



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 368 314**

② Número de solicitud: 201031508

⑤ Int. Cl.:
C07C 303/32 (2006.01)
C07C 381/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **13.10.2010**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2011**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.11.2011

⑦ Solicitante/s:
Universidade de Santiago de Compostela
Edificio EMPRENDIA - Campus de Santiago de
Compostela
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

⑧ Inventor/es: **Sotelo Pérez, Eddy;**
Azuaje Guerrero, Jhonny Alberto y
Coelho Cotón, Alberto José

⑩ Agente: **No consta**

⑮ Título: **Proceso para capturar isonitrilos.**

⑯ Resumen:
Proceso para capturar isonitrilos. Estos sistemas son de utilidad en la síntesis de compuestos orgánicos, industria química y farmacéutica, o en procesos químicos respetuosos con el medio ambiente característicos de la Química Verde.

ES 2 368 314 A1

DESCRIPCIÓN

Proceso para capturar isonitrilos.

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a procesos para la química verde, más en concreto para el tratamiento de reacciones de química orgánica que emplean compuestos con un grupo funcional isonitrilo.

10

Antecedentes de la invención

Los isonitrilos (R-NC) constituyen una familia de compuestos orgánicos que, destacan por su versatilidad en la generación de diversidad química, particularmente por su participación en reacciones multicomponente. A pesar de este interés, la química de los isonitrilos ha sido relativamente poco estudiada como consecuencia de la escasa disponibilidad comercial de los mismos y, muy especialmente, debido al profundo, y desagradable olor de la mayor parte de los isonitrilos volátiles (Ugi, I., Fetzer, U., Knupfer, H., Offerman, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1965**, 4, 472-484. Burr, C., *The Emperor of Scent: A Story of Perfume, Obsession, and the Last Mystery of the Senses*, Random House: New York, 2002). El alcance de estas propiedades organolépticas se puede evaluar si se tiene en consideración que muchos isonitrilos han sido explotados, por ejemplo, en el desarrollo de armas químicas (Pinney, V. R., Malodorant Compositions, Related Non-Lethal Weapon Systems and Methods for Their Use. US Pat. 6 352 032).

Su intenso y repulsivo olor también ha limitado la explotación intensiva de este grupo funcional en síntesis orgánica, ya que la presencia de restos de isonitrilos (incluso en concentraciones traza) en las mezclas de reacción dificulta notablemente las etapas de aislamiento y purificación.

La estrategia más utilizada para evitar los inconvenientes antes descritos consiste en la adición a la mezcla de reacción de un ácido fuerte (que promueve la hidrólisis de isonitrilo a formamida), o la utilización de isonitrilos soportados sobre matrices poliméricas. Aunque útiles estas dos estrategias tienen importantes limitaciones:

30

1) Adición de ácidos fuertes (ácido trifluoroacético, o ácido clorhídrico): No es factible en sustratos no estables al medio ácido, puede promover la polimerización de los isonitrilos en lugar de su hidrólisis y, aún cuando resuelven el problema asociado a las propiedades organolépticas de los isonitrilos, generan en el medio de reacción las correspondientes formamidas que deben ser eliminadas en etapas de purificación.

35

2) En relación con los isonitrilos soportados: existen limitaciones en cuanto a la capacidad de carga y disponibilidad comercial y tienen un coste elevado.

40 Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona un proceso altamente efectivo, robusto, económico y poco tóxico o contaminante para capturar compuestos que tienen en su estructura un grupo isonitrilo, la captura es selectiva, y además el compuesto que se forma no huele, evitando así el desagradable olor que se desprende durante la manipulación de isonitrilos y simultáneamente facilitando los procesos de purificación.

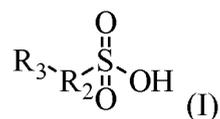
45

Así, en un primer aspecto, la invención se dirige al uso de un ácido sulfónico para la captura de compuestos que tienen en su estructura un grupo isonitrilo.

50

En un aspecto particular, el ácido sulfónico se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I)

55



donde

60

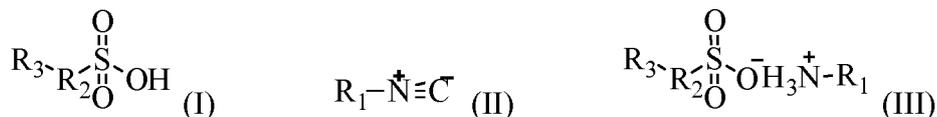
R₂ se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en enlace sencillo, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, -(Ra)N-, -(XCH₂CH₂)_p-, -(XCH(CH₃)CH₂)_p-, donde X se selecciona entre oxígeno, azufre o (Ra)N, p tiene un valor entre 1 y 5 y Ra se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, y

65

R₃ se selecciona entre a) una matriz polimérica de naturaleza orgánica o inorgánica, b) una estructura catiónica, c) una estructura perfluorada.

ES 2 368 314 A1

En un segundo aspecto, la invención se dirige a un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II) para la obtención de un compuesto de fórmula (III),



donde

R₁ se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, amino, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, -(XCH₂CH₂)_pOH, -(XCH(CH₃)CH₂)_pOH, y

R₂, R₃, X, Ra, y p son como se han definido anteriormente.

En un tercer aspecto, la invención se dirige a un compuesto de fórmula (III), como se definió anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Para los propósitos de la presente invención, se entiende por “captura” la reacción de una sustancia con otra sustancia o con trazas de otra sustancia o su atrapamiento; en concreto, se trata de la reacción de un ácido sulfónico con un compuesto que tiene en su estructura un grupo isonitrilo, de forma selectiva, con el fin de eliminarlo del medio en el que se encuentra y transportarlo a otro medio o a otra fase, resultando un proceso de purificación sencillo. Además, el producto obtenido presenta propiedades diferentes, en especial las organolépticas, de forma que no huele y facilita su manipulación.

Para la presente invención se entiende por “alquilo” una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente ocho, más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, aún más preferiblemente de uno a tres y de forma más preferida de uno o dos átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitrilo, un grupo tioalcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, amino, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo o CF₃, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, etc.

“Alqueno” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, conjugada o no, de 2 a 12, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitrilo, un grupo tioalcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, amino, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo o CF₃, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo (por ejemplo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo), o pentenilo (por ejemplo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo).

“Alquino” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, conjugado o no, de dos a doce, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como -CCH, -CH₂CCH, -CCCH₃, -CH₂CCCH₃. Los radicales alquino pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitrilo, un grupo tioalcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, amino, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo o CF₃.

“Arilo” se refiere a un hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitrilo, un grupo tioalcoxi, un grupo alquilo, amino, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo o CF₃.

“Heterocíclico” se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros formado por átomos de carbono y entre 1 a 5 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros formado por uno o más heteroátomos, y más preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los propósitos de esta invención, los grupos heterocíclico pueden ser sistemas monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, que pueden incluir anillos fusionados; y el átomo de nitrógeno o de azufre en el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado; y el radical heterocíclico

ES 2 368 314 A1

puede estar parcial o totalmente saturado. Los radicales heterocíclicos pueden ser aromáticos (por ejemplo, pueden tener uno o más anillos aromáticos) en cuyo caso se consideran como “heteroarilos” para los propósitos de la presente invención. El anillo heterocíclico puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo tialcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, amino, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo o CF₃. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, isotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, benzoimidazol, tetrahidrofurano.

“Alcoxi” se refiere a un radical de fórmula -O-alquilo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

“Tioalcoxi” se refiere a un radical de fórmula -S-alquilo, por ejemplo, tiometoxi, tioetoxi, tiopropoxi, etc.

“Amino” se refiere a un radical de fórmula-NR_bR_c donde cada R_b y R_c se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, o R_b y R_c juntos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

“Alcoxycarbonilo” se refiere a un radical de fórmula -C(=O)-O-alquilo.

“Aminocarbonilo” se refiere a un radical de fórmula -C(=O)-NR_bR_c, donde R_b y R_c son como se han definido anteriormente.

“Alquilcarbonilo” se refiere a un radical de fórmula -C(=O)-alquilo.

Una “matriz polimérica orgánica” se refiere a una matriz que comprende al menos un polímero de estructura carbonada funcionalizada; dependiendo de los grupos funcionales que comprendan estas cadenas carbonadas, las matrices se clasifican por su naturaleza, por ejemplo, polivinílicas, fenólicas o poliacrilamidas, poliureas; los polímeros de estas matrices pueden ser por ejemplo poliacrilonitrilo, polifluoroolefina, poliolefina, poliestireno, etc. Además, las matrices poliméricas orgánicas pueden comprender combinaciones de polímeros diferentes, y además, pueden comprender copolímeros, como por ejemplo, poliestireno-polietilenglicol, poliestireno-alcoxidivinilbenceno, poliestireno-poliurea, poliestireno-polivinilpiridina, poliestireno-poliacrilamida, polietilenglicol-poliacrilamida, polietilenglicol-poliifenol; algunas de estas combinaciones de polímeros y copolímeros están disponibles comercialmente como es el caso de, por ejemplo, Tentagel, Amberlita, Dowex, JandaJel, etc.

Una “matriz polimérica inorgánica” se refiere a aquella constituida por polímeros basados en dióxido de silicio, dióxido de titanio, dióxido de zirconio o materiales derivados de combinaciones de los anteriores, por ejemplo dióxido de silicio-dióxido de titanio. En una realización particular, la matriz polimérica inorgánica está constituida por dióxido de silicio.

Una estructura catiónica se refiere a una estructura hidrocarbonada constituida por al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, fósforo o azufre cationizado unido a cadenas alquílicas o formando parte de un heteroarilo; las cadenas alquílicas unidas al nitrógeno, fósforo o azufre pueden ser iguales o diferentes entre sí; algunos grupos catiónicos que constituyen estas estructuras son por ejemplo el grupo amonio, fosfonio, sulfonio, imidazolio, guanidinio, pirrolidinio, piridinio, etc. que opcionalmente pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tialcoxi, un grupo alquilo, amino, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo o CF₃. Esta estructura catiónica tiene un contraión aniónico que puede ser cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, alquilsulfato, sulfonato, alquilsulfonato, nitrato, tiocianato, fosfato, alquilsulfato, dialquilsulfato, fosfonato, alquilsulfonato, dialquilsulfonato, carboxilato, carbonato, hexafluorofosfato, hexafluoroarseniato, hexafluoroantimonio, tetrafluoroborato, trifluoroacetato, trifluoroalquilsulfonato, p-toluensulfonato, bis(trifluoroalquilsulfonil)-imida, etc.

Una estructura perfluorada se refiere a un alquilo o arilo cuyas posiciones están sustituidas por flúor.

En una realización particular R₂ se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterocíclico sustituido o no sustituido.

En una realización particular R₂ es alquilo sustituido o no sustituido (C1-C4), preferiblemente es alquilo no sustituido (C1-C3), más preferiblemente (C1-C2).

En una realización particular R₂ es fenilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente es fenilo sustituido con al menos un alquilo sustituido o no sustituido (C1-C4), preferiblemente dicho alquilo es no sustituido (C1-C3), más preferiblemente (C1-C2).

En una realización particular R₂ es heterocíclico sustituido o no sustituido (C5-C6) que posee un único heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, más preferiblemente es furano sustituido o no sustituido, tiofeno sustituido o no sustituido, pirrol sustituido o no sustituido, piridina sustituido o no sustituido, preferiblemente dichos heterociclos están sustituidos por un alquilo sustituido o no sustituido (C1-C4), preferiblemente dicho alquilo es no sustituido (C1-C3), más preferiblemente (C1-C2).

ES 2 368 314 A1

En una realización particular R2 es $-(XCH_2CH_2)_p-$ o $-(XCH(CH_3)CH_2)_p-$, donde p tiene un valor entre 1 y 3, más preferiblemente 1 o 2, y X es oxígeno.

En una realización particular, R3 es una matriz polimérica orgánica seleccionada independientemente de entre el grupo consistente en poliacrilonitrilo, poliestireno, poliestireno-poli(etilenglicol), poliestireno-alcoxidivinilbenceno, poliestireno-poliurea, poliestireno-polivinilpiridina y poliestireno-poliacrilamida. En una realización más particular, R3 es poliestireno o poliestireno-poli(etilenglicol).

En una realización particular, R3 es un grupo tetraalquilamonio, un grupo pirrolidino sustituido por al menos una cadena alquílica o un imidazolio sustituido por al menos una cadena alquílica. Preferiblemente, R3 es un grupo imidazolio sustituido por una cadena alquílica (C1-C4).

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es poliestireno-*para*-toluensulfónico, poliestireno-propilsulfónico, poliestireno-etilsulfónico, ácido *para*-toluensulfónico soportado en sílica, ácido propilsulfónico soportado en sílica, ácido etilsulfónico soportado en sílica, ácido 4-(3-butyl-1-imidazolio)-1-butilsulfónico triflato.

Como se describió anteriormente, la invención proporciona un proceso en el que un compuesto de fórmula (I) reacciona con un compuesto de fórmula (II) para obtener un compuesto de fórmula (III). Los compuestos de fórmula (III) obtenidos son sales que poseen la característica de ser estables en el medio de reacción, fácilmente aislables y no huelen. De este modo, la invención proporciona un método eficaz para tratar reacciones en las que esté presente un compuesto de fórmula (II) evitando el problema de su manipulación con olor altamente desagradable y simultáneamente facilita los procesos de purificación. Los compuestos de fórmula (III) pueden ser eliminados del medio de reacción mediante procesos tradicionales sencillos, como filtración, decantación o precipitación, eliminando así la cantidad de compuesto de fórmula (II), o trazas, que haya quedado sin reaccionar. Mediante el proceso de la presente invención no se generan subproductos para los que haya que diseñar una purificación adicional, como es el caso, por ejemplo, de las formamidas.

En una realización particular, el proceso comprende además al menos un disolvente apolar y al menos un disolvente polar prótico.

La presente invención tiene la ventaja adicional de poder recuperar los compuestos de fórmula (I) para su utilización en posteriores procesos. Así, en una realización particular, el proceso comprende una etapa adicional de hidrólisis del compuesto de fórmula (III). En una realización más particular, la hidrólisis comprende la adición de un ácido y un disolvente apolar. En una realización particular, dicho ácido se selecciona entre ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido tricloroacético y ácido clorhídrico.

En una realización más particular, el disolvente apolar se selecciona entre diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dietiléter, tolueno, xileno, cetonas, clorhidrocarburos lineales o cíclicos. Preferentemente es diclorometano.

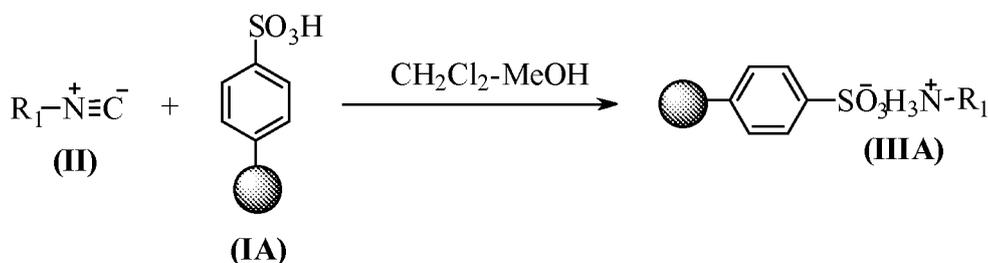
En otra realización particular, el disolvente polar prótico se selecciona entre agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol. Preferentemente es metanol.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención y no suponen una limitación de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

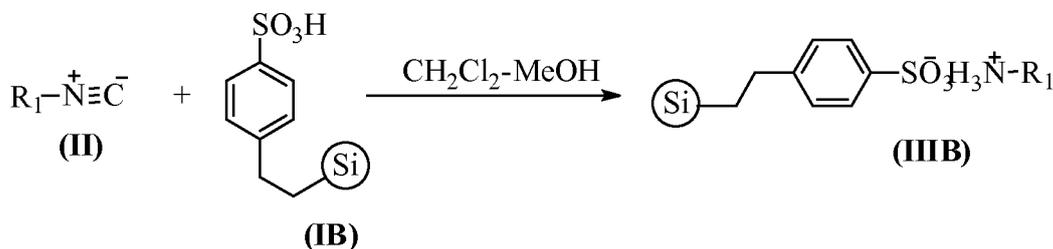
Procedimiento representativo para la captura del isonitrilo (II) empleando Poliestireno-*para*-toluensulfónico (PS-*p*-TsOH) (IA)



En un vial Kimble el cual contiene 2.0 mmol de ácido *p*-toluensulfónico soportado en poliestireno (IA) en una mezcla 3:1 CH₂Cl₂/MeOH (5 mL) se añade el correspondiente isonitrilo (II) (1.0 mmol). La mezcla de reacción se somete a agitación orbital a temperatura ambiente hasta que la reacción se complete (30-60 min). La sal fijada a la matriz polimérica de poliestireno (IIIa) se filtra y se lava sucesivamente [3 veces (10 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂.

Ejemplo 2

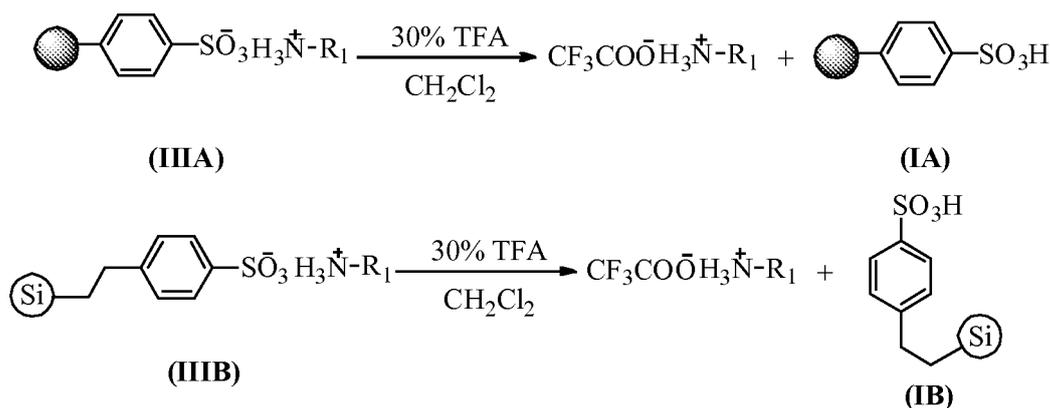
Procedimiento representativo para la captura del isonitrilo (II) empleando Si-*p*-TsOH (IB)



En un vial Kimble el cual contiene 2.0 mmol de ácido *p*-toluensulfónico soportado en sílica (IB) en una mezcla 3:1 CH₂Cl₂/MeOH (5 mL) se añade el correspondiente isonitrilo (II) (1.0 mmol). La mezcla de reacción se somete a agitación orbital a temperatura ambiente hasta que la reacción se complete (30-60 min). La sal fijada a la matriz polimérica de sílica (III B) se filtra y se lava sucesivamente [3 veces (10 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂.

Ejemplo 3

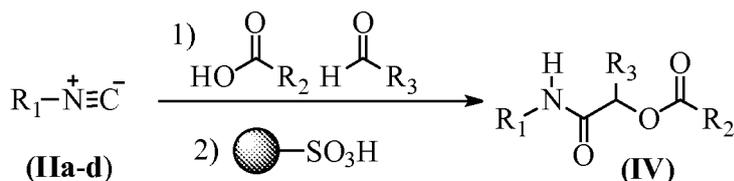
Procedimiento representativo para la regeneración del ácido *p*-toluensulfónico soportado (IA y IB)



La correspondiente sal fijada a la matriz polimérica (poliestireno o sílica) (III A o III B) (0.20 g) se coloca en un vial Kimble el cual contiene 5 mL de una disolución al 30% de ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se somete a agitación orbital a temperatura ambiente por 2 h. El material polimérico es filtrado y lavado sucesivamente [3 veces (10 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂ y secado a vacío durante 12 h a temperatura ambiente.

Ejemplo 4

Procedimiento representativo para la captación de isonitrilos empleando PS-*p*-TsOH una vez finalizada la reacción de Passerini



- IVa) R₂ = Ph, R₃ = 4-Cl-Ph, R₁ = Bn (77%)
- IVb) R₂ = Ph, R₃ = 4-Cl-Ph, R₁ = Cy (73%)
- IVc) R₂ = Ph, R₃ = 4-Cl-Ph, R₁ = *t*-Bu (55%)
- IVd) R₂ = Me, R₃ = Me, R₁ = Bn (67%)
- IVe) R₂ = Me, R₃ = Me, R₁ = Cy (94%)

ES 2 368 314 A1

En un vial Kimble el cual contiene una mezcla del aldehído (1.0 mmol) y el ácido carboxílico (1.0 mmol) se añade el isonitrilo (1.0 mmol). La mezcla de reacción se somete a agitación orbital a temperatura ambiente durante 48 h. Finalizada la reacción, se adicionan 5 mL de una mezcla 3:1 CH₂Cl₂/MeOH y PS-*p*-TsOH (2.0 mmol). La reacción se somete a agitación orbital a temperatura ambiente hasta que se consuma el isonitrilo no reaccionado (30-60 min). El material polimérico es filtrado y lavado sucesivamente [3 veces (5 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂. La mezcla de disolventes del filtrado se elimina a vacío para dar un residuo, el cual es purificado por cromatografía de columna de sílica gel.

(*Bencilcarbamoil*)(4-clorofenil)metil benzoato (IVa): Sólido blanco (77%). Pf: 160-162°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1167, 1250, 1551, 1656, 1716 y 3286. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.20-4.58 (2H, dd, *J* = 14.5, 7.93 Hz, CH₂), 6.24 (1H, s, CH), 6.41 (1H, brs, NH), 7.01-7.64 (12H, m, Aromáticos), 7.86-8.02 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, Aromáticos).

(*Ciclohexilcarbamoil*)(4-clorofenil)metil benzoato (IVb): Sólido blanco (73%). Pf: 209-211°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1116, 1263, 1561, 1653, 1724 y 3272. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.08-1.92 (10H, m, Cy), 3.76-3.89 (1H, m, CH), 6.05-6.08 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, NH), 6.26 (1H, s, CH), 7.34-7.37 (2H, *J* = 8.4 Hz, Aromáticos), 7.45-7.65 (5H, m, Aromáticos), 8.06-8.09 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, Aromáticos). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 24.5, 25.2, 32.7, 48.2, 75.0, 128.6, 128.7, 128.8, 129.6, 133.0, 133.6, 134.2, 134.7, 164.6, 166.8.

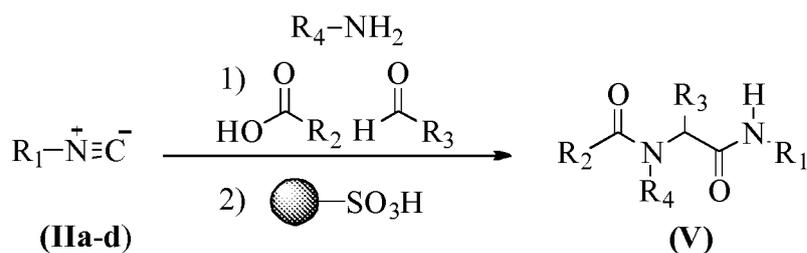
(*tert*-Butilcarbamoil)(4-clorofenil)metil benzoato (IVc): Sólido blanco (55%). Pf: 199-201°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1116, 1258, 1556, 1652, 1722 y 3280. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (9H, s, 3CH₃), 6.04 (1H, s, NH), 6.18 (1H, s, CH), 7.34-7.37 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Aromáticos), 7.43-7.69 (5H, m, Aromáticos), 7.98-8.18 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Aromáticos). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 28.5, 51.5, 75.1, 128.6, 128.7, 128.8, 129.6, 133.0, 133.6, 134.3, 134.7, 164.6, 166.8.

Acetato de 1-(*bencilcarbamoil*) etilo (IVd): Sólido blanco (67%). Pf: 83-84°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1237, 1557, 1654, 1733 y 3277. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32-1.35 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.95 (3H, s, CH₃), 4.30-4.32 (2H, d, *J* = 5.8 Hz, CH₂), 5.07-5.10 (1H, m, CH), 6.24 (1H, brs, NH), 7.09-7.20 (5H, m, Aromáticos). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 17.8, 20.9, 42.9, 70.5, 126.3, 127.4, 128.6, 137.7, 169.4, 170.2.

Acetato de 1-(*Ciclohexilcarbamoil*)etilo (IVe): Sólido blanco (94%). Pf: 81-82°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1231, 1560, 1652, 1743 y 3276. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.02-1.92 (13H, m, CH₃ + Cy), 2.14 (3H, s, CH₃), 3.78 (1H, m, CH), 5.12-5.18 (1H, m, CH), 5.91 (1H, brs, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 17.7, 20.9, 24.6, 25.3, 32.8, 47.7, 70.5, 169.1, 169.3.

Ejemplo 5

Procedimiento representativo para la captación de isonitrilos empleando PS-*p*-TsOH una vez finalizada la reacción de Ugi



Va) R₂ = Ph, R₃ = 4-Cl-Ph, R₄ = Ph, R₁ = Bn (81%)

Vb) R₂ = Ph, R₃ = 4-Cl-Ph, R₄ = Ph, R₁ = Cy (63%)

Vc) R₂ = Ph, R₃ = 4-Cl-Ph, R₄ = Ph, R₁ = *t*-Bu (65%)

Vd) R₂ = Me, R₃ = Me, R₄ = Ph, R₁ = Bn (58%)

Ve) R₂ = Me, R₃ = Me, R₄ = Ph, R₁ = Cy (66%)

En un vial Kimble se prepara una mezcla del aldehído (1.0 mmol) y la amina (1.0 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla de reacción se somete a agitación orbital a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de este tiempo, se adicionan el ácido carboxílico (1.0 mmol) y el isonitrilo (1.0 mmol). La mezcla de reacción se somete a agitación orbital a temperatura ambiente durante 48 h. Completada la reacción, se adiciona PS-*p*-TsOH (2.0 mmol) y CH₂Cl₂ (3 mL). La reacción se agita de manera orbital a temperatura ambiente hasta que se consuma el isonitrilo no reaccionado

ES 2 368 314 A1

(30-60 min). La sal fijada a la matriz polimérica de poliestireno se filtra y se lava sucesivamente [3 veces (5 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂. La mezcla de disolventes del filtrado se elimina a vacío para dar un residuo, el cual es purificado por cromatografía de columna de sílica gel.

5 *N*-[*bencilcarbamoil*](4-clorofenil)metil]-*N*-fenilbenzamida (*Va*): Sólido blanco (81%). Pf: 194-196°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1239, 1341, 1489, 1551, 1641, 3246. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.53-4.55 (2H, d, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 6.15 (1H, s, CH), 6.37 (1H, brs, NH), 6.94-7.35 (19H, m, Aromáticos).

10 *N*-[*Ciclohexilcarbamoil*](4-clorofenil)metil]-*N*-fenilbenzamida (*Vb*): Sólido blanco (63%). Pf: 214-216°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1236, 1342, 1569, 1643, 3259. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.07-1.99 (10H, m, Cy), 3.85-3.88 (1H, m, CH), 5.89-5.91 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, NH), 6.13 (1H, s, CH), 6.98-7.31 (14H, m, Aromáticos). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 24.6, 25.3, 32.6, 48.6, 65.7, 127.2, 127.5, 128.3, 128.4, 128.5, 129.4, 130.0, 131.3, 133.2, 134.2, 135.6, 140.9, 168.1, 171.2.

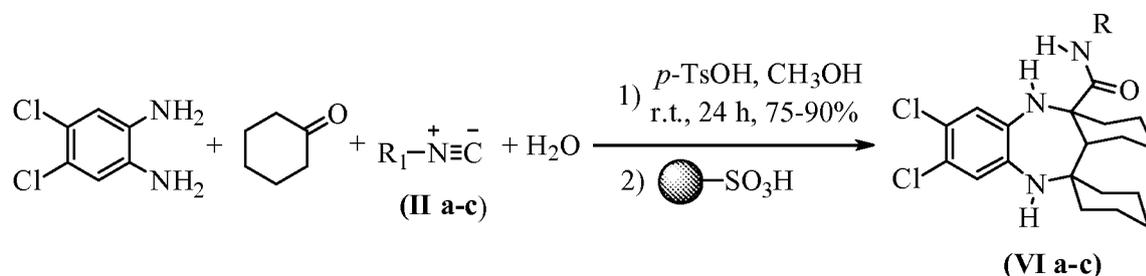
15 *N*-[*tert*-butilcarbamoil](4-clorofenil)metil]-*N*-fenilbenzamida (*Vc*): Sólido blanco (65%). Pf: 150-152°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1352, 1491, 1631, 1680, 3289. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (9H, s, 3x CH₃), 5.90 (1H, brs, NH), 6.07 (1H, s, CH), 6.98-7.30 (14H, m, Aromáticos). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 28.5, 51.6, 66.0, 127.2, 127.5, 128.3, 128.4, 128.5, 129.4, 130.0, 131.3, 133.3, 134.2, 135.6, 140.8, 168.2, 171.0.

20 2-(*N*-fenilacetamida)-*N*-bencilpropanamida (*Vd*): Sólido blanco (58%). Pf: 121-123°C (MeOH). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1450, 1550, 1623, 1670, 3258. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32-1.35 (3H, d, *J* = 6.82 Hz, CH₃), 1.94 (3H, s, CH₃), 4.29-4.32 (2H, d, *J* = 5.8 Hz, CH₂), 5.04-5.13 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, CH), 6.23 (1H, brs, NH), 7.09-7.22 (10H, m, Aromáticos).

25 2-(*N*-fenilacetamida)-*N*-ciclohexilpropanamida (*Ve*): Aceite amarillo (66%). IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1410, 1448, 1544, 1612, 1669, 3293. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.04-1.06 (3H, d, *J* = 7.10 Hz, CH₃), 1.17-1.90 (13H, m, Cy, CH₃CO), 3.72-3.82 (1H, m, CH), 5.14-5.19 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, CH), 6.67 (1H, m, NH), 7.07-7.60 (5H, m, Aromáticos). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 14.4, 20.6, 24.5, 25.3, 31.9, 48.8, 66.3, 118.7, 119.7, 129.3, 129.6, 172.1, 174.8.

30 Ejemplo 6

35 *Procedimiento representativo para la captación de isonitrilos empleando PS-p-TsOH durante la síntesis de tetrahidro-1*H*-1,5-benzodiazepina-2-carboxamidas (VI)*



45 **VI a) R = Bn (77%)**

VI b) R = Cy (83%)

VI c) R = *t*-Bu (85%)

50 Una disolución de la correspondiente *o*-fenilendiamina (1.0 mmol) y ciclohexanona (2.0 mmol) en metanol (5 mL) se agita de manera orbital por 4 h a temperatura ambiente. Completada la reacción, como se observa como TLC, se adicionan a la mezcla de reacción el isonitrilo correspondiente (1.0 mmol) y agua (2 mL). La mezcla resultante se agita orbitalmente durante 20 h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se adicionan PS-*p*-TsOH (2.0 mmol) y CH₂Cl₂ (4 mL). La mezcla de reacción se somete a agitación orbital hasta que se consuma el isonitrilo no reaccionado (30-60 min), como se indica por TLC. La sal fijada a la matriz polimérica de poliestireno se filtra y se lava sucesivamente [3 veces (5 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂. La mezcla de disolventes del filtrado se elimina a vacío para dar un residuo sólido, el cual es purificado por recristalización.

60 *N*-bencil-7,8-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-2-ciclohexil-3,4-ciclohexil-1*H*-[1,5]benzodiazepina-2-carboxamida (*Via*). Sólido blanco (77%). Pf: 178-180°C (MeOH) Lit (193-195°C). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.20-1.63 (18H, m, 9 x CH₂), 2.48-2.49 (1H, m, CH), 4.47-4.49 (2H, d, *J* = 5.1 Hz, CH₂), 6.21 (1H, s, NH), 6.77 (1H, s, NH), 6.99 (1H, s, NH), 7.18-7.50 (7H, m, Aromáticos).

65 7,8-dicloro-*N*-ciclohexil-2,3,4,5-tetrahidro-2-ciclohexil-3,4-ciclohexil-1*H*-[1,5]benzodiazepina-2-carboxamida (*Vib*). Aceite naranja (83%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84-2.07 (28H, m, 14 x CH₂), 3.17-4.64 (5H, m, CH, CH₂, 3 NH), 6.38-7.21 (2H, m, Aromáticos).

N-tert-butil-7,8-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-2-ciclohexil-3,4-ciclohexil-1H-[1,5]benzodiazepina-2-carboxamida (VIc). Sólido blanco (85%). Pf: 260°C (MeOH) Lit (168-170°C). ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSOd₆): δ 1.10 (9H, s, 3 x CH₃), 1.18-1.70 (18H, m, 9 x CH₂), 2.28 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, CH), 4.24 (1H, brs, NH), 5.30 (1H, brs, NH), 6.03 (1H, s, Aromático), 6.90 (1H, s, Aromático), 6.99 (1H, s, NH).

5

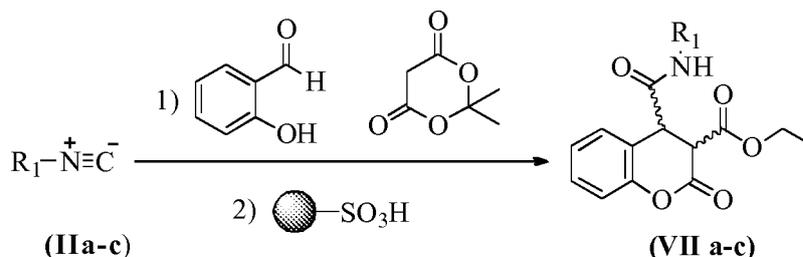
Ejemplo 7

Procedimiento representativo para la captación de isonitrilos empleando PS-*p*-TsOH durante la síntesis de 3,4-dihidro-*drocumarinas* (VII)

10

15

20



25

A una solución en agitación de ácido de Meldrum (1.0 mmol) y 2-hidroxibenzaldehído (1.0 mmol) en etanol (5 mL), se adiciona el correspondiente isonitrilo (1.0 mmol), la mezcla de reacción se somete a agitación orbital durante 8 h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se adicionan PS-*p*-TsOH (2.0 mmol) y CH₂Cl₂ (4 mL). La mezcla de reacción se somete a agitación orbital hasta que se consuma el isonitrilo que no reaccionó (30-60 min), como se observa en TLC. La sal fijada a la matriz polimérica de poliestireno se filtra y se lava sucesivamente [3 veces (5 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂. La mezcla de disolventes del filtrado se eliminó a vacío para dar un residuo sólido, el cual se lava con etanol frío y se recrystaliza en *i*-PrOH.

30

4-(Bencilcarbamoil)-3,4-dihidro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo (VIIa). Sólido blanco (79%). Pf: 134-136°C (MeOH). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.08-1.14 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 3.77-3.79 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, CH), 4.04-4.13 (2H, m, CH₂), 4.18-4.21 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, CH), 4.57-4.54 (2H, CH₂), 5.66 (1H, s, NH), 6.49-6.52 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, CH), 6.68-6.71 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, Aromáticos), 6.74-7.22 (8H, m, Aromáticos).

35

4-(Ciclohexilcarbamoil)-3,4-dihidro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo (VIIb). Sólido blanco (90%). Pf: 168-171°C (MeOH). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86-1.69 (13H, m, Cy + CH₃), 3.52-3.60 (1H, m, CH), 3.93-4.07 (4H, m, 2 CH + CH₂), 5.57-5.60 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, NH), 6.89-7.20 (4H, m, Aromáticos).

40

4-(*tert*-Butilcarbamoil)-3,4-dihidro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo (VIIc). Sólido blanco (84%). Pf: 181-183°C (MeOH) Lit (178-180°C). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.02-1.25 (12H, m, 3 x CH₃ + CH₃), 4.00-4.02 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, CH), 4.05-4.20 (2H, m, CH₂), 4.25-4.26 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, CH), 7.02-7.06 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Aromáticos), 7.10-7.16 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, Aromáticos), 7.26-7.32 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, Aromáticos), 7.45-7.62 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, Aromáticos), 7.95 (1H, s, NH).

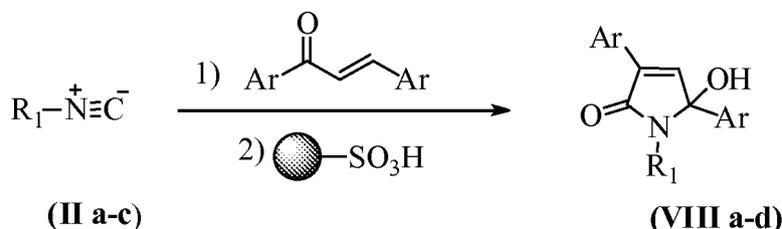
45

Ejemplo 8

50

Procedimiento representativo para la captación de isonitrilos empleando PS-*p*-TsOH durante la síntesis de 5-hidroxi-3,5-diaril-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-onas (VIII)

55



60

65

En un vial Kimble se prepara una mezcla la cual contiene 1,3-diaril-2-propen-1-ona (1.0 mmol) y el correspondiente isonitrilo (1.0 mmol), la cual se agita de manera orbital a 150°C por 30 min. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y disuelta en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH (5 mL). Se adiciona PS-*p*-TsOH (2.0 mmol), la mezcla de reacción se agita de manera orbital a temperatura ambiente hasta que se consuma el isonitrilo que no reaccionó (30-60 min). La sal fijada a la matriz polimérica de poliestireno se filtra y se lava sucesivamente [3 veces (5 mL)] con MeOH, AcOEt y CH₂Cl₂. La mezcla de disolventes del filtrado se elimina a vacío para dar un residuo, el cual es purificado por cromatografía de columna de sílica gel.

ES 2 368 314 A1

1-Bencil-5-hidroxi-3,5-difenil-1H-pirrol-2(5H)-ona (VIIIa). Sólido blanco (74%). Pf: 59-61°C (MeOH). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.19-4.29 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 6.03-6.05 (1H, brs, OH), 7.04-7.20 (15H, m, Aromáticos), 8.04 (1H, s, CH).

5 *1-Ciclohexil-5-hidroxi-3,5-difenil-1H-pirrol-2(5H)-ona (VIIIb)*. Sólido blanco (80%). Pf: 140-142°C (MeOH). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80-2.06 (10H, m, Cy), 2.50 (1H, s, OH), 3.02-3.32 (1H, m, CH), 6.72 (1H, s, CH), 7.04-7.43 (8H, m, Aromáticos), 7.64-7.78 (2H, m, Aromáticos).

10 *1-tert-Butil-3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-5-fenil-1H-pirrol-2(5H)-ona (VIIIc)*. Sólido blanco (82%). Pf: 157-159°C (MeOH). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (9H, s, 3 x CH), 2.42 (1H, s, OH), 6.62 (1H, s, CH), 7.18-7.34 (7H, m, Aromáticos), 7.62-7.65 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Aromáticos).

15 *1-tert-Butil-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-3-fenil-1H-pirrol-2(5H)-ona (VIIId)*. Sólido blanco (86%). Mp: 148-150°C (MeOH). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (9H, s, 3 x CH₃), 2.52 (1H, s, OH), 6.56 (1H, s, CH), 7.09-7.23 (7H, m, Aromáticos), 7.64-7.68 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Aromáticos).

20

25

30

35

40

45

50

55

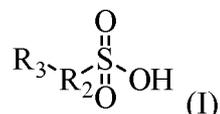
60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un ácido sulfónico para la captura de compuestos que tienen en su estructura un grupo isonitrilo.

2. Uso, según la reivindicación 1, donde el ácido sulfónico se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I)



donde

R₂ se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en enlace sencillo, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, -(Ra)N-, -(XCH₂CH₂)_p-, -(XCH(CH₃)CH₂)_p-, donde X se selecciona entre oxígeno, azufre o (Ra)N, p tiene un valor entre 1 y 5 y Ra se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, y

R₃ se selecciona entre a) una matriz polimérica de naturaleza orgánica o inorgánica, b) una estructura catiónica, c) una estructura perfluorada.

3. Uso, según la reivindicación 2, donde R₂ se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterocíclico sustituido o no sustituido.

4. Uso, según la reivindicación 2, donde R₂ es alquilo sustituido o no sustituido (C1-C4), preferiblemente es alquilo no sustituido (C1-C3).

5. Uso, según la reivindicación 2, donde R₂ es fenilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente es fenilo sustituido con al menos un alquilo sustituido o no sustituido (C1-C4).

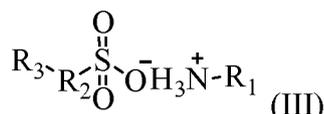
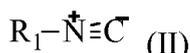
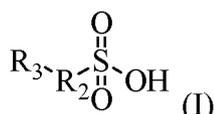
6. Uso, según la reivindicación 2, donde R₂ es heterocíclico sustituido o no sustituido (C5-C6) que posee un único heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

7. Uso, según la reivindicación 2, donde R₂ es -(XCH₂CH₂)_p- o -(XCH(CH₃)CH₂)_p-, donde p tiene un valor entre 1 y 3, más preferiblemente 1 o 2, y X es oxígeno.

8. Uso, según la reivindicación 2, donde R₃ es una matriz polimérica orgánica seleccionada independientemente de entre el grupo consistente en poliacrilonitrilo, poliestireno, poliestireno-poli(etilenglicol), poliestireno-alcoxidivinilbenceno, poliestireno-poliurea, poliestireno-poli(vinilpiridina) y poliestireno-poli(acrilamida).

9. Uso, según la reivindicación 2, donde R₃ es un grupo tetraalquilamonio, un grupo pirrolidino sustituido por al menos una cadena alquílica o un imidazolio no sustituido.

10. Proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II) para la obtención de un compuesto de fórmula (III),



donde

R₁ se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, amino, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, -(XCH₂CH₂)_pOH, -(XCH(CH₃)CH₂)_pOH, y

R₂, R₃, X, Ra, y p son como se han definido en la reivindicación 2.

ES 2 368 314 A1

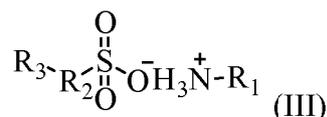
11. Proceso, según la reivindicación 10, que además al menos un disolvente apolar y al menos un disolvente polar prótico.

12. Proceso, según las reivindicaciones 10 y 11, que además comprende una etapa adicional de hidrólisis del compuesto de fórmula (III).

13. Proceso, según la reivindicación 12, donde la hidrólisis comprende la adición de un ácido y un disolvente apolar.

14. Proceso, según la reivindicación 13, donde dicho ácido se selecciona entre ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido tricloroacético y ácido clorhídrico.

15. Compuesto de fórmula (III),



donde

R_1 se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, amino, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, $-(\text{XCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$, $-(\text{XCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_p\text{OH}$,

R_2 se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en enlace sencillo, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, $-(\text{Ra})\text{N}-$, $-(\text{XCH}_2\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{XCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_p-$, donde X se selecciona entre oxígeno, azufre o (Ra)N, p tiene un valor entre 1 y 5 y Ra se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, y

R_3 se selecciona entre a) una matriz polimérica de naturaleza orgánica o inorgánica, b) una estructura catiónica, c) una estructura perfluorada.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031508

②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.10.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C303/32** (01.01.2006)
C07C381/00 (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	SHAABANI, A. et al. "A novel approach for the synthesis of alkyl and aryl sulfonamides". Tetrahedron Letters 2007, Volumen 48, páginas 2185-2188. [Disponible en línea el 23.01.2007]. Ver página 2185, resumen y esquema 1; página 2186, apartado 2 y tabla 1.	1
A	SUNG, K. & CHEN, C.-C. "Kinetics and mechanism of acid-catalyzed hydrolysis of cyclohexyl Isocyanide and pKa determination of N.cyclohexylnitrilium ion". Tetrahedron Letters 2001, Volumen 42, páginas 4845-4848. Ver página 4845, resumen y esquema 1.	1-15
A	BHATTACHARYYA, S. "Advances in organic synthesis using polymer-supported reagents and scavengers under microwave irradiation". Molecular Diversity 2005, Volumen 9, páginas 253-257.	1-15
A	EAMES, J. & WATKINSON, M. "Polymeric Scavenger Reagents in Organic Synthesis". European Journal of Organic Chemistry 2001, páginas 1213-1224.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.02.2011

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, NPL, XPESP, EMBASE, REGISTRY, CAPLUS, CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.02.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2-15	SI
	Reivindicaciones 1	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2-15	SI
	Reivindicaciones 1	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	SHAABANI, A. et al. Tetrahedron Letters 2007, Vol. 48, pp. 2185-2188.	23.01.2007
D02	SUNG, K. & CHEN, C.-C. Tetrahedron Letters, Vol. 42, pp. 4845-4848.	2001
D03	BHATTACHARYYA, S. Molecular Diversity 2005, Vol. 9, pp. 253-257.	2005
D04	EAMES, J. & WATKINSON, M. European Journal of Organic Chemistry 2001, pp. 1213-1224.	2001

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es el uso de un ácido sulfónico para la captura de compuestos que tienen en su estructura un grupo isonitrilo; un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (III) que comprende poner en contacto un ácido sulfónico de fórmula (I) con un isonitrilo de fórmula (II); y un compuesto de fórmula (III).

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga un procedimiento para la síntesis de alquil y arilsulfonamidas por reacción entre un ácido sulfónico y un isonitrilo (ver página 2185, resumen y esquema 1), en presencia de agua y diclorometano como disolvente (ver página 2186, apartado 2). Entre los ácidos sulfónicos empleados se encuentran el ácido *p*-toluensulfónico (en la fórmula (I) de la invención R₂ es -Ph-Me) y el ácido 1-naftilsulfónico (R₂ es 1-naftilo); mientras que como isonitrilos se utilizan ciclohexilisonitrilo (en la fórmula (II) de la invención R₁ es ciclohexilo), *t*-butilo (R₁ es *t*-butilo), bencilo (R₁ es bencilo) (ver página 2186, tabla 1).

Por tanto, se considera que el objeto de la reivindicación 1 no es nuevo según lo divulgado en el documento D01.

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 2-9, que se refieren al uso de un ácido sulfónico unido a una matriz polimérica, una estructura catiónica o perfluorada; así como en las reivindicaciones 10-14, que se refieren a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (III) en forma de sal; ni tampoco en la reivindicación 15, relativa a dicho compuesto de fórmula (III).

Por tanto, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 2-15 reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva exigidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.