Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE N° 04-40844

54. TÍTULO "FORMA POLIMORFA DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/14 /A61K31/455

71. SOLICITANTE SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSÉ ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. 4 MAY 2004

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04040840 00000000 Folios: 124
Fecha (AMD): 2004-05-04 16:02:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA*
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **SANOFI-SYNTHELABO** Dirección: 174 Avenue de France, F-75013, París, Francia. Nacionalidad o Domicilio: París, Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jilcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número_____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jilcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ALCADE, Alain; ANNE-ARCHARD, Gilles; GAVORY, Corinne y MONNIER, Olivier. Dirección: 10, avenue Lamartine, F-31100 Toulouse; 86, rue Raymond Naves, F-31500 Toulouse; 12, Cami du Martelet, F-34560 Montbazin y 20, route de Poussan, F-34560 Villeveyrac, Francia. Nacionalidad o Domicilio: Francia	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/03765 Fecha: 04-11-02

Publicación Internacional No. WO 03/040105 A1 Fecha: 15-05-03

6 Título (54) **"FORMA POLIMORFA DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN"**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/14 // A61 K31/455

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FR	08-11-01	01/14,579

9 Comprobante de Pago No. 04-29.175 Fecha: 13-04-04

4

(10) **ANEXOS**

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

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04040040 00000000 Folios: 121
Fecha (AMD): 2004-05-04 16:02:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29175
FECHA : ABRIL 13 DE 2004

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20339715	13/04/2004	14,980,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

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

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No 705

TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDA Y/O JOSE LLOREDA CAMACHO por ***SANOFI-SYNTHELABO.***

PODER

Dado y firmado el 14 de Agosto, 2001

Firmado: **Christophe LELIEUR** – Abogado de Marcas

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL RESPALDO

Visto para certificación de la firma del Sr. Christophe LELIEUR que aparece en documento adjunto

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA FIELMENTE TOMADA DE LA
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Firmado: (firma ilegible)

Sello en altorrelieve del Notario de París Alain Koenig

KATIA SALAMANCA DE ARREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3283

SANOFI-SYNTHELABO

Sociedad Anónima con un capital de 1 462 286 436 Euros
Sede social: 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

SUBDELEGACION DE PODERES

El Director Jurídico, debidamente facultado para tal efecto por medio del presente por delegación de poderes, a 19 de Mayo de 1999 del Señor Jean-Francois DEHECQ, Presidente de la Junta Directiva de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO,

Subdelega a Christophe LELIEUR, Jurista del Departamento de "Marcas", empleado del SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, sociedad anónima con un capital de 26 216 576 Euros, con sede social en 174, avenue de France 75013 PARIS – Francia – habiendo precisado que la sociedad SANOFI-SYNTHELABO GROUPE es propiedad 100% de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, a fin de que haga uso de ellos en nombre y por cuenta de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, los poderes de:

- Requerir del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial, o de toda oficina extranjera nacional o supranacional, el depósito y el registro de toda marca, todo modelo, diseño, sigla, logotipo, y de llevar a cabo todas las formalidades necesarias a efecto de obtener su registro;

- Firmar todo documento necesario para el depósito, para la conservación y para todo procedimiento relativo a las marcas y modelos, incluyendo especialmente el procedimiento de oposición, y efectuar todas las formalidades necesarias a efecto de asegurar el mantenimiento en vigencia, la protección, la defensa o el retiro de dichas marcas y modelos.

Y, en consecuencia, presentar todas las solicitudes, firmar y aprobar todas los documentos, pagar todos los impuestos, retirar todos los títulos, sustituir los poderes total o parcialmente, y hacer en general todo los que sea útil para la ejecución de la presente delegación.

11 NOV 2003

6

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. **República Francesa**

El presente acto público

2. ha sido firmado por el Sr. KOENIG

3. actuando en su condición de NOTARIO

4. lleva el sello del SU OFICINA

CERTIFICADO

5. En París, el 23 de Agosto, 2001

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. 55792901

9. Sello de la Corte de Apelación de París.

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Firma

Firmado: (firma ilegible)

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

182830

Katia Solarzano

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INHERENTES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 OCT 23 A 11: 31

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

11 NOV 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

7

SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO
EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO
EN LA FECHA: MAYO 18 1994
NUMERO DE REGISTRO DE COMERCIO:
R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRACTO DE: Julio 19, 2001

INFORMACIONES RELATIVAS A LA ENTIDAD CORPORATIVA

RAZON SOCIAL

SANOFI-SYNTHELABO

FORMA JURIDICA: SOCIEDAD ANONIMA
CON UN CAPITAL DE: 1,462,883,492 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE PRINCIPAL
1 74 AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE [illegible]
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

7

8

DURACION DE LA SOCIEDAD: HASTA MAYO 18, 2093
FECHA DE CIERRE DE CUENTAS EL 31 DE DICIEMBRE

CONSTITUCION:
PRESENTACION DEL ACTA: MAYO 17 1994, No. 011745, ANTE EL REGRISTRADOR DEL TRIBUNAL COMERCIAL DE NANTERRE
PUBLICACION LEGAL: MAYO 12, 1994, *LA GAZETTE DU PALAIS*

TRANSFERIDO DE NANTERRE
PRESENTACION DEL ACTA EN LA SECRETARIA DE PARIS EL 11 DE ENERO 1999 NUMERO 000450
PUBLICACON LEGAL DE LA NUEVA SEDE: DICIEMBRE 24, 1998 *LE PUBLICATERUR LEGAL.*

ADMINISTRACION

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA

SR. DEHECQ, JEAN-FRANCOIS

FECHA NACIMIENTO:	ENERO 1, 1940
LUGAR DE NACIMIENTO:	44000 NANTES
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCION:	28, RUE ADRIEN MOISANT
	78400 CHATOU, FRANCIA

DIRECTOR

DIRECCION:	L'OREAL
	14, RUE ROYALE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 200
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE [illegible]
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

8

9

75008 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No:

R.C.S B632012100

REPRESENTADO POR:	SR. SOMNOTET, MICHEL PIERRE RAOUL
FECHA NACIMIENTO:	FEBRERO 6, 1940
LUGAR NACIMIENTO:	37110 CHÂTEAU RENAULT
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	52 AVENUE BOSQUET
	75007 PARIS, FRANCIA

FUNCIONARIO EJECUTIVO JEFE & DIRECTOR

	SR. GUÉRIN, HERVÉ BERNARD LUCIEN
FECHA NACIMIENTO:	JULIO 4, 1941
LUGAR NACIMIENTO:	RABAT
PAIS:	MARRUECOS
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	17, AVENUE DE MADRID
	92200 NEULLY-SUR-SEINE, FRANCIA

DIRECTOR:	SR. BARBIER DE LA SERRE, RENÉ PAUL
FECHA NACIMIENTO:	JULIO 3, 1940
LUGAR NACIMIENTO:	22770 LANCIEUX
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	26, RUE BARBET-DE-JOUY

CONSULADO NOTARIO ESTADO DE COLOMBIA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

9

10

75007 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. CASTRES SAINT-MARTIN, PIERRE HENRI JOSEPH GUY

FECHA NACIMIENTO: ABRIL 12, 1936

LUGAR NACIMIENTO: 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

PAIS: FRANCIA

NACIONALIDAD: FRANCESA

DIRECCIÓN: 11, RUE DE PORTO-RICHE
92190 MEUDON, FRANCIA

DIRECTOR: ELF AQUITAINE S.A.

DIRECCIÓN: TOUR ELF
2, PLACE DE LA COUPOLE
LA DEFENSE 6
92400 COURBEVOIE, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:
R.C.S. B 552120784

REPRESENTADO POR: SR. LEON, JEAN-PAUL EMMANUEL

FECHA DE NACIMIENTO: JULIIO 27, 1937

LUGAR NACIMIENTO: 75016 PARIS 16TH ARRONDISSEMENT

PAIS: FRANCIA

NACIONALIDAD: FRANCESA

DIRECCIÓN: 10BIS, AVENUE DES GOBELINS
75005 PARIS, FRANCIA

DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

10

11

DIRECTOR:	SR. DE GENNES, PIERRE GILLES ROBERT YVES
FECHA DE NACIMIENTO:	OCTUBRE 24, 1932
LUGAR NACIMIENTO:	75016 PARIS 16TH *ARRONDISEMENT*
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	10, RUE VAUQUELIN 75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR:	SR. OWEN JONES, LINDSAY HARWOOD
FECHA DE NACIMIENTO:	MARZO 17, 1946
LUGAR NACIMIENTO:	WALLASEY
PAIS:	REINO UNIDO
NACIONALIDAD:	BRITANICA
DIRECCIÓN:	14, RUE ROYALE 75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR:	SR. WEYMULLER, STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
FECHA DE NACIMIENTO:	SEPTIEMBRE 5, 1948
LUGAR NACIMIENTO:	68100 MULHOUSE
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	12, RUE PAUL VALERY 75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR:	SR. CASTAIGNE, ROBERT MARIE PAUL
FECHA DE NACIMIENTO:	ABRIL 27, 1946

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

12

LUGAR NACIMIENTO:	52100 ST DIZIER
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	8, AVENUE CHARLES DE GAULLE 92100 BOULOGNE BILLANCOURT

DIRECTOR:	SR. DESMAREST THIERRY
FECHA DE NACIMIENTO:	DICIEMBRE 18, 1945
LUGAR NACIMIENTO:	75012 PARIS, 12TH *ARRONDISEMENT*
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	189 BOULEVARD SAINT GERMAIN 75007 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL TITULAR

ERNST & YOUNG AUDIT S.A.

DIRECCION: 4 RUE AUBER
75009 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:

R.C.S. B344366315

AUDITOR LEGAL TITULAR

BEFEC-PRICE WATERHOUSE

DIRECCIÓN: 11, RUE MARGUERITTE
75017 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:

R.C.S. B672006483

CUARTO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

12

13

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

	SR. PERRIN, BRUNO
FECHA NACIMIENTO:	DICIEMBREE 3, 1955
LUGAR NACIMIENTO:	NUEVA YORK
PAIS:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCION:	100, RUE RAYMOND-LOSSERAND 75014 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

	SR. DENIZEAU, JACQUES
FECHA NACIMIENTO:	OCTUBRE 23, 1949
LUGAR NACIMIENTO:	49 ANGERS
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCION:	11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS, FRANCIA

<u>INFORMACION RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:</u>

.ORIGEN DE LA COMPAÑIA: ESTA COMPAÑIA, YA CONSTITUIDA, TRANFIERE SU SEDE PRINCIPAL DE 2, PLACE DE [illegible] 92400 COURBEVOIE, FRANCIA
A PARTIR DE DICIEMBRE 18, 1998, No. DE REGISTRO CORPORATIVO ANTERIOR 94B02598

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACO CONSTAR QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN [illegible] MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

13

ORIGEN DEL NEGOCIO: ESTABLECIMIENTO

ACTIVIDAD CORPORATIVA: TOMA DE INTERESES Y DE PARTICIPACIONES EN TODAS LAS EMPRESAS O SOCIEDADES ESPECIALMENTE EN LOS SECTORES DE LA SALUD Y DE LA QUIMICA FINA, DE LA TERAPEUTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICION Y DE LAS BIOINDUSTRIAS.

DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL
174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

COMIENZO DE LA OPERACION MAYO 11, 1994

MODO DE OPERACION DIRECTA

EL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO 1999
OBSERVACION No. 81033
LA COMPAÑÍA NO MANTIENE NINGUNA ACTIVIDAD EN LA ANTIGUA SEDE PRINCIPAL

FECHA: 16 DE JUNIO 1999
OBSERVACION No. 16154

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES MINJUSTICIA 3288

14

15

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

NOMBRE CORPORATIVO: SANOFI

ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA

SEDE PRINCIPAL: 174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. 732 059 332

FECHA: JUNIO 29, 1999

OBSERVACION No. 18854

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

NOMBRE CORPORATIVO: SYNTHELABO

ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA

SEDE PRINCIPAL: 22, AVENUE GALILEE
92350 LE PLESSIS-ROBINSON, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:
R.C.S. B572 140 945

EXTRACTO EXPEDIDO EN PARIS, FRANCIA EL 05 DE JUNIO 2001, EN 4 PAGINAS.

EL REGISTRADOR,

Firma (en blanco)

DERECHOS DE REGISTRO DEL TRIBUNAL

EL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE ROZO
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

15

16

(Decreto 86.1098 de Octubre 10, 1986) antes de impuestos: 0.00 FRF

EXTRACTO DE REGISTRO CORPORATIVO

EXTRACTO DE MAYO 31, 2001

0.00% V.A.T.: 0.00 FRF I.E. Total excluidos impuestos: 0.00 FRF

TODA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO, AUN CERTIFICADA COMO AUTENTICA Y PRECISA, NO TIENE VALIDEZ

====== FIN DEL EXTRACTO ======

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

16

17

SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO

EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO

KATIA SALAMANCA DE ARREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

14

18

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. **República Francesa**

El presente acto público

2. ha sido firmado por (nombre ilegible)

3. actuando en su condición de (ilegible)

4. lleva el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

5. En París, el 9/10/01

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. 69147

9. Sello de la Corte de Apelación de París

Firma

Firmado: (firma ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
18 2831
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
2001 OCT 23 A 11: 31
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

EL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

18

19

El abajo firmado,

SANOFI-SYNTHELABO, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia,

con domicilio en

174 avenue de France, 75013 Paris, France

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 14 de Agosto de 2001

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Christophe LELIEUR apposée ci - contre

The undersigned,

SANOFI-SYNTHELABO, a corporation organized and existing under the laws of France,

of

174 avenue de France, 75013 Paris, France.

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

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

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this Tuesday August 14th, 2001

Christophe LELIEUR – Trademark Lawyer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JUZGADO SEXTO DEL CIRCUITO
DOY FE: QUE HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2009
JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

.....

1. — République Française
Le présent acte public
2. — a été signé par ..M. KOENIG..
3. — agissant en qualité de .....Notaire..
4. — est revêtu du sceau de ...du Notaire

ATTESTE

5. — à Paris ..... le 23 AOUT 2001
7. — Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. — Sous No .....5 5 7 5 2/07.....
9. — Sceau Le..... signature:

COUR D'APPEL DE PARIS
PARQUET GÉNÉRAL

COTEJO NOTARIAL
DE MODELO
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

20

SANOFI-SYNTHELABO
Société Anonyme au capital de 1 462 286 436 €
Siège social : 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

SUBDELEGATION DE POUVOIRS

Directeur Juridique, dûment habilité à l'effet des présentes par délégation de pouvoirs en date du 19 mai 1999 de Monsieur Jean-François DEHECQ, Président du conseil d'administration de la société SANOFI-SYNTHELABO,

subdélègue à Christophe LELIEUR, Juriste au Département « Marques », salarié de la SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, société anonyme au capital de 26 216 576 Euros, ayant son siège social 174, avenue de France 75013 PARIS – France – étant précisé que la société SANOFI-SYNTHELABO GROUPE est détenue à 100 % par la société SANOFI-SYNTHELABO, afin qu'il en fasse usage au nom et pour le compte de la société SANOFI-SYNTHELABO, les pouvoirs de :

- requérir de l'Institut National de la Propriété Industrielle, ou de tout office ou bureau étranger national ou supranational, le dépôt et l'enregistrement de toute marque, tout modèle, dessin, sigle, logotype, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'obtenir leur enregistrement ;

- signer tout document nécessaire au dépôt, à la conservation et à toute procédure relative aux marques et modèles, y compris notamment la procédure d'opposition, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'assurer le maintien en vigueur, la protection, la défense ou le retrait desdits marques et modèles.

Et, en conséquence, présenter toutes requêtes, signer et approuver toutes pièces, verser toutes taxes, retirer tous titres, substituer tout ou partie des présents pouvoirs, faire généralement tout ce qui est utile pour l'exécution de la présente délégation.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, DAGO CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BUTRIO MEDINA
NOTARIO

20

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

1384

21

REFERENCE 0100157943/ MINITEL

E X T R A I T K B I S

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE :
R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 09 SEPTEMBRE 2001

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.462.883.492 EUR

ADRESSE DU SIEGE
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU TRIBUNAL DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR SOMNOLET MICHEL PIERRE RAOUL NE(E) LE 06 02 1940 A CHATEAU RENAULT 37110 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 52 AV BOSQUET 75007 PARIS

LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

PAGE 01

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

EDITION CENTRALE - 12-09-2001/07.31 05 - LU75P004 - P2

IMPRIMERIE NATIONALE SÉCURITÉ

21

R.C.S. PARIS B 395 030 844 1385
1999B00375 REFERENCE 0100157943

22

E X T R A I T K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT 92100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016 ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10 BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016 ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS ROYAUME-UNI
NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTAIGNE ROBERT MARIE PAUL
NE(E) LE 27 AVRIL 1946 COMMUNE DE NAISSANCE ST DIZIER 52100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBECOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DESMAREST THIERRY
NE(E) LE 18 DECEMBRE 1945 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75012 ARRONDISSEMENT 12 PAYS FRANCE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEJUEA
NOTARIO

02

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

EDITION CENTRALE 12-09-2001/07 31 05 - LU75P664 - P3

IMPRIMERIE NATIONALE SÉCURITÉ

22

23

E X T R A I T K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

NATIONALITE FRANCAISE
2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST & YOUNG AUDIT
4 R AUBER 75009 PARIS
NO RCS PARIS B344366315

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR COLL PIERRE
NE(E) LE 15 DECEMBRE 1954 COMMUNE DE NAISSANCE OUAGADOUGOU PAYS
BURKINA FASO
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N› RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO LEDINA
NOTARIO

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033
LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

EDITION CENTRALE · 12-09-2001/07 31 05 - LU75P664 - P4

IMPRIMERIE NATIONALE SÉCURITÉ

23

R.C.S. PARIS B 395 030 844 1387
1999B00375 REFERENCE 0100157943

24

E X T R A I T K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

DATE : 27 JUIN 2001
NUMERO DE L'OBSERVATION : 15912
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION LABORATOIRES SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 NANTERRE RCS B 397 855 750

EXTRAIT DELIVRE A PARIS LE 11 SEPTEMBRE 2001 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE GREFFE (DECRET 86.1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 0,00 F
T.V.A. 0,00 % : 0,00 F -SOIT TTC 0,00 F

TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.
FIN DE L'EXTRAIT

PAGE 04

Ar...
(Convention de La Haye du 5 Octobre 19..)

1. - République Française
Le present acte public
2. - a été signé par
3. - agissant en qualité de
4. - est revêtu du sceau de le
ATTESTÉ
à Paris le
Procureur Général près la Cour d'Appel
9.
Signature

CONGO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COUR D'APPEL DE PARIS PROCUREUR GÉNÉRAL

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

EDITION CENTRALE 12-09-2001/07.31 05 - LU75P664 - P5

IMPRIMERIE NATIONALE SÉCURITÉ

24

folios 25, 26 y 27
extracto publicación y
tarjetas clz Junio 03/04

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente SSL0021/AMS	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el item 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/FR 02/03765	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04/11/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/11/2001
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este item.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia.

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No —

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☐ Ninguna de las figuras.

29
26

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR02/03765

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D231/14 A61P35/00 A61K31/455

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 de Abril de 1997 (1997-04-29) ejemplos 64, 211 ----	1-17
X	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 de Junio de 1995 (1995-06-07) citado en la solicitud ejemplos ----	1-17

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
4 de Febrero de 2003	26/02/2003
Nombre y dirección de correo de la Autoridad encargada de la Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentllaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsímil No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado De Jong, B

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

29

30

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/03765

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5624941 A	29-04-1997	FR 2692575 A1	24-12-1993
		FR 2713224 A1	09-06-1995
		FR 2713225 A1	09-06-1995
		AT 149489 T	15-03-1997
		AU 4143893 A	06-01-1994
		BR 1100409 A3	13-10-1999
		BR 9302435 A	11-01-1994
		CA 2098944 A1	24-12-1993
		CZ 9301172 A3	16-03-1994
		DE 69308395 D1	10-04-1997
		DK 576357 T3	15-09-1997
		EP 0576357 A1	29-12-1993
		ES 2101258 T3	01-07-1997
		FI 932891 A	24-12-1993
		GR 3023535 T3	29-08-1997
		HU 64526 A2	28-01-1994
		IL 106099 A	15-07-1998
		JP 3238801 B2	17-12-2001
		JP 6073014 A	15-03-1994
		MX 9303664 A1	31-01-1994
		NO 932296 A	27-12-1993
		NZ 247961 A	28-08-1995
		RU 2119917 C1	10-10-1998
		SK 65493 A3	02-02-1994
		ZA 9304511 A	22-02-1994
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B2	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A3	14-03-2000
		CA 2136893 A1	21-06-1995
		CN 1110968 A,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A3	14-06-1995
		DE 69403614 D1	10-07-1997
		DE 69403614 T2	22-01-1998
		DK 656354 T3	29-12-1997
		EP 0656354 A1	07-06-1995
		ES 2105575 T3	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T3	28-11-1997
		HK 1000599 A1	09-04-1998
		HU 71498 A2	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 3137222 B2	19-02-2001
		JP 7309841 A	28-11-1995
		JP 2001026541 A	30-01-2001
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A1	12-06-1995
		RU 2141479 C1	20-11-1999
		SG 68570 A1	20-06-2000
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A1	09-06-1995
		FR 2713225 A1	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B2	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A3	14-03-2000
		CA 2136893 A1	21-06-1995

30

35
28

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/03765

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0656354 A		CN 1110968 A,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A3	14-06-1995
		DE 69403614 D1	10-07-1997
		DE 69403614 T2	22-01-1998
		DK 656354 T3	29-12-1997
		EP 0656354 A1	07-06-1995
		ES 2105575 T3	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T3	28-11-1997
		HK 1000599 A1	09-04-1998
		HU 71498 A2	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 3137222 B2	19-02-2001
		JP 7309841 A	28-11-1995
		JP 2001026541 A	30-01-2001
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A1	12-06-1995
		RU 2141479 C1	20-11-1999
		SG 68570 A1	20-06-2000
		SI 656354 T1	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995

31

→ cet

32
29

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

Destinataire
Sanofi-Synthelabo
A l'att. de Thouret-Lemaitre E.
174 Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 26/02/2003	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0021/AMS Copie faite à AMS	POUR SUITE A DONNER voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 02/03765	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04/11/2002
Déposant SANOFI-SYNTHELABO	

1. [X] Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :
Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.

2. [ ] Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2)a), est transmise ci-joint.

3. [ ] **En ce qui concerne la réserve** pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que
   - [ ] la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.
   - [ ] la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.

4. **Mesure(s) consécutive(s) :** Il est rappelé au déposant ce qui suit:

Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90*bis*.1 et 90*bis*.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Eva Bleijs

(Voir les notes sur la feuille d'accompagnement)

32

30

33

30

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou a une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiées que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand? Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a déjà été déposée, voir plus loin.

Comment? Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renuméroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/peuvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1)").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

i) la revendication n'est pas modifiée;

ii) la revendication est supprimée;

iii) la revendication est nouvelle;

iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;

v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées, nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."

2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."

3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15,16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."

4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendiations 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 46.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demandeinternationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62 2a), première phrase).

Conséquence au regard de la traduction de la demande internationalelors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0021/AMS	**POUR SUITE A DONNER** voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 03765	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 04/11/2002	(Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)* 08/11/2001
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

[X] Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**

   a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

   [ ] la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

   b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

   [ ] contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

   [ ] déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

   [ ] remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

   [ ] remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

   [ ] La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

   [ ] La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. [ ] **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).

3. [ ] **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

   [ ] Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne **l'abrégé**,

   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

   [ ] le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n° ___

   [ ] suggérée par le déposant.

   [ ] parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

   [ ] parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

   [ ] Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/03765

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D231/14 A61P35/00 A61K31/455

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure ou ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 avril 1997 (1997-04-29) exemples 64,211	1-17
X	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande exemples	1-17

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités.

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
14 février 2003	26/02/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	De Jong, B

1

37
34

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 02/03765

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
US 5624941	A	29-04-1997	FR	2692575	A1	24-12-1993
			FR	2713224	A1	09-06-1995
			FR	2713225	A1	09-06-1995
			AT	149489	T	15-03-1997
			AU	4143893	A	06-01-1994
			BR	1100409	A3	13-10-1999
			BR	9302435	A	11-01-1994
			CA	2098944	A1	24-12-1993
			CZ	9301172	A3	16-03-1994
			DE	69308395	D1	10-04-1997
			DK	576357	T3	15-09-1997
			EP	0576357	A1	29-12-1993
			ES	2101258	T3	01-07-1997
			FI	932891	A	24-12-1993
			GR	3023535	T3	29-08-1997
			HU	64526	A2	28-01-1994
			IL	106099	A	15-07-1998
			JP	3238801	B2	17-12-2001
			JP	6073014	A	15-03-1994
			MX	9303664	A1	31-01-1994
			NO	932296	A	27-12-1993
			NZ	247961	A	28-08-1995
			RU	2119917	C1	10-10-1998
			SK	65493	A3	02-02-1994
			ZA	9304511	A	22-02-1994
			AT	154012	T	15-06-1997
			AU	685518	B2	22-01-1998
			AU	7899994	A	15-06-1995
			BR	1100984	A3	14-03-2000
			CA	2136893	A1	21-06-1995
			CN	1110968	A ,B	01-11-1995
			CZ	9403016	A3	14-06-1995
			DE	69403614	D1	10-07-1997
			DE	69403614	T2	22-01-1998
			DK	656354	T3	29-12-1997
			EP	0656354	A1	07-06-1995
			ES	2105575	T3	16-10-1997
			FI	945690	A	03-06-1995
			GR	3024470	T3	28-11-1997
			HK	1000599	A1	09-04-1998
			HU	71498	A2	28-11-1995
			IL	111719	A	28-10-1999
			JP	3137222	B2	19-02-2001
			JP	7309841	A	28-11-1995
			JP	2001026541	A	30-01-2001
			NO	944625	A	06-06-1995
			NZ	270025	A	26-09-1995
			PL	306067	A1	12-06-1995
			RU	2141479	C1	20-11-1999
			SG	68570	A1	20-06-2000
EP 0656354	A	07-06-1995	FR	2713224	A1	09-06-1995
			FR	2713225	A1	09-06-1995
			AT	154012	T	15-06-1997
			AU	685518	B2	22-01-1998
			AU	7899994	A	15-06-1995
			BR	1100984	A3	14-03-2000
			CA	2136893	A1	21-06-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 02/03765

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0656354 A		CN 1110968 A ,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A3	14-06-1995
		DE 69403614 D1	10-07-1997
		DE 69403614 T2	22-01-1998
		DK 656354 T3	29-12-1997
		EP 0656354 A1	07-06-1995
		ES 2105575 T3	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T3	28-11-1997
		HK 1000599 A1	09-04-1998
		HU 71498 A2	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 3137222 B2	19-02-2001
		JP 7309841 A	28-11-1995
		JP 2001026541 A	30-01-2001
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A1	12-06-1995
		RU 2141479 C1	20-11-1999
		SG 68570 A1	20-06-2000
		SI 656354 T1	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)

ANEXOS DEL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

1- US 5,624,941

2- EP 0 656 354 A1

4637

US005624941A

United States Patent [19]

Barth et al.

[11] **Patent Number: 5,624,941**

[45] **Date of Patent: Apr. 29, 1997**

[54] **PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT**

[75] Inventors: **Francis Barth; Pierre Casellas**, both of Montpellier; **Christian Congy**, Saint Gely du Fesc; **Serge Martinez**, Montpellier; **Murielle Rinaldi**, Saint Georges d'Orques; **Gilles Anne-Archard**, Toulouse, all of France

[73] Assignee: **Sanofi**, Paris, France

[21] Appl. No.: 348,881

[22] Filed: Nov. 29, 1994

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 168,237, Dec. 17, 1993, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 79,870, Jun. 23, 1993, abandoned.

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jun. 23, 1992	[FR]	France	92 07645
Dec. 2, 1993	[FR]	France	93 14444
Jul. 20, 1994	[FR]	France	94 08974

[51] Int. Cl.[6] A61K 31/445

[52] U.S. Cl. 514/326; 514/212; 514/236.5; 514/341; 514/404; 514/406; 514/407; 544/127; 546/247; 546/211; 548/357.5; 548/364.1; 548/364.7; 548/371.7; 548/372.5; 548/374.1; 548/375.1

[58] Field of Search 546/211, 247; 548/374.1, 364.4, 357.5, 364.1, 364.7, 375.1, 371.7, 372.5; 544/127; 514/212, 236.5, 326, 341, 404, 406, 407

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,449,350	6/1969	Walker	546/275.4
4,826,868	5/1989	Wachter et al.	514/407
5,013,837	5/1991	Ward et al.	544/143
5,051,518	9/1991	Murray et al.	548/375.1
5,134,142	7/1992	Matsuo et al.	514/255
5,164,381	11/1992	Wachter et al.	514/85

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0029363	5/1981	European Pat. Off. .
0248594	12/1987	European Pat. Off. .
0293220	11/1988	European Pat. Off. .
0418845	3/1991	European Pat. Off. .
0445781	9/1991	European Pat. Off. .
0477049	3/1992	European Pat. Off. .
0576357	12/1993	European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Boyd et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, vol. 21, 1973, pp. 2532–2535.

Fusco et al., *Tetrahedron Letters*, No. 46, 1967, pp. 4541–4544.

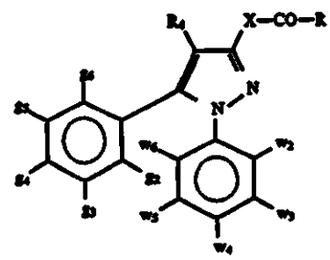
CA110:75489 (Feb. 1989).

Primary Examiner—Brian M. Burn

Attorney, Agent, or Firm—Bacon & Thomas

[57] **ABSTRACT**

The present invention relates to compounds of the formula:



(I)

These compounds are useful in pharmaceuticals in which cannabis is known to be involved.

30 Claims, No Drawings

40

PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT

The present application is a continuation-in-part application of U.S. Ser. No. 08/168,237, filed Dec. 17, 1993, now abandoned, which is a continuation-in-part application of U.S. Ser. No. 08/079,870, filed Jun. 23, 1993, now abandoned.

The present invention relates to novel pyrazole derivatives, to a method of preparing them and to the pharmaceutical compositions in which they are present.

Numerous pyrazole derivatives have been described in the literature; more particularly, EP-A-268554 and DE-A-3910248 claim pyrazoles possessing herbicidal properties, EP-A-430186 and JP-A-03031840 claim compounds useful for photography, and EP-A-418845 claims pyrazoles possessing antiinflammatory, analgesic and antithrombotic activity.

It has now been found that the pyrazoles forming the subject of the invention have a good affinity for the cannabinoid receptor and are therefore particularly valuable in the therapeutic areas in which cannabis is known to be involved.

Δ^9-Tetrahydrocannabinol, or Δ^9-THC, is the main active constituent extracted from *Cannabis sativa* (Turner, 1985; In Marijuana 84, Ed. Harvey, D. Y., IRL Press, Oxford).

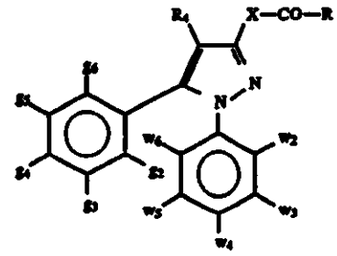
The effects of cannabinoids are due to an interaction with specific high-affinity receptors present in the central nervous system (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605–613) and peripheral nervous system (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784–791; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736–742; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61–65).

Characterization of this receptor has been made possible by the development of specific synthetic ligands such as the agonists WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352–1363) or CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046–1051).

The therapeutic indications of cannabinoids pertain to a variety of areas such as the immune system, the central nervous system and the cardiovascular or endocrine system (Hollister, Pharmacological Reviews, 1986, 38, 1–20, Renv and Sinha, Progress in Drug Research, 1991, 36, 71–114, Cannabinoid receptor expression in human leucocytes, European Journal of Biochemistry, 1993, 214, 173–180.

More particularly, compounds possessing an affinity for the cannabinoid receptor are useful as immunomodulators and psychotropic agents, in thymic disorders, vomiting, myorelaxation, various types of neuropathy, memory disorders, dyskinesia, migraine, asthma, epilepsy and glaucoma or else in anticancer chemotherapy, in ischemia and angor, in orthostatic hypotension and in cardiac insufficiency.

Thus, according to one of its features, the present invention relates to the compounds of the formula



(I)

in which

g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 are identical or different and are independently hydrogen, a chlorine or bromine atom, a (C_1-C_3)-alkyl, a (C_1-C_3) alkoxy, a trifluoromethyl or a nitro group and g_4 is optionally a phenyl group;

R_4 is hydrogen or a (C_1-C_3)-alkyl;

X is either a direct bond or a group $-(CH_2)_x N(R_3)-$, in which R_3 is hydrogen or a (C_1-C_3)-alkyl and x is zero or one; and

R is

a group $-NR_1R_2$ in which R_1 and R_2 are independently a (C_1-C_6)-alkyl; an optionally-substituted non-aromatic (C_3-C_{15}) carbocyclic radical; an amino (C_1-C_4) alkyl group in which the amino is optionally disubstituted by a (C_1-C_3)-alkyl; a cycloalkyl-(C_1-C_3) alkyl in which the cycloalkyl is C_3-C_{12}; a phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by a halogen, by a (C_1-C_3)-alkyl or by a (C_1-C_3)-alkoxy; a phenyl (C_1-C_3)-alkyl; a diphenyl-(C_1-C_3)-alkyl; a naphthyl; an anthracenyl; a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical which is unsubstituted or substituted by a (C_1-C_3)-alkyl, by a hydroxyl or by a benzyl group; a 1-adamantylmethyl; an aromatic heterocycle unsubstituted or mono-or-polysubstituted by a halogen, a (C_1-C_3)alkyl, a (C_1-C_3)-alkoxy; a (C_1-C_3)-alkyl substituted by an aromatic heterocycle unsubstituted or mono- or -polysubstituted by a halogen, a (C_1-C_3) alkyl, a (C_1-C_3)-alkoxy, or else R_1 is hydrogen and R_2 is as defined above, or else R_1 and R_2, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical, said heterocyclic radical being other than morpholine when w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 are all hydrogen;

a group R_2 as defined above when X is $-(CH_2)_x N(R_3)-$; or

a group R_5 when X is a direct bond, R_5 being a (C_1-C_3)-alkyl; a (C_3-C_{12})-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by a (C_1-C_3)-alkyl; a phenyl-(C_1-C_3)-alkyl which is unsubstituted or substituted by a halogen or by a (C_1-C_3)-alkyl; a cycloalkyl-(C_1-C_3)-alkyl in which the cycloalkyl is C_3-C_{12} and is unsubstituted or substituted by a (C_1-C_3)-alkyl; or a 2-norbornylmethyl; or one of their salts, where appropriate.

The non-aromatic C_3-C_{15} carbocyclic radicals include saturated or unsaturated, fused or bridged monocyclic or polycyclic radicals, optionally terpene radicals. These radicals are optionally mono- or polysubstituted, said substituent(s) being different from a substituted carbonyl

41,038

group. Advantageously, the monocyclic radicals are substituted by at least one group selected among the (C_1–C_3)alkyl, (C_1–C_3)alkoxy, halogen or hydroxy groups, it being understood that in the case of terpenes or terpene radicals, for example bornyl, menthyl or mentheayl, the alkyl groups of the terpene are not considered as substituents.

The monocyclic radicals include cycloalkyls, for example cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and cyclododecyl, which are unsubstituted or substituted by at least one (C_1–C_3)-alkyl, (C_1–C_3)-alkoxy, halogen or hydroxy groups.

The fused, bridged or spiranic dicyclic or tricyclic radicals include for example norbornyl, bornyl, isobornyl, noradamantyl, adamantyl and spiro[5.5]undecanyl, said radicals being unsubstituted or substituted by a (C_1–C_3)-alkyl.

Saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical is understood as meaning a fused or bridged, non-aromatic monocyclic, dicyclic or tricyclic heterocyclic radical, the heteroatom being S, O or N, or a non-aromatic monocyclic heterocyclic radical containing a nitrogen atom and an oxygen or sulfur atom, said radicals being for example tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, tropyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or quinuclidinyl, the 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-hexahydroazepinyl, 4-morpholinyl and 4-thiomorpholinyl radicals being advantageous.

The aromatic heterocycles can be monocyclic or dicyclic, for example pyrrolyl, pyridyl, indolyl, quinolinyl, thiazolyl or isoindazolyl, these aromatic heterocycles being unsubstituted or substituted for example by halogeas, (C_1–C_3)-alkyl or (C_1–C_3)-alkoxy. The prefered aromatic heterocycles are pyridyl, pyrrole, indole groups, the radicals 2-indolyl or 3-indolyl are particularly prefered.

In formula (I) above, preferably at least one of the substituents w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 is other than hydrogen.

In formula (I) above, when R is a Group —NR_1R_2, preferably:

R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl group and R_2 is as defined above for (I); or

R_1 and R_2 are each a (C_1–C_6)-alkyl group or a (C_3–C_6)-cycloalkyl group; or

R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl group and R_2 is a cycloalkyl-(C_1–C_3)-alkyl group in which the cycloalkyl is C_3–C_{12}; a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical which is unsubstituted or substituted as above mentioned; a phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by a halogen, by a (C_1–C_3)-alkyl or by a (C_1–C_3)-alkoxy; a phenyl-(C_1–C_3)-alkyl or a (C_1–C_3)alkyl substituted by a 2- or 3-indolyl.

Particularly preferably, when R in formula (I) is a group —NR_1R_2, R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl and R_2 is a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical, a cycloalkyl-(C_1–C_3)-alkyl in which the cycloalkyl is C_3–C_6, or a 2- or 3-indolyl-(C_1–C_3)-alkyl.

The preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl and isopropyl.

In formula (I) above, R is advantageously a group —NR_1R_2 preferably selected from the radicals (1) to (74) below.

When R_1 and R_2, with the nitrogen atom to which they are bonded, are a heterocyclic, radical, this is preferably a 5-, 6- or 7-membered saturated heterocycle and can contain another heteroatom, especially oxygen or sulfur, for example a pyrrolidine, a piperidine, a hexahydroazepine, a morpholine or a thiomorpholine, with the limitation specified above.

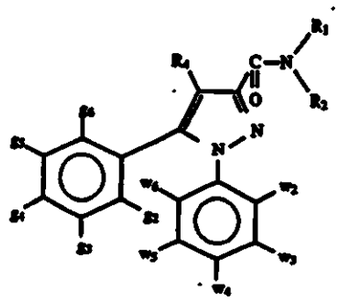
The radicals represented by R as defined for (I) are preferably radicals selected from:

(1) propylamino
(2) butylamino
(3) isopropylamino
(4) dipentylamino
(5) 2-(N,N-diethylamino)ethylamino
(6) benzylamino
(7) 2-phenylethylamino
(8) 3-phenylpropylamino
(9) 3,3-diphenylpropylamino
(10) phenylamino
(11) 3-chlorophenylamino
(12) 4-methylphenylamino
(13) cyclopropylamino
(14) cyclopentylamino
(15) cyclohexylamino
(16) cycloheptylamino
(17) cyclooctylamino
(18) cyclododecylamino
(19) 2-methylcyclohexylamino
(20) 3-methylcyclohexylamino
(21) cis-4-methylcyclohexylamino
(22) trans-4-methylcyclohexylamino
(23) cis-4-tert-butylcyclohexylamino
(24) trans-4-tert-butylcyclohexylamino
(25) 4-hydroxycyclohexylamino
(26) 2-methoxycyclohexylamino
(27) 4-ethylcyclohexylamino
(28) 2,6-dimethylcyclohexylamino
(29) N-methylcyclohexylamino
(30) N,N-dicyclohexylamino
(31) endo-2-norbornylamino (or endo-bicyclo[2.2.1]-heptan-2-amino)
(32) exo-2-norbornylamino (or exo-bicyclo[2.2.1] heptan-2-amino)
(33) 1-adamantylamino
(34) 2-adamantylamino
(35) 1-noradamantylamino
(36) (1R)-bornylamino
(37) (1R)-isobornylamino
(38) spiro[5.5]undecanylamino
(39) cyclohexylmethylamino
(40) 1-adamantylmethylamino
(41) (2-tetrahydrofuranyl)methylamino
(42) 2-(N-methyl-2-pyrrolyl)ethylamino
(43) 2-(2-pyridinyl)ethylamino
(44) (2-indolyl)methylamino
(45) N-methyl(2-indolyl)methylamino
(46) 2-(3-indolyl)ethylamino
(47) N-methyl-2-(3-indolyl)ethylamino
(48) 4-(N-benzylpiperidinyl)amino
(49) 3-quinuclidylamino
(50) exo-bicyclo[3.2.1]octan-2-amino
(51) bicyclo[2.2.2]octan-2-amino
(52) 3-chlorobicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-amino
(53) bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-amino
(54) exo-bicyclo[3.2.1]octan-3-amino
(55) endo-bicyclo[3.2.1]octan-3-amino
(56) endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(57) exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(58) endo-tricyclo[5.2.1.$0^{2,6}$]decan-8-amino
(59) N-ethyl-1-adamantylamino
(60) tricyclo[2.2.1.$0^{2,6}$]heptan-3-amino
(61) bicyclo[3.3.1]nonan-9-amino
(62) endo-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amino (or fenchylamino)

41

(63) (1R. 2S-endo)-(+)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(64) (1R.2R-exo)-(−)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(65) (1S.2R-endo)-(−)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(66) (1S.2S-exo)-(+)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(67) 1-piperidinylamino
(68) 1-pyrrolidinylamino
(69) 1-hexahydroazepinylamino
(70) 4-morpholinylamino
(71) 4-thiomorpholinylamino
(72) N-methyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(73) N-ethyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
(74) N-propyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino

Of the products of formula (I) above, those of formula (Ia) below are advantageous; in particular, the compounds of formula (Ia'):



(Ia')

in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 are as defined above for (I). R_1 is hydrogen or a (C_1-C_6)-alkyl and R_2 is a non-aromatic C_3-C_{15} carbocyclic radical or a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-hexahydroazepinyl, 4-morpholinyl and 4-thiomorpholinyl, and their salts, are particularly advantageous.

Of the products of formula (I), those of formulae (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) and (If) below, in which at least one of the substituents w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 is other than hydrogen. R_1 is hydrogen or a (C_1-C_6)-alkyl. R_2 is as defined above. R_3 is hydrogen or a (C_1-C_3)-alkyl group. R_4 is hydrogen or methyl and R_5 is a cycloalkyl-(C_1-C_3)-alkyl, the cycloalkyl being C_3-C_6, or a phenyl-(C_1-C_3)-alkyl which is unsubstituted or substituted on the aromatic ring by a methyl group or a fluorine or chlorine atom, and their salts, where appropriate, are particularly advantageous.

In these latter particularly advantageous products,

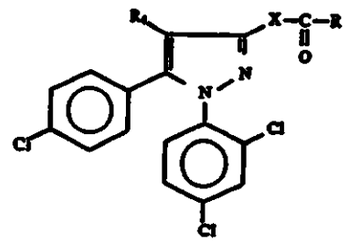
when R_1 is a (C_1-C_6)-alkyl, the methyl, ethyl, propyl and isopropyl groups are preferred;

when R_3 is a (C_1-C_3)-alkyl, the methyl group is preferred;

the preferred groups R_2 are non-aromatic C_3-C_{15} carbocyclic radicals which are unsubstituted or substituted by a (C_1-C_4)-alkyl, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl or t-butyl, or by two or three methyl groups, for example a methyl-, ethyl- or t-butyl-cyclohexyl radical or a dimethyl- or trimethylcyclohexyl radical, cycloalkyl-(C_1-C_3)- alkyl radicals in which the cycloalkyl is C_3-C_6; (C_1-C_3)-alkyl radicals substituted by a 2- or 3-indolyl group; 2- and 3-indolyl radicals; and 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-hexahydroazepinyl, 4-morpholinyl and 4-thiomorpholinyl radicals; and

the preferred groups R_5 are cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, benzyl, 4-methylbenzyl and phenethyl radicals.

Of the products of formula (I) above, those of formula (i):



(i)

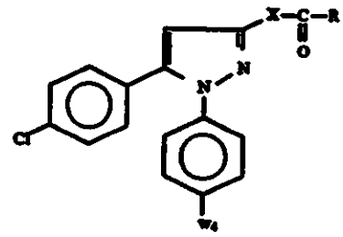
in which R_4, X and R are as defined above for (I), and their salts, are very advantageous, especially when R_3 is hydrogen or a methyl group or when R_4 is hydrogen or methyl and X is a direct bond.

The compounds of formula (i) in which R_4 is hydrogen or methyl, X is a direct bond and R is a group $—NR_1R_2$ in which R_1 is hydrogen or a methyl group and R_2 is a non-aromatic C_3-C_{15} carbocyclic radical or a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-hexahydroazepinyl, 4-morpholinyl and 4-thiomorpholinyl, and their salts, are particularly preferred.

Especially preferred is the compound of formula (i) in which R_4 is methyl, X is a direct bond and R is a group $—NR_1R_2$ in which R_1 is hydrogen and R_2 is 1-piperidinyl, as well as its pharmaceutically acceptable salts and their solvates.

Other particularly preferred compounds of formula (i) are those in which R_4 is hydrogen or methyl, X is $—(CH_2)_xN(R_3)—$ and R is $—NR_1R_2$, x being zero or one, R_1 being hydrogen, R_3 being hydrogen or a methyl group and R_2 being a phenyl which is unsubstituted or substituted by one or two halogen atoms, a (C_1-C_3)-alkyl group or a (C_1-C_3)-alkoxy group, or a non-aromatic C_3-C_{15} carbocyclic radical, and their salts.

Of the compounds of formula (I), those of formula (ii):



(ii)

in which X and R are as defined above for (I) and w_4 is a methyl or methoxy group, especially those of formula (ii) in which w_4 is a methyl or methoxy group, X is a direct bond and R is a group $—NR_1R_2$ in which R_1 is hydrogen or a methyl group and R_2 is a non-aromatic C_3-C_{15} carbocyclic radical, and their salts, are also advantageous.

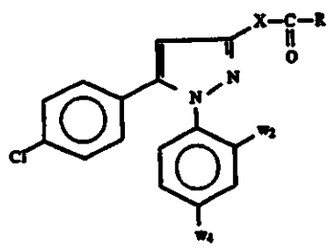
An advantageous subclass comprises the compounds of formula (ii) in which w_4 is a methyl or methoxy group, X is a group $—(CH_2)_xN(R_3)—$ in which x is zero or one and R_3 is hydrogen or a methyl group, and R is a group $—NR_1R_2$ in which R_1 is hydrogen and R_2 is a phenyl which is unsubstituted or substituted by one or two halogen atoms, a (C_1-C_3)-alkyl group or a (C_1-C_3)-alkoxy group, or a non-aromatic C_3-C_{15} carbocyclic radical, or their salts.

Other valuable compounds according to the present invention are those of formula (I) in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 and X are as defined above for (I) and R is a group $—NR_1R_2$ in which R_1 is

42 39

hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl group and R_2 is a 2- or 3-indolyl-(C_1–C_3)-alkyl group or a 2- or 3-indolyl group, and their salts.

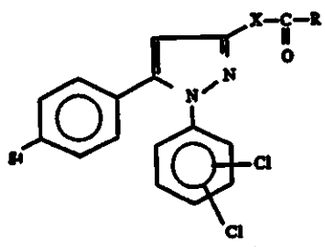
Of the latter, the products of formula (iii):



(iii)

in which X is as defined above for (I), R is a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl and R_2 is a 2- or 3-indolyl-(C_1–C_3)-alkyl group or a 2- or 3-indolyl group, and either w_2 is hydrogen and w_4 is a methyl or methoxy group or w_2 and w_4 are a chlorine atom, and their salts, are particularly valuable.

Of the products included in formula (I) above, those of formula (iv):



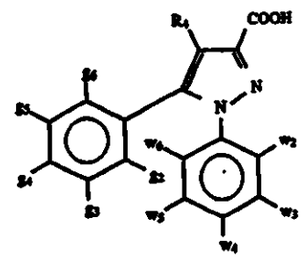
(iv)

in which X and R are as defined above for (I) and g_4 is a bromine atom or a methyl or trifluoromethyl, and their salts, are also valuable.

In preferred products of formula (iv), the two chlorine atoms are in the 2,3-, 2,4-, 2,5- or 3,4-positions, and in these preferred products of formula (iv), those in which X is a direct bond and R is a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl and R_2 is a non-aromatic carbocyclic radical containing from 3 to 15 carbon atoms are particularly preferred.

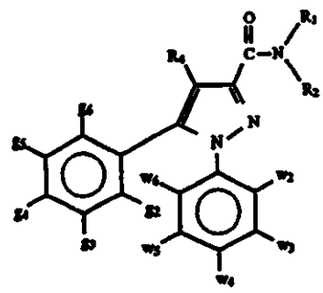
The salts, where appropriate, of the compounds according to the present invention, especially of those of formulae (I), (Ia'), (i), (ii) and (iii) above and (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) and (If) below, include both those with mineral or organic acids which permit a suitable separation or crystallization of the products, such as picric acid or oxalic acid, and those with acids which form pharmaceutically acceptable salts such as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogensulfate, dihydrogenphosphate, methanesulfonate, methylsulfate, oxalate, maleate, fumarate, naphthalene-2-sulfonate, glyconate, gluconate, citrate, isethionate and paratoluenesulfonate.

According to another of its features, the present invention relates to a method of preparing the compounds (I), which comprises treating a pyrazole-3-carboxylic acid derivative of the formula



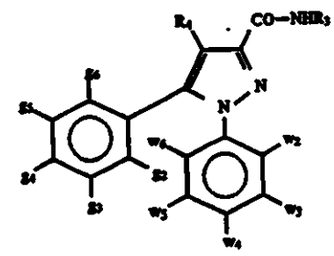
(IIa)

in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 are as defined for (I), or one of its activated forms, namely one of its esters or acid chlorides, * either with an amine of the formula HNR_1R_2, in which R_1 and R_2 are as defined for (I), to give the amides of the formula



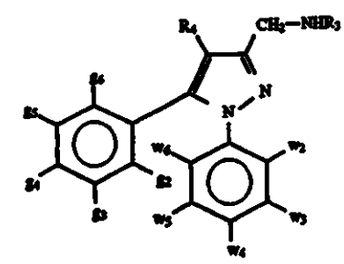
(Ia)

in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4, R_1 and R_2 are as defined for (I), * or optionally with a primary amine R_3NH_2, in which R_3 is as defined for (I), to give the intermediate amides (V) of the formula



(V)

in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 and R_3 are as defined for (I), to give, by reduction with a metal hydride, the intermediate amines of the formula

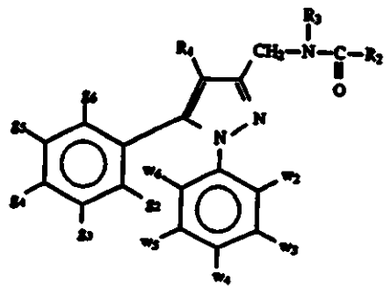


(VI)

in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 and R_3 are as defined for (I), which are converted to the amide or urea of the formula

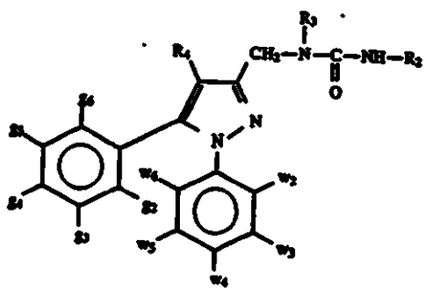
42

(Ib)



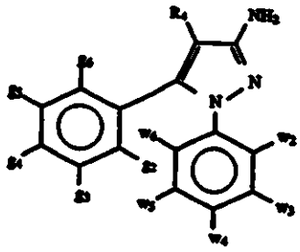
or

(Ic)



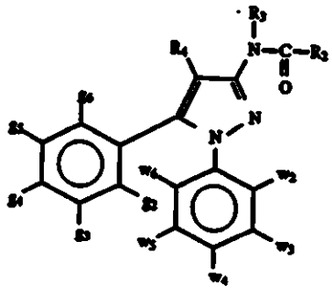
in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 are as defined for (I), by reaction with an acid chloride of the formula R_2COCl or, respectively, an isocyanate of the formula $R_2—N=C=O$, in which R_2 is as defined for (I), * or with a diphenylphosphoryl azide derivative in a basic medium, followed by an acid treatment, to give the intermediate amine of the formula

(VII)



in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 are as defined for (I), which is reacted with an acid chloride R_2COCl or an isocyanate $R_2—N=C=O$ to give respectively the amides and ureas of the formulae

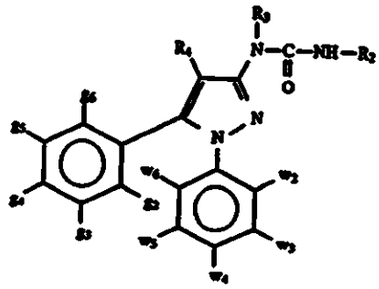
(Id)



and

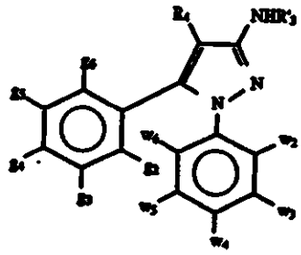
-continued

(Ie)



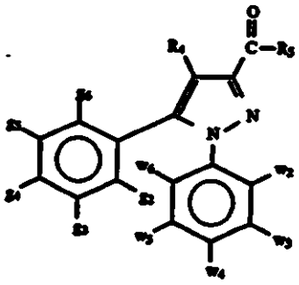
in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 are as defined for (I) and R_3 is hydrogen, the same compounds in which R_3 is other than hydrogen being prepared from the above primary amine (VII) converted to a secondary amine of the formula

(VIIb)



in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 are as defined for (I) and R'_3 is (C_1-C_2)-alkyl, which are then reacted with an acid chloride R_2COCl or an isocyanate $R_2—N=C=O$ to give the amides and ureas of formulae (Id) and (Ie) as defined above in which R_3 is other than hydrogen, * or with an organomanganous reagent R_5MnX_1, in which R_5 is as defined for (I) and X_1 is a halogen, to give the ketone derivatives of the formula

(If)



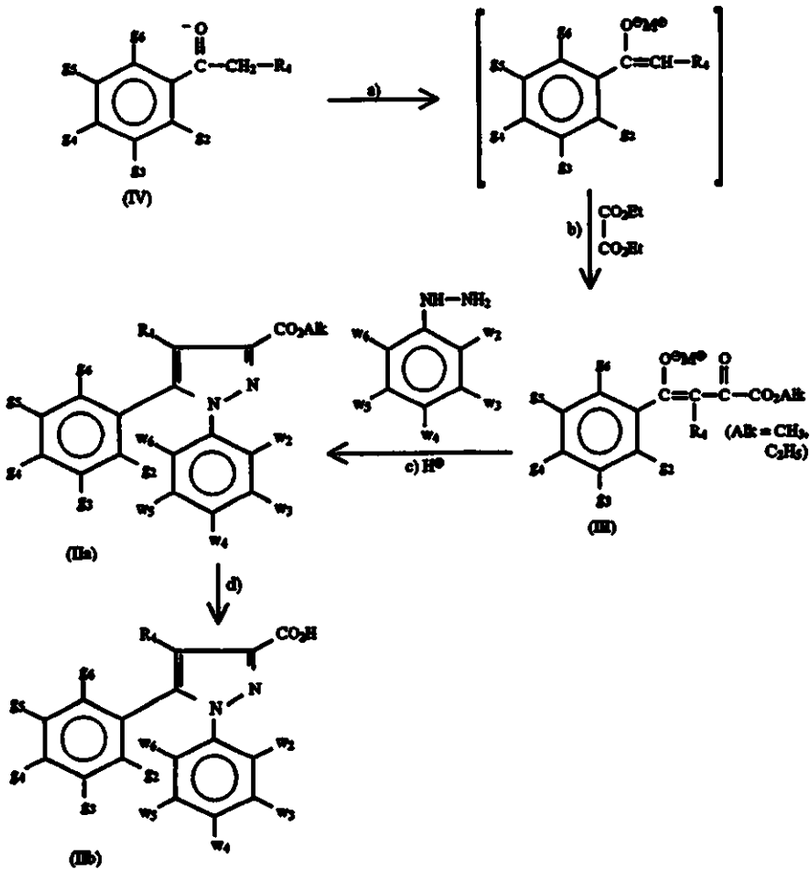
the resulting compounds then being converted to one of their salts, where appropriate.

In a preferential procedure, the pyrazoles of formula (I) can be synthesized from the corresponding esters by conversion of the ester group to an amide, urea or ketone via the acid and the acid chloride.

Said esters are synthesized by applying the method described in Berichte, 1887, 20, 2185.

The reaction scheme for the preparation of the compounds (I) via their methyl or ethyl esters (Alk=CH_3 or C_2H_5) is represented by SCHEME 1 below:

SCHEME 1



The first step a) consists in preparing an alkali metal salt of an acetophenone derivative of formula (IV), in which R_4 and g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 are as defined above for (I), to which an equimolar amount of diethyl oxalate is then added (step b) to give the ketoester of formula (III).

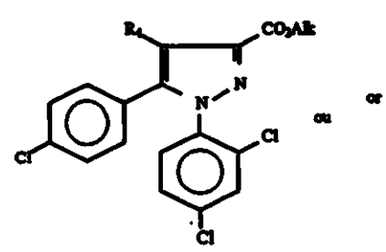
In the case where R_4=H, the alkali metal will preferably be sodium and the salt of the ketoester (III) (Alk=CH_3) will be obtained according to Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 14, 1098, using sodium methylate in methanol to perform step a).

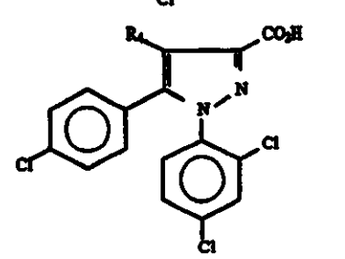
In the case where R_4=CH_3, the alkali metal will preferably be lithium and the salt of the ketoester (III) (Alk=C_2H_5) will be obtained according to J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1389, using the lithium salt of hexamethyldisilazane in ethyl ether to perform step a).

The alkali metal salts (III) prepared in this way are then refluxed in acetic acid with an excess of a hydrazine derivative (step c). Precipitation in iced water gives the 3-pyrazole esters (IIa).

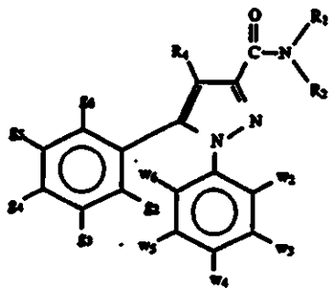
These esters (IIa) are then converted to their acids (IIb) by reaction with an alkaline agent, for example potassium hydroxide, followed by acidification (step d).

In SCHEME 1 above, the esters of formula (IIa) in which w_2 and w_4 are a chlorine atom, w_3, w_5 and w_6 are hydrogen, g_4 is a chlorine atom, g_2, g_3, g_5 and g_6 are hydrogen and Alk is a (C_1–C_3)-alkyl, and the corresponding acids (IIb), are novel key intermediates for the preparation of the particularly advantageous compounds (i) and therefore represent a further feature of the invention; these compounds have formula (II'a) or (II'b):





When X is a direct bond, the amides according the invention of formula (Ia):



(Ia, where X = direct bond)

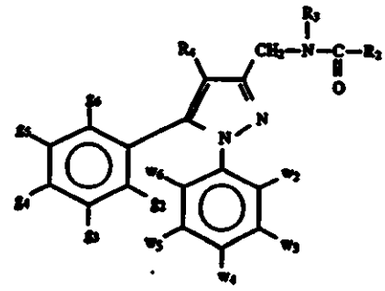
in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_1, R_2 and R_4 are as defined for (I), are prepared from a functional derivative of the acids (IIb), preferably a chloride, by the usual methods so that said acids (IIb) can be substituted by an amine of the formula HNR_1R_2, prepared by the usual methods, to give the compounds (Ia) according to the invention.

For example, when it is desired to prepare a compound of formula (Ia) in which g_2, g_3, g_5, g_6, w_3, w_5 and w_6 are hydrogen, g_4, w_2 and w_4 are a chlorine atom, R_4 is methyl, R_1 is hydrogen and R_2 is 1-piperidinyl (namely N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide), a functional derivative of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid (a compound of formula (IIb) in which R_4 is methyl) is reacted with 1-aminopiperidine in an organic solvent in the presence of a base. The acid chloride, the anhydride, the mixed anhydride, a straight or branched C_1–C_4 alkyl ester, an activated ester such as p-nitrophenyl ester, or the free acid appropriately activated, for example by N,N-dicyclohexylcarbodiimide or benzotriazol-N-oxotris (dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) can be used as the functional derivative of the acid.

Thus, 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid chloride, obtained by reaction of thionyle chloride with 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid, can be reacted with 1-aminopiperidine in a solvent such as dichloromethane in an inert atmosphere, at a temperature between 0° C. and room temperature, in the presence of a base such as triethylamine.

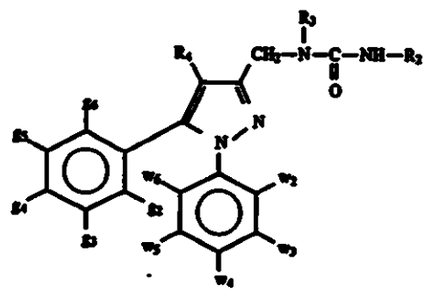
Alternately, the mixed anhydride of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid can be prepared by reaction of ethylchloroformate with the said acid in the presence of a base such as triethylamine, and then reacted with 1-aminopiperidine in a solvent such as dichloromethane in an inert atmosphere, at a temperature between 0° C. and room temperature, in the presence of a base such as triethylamine.

When X is a group —$(CH_2)_xN(R_3)$—, in which x and R_3 are as defined for (I), the amides and the ureas according to the invention of formulae (Ib) and (Ic):



and

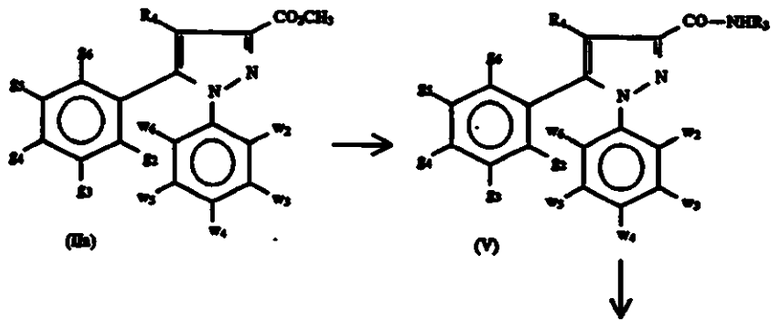
(Ib, where x = 1 and R = R_3)



(Ic, where x = 1 and R = NHR_3)

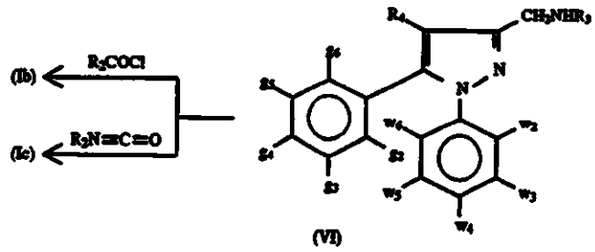
in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_2, R_3 and R_4 are as defined for (I), are prepared from the above-described ester (IIa) according to SCHEME 2 below:

SCHEME 2



-continued

SCHEME 2

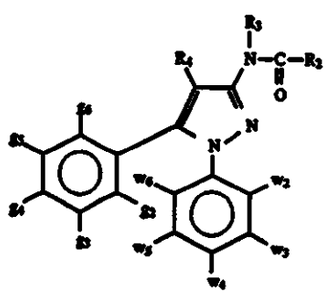


(VI)

The conversion of the ester (IIa) to the intermediate amide (V) can be effected for example via the corresponding acid chloride, the latter being reacted with an amine R_3NH_2 in an alkanol such as ethanol.

The reduction of the amide (V) to the amine (VI) is then effected by means of a metal hydride such as lithium aluminum hydride or, preferably, by means of the complex BH_3-THF in solution in THF under reflux. The amine (VI) is then converted to the amide (Ib) or the urea (Ic) according to the invention by the conventional methods, for example by reaction with an acid chloride R_2COCl or an isocyanate R_2—N=C=O, respectively.

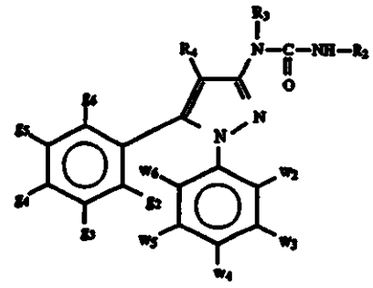
The amides and the ureas according to the invention of formulae (Id) and (Ie):



(Id, where X = —N(R_9)—)

and

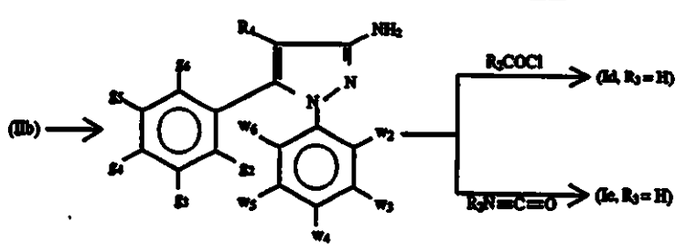
-continued



(Ie, where X = —N(R_9)— and R_4 = H)

in which g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6, w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and R_2, R_3 and R_4 are as defined for (I), are prepared from the previously obtained pyrazole-3-carboxylic acids according to SCHEME 3 below:

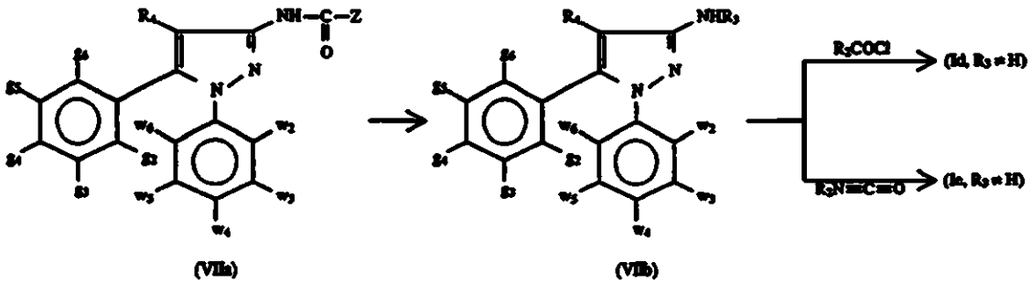
SCHEME 3



(VII)

-continued

SCHEME 3

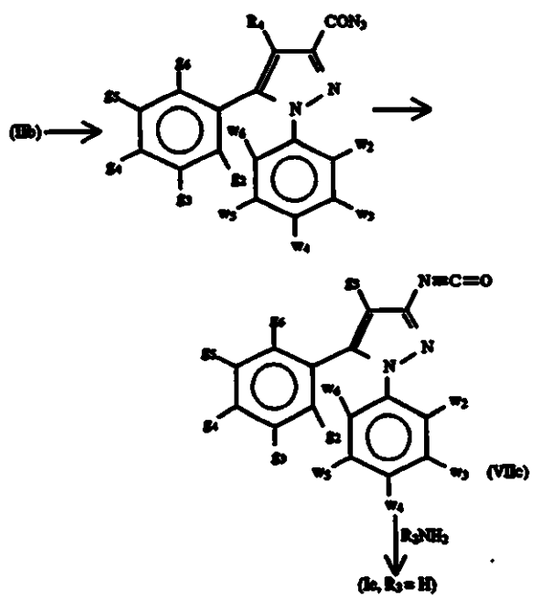


The acids (IIIb) are converted to the corresponding amines (VII) by means of a Curtius reaction, for example using diphenylphosphoryl azide in a basic medium, followed by a treatment with a strong acid such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid, as described in Synthesis, 1990, 295. The amines (VII) are then converted to the amides (Id) or ureas (Ie) according to the invention by the usual methods, for example by reaction with an acid chloride R_2COCl in the case of (Id) where R_3=H, or with an isocyanate R_2—N=C=O in the case of (Ie) where R_3=H.

Alternatively, the ureas (Ie) where R_3=H can be prepared by the reverse reaction: the acids (IIIb) are converted to corresponding isocyanates (VIIc) as described in J. Org. Chem. 1961, 26, 3511, according to SCHEME 4 below.

Reaction of the isocyanates (VIIc) with an amine R_2NH_2 then gives the ureas (Ie) directly.

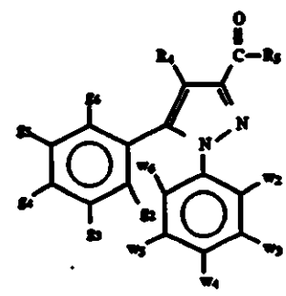
SCHEME 4



To prepare the compounds (Id) and (Ie) in which R_3 is other than hydrogen, the primary amines (VII) are first converted to secondary amines (VIIb) by a reaction sequence such as reaction with an acid chloride R'_3COCl (where R'_3=(C_1–C_2) alkyl), followed by reduction of the amide (VIIa) obtained, for example by reaction with BH_3 in THF. In the case where R_3 is a methyl, it is preferable to react the amines (VII) with tert-butyl dicarbonate, $(BOC)_2O$, or with a mixture of formic acid and acetic anhydride, giving respectively the carbamate (VIIa, Z=OtBu) or the formamide (VIIa, Z=H), which products are then reduced, for example with $LiAlH_4$, to give the amines (VIIb, R_3=CH_3).

The secondary amines (VIIb) are then converted to the amides (Id) or ureas (Ie) according to the invention as described above.

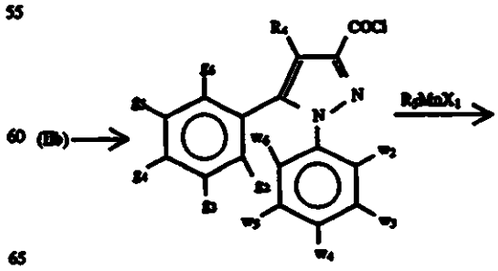
The ketone derivatives according to the invention of formula (If):



(If, X = direct bond and R = R_5)

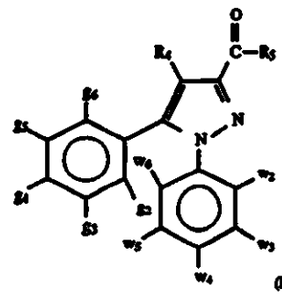
in which g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6, w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and R_4 and R_5 are as defined for (I), are preferably prepared from the above-described pyrazole-3-carboxylic acids (IIIb) according to SCHEME 5 below:

SCHEME 5



-continued

SCHEME 5

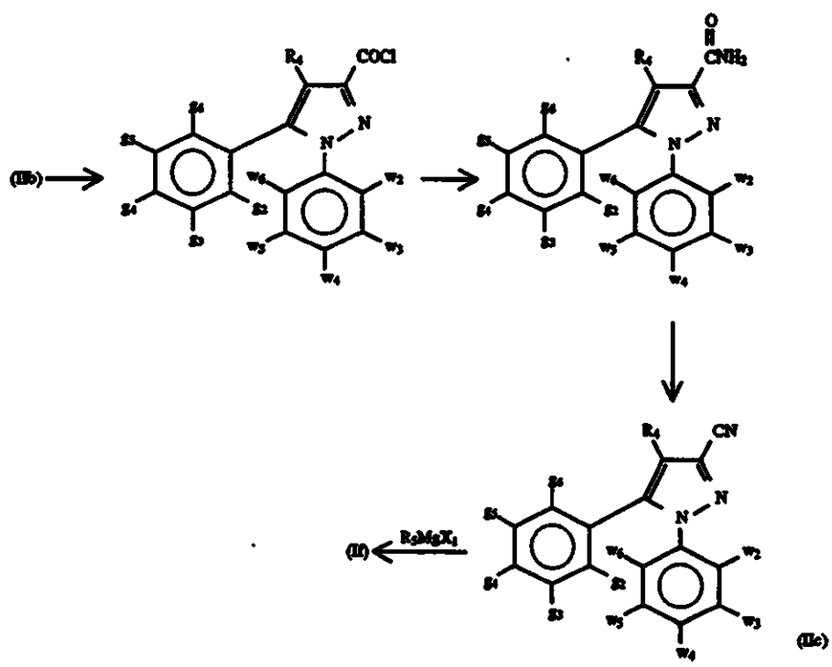


(If)

The acids (IIb) are converted to the acid chlorides by the conventional methods; the latter are then converted to the ketone derivatives (If) according to the invention by reaction with an appropriate organomanganous reagent R_5MnX_1, in which R_5 is as defined for (I) and X_1 is a halogen, preferably a chlorine atom, for example using the method described in Tetrahedron Letters, 1989, 30, 7369.

Alternatively, the ketone derivatives (If) can be prepared from the acids (IIb) via the nitriles (IIc) according to SCHEME 6 below:

SCHEME 6



(IIc)

(IIb) is converted to (IIc) by a conventional method such as, for example, conversion to the acid chloride followed by amination (NH_3,THF/water) and dehydration of the amide obtained, for example by treatment with CH_3SO_2Cl in pyridine as described in J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1701.

The nitriles (IIc) obtained in this way are then treated with organometallic reagents, preferably organomagnesium reagents of the formula R_5MgX_1, to give the ketone derivatives (If) after acid treatment.

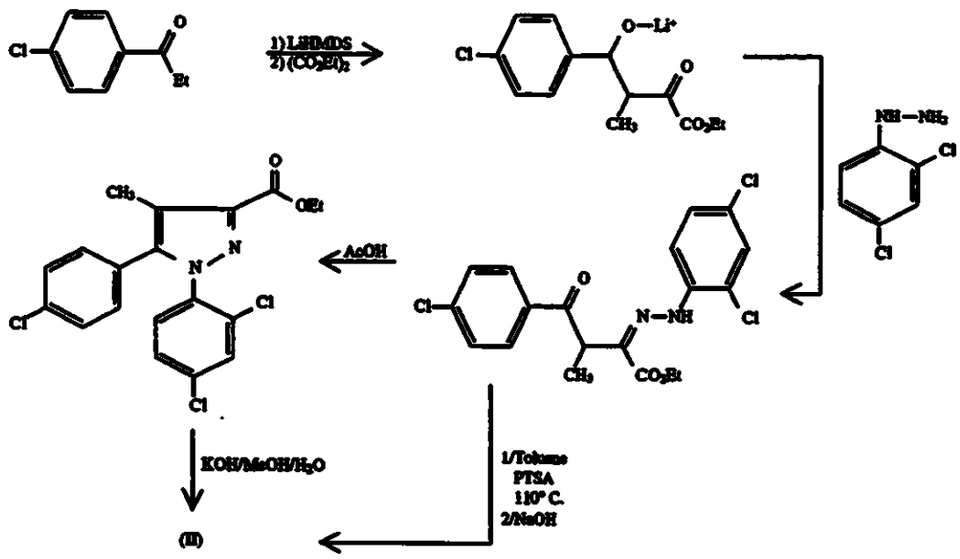
The compounds of formula (I) obtained in this way are isolated, in the form of the free base or, where appropriate, a salt or a solvate, by the conventional techniques.

When the compound of formula (I) is obtained in the form of the free base, a salt is formed by treatment with the chosen acid in an organic solvent. Treatment of the free base, for example dissolved in an alcohol such as isopropanol, an ether such as diethylether or in acetone, with a solution of the chosen acid in the same solvent gives the corresponding salt, which is isolated by the conventional techniques. The hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogensulfate, dihydrogenphosphate, methanesulfonate, oxalate, maleate, fumarate, naphthalene-2-sulfonate and paratoluenesulfonate, for example, are prepared in this way.

When the reaction is complete, the compounds of formula (I) can be isolated in the form of one of their salts, where appropriate, for example the hydrochloride or the oxalate; in this case, if necessary, the free base can be prepared by neutralizing said salt with a mineral or organic base such as sodium or ammonium hydroxide or triethylamine, or with an alkali metal carbonate or bicarbonate such as sodium or potassium carbonate or bicarbonate, and converted into another salt such as the methanesulfonate, fumarate or naphtalene-2-sulfonate.

The acid (IIb) in which R_4 is methyl, namely 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxylic acid can for example be prepared as illustrated below in route 1 or route 2:

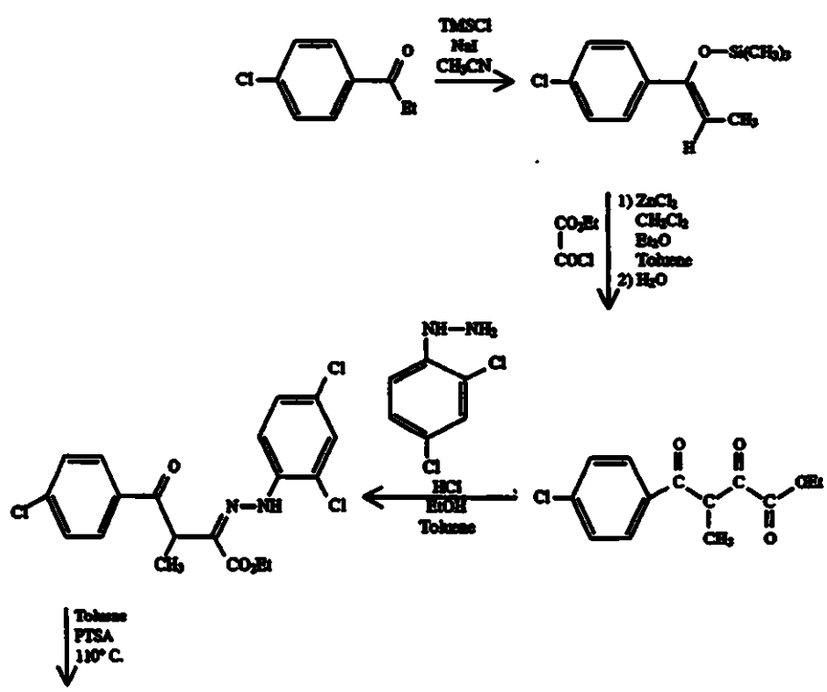
Route 1



LHMDS: lithium salt of hexamethyldisilazane
PTSA: paratoluenesulfonic acid.

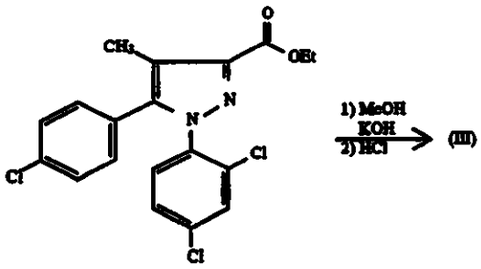
The first step is carried out according to J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 1389.

Route 2



-continued

Route 2



TMSCl: chlorotrimethylsilane
PTSA: paratoluenesulfonic acid

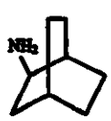
The first step is carried out according to the method described by E. S. Schweizer in J. Org. Chem., 1987, 52, 1324–1332. The second step is carried out according to the method described by R. E. Tirpak et al. in J. Org. Chem., 1982, 47, 5099–5102.

The amines of formula HNR_1R_2 are either commercially available, or described in the literature, or prepared by known methods according to the PREPARATIONS described below.

