcoxilo, y

R₂ es hidrógeno, (C₁₋₄)alquilo o (C₁₋₄)alcoxilo,

10 al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



(II).

en donde R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente, con ciclohexanona en presencia de un catalizador; dicho catalizador se selecciona del grupo integrado por alcoholatos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalino-térreos, alcoholatos de aluminio e hidróxido de amonio tetrasustituido, de preferencia alcoholatos de metales alcalinos y/o alcoholatos de metales alcalino-térreos e hidróxido de amonio tetrasustituido.

15

20 2. El procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual la reacción se efectúa en presencia de un disolvente inerte adecuado.

3. El procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual la reacción se efectúa sin agregar un disolvente.

25

4. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-3, en el cual R₁ es (C₁₋₄)alcoxilo, preferentemente un grupo metoxilo o etoxilo, y de máxima preferencia es metoxilo.

30

5. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-4, en el cual R₂ es hidrógeno o metilo, y de preferencia es hidrógeno.

A3

A2

6. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-5, en el cual se prepara el compuesto 1-[ciano(4-metoxifenil)metil]ciclohexanol.

7. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un alcoholato de metal alcalino, preferentemente un alcoholato de sodio y/o potasio, de mayor preferencia un alcoholato de sodio y/o potasio de metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol o ter-butanol, y de máxima preferencia un alcoholato de sodio y/o potasio de etanol y/o de ter-butanol, especialmente ter-butilato de potasio.

8. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un alcoholato de metal alcalino-térreo, preferentemente un alcoholato de magnesio, de mayor preferencia un alcoholato de magnesio de metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol o ter-butanol, y de máxima preferencia un alcoholato de magnesio de etanol y/o de ter-butanol, especialmente ter-butilato de magnesio.

9. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un alcoholato de aluminio, preferentemente un alcoholato de aluminio de metanol, etanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol o ter-butanol, y de máxima preferencia un alcoholato de aluminio de etanol o ter-butanol, especialmente ter-butilato de aluminio.

10. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-6, en el cual el catalizador utilizado es un hidróxido de tetra(C₁₋₄)alquillamonio, preferentemente hidróxido de tetrabutilamonio, o un hidróxido de tri(C₁₋₄)alquil(bencil)amonio, preferentemente hidróxido de trietil(bencil)amonio.

11. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-10, en el cual el catalizador en la mezcla de reacción se usa en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mol% y 1,0 mol%, preferentemente de 0,1 mol% a 0,3 mol%, y de máxima preferencia se usa aproximadamente 0,2 mol% de catalizador por mol de compuesto de fórmula (II).

12. El procedimiento según una de las Reivindicaciones 1-11, en el cual la ciclohexanona, el compuesto de fórmula (II) y el catalizador se mezclan en cualquier

AA

A³

5 orden a una temperatura inferior a 30 °C, preferentemente a una temperatura entre 15 °C y 25 °C, y luego el producto se aísla, después de agregar un disolvente si fuera necesario.

10 13. El procedimiento según la Reivindicación 12, en el cual el compuesto de fórmula (II) se mezcla con el catalizador y después se agrega la ciclohexanona.

14. El procedimiento según la Reivindicación 12 ó 13, en el cual la ciclohexanona se coloca en exceso, preferentemente en un exceso de 20-60 mol%, en relación al compuesto de fórmula (II).

15. El procedimiento según la Reivindicación 12 ó 13, en el cual la reacción se efectúa con cantidades molares de ciclohexanona y del compuesto de fórmula (II).

45

46
AA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 2 B
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

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 trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia