

OPOS



CSA238718

Organización CSA Ltd.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCR

08-8499

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PR

OCEDIMENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 1-(CIANO(4-

HDROXIFENIL)METIL)CICLOHEXANOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

NYETH

DOMICILIO

MADISON, NEW YERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

40

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-008499- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 16:43:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 29 ene 2008

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH
sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: Five Giralda Farms,
Madison,
New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

Domicilio: Madison,
New Jersey,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Frieder MITZEL
Habsburgerstrasse 26,
8037 Zürich,
Suiza

3. Hans-Rudolf MARTI
Bergliweg 2,
4665 Oftringen,
Suiza

2. Beat Theodor WEBER
Wiesenstrasse 4,
4800 Zofingen,
Suiza

4. Richard HALDIMANN
Bahnhofstrasse 24,
5000 Aarau,
Suiza

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006126
Publicación Internacional No. WO 2007/000294 A1

Fecha: 26 de junio de 2006
Fecha: 4 de enero de 2007

6

Título (54)
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 1-[CIANO(4-HIDROXIFENIL)METIL]CICLOHEXANOL

7

Clasificación Internacional (51) C07C 253/030

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
CH

(32) Fecha
29 de junio de 2005

(31) Número de Solicitud
01101/05

9

Comprobante de pago No.: 08-1,698

Fecha: 8 de enero de 2008

2

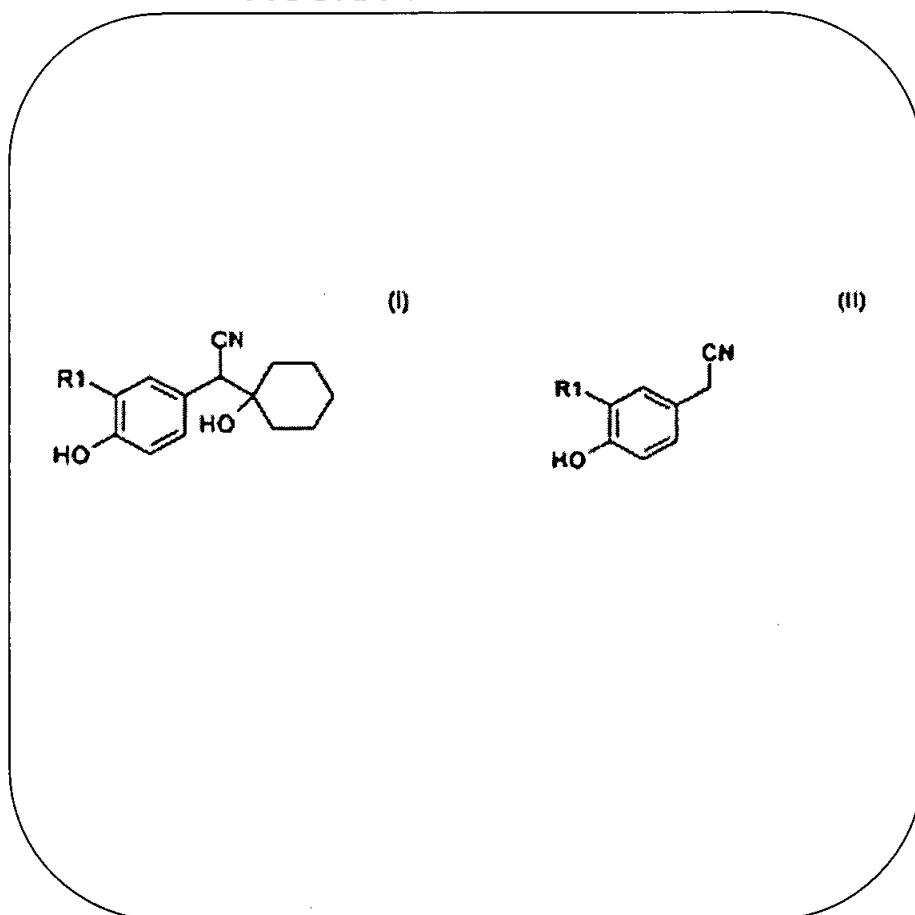
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



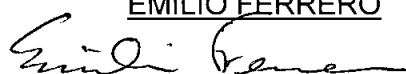
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :



C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/000294 A1

Descripción:

Páginas 8 en el idioma original

Páginas 7 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción de un cambio de nombre del solicitante de **SIEGFRIED LTD** a **WYETH**.
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

13665
8070

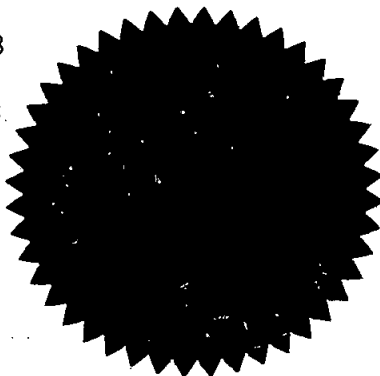
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

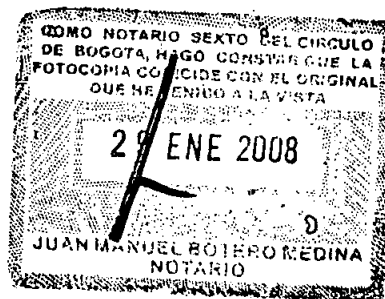
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 26TH DAY OF JUNE 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A175618
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

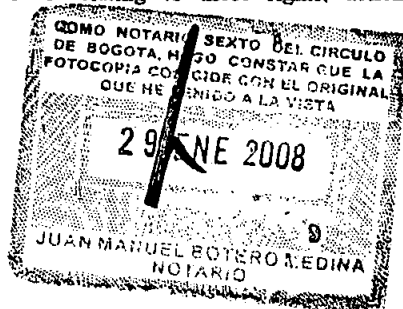
Wyeth

domiciliado (s) en/of Five Giralda Farms

Madison, NJ 07940, United States of America

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits

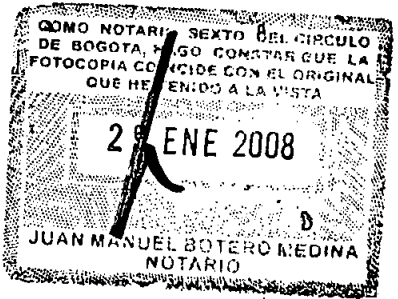


6

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

instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Wyeth
Dado y firmado hoy/Given and signed this 16 th JUNE 2003
en/in Madison, New Jersey 07940; USA
por/by William H. Calnan
Assistant Secretary
Firma [Signature] Signature



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

On this 16 day of June 2003 before me, Notario Público o Funcionario Autorizado

appeared personally

whom I know personally and who has legal capacity to execute it.

Notario Público o Funcionario Autorizado - Notary Public or Attesting Official

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

On this 16 day of June 2003 appeared before me William H. Calnan

whom I know personally and who signed this document as representative of the Corporation/Company named Wyeth

I certify:

1. That I have seen the following documents: Restated Certificate of Incorporation filed April 22, 1988 with Secretary of State of Delaware

2. That the above documents duly prove the following: 2.1. That Wyeth

is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws Delaware

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940; United States of America

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr. (Messrs.) William H. Calnan

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Morristown

State New Jersey

On this 16 day of June 2003

Notario Público o Funcionario Autorizado - Notary Public or Attesting Official

Los documentos deben identificarse con fecha y origen

CAVELIER ABOGADOS
PPODE01-181 (MINUTA N°12.1-1.2.6 USA)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 16 day of June 2003 before me, a Notary Public or Attesting Official of

personally appeared

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 16 day of June 2003 appeared before me William H. Calnan

whom I know personally and who signed this document as representative of the Corporation/Company named WYETH

I certify:

1. That I have seen the following documents: Restated Certificate of Incorporation filed April 22, 1988 with Secretary of State of Delaware

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Wyeth

is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws Delaware

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940; United States of America

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr. (Messrs.) William H. Calnan

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Morristown

State New Jersey

This 16th day of June 2003

Marilyn L. Mitchell

* Documents must be identified with date and origin



TRADUCCIÓN OFICIAL 101/2003 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL WYETH, EMPRESA DOMICILIADA EN FIVE GIRALDA FARMS, MADISON, NJ 07940 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO EL 16 DE JUNIO DE 2003 EN MADISON, NEW JERSEY 07940, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. FIRMADO: WILLIAM H. CALNAN, SUBSECRETARIO.

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLES Y EN ESPAÑOL DE FECHA 16 DE JUNIO DE 2003 POR EL CUAL SE CERTIFICA LA COMPARECENCIA DE WILLIAM H. CALNAN PARA FIRMAR EL PODER ARRIBA CITADO A NOMBRE DE WYETH Y PARA CERTIFICAR LA EXISTENCIA LEGAL, EL DOMICILIO DE DICHA EMPRESA Y LA CAPACIDAD DE WILLIAM H. CALNAN PARA COMPROMETER A DICHA FIRMA. FIRMADO: MARILYN L. MITCHELL. SELLO: MARILYN L. MITCHELL, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI CARGO VENCE EL 6 DE FEBRERO DE 2005.

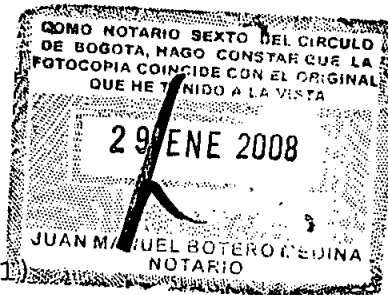
APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por MARILYN L. MITCHELL



3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. lleva el sello de MARILYN L. MITCHELL, NOTARIO
CERTIFICADO

5. en TRENTON, NUEVA JERSEY

6. el 26 DE JUNIO DE 2003

7. por JOHN E. MCCORMAC, CONTADOR PÚBLICO AUTORIZADO, TESORERO
DE NUEVA JERSEY

8. Número A175618

9. Sello:

El sello del estado de Nueva Jersey

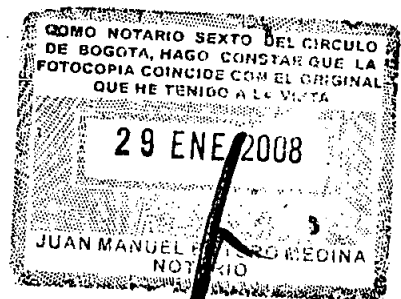
10. Firma: (ilegible)

COLO-13798-841-001-5

WPCL002G. ID. 4628

Bogotá, 12 de julio de 2003.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
Res 541 Febrero de 1999



COLOMBIA
 BOGOTÁ, D. C. DE BOGOTÁ DEL CÍRCULO DE SANTAFÉ
 MAJES PUEBLO QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FUE
Eduardo Calado
Noquera
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ
 11 JUL 2003
 JESSE JURIS
 NOTARIO SEXTO

NOTARIO SEXTO
 PABLO MENDEZ
 BARAJAS
 Notario Sexto Encargado

SE ASUME
 RESPONSALE DEL TEXTO
 2003 JUL 11 P 12:55
 JESSE JURIS
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 44654
 CUYA FIRMA AUTOCESORNA EL
 GOBIERNO DE BOGOTÁ
 LAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO
 DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 29 ENE 2008
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/000294 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 253/30 (2006.01) C07C 255/36 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/006126

(22) International Filing Date: 26 June 2006 (26.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01101/05 29 June 2005 (29.06.2005) CH

(71) Applicant (for all designated States except US):
SIEGFRIED LTD. [CH/CH]; Untere Brühlstrasse 4,
CH-4800 Zofingen (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MITZEL, Frieder
[DE/CH]; Habsburgstrasse 26, CH-8037 Zürich (CH).
WEBER, Beat, Theodor [CH/CH]; Wiesenstrasse
4, CH-4800 Zofingen (CH). MARTI, Hans-Rudolf
[CH/CH]; Bergliweg 2, CH-4665 Oftringen (CH).
HALDIMANN, Richard [CH/CH]; Bahnhofstrasse 24,
CH-5000 Aarau (CH).

(74) Agent: BRAUN, André; Braunpat Braun Eder AG,
Reussstrasse 22, Postfach, CH-4015 Basel (CH).

(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, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

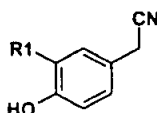
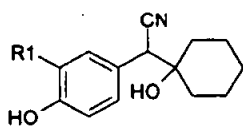
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1-[CYANO (4-HYDROXYPHENYL)METHYL]CYCLOHEXANOL
COMPOUNDS



(57) Abstract: Process for the preparation
of 1-[cyano (phenyl) methyl] cyclohexanol
compounds of general formula (I) in which R₁ is
hydrogen, (C₁₋₄) alkyl or (C₁₋₄) alkoxy, wherein a
compound of general formula (II) in which R₁ is
as defined above, is reacted with cyclohexanone,
the reaction being carried out in the presence of
an organic or inorganic base, and this organic or

inorganic base being present in the reaction mixture in at least an equimolar amount, based on the amount of the compound of
general formula (II).



WO 2007/000294 A1

Process for the preparation of 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol compounds

The present invention relates to a process for the
5 preparation of optionally substituted 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol compounds, especially
the compound 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol, which is an
important intermediate for the preparation of O-
10 demethylvenlafaxin.

In particular, the invention relates to the direct
reaction of optionally substituted
4-hydroxyphenylacetonitrile with cyclohexanone. It has
15 so far proved impossible to carry out the direct
reaction of 4-hydroxyphenylacetonitrile with
cyclohexanone in the presence of a base to give 1-
[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol. 1-[Cyano(4-
hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol is therefore prepared
20 using a 4-alkoxyphenylacetonitrile compound, i.e. an
acetonitrile compound with a protected hydroxyl group,
as the starting compound, the alkoxy group then being
converted to the hydroxyl group. Thus there is a need
to simplify the preparation of 1-[cyano(4-
25 hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol compounds and to use
the optionally substituted 4-hydroxyphenylacetonitrile
directly in the reaction. This would make it possible
to dispense with the preparation of the 4-alkoxy
compound as starting material and with the subsequent
30 conversion of the alkoxy group contained in the
compound obtained in the reaction to the hydroxyl
group.

hexane, heptane, benzene, toluene, diethyl ether or related solvents. The choice of solvent is familiar to those skilled in the art. Preferably, the reaction is performed without the addition of a solvent.

5

R₁ is preferably hydrogen or methyl, particularly preferably hydrogen. It is preferable according to the invention to prepare the compound 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol.

10

The organic base is preferably selected from the group comprising alkali metal alcoholates, alkaline earth metal alcoholates, aluminium alcoholates and tetrasubstituted ammonium hydroxides, alkali metal and/or alkaline earth metal alcoholates and tetrasubstituted ammonium hydroxides being particularly preferred.

15

Examples of preferred bases from the group of alkali metal alcoholates are sodium and potassium alcoholates known per se, especially the sodium and potassium alcoholates of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol and tert-butanol. The sodium and potassium alcoholates of ethanol and tert-butanol are preferred and sodium tert-butyrate and potassium tert-butyrate are particularly preferred.

20

25

Preferred bases from the group of alkaline earth metal alcoholates are magnesium alcoholates known per se, especially the magnesium alcoholates of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol and tert-butanol, the magnesium alcoholates of ethanol and tert-butanol being particularly preferred

30

and magnesium tert-butyrate being very particularly preferred.

Preferred bases from the aluminium alcoholates are the
5 aluminium alcoholates of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol and tert-butanol, the aluminium alcoholates of ethanol and tert-butanol being particularly preferred and aluminium tert-butyrate being very particularly preferred.

10

Examples of preferred bases from the group of tetrasubstituted ammonium hydroxides are tetra(C₁₋₄)alkylammonium hydroxides such as tetrabutylammonium hydroxide, and tri(C₁₋₄)alkyl(benzyl)ammonium hydroxides
15 such as triethyl(benzyl)ammonium hydroxide. Tetrabutylammonium hydroxide is particularly preferred.

The amount of organic base in the reaction mixture is in the range from at least 1.0 to 2.5 mol, preferably
20 in the range from 1.0 and 2.0 mol and particularly preferably about 1.0 mol per mol of the compound of general formula (II).

The inorganic base is preferably selected from the
25 group comprising alkali metal hydroxides and alkaline earth metal hydroxides and is particularly preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide or magnesium hydroxide and very particularly preferably potassium hydroxide, in combination with an alcohol. Preferred
30 alcohols are methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol and tert-butanol, ethanol and tert-butanol being particularly preferred.

The amount of hydroxide used, preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide or magnesium hydroxide and particularly preferably potassium hydroxide, is at least one molar unit (formula unit) of hydroxide per 5 molar unit of the compound of general formula (II), preferably 1.0 molar unit of hydroxide per mol of the compound of general formula (II), and is preferably in the range from 1.0 to 2.5 equivalents of hydroxide per mol of the compound of general formula (II), 10 particularly preferably in the range from 1.0 and 2.0 equivalents and particularly preferably about 1.0 equivalent of hydroxide per mol of the compound of general formula (II). It is not generally critical if a larger excess of hydroxide is present.

15 The alcohol is preferably used in an amount of at least 1 to 5 mol per mol of the compound of general formula (II). It is not generally critical if a larger excess of alcohol is present.

20 The procedure when using an organic base for the reaction is to mix the two starting materials, i.e. the compound of formula (II) and cyclohexanone, and the base, in any order, at a temperature below 30°C (<30°C), 25 and the reaction starts. It is preferable to mix the compound of formula (II) with cyclohexanone and then to add the base. The preferred reaction temperature is in the range from 15°C to 25°C. The cyclohexanone is preferably used in excess, particularly preferably in 30 an excess of about 1 - 3 equivalents, based on the compound of formula (II). The reaction time ranges from about 10 minutes to 24 hours, preferably from

about 15 minutes to 120 minutes. Then, optionally after the addition of solvent, the product can be isolated and optionally purified further in a manner known per se.

5

The preferred procedure when using an inorganic base is to choose as the reaction mixture a suitable inert organic solvent which is sufficiently miscible with the alcohol, i.e. which is capable of dissolving the alcohol in an amount of at least 5% by weight, preferably of at least 10% by weight, or is generally miscible with the alcohol. Solid or highly concentrated aqueous alkali metal hydroxide and the starting compounds required for the reaction are added, with cooling, and this reaction mixture is then heated at 40°C - 80°C, preferably at about 50°C - 60°C, preferably for at least 15 minutes. However, the reaction can also be performed without the addition of an organic solvent. Examples of suitable solvents are pentane, hexane, heptane, benzene, toluene, diethyl ether, aprotic solvents or a mixture of these solvents. The choice of solvent is familiar to those skilled in the art.

25 The Examples which follow illustrate the invention without implying a limitation.

Example 1

8.4 g of potassium tert-butyrate are added at room temperature to a solution of 10 g of 4-hydroxybenzyl cyanide in 22.1 g of cyclohexanone. The mixture is stirred for 1.5 hours (h) at room temperature and 100 ml of water and 100 ml of ethyl acetate are then added.

16

The mixture is brought to pH 3 - 4 with hydrochloric acid and the organic phase is separated off, dried with sodium sulfate and concentrated on a rotary evaporator. Heptane is added to the residue, the mixture is partially concentrated again and a white solid precipitates out. The solid is filtered off, washed with heptane and dried under vacuum to give 11.5 g of 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol (66% of theory).

10

Example 2

8.4 g of potassium tert-butyrate are added at room temperature to a suspension of 10 g of 4-hydroxybenzyl cyanide and 22.1 g of cyclohexanone in 50 ml of heptane. The mixture is stirred for 18 h at room temperature and 100 ml of water and 100 ml of ethyl acetate are then added. The mixture is brought to pH 3 - 4 with hydrochloric acid and the organic phase is separated off, dried with sodium sulfate and concentrated to approx. one third of its volume on a rotary evaporator. The white solid obtained is filtered off, washed with heptane and then dried under vacuum to give 11.1 g of 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol (64% of theory).

25

Example 3

8.4 g of potassium tert-butyrate are added at room temperature to a solution of 10 g of 4-hydroxybenzyl cyanide and 22.5 g of cyclohexanone in 50 g of toluene. The mixture is stirred for 24 h at room temperature, 50 g of water and 20 g of acetic acid are then added and the resulting mixture is refluxed for 30 minutes. The solution is then cooled to room temperature and a white

30

solid crystallizes out. The solid is filtered off, washed with 20 g of toluene and dried under vacuum to give 3.5 g of 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol (20% of theory).

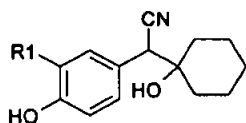
5

Example 4

42.4 g of a 25% solution of potassium tert-pentylate in toluene are added dropwise to a solution of 10 g of 4-hydroxybenzyl cyanide and 22.5 g of cyclohexanone in 10 50 g of toluene, cooled in a water/ice bath. The suspension formed is stirred for 8 h at 0 - 5°C, 50 g of water and 20 g of acetic acid are then added and the mixture is refluxed for 30 minutes. The solution is then cooled to room temperature and a white solid 15 crystallizes out. The solid is filtered off, washed with 20 g of toluene and ... under vacuum to give 7 g of 1-[cyano(4-hydroxyphenyl)methyl]cyclohexanol (20; of theory).

Claims

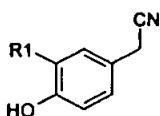
1. Process for the preparation of 1-
[cyano(phenyl)methyl]cyclohexanol compounds of general
5 formula (I):



(I).

in which

- 10 R₁ is hydrogen, (C₁₋₄)alkyl or (C₁₋₄)alkoxy,
characterized in that a compound of general formula
(II):



(II).

15

- in which R₁ is as defined above, is reacted with
cyclohexanone, the reaction being carried out in the
presence of an organic or inorganic base, and this
organic or inorganic base being present in the reaction
20 mixture in at least an equimolar amount, based on the
amount of the compound of general formula (II).

2. Process according to Claim 1, characterized in
that the reaction is carried out in the presence of an
25 inert solvent or without the addition of a solvent.

3. Process according to Claim 2, characterized in
that the reaction is carried out in the presence of a
solvent selected from the group comprising pentane,
30 hexane, heptane, benzene, toluene and diethyl ether.

19

4. Process according to one of Claims 1 - 3, characterized in that R_1 is hydrogen or methyl, preferably hydrogen.

5

5. Process according to one of Claims 1 - 3, characterized in that the organic base is selected from the group comprising alkali metal alcoholates, alkaline earth metal alcoholates, aluminium alcoholates and
10 tetrasubstituted ammonium hydroxides, preferably alkali metal and/or alkaline earth metal alcoholates and tetrasubstituted ammonium hydroxides.

6. Process according to Claim 5, characterized in that the organic base is an alkali metal alcoholate,
15 preferably a sodium or potassium alcoholate, particularly preferably the sodium or potassium alcoholate of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol or tert-butanol and very particularly preferably that of ethanol or tert-
20 butanol, especially sodium tert-butyrate or potassium tert-butyrate.

7. Process according to Claim 5, characterized in that the organic base is an alkaline earth metal
25 alcoholate, preferably a magnesium alcoholate, particularly preferably the magnesium alcoholate of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol or tert-butanol and very particularly preferably the magnesium alcoholate of ethanol or tert-
30 butanol, especially magnesium tert-butyrate.

8. Process according to Claim 5, characterized in that the organic base is an aluminium alcoholate,

preferably the aluminium alcoholate of methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol or tert-butanol and particularly preferably the aluminium alcoholate of ethanol or tert-butanol,
5 especially aluminium tert-butyrate.

9. Process according to Claim 5, characterized in that the organic base is a tetrasubstituted ammonium hydroxide, preferably a tetra(C₁₋₄)alkylammonium
10 hydroxide and particularly preferably preferably tetrabutylammonium hydroxide, or a tri(C₁₋₄)-alkyl(benzyl)ammonium hydroxide such as triethyl(benzyl)ammonium hydroxide, tetrabutylammonium hydroxide being preferred.

15

10. Process according to one of Claims 1 - 9, characterized in that the amount of organic base in the reaction mixture is in the range from at least 1.0 to 2.5 mol, preferably in the range from 1.0 and 2.0 mol
20 and particularly preferably about 1.0 mol per mol of the compound of general formula (II).

11. Process according to Claim 1, characterized in that the inorganic base is selected from the group
25 comprising alkali metal hydroxides and alkaline earth metal hydroxides and is preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide or magnesium hydroxide and particularly preferably potassium hydroxide, and is used in combination with an alcohol, preferably
30 methanol, ethanol, n-propanol, sec-propanol, n-butanol, sec-butanol or tert-butanol and particularly preferably ethanol or tert-butanol.

12. Process according to Claim 10, characterized in that the amount of hydroxide used is at least one molar unit of hydroxide per molar unit of the compound of general formula (II) and is preferably in the range
5 from 1.0 to 2.5 equivalents of hydroxide per mol of the compound of general formula (II).

13. Process according to Claim 1, characterized in that an organic base is used and the compound of
10 formula (II) and cyclohexanone, and the base, are mixed, in any order, at a temperature below 30°C (<30°C), it being preferable to mix the compound of formula (II) with cyclohexanone and then to add the base.

15

14. Process according to Claim 13, characterized in that the reaction temperature is in the range from 15°C to 25°C, the cyclohexanone is used in excess, preferably in an excess of about 1 - 3 equivalents, based on the
20 compound of formula (II), and, optionally after the addition of solvent, the product is isolated and optionally purified further in a manner known per se.

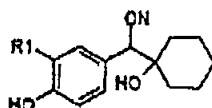
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE 1-
[CIANO(4-HIDROXIFENIL)METIL]CICLOHEXANOL

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de 1-[ciano(4-
5 hidroxifenil)metil]ciclohexanol eventualmente sustituidos, en especial al compuesto 1-[ciano(4-hidroxifenil)metil]-ciclohexanol, que representa un importante producto intermediario para la preparación de O-desmetil-venlafaxina.

10 En especial, la invención se refiere a la reacción directa de 4-hidroxifenil-acetonitrilo eventualmente sustituido con ciclohexanona. Hasta ahora no se pudo lograr la reacción directa de 4-hidroxifenil-acetonitrilo con ciclohexanona con una base en 1-[ciano(4-
15 hidroxifenil)metil]ciclohexanol. Por ello, para la preparación de 1-[ciano(4-hidroxifenil)metil]ciclohexanol se utiliza el compuesto de 4-alcoxifenil-acetonitrilo o bien un compuesto de acetonitrilo con grupo hidroxilo protegido como compuesto de partida, convirtiendo luego el
20 grupo alcoxi en el grupo hidroxilo. Así surge la necesidad de simplificar la preparación de compuestos de 1-[ciano(4-hidroxifenil)metil]ciclohexanol y aplicar directamente el 4-hidroxifenil-acetonitrilo eventualmente sustituido en la reacción. De esta manera, se puede prescindir de la
25 preparación del compuesto de 4-alcoxi como producto de partida y la posterior conversión del compuesto alcoxi que contiene el compuesto obtenido de la reacción en el grupo hidroxilo.

La presente invención se refiere a un procedimiento
30 para la preparación de compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol de la fórmula general (I):

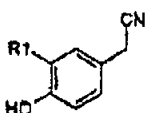
43



(I).

en donde

R₁ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II):



(II).

en donde R₁ tiene los significados indicados con anterioridad, con ciclohexanona, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica y esta base orgánica o inorgánica está presente en al menos una cantidad equimolar respecto de la cantidad de compuesto de la fórmula general (II) en la mezcla de reacción.

La presente invención se refiere también a los compuestos preparados de esta manera. La presente invención se refiere además al uso del compuesto 1-[ciano(4-hidroxifenil)metil]ciclohexanol preparado de acuerdo con la invención para la obtención de O-desmetil-venlafaxina.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente inerte apropiado o sin la adición de un disolvente. Los disolventes apropiados son, por ejemplo, pentano, hexano, heptano, benceno, tolueno, éter dietílico o disolventes afines. Su elección es conocida por el especialista. Se prefiere realizar la reacción sin adición de un disolvente.

R₁ significa preferentemente hidrógeno o metilo, con preferencia hidrógeno. Se prefiere según la invención la preparación del compuesto de 1-[ciano(4-hidroxifenil)-metil]ciclohexanol.

La base orgánica se selecciona preferentemente del grupo que contiene alcoholatos alcalinos, alcoholatos alcalinotérreos, alcoholatos de aluminio e hidróxidos de amonio tetrasustituidos, con preferencia alcoholatos
5 alcalinos y/o alcalinotérreos e hidróxidos de amonio tetrasustituidos.

Las bases preferidas del grupo de los alcoholatos alcalinos son, por ejemplo, alcoholatos de sodio y de potasio en sí conocidos, en especial alcoholatos de sodio y
10 de potasio de metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol y terc.-butanol. Se prefieren los alcoholatos de sodio y de potasio de etanol y terc.-butanol, en especial terc.-butilato de sodio y terc.-butilato de potasio.

15 Las bases preferidas del grupo de los alcoholatos alcalinotérreos son el alcoholato de magnesio en sí conocido, en especial alcoholato de magnesio de metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol y terc.-butanol, en especial alcoholato de magnesio de
20 etanol y terc.-butanol, en especial terc.-butilato de magnesio.

Como base preferida de alcoholatos de aluminio se usa preferentemente un alcoholato de aluminio de metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol
25 y terc.-butanol, con preferencia un alcoholato de aluminio de etanol y terc.-butanol, en especial terc.-butilato de aluminio.

Las bases preferidas del grupo de los hidróxidos de amonio tetrasustituidos son, por ejemplo, hidróxidos de
30 tetraalquil (C₁₋₄)-amonio, como hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxidos de trialquil (C₁₋₄)-(bencil)amonio, como hidróxido de trietil(bencil)amonio. Se prefiere el hidróxido de tetrabutilamonio.

La cantidad de base orgánica en la mezcla de reacción está comprendida en el intervalo de al menos 1,0 a 2,5 moles, con preferencia en el intervalo de 1,0 a 2,0 moles, con preferencia a aproximadamente 1,0 mol por mol de compuesto de la fórmula general (II).

La base inorgánica se selecciona preferentemente del grupo de los hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, con preferencia hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, en especial hidróxido de potasio, en combinación con un alcohol. Como alcoholes se prefieren metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol y terc.-butanol, en especial etanol y terc.-butanol.

La cantidad de hidróxido empleado, con preferencia hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, en especial hidróxido de potasio, es de al menos una unidad molar (unidad de fórmula) de hidróxido por unidad molar de compuesto de la fórmula general (II), con preferencia 1,0 unidad molar de hidróxido por mol de compuesto de la fórmula general (II), con preferencia en el intervalo de 1,0 a 2,5 equivalentes de hidróxido por mol de compuesto de la fórmula general (II), con preferencia en el intervalo de 1,0 a 2,0 equivalentes, con preferencia a aproximadamente 1,0 equivalente de hidróxido por mol de compuesto de la fórmula general (II). No es crítico un exceso mayor de hidróxido eventualmente existente.

Se usa el alcohol con preferencia en al menos una cantidad de 1 a 5 moles por mol de compuesto de la fórmula general (II). En general, un exceso mayor de alcohol eventualmente existente no es crítico.

Al usar una base orgánica para la reacción, se procede de forma tal que se mezclan las dos sustancias de partida, es decir, el compuesto de la fórmula (II) y la ciclohexa-

26

nona, así como la base en cualquier orden a una temperatura inferior a 30 °C (<30 °C), por lo que se inicia la reacción. Con preferencia, el compuesto de la fórmula (II) se mezcla con ciclohexanona y luego se añade la base. La temperatura de reacción preferida está comprendida en el intervalo de 15 °C a 25 °C. Con preferencia, se usa un exceso de ciclohexanona, con preferencia un exceso de aproximadamente 1-3 equivalentes de ciclohexanona, calculado sobre el compuesto de la fórmula (II). La duración de la reacción está comprendida en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a 24 horas, con preferencia de aproximadamente 15 minutos a 120 minutos. Luego se puede aislar el producto, eventualmente después de la adición de un poco de disolvente, y eventualmente se puede seguir purificando de una manera en sí conocida.

Al usar una base inorgánica, se procede preferentemente de modo tal que como mezcla de reacción se selecciona un disolvente orgánico inerte apropiado, que sea miscible con el alcohol de manera suficiente, es decir, el alcohol puede mezclarse en una cantidad de al menos el 5% en peso, con preferencia al menos el 10% en peso o en general es miscible con el alcohol. A éste se añade bajo enfriamiento hidróxido alcalino sólido o acuoso altamente concentrado, así como los compuestos de partida necesarios para la reacción y luego se calienta esta mezcla de reacción hasta 40 °C-80 °C, con preferencia hasta aproximadamente 50 °C-60 °C, con preferencia al menos 15 minutos. Pero la reacción también se puede llevar a cabo sin la adición de un disolvente orgánico. Los disolventes apropiados son, por ejemplo, pentano, hexano, heptano, benceno, tolueno, éter dietílico, disolventes apróticos o una mezcla de estos disolventes. Su selección es conocida por el especialista.

Los siguientes ejemplos explican la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1

A una solución de 10 g de 4-hidroxibencilcianuro en
5 22,1 g de ciclohexanona se añaden a temperatura ambiente
8,4 g de terc.-butilato de potasio. La mezcla se agita
durante 1,5 horas (h) a temperatura ambiente y luego se
mezcla con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La
mezcla se lleva con ácido clorhídrico a pH 3-4, la fase
10 orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y se
concentra en el evaporador rotativo. El residuo se mezcla
con heptano y se vuelve a concentrar de modo parcial, tras
lo cual se produce un sólido blanco. El sólido se filtra,
se lava con un poco de heptano y se seca al vacío. Se
15 obtienen 11,5 g de 1-[ciano(4-hidroxi-
fenil)metil]ciclohexanol (66% del teórico).

Ejemplo 2

A una suspensión de 10 g de 4-hidroxibencilcianuro y
22,1 g de ciclohexanona en 50 ml de heptano se añaden a
20 temperatura ambiente 8,4 g de terc.-butilato de potasio. La
mezcla se agita durante 18 h a temperatura ambiente y luego
se mezcla con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo.
La mezcla se lleva con ácido clorhídrico a pH 3-4, la fase
orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y se
25 concentra en el evaporador rotativo hasta aproximadamente
un tercio del volumen. En este caso, se produce un sólido
blanco que se filtra, se lava con un poco de heptano y
luego se seca al vacío. Se obtienen 11,1 g de 1-[ciano(4-
hidroxifenil)metil]ciclohexanol (64% del teórico).

30 Ejemplo 3

A una solución de 10 g de 4-hidroxibencilcianuro y
22,5 g de ciclohexanona en 50 g de tolueno se añaden a
temperatura ambiente 8,4 g de terc.-butilato de potasio. La

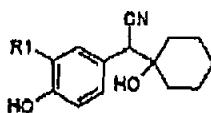
mezcla se agita durante 24 h a temperatura ambiente, luego se mezcla con 50 g de agua y 20 g de ácido acético y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Luego se enfría la solución hasta temperatura ambiente, tras lo cual se
5 cristaliza un sólido blanco. El sólido se filtra, se lava con 20 g de tolueno y se seca al vacío. Se obtienen 3,5 g de 1-[ciano(4-hidroxifenil)metil]ciclohexanol (20% del teórico).

Ejemplo 4

10 En una solución enfriada en baño de agua-hielo de 10 g de 4-hidroxibencilcianuro y 22,5 g de ciclohexanona en 50 g de tolueno se vierten 42,4 g de una solución al 25% de -terc.-pentilato de potasio en tolueno. La suspensión producida se agita durante 8 h a 0 - 5 °C, luego se mezcla
15 con 50 g de agua y 20 g de ácido acético y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Más tarde se enfría la solución hasta temperatura ambiente, tras lo cual se cristaliza un sólido blanco. El sólido se filtra, se lava con 20 g de tolueno y se seca al vacío. Se obtienen 7 g de 1-[ciano(4-
20 hidroxifenil)-metil]ciclohexanol (20% del teórico).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol de la fórmula general (I):

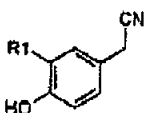


(I).

5

en donde

R₁ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II):



(II).

10

en donde R₁ tiene los significados indicados con anterioridad, con ciclohexanona, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica y esta base orgánica o inorgánica está presente en al menos una cantidad equimolar respecto de la cantidad de compuesto de la fórmula general (II) en la mezcla de reacción.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en presencia de un disolvente inerte o sin la adición de un disolvente.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en presencia de un disolvente y éste está seleccionado del grupo que contiene pentano, hexano, heptano, benceno, tolueno y éter dietílico.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R₁ es hidrógeno o metilo, con preferencia hidrógeno.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la base orgánica está seleccionada del grupo que contiene alcoholatos alcalinos, alcoholatos alcalinotérreos, alcoholatos de aluminio e hidróxidos de amonio tetrasustituidos, con preferencia alcoholatos alcalinos y/o alcalinotérreos e hidróxidos de amonio tetrasustituidos.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la base orgánica representa un alcoholato alcalino, con preferencia un alcoholato de sodio y de potasio, con preferencia un alcoholato de sodio y de potasio de metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol y terc.-butanol, con preferencia de etanol y terc.-butanol, en especial terc.-butilato de sodio y terc.-butilato de potasio.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la base orgánica representa un alcoholato alcalinotérreo, con preferencia un alcoholato de magnesio, con preferencia un alcoholato de magnesio de metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol y terc.-butanol, en especial alcoholato de magnesio de etanol y terc.-butanol, en especial terc.-butilato de magnesio.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la base orgánica representa un alcoholato de aluminio, con preferencia un alcoholato de aluminio de metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol y terc.-butanol, con preferencia un alcoholato de aluminio de etanol y terc.-butanol, en especial terc.-butilato de aluminio.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la base orgánica representa un hidróxido de amonio tetrasustituido, con preferencia

hidróxidos de tetraalquil (C_{1-4})-amonio, con preferencia hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxidos de trialquil (C_{1-4})(bencil)amonio, como hidróxido de trietil(bencil)amonio. Se prefiere el hidróxido de tetrabutilamonio.

5 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque la cantidad de base orgánica en la mezcla de reacción está comprendida en el intervalo de al menos 1,0 a 2,5 moles, con preferencia en el intervalo de 1,0 a 2,0 moles, con preferencia a
10 aproximadamente 1,0 mol por mol de compuesto de la fórmula general (II).

 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la base inorgánica está seleccionada del grupo de los hidróxidos alcalinos e hidróxidos
15 alcalinotérreos, con preferencia hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, en especial hidróxido de potasio y se usa en combinación con un alcohol, con preferencia metanol, etanol, n-propanol, sec.-propanol, n-butanol, sec.-butanol y ter.- butanol, en
20 especial etanol y terc.-butanol.

 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque la cantidad de hidróxido aplicada es de al menos una unidad molar de hidróxido por unidad molar del compuesto de la fórmula general (II) y con preferencia
25 está comprendida en el intervalo de 1,0 a 2,5 equivalentes de hidróxido por mol del compuesto de la fórmula general (II).

 13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se usa una base orgánica, por el cual
30 se mezcla el compuesto de la fórmula (II) y ciclohexanona, así como la base en cualquier orden a una temperatura inferior a 30 °C (<30 °C), con preferencia se mezcla el

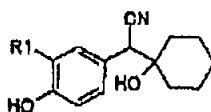
32

compuesto de la fórmula (II) con ciclohexanona y luego se añade la base.

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la temperatura de reacción está
5 comprendida en intervalo de 15 °C a 25 °C, y se emplea un exceso de ciclohexanona, con preferencia un exceso de aproximadamente 1-3 equivalentes de ciclohexanona, calculado sobre el compuesto de la fórmula (II), por lo
cual se aísla el producto, eventualmente después de añadir
10 un poco de disolvente y eventualmente se lo sigue purificando de un modo en sí conocido.

RESUMEN

Procedimiento para la preparación de compuestos de 1-[ciano(fenil)metil]ciclohexanol de la fórmula general (I):

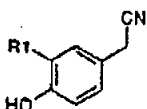


(I).

5

en donde

R₁ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II):



(II).

10

en donde R₁ tiene los significados indicados con anterioridad, con ciclohexanona, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica y esta base orgánica o inorgánica está presente en al menos una cantidad equimolar respecto de la cantidad de compuesto de la fórmula general (II) en la mezcla de reacción.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/006126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C253/30 C07C255/36

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 112 669 A2 (AMERICAN HOME PROD [US]) 4 July 1984 (1984-07-04) example 1	1-14
Y	WO 03/000652 A1 (WYETH CORP [US]; KIM KEUN-SIK [KR]; KIM KWANG-IL [KR]; LEE SUNG-WOO [K]) 3 January 2003 (2003-01-03) paragraph [0010]	1-14
Y	US 2002/120164 A1 (CHAVAN SUBHASH PRATAPRAO [IN] ET AL) 29 August 2002 (2002-08-29) example 3	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 November 2006

Date of mailing of the international search report

23/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidermigg, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/006126

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0112669	A2	04-07-1984	AU 567524 B2 26-11-1987
		DE 3372753 D1 03-09-1987	
		DE 19675025 I2 22-05-2003	
		GB 2133788 A 01-08-1984	
		GB 2173787 A 22-10-1986	
		IE 56324 B1 19-06-1991	
		LU 88750 A9 23-08-1996	
		NL 940020 I1 16-12-1994	
WO 03000652	A1	03-01-2003	BR 0210542 A 22-06-2004
		CA 2450914 A1 03-01-2003	
		CN 1531524 A 22-09-2004	
		EP 1397344 A1 17-03-2004	
		HU 0400867 A2 30-08-2004	
		JP 2004531577 T 14-10-2004	
		MX PA03011401 A 05-04-2004	
		NZ 530594 A 30-06-2006	
		PL 366613 A1 07-02-2005	
		ZA 200400451 A 21-04-2005	
US 2002120164	A1	29-08-2002	NONE

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BRAUN, André
Braunpat Braun Eder AG
Reussstrasse 22
Postfach
CH-4015 Basel
SUISSEDate of mailing (day/month/year)
31 December 2007 (31.12.2007)Applicant's or agent's file reference
P1749PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/006126International filing date (day/month/year)
26 June 2006 (26.06.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SIEGFRIED LTD.
Untere Brühlstrasse 4
CH-4800 Zofingen
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

WYETH
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

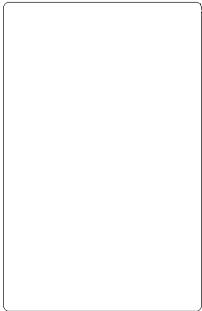
Authorized officer

Rey-Millet Jocelyne

Facsimile No. +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,698
FECHA : ENERO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008499- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 16:43:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808481	08/01/2008	56,858,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 18665-841 007-3



No. 08-008499- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 16:43:18 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
 PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

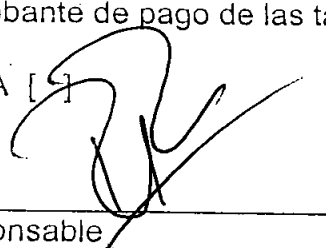
- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

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 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

WD

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

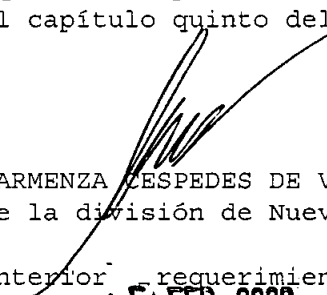
REFERENCIA	Radicación No.	8 8499
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/006126
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2346

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 FEB. 2008
jfernand