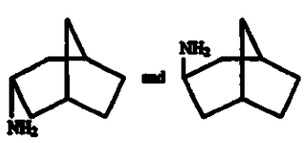
Preferred examples of these amines are those mentioned below:

(1) bicyclo[3.2.1]octan-2-ylamine prepared according to H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin II, 1984, 119;

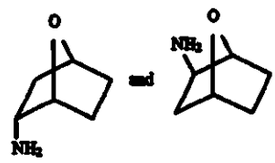
(2) bicyclo[2.2.2]octan-2-ylamine prepared according to R. Seka et al., Ber. 1942, 1379;



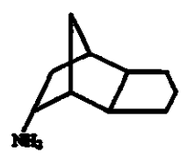
(3) endo- and exo-bicyclo[3.2.1]octan-3-ylamine prepared according to H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1984, 1369;



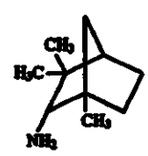
(4) endo- and exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine prepared according to W. L. Nelson et al., J. Heterocyclic Chem., 1972, 9, 561;



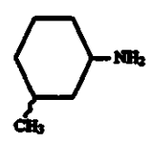
(5) endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-amine prepared according to G. Buchbauer et al., Arch. Pharm., 1990, 323, 367;



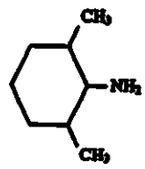
(6) endo-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine prepared according to Ingersoll et al., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3360;



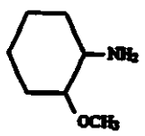
(7) 3-methylcyclohexylamine prepared according to Smith et al., J. Org. Chem., 1952, 17, 294;



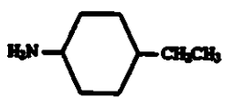
(8) 2,6-dimethylcyclohexylamine prepared according to Cornubert et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 945, 12, 367;



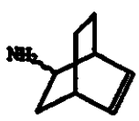
(9) 2-methoxycyclohexylamine prepared according to Noyce et al., J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 768;



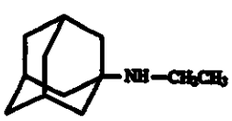
(10) 4-ethylcyclohexylamine prepared according to A. Shirahata et al., Biochem. Pharmacol., 1991, 41, 205;



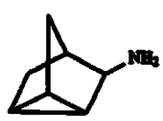
(11) bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-amine prepared according to H. L. Goering et al., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1391;



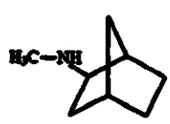
(12) N-ethyl-1-adamantylamine prepared according to V. L. Narayanan et al., J. Med. Chem., 72, 15, 443;



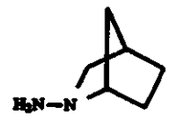
(13) tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-ylamine prepared according to G. Muller et al., Chem. Ber., 65, 98, 1097;



(14) N-methyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine prepared according to W. G. Kabalka et al., Synth. Commun., 1991, 20, 231;



(15) 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-amine prepared according to J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 5292, starting from 2-azabicyclo[2.2.1]heptane prepared according to Chem. Ber., 1983, 116, 1081.



(16) 2-azabicyclo [2.2.2]octan-2-yl-amine prepared according to J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 5292.

The amines R_3NH_2 are commercially available or are prepared by known methods.

The acid chlorides R_2COCl are commercially available or are prepared from the corresponding acids by known methods.

The isocyanates R_2—N=C=O are also commercially available or are prepared from the corresponding amines (reaction with phosgene) or corresponding acids (Curtius rearrangement) by known methods.

The compounds according to the invention were subjected to biochemical tests.

The compounds (I) and their salts, where appropriate, exhibited a good affinity in vitro for the cannabinoid receptors in tests performed under the experimental conditions described by Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605–613.

The compounds according to the invention also possess an affinity for the cannabinoid receptors present on preparations of electrically stimulated, isolated organs. These tests were performed on the guinea-pig ileum and on the mouse vas déferens according to Roselt et al., Acta Physiologica Scandinavia, 1975, 94, 142–144, and according to Nicolau et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 1978, 236, 131–136.

In particular, the compound of formula (I) in which g_2, g_3, g_5, g_6, w_3, w_5 and w_6 are hydrogen, w_2 and w_4 are a chlorine atom, R_4 is methyl, X is a direct bond and R is 1-piperidinylamino (namely N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide), or one of its pharmaceutically acceptable salts, exhibits a very good affinity for the central cannabinoid receptors. This compound is a potent and selective antagonist of the central cannabinoid receptors and has a Ki of about 2 nM. It is from 500 to 1000 times more active on the central receptor as on the peripheral receptor; it is also active upon oral administration and penetrates the blood-brain barrier. The good penetration of this compound in the central nervous system as well as its antagonist character are confirmed by the results obtained with the model of the antagonism of hypothermia induced by an agonist of cannabinoid receptors. Especially, this compound antagonizes the hypothermia induced by WIN 55 212-2 in mice with an ED_{50} of 0.3 mg/kg i.p. and 0.4 mg/kg per os. In this test (Pertwee R. G., 1985:263–277; in Marijuana 84, Ed. Harvey, D. Y., IRL Press, Oxford), the above compound exerted its action for 8 to 10 hours after oral administration of a dose of 3 mg/kg.

In addition, the above compound, upon subcutaneous administration, improves the memory capacities of rats in the test of the central memory (A Pério et al. in Psychopharmacology, 1989, 97, 262–268).

The compounds according to the invention are generally administered in dosage units.

Said dosage units are preferably formulated in pharmaceutical compositions in which the active principle is mixed with a pharmaceutical excipient.

Thus, according to another of its features, the present invention relates to pharmaceutical compositions in which a compound of formula (I) or one of its pharmaceutically acceptable salts is present as the active principle.

The compounds of formula (I) above and their pharmaceutically acceptable salts can be used in daily doses of 0.01 to 100 mg per kilogram of body weight of the mammal to be treated, preferably in daily doses of 0.1 to 50 mg/kg. In humans, the dose can preferably vary from 0.5 to 4000 mg per day, more particularly from 2.0 to 1000 mg, depending on the age of the subject to be treated or the type of treatment: prophylactic or curative.

In the pharmaceutical compositions of the present invention for oral, sublingual, subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal, local or rectal administration, the active principles can be administered to animals and humans in unit forms of administration, mixed with conventional pharmaceutical carriers. The appropriate unit forms of administration include forms for oral administration, such as tablets, gelatin capsules, powders, granules and solutions or suspensions to be taken orally, forms for sublingual and buccal administration, aerosols, implants, forms for subcutaneous, intramuscular, intravenous, intranasal or intraocular administration and forms for rectal administration.

In the pharmaceutical compositions of the present invention, the active principle is generally formulated as dosage units containing from 0.5 to 1000 mg, preferably from 1 to 500 mg, more preferably from 2 to 200 mg of said active principle per dosage unit for daily administrations.

When preparing a solid composition in the form of tablets, a wetting agent such as sodium laurylsulfate can be added to the active principle optionally microsized, which is then mixed with a pharmaceutical vehicle such as silica, gelatin, starch, lactose, magnesium stearate, talc, gum arabic or the like. The tablets can be coated with sucrose, with various polymers or other appropriate substances or else they can be treated so as to have a prolonged or delayed activity and so as to release a predetermined amount of active principle continuously.

A preparation in the form of gelatin capsules is obtained by mixing the active principle with a diluent such as a glycol or a glycerol ester and pouring the mixture obtained into soft or hard gelatin capsules.

A preparation in the form of a syrup or elixir can contain the active principle together with a sweetener, which is preferably calorie-free, methyl-paraben and propylparaben as an antiseptic, a flavoring and an appropriate color.

The water-dispersible powders or granules can contain the active principle mixed with dispersants or wetting agents, or suspending agents such as polyvinyl-pyrrolidone, and also with sweeteners or taste correctors.

Rectal administration is effected using suppositories prepared with binders which melt at the rectal temperature, for example cacao butter or polyethylene glycols.

Parenteral, intranasal or intraocular administration is effected using aqueous suspensions, isotonic saline solutions or sterile and injectable solutions which contain pharmacologically compatible dispersants and/or wetting agents, for example propylene glycol, butylene glycol, or polyethylene glycol.

Thus a cosolvent, for example an alcohol such as ethanol or a glycol such as polyethylene glycol or propylene glycol, and a hydrophilic surfactant such as Tween® 80, can be used to prepare an aqueous solution injectable by intravenous route. The active principle can be solubilized by a triglyceride or a glycerol ester to prepare an oily solution injectable by intramuscular route.

Transdermal administration is effected using multilaminated patches or reservoirs into which the active principle is in the form of an alcoholic solution.

Administration by inhalation is effected using an aerosol containing for example sorbitan trioleate or oleic acid together with trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane or any other biologically compatible propellant gas.

The active principle can also be formulated as microcapsules or microspheres, optionally with one or more carriers or additives.

Among the prolonged-release forms which are useful in the case of chronic treatments, implants can be used. These can be prepared in the form of an oily suspension or in the form of a suspension of microspheres in an isotonic medium.

The active principle can also be presented in the form of a complex with a cyclodextrin, for example α-, β- or γ-cyclodextrin, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin or methyl-β-cyclodextrin.

The compounds of formula (I) formulated in this way can be used for the treatment of immunomodulation, migraine, asthma, epilepsy, glaucoma, Parkinson's disease, dyskinesia, neuropathy, memory and thymic disorders, vomiting, ischemia, angor, orthostatic hypotension, cardiac insufficiency, stress, anxio-depressive disorders or psychosomatic-induced disorders.

Especially, the compound of formula (Ia) in which g_2, g_3, g_5, g_6, w_3, w_5 and w_6 are hydrogen, g_4, w_2 and w_4 are a chlorine atom, R_4 is methyl, R_1 is hydrogen and R_2 is 1-piperidinyl (namely N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide), as such or optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt or a solvate, can be used as the active principle of drugs intended for the treatment of the diseases of the central nervous system in mammals, thanks to its remarkable properties, especially its high affinity, its selectivity towards the central receptor as well as its capacity to penetrate the blood-brain barrier.

The toxicity of the above compound is compatible with its use as a psychotropic drug, especially for the treatment of thymic disorders, anxiety disorders, mood disorders, vomiting, memory disorders, cognitive disorders, neuropathies, migraine, stress, psychosomatic-induced diseases, epilepsy, dyskinesia or Parkinson's disease.

The above compound can also be used as a drug for the treatment of appetite disorders, especially as an anorexic, for the treatment of schizophrenia, delirious disorders, psychotic disorders in general as well as for the treatment of disorders associated with the use of psychotic substances. Furthermore, the above compound can be used in cancer chemotherapy.

The use of the above compound as a drug for the treatment of appetite disorders, anxiety disorders, mood disorders, schizophrenia, psychotic disorders, memory disorders, cognitive disorders and dyskinesia, as well as its use in cancer chemotherapy, constitute a further feature of the present invention.

The following Examples illustrate the invention without however implying a limitation.

The melting or decomposition points of the products, m.p., were measured in a capillary tube with a Tottoli apparatus; in some cases, differential scanning calorimetry (DSC) was used to measure the melting temperature.

The following abbreviations are used in the preparations and in the examples:

THF: tetrahydrofuran
Et_2O or ether: diethyl ether
iPr_2O or iso ether: diisopropyl ether
EtOH: ethanol
AcOEt: ethyl acetate
MeOH: methanol
DCM: dichloromethane
KOH: potassium hydroxide
AcOH: acetic acid
HCl: hydrochloric acid
NaCl: sodium chloride
RT: room temperature
DSC: differential scanning calorimetry
M.p.: melting point
CH_2Cl_2: dichloromethane
Na_2CO_3: sodium carbonate
$MgSO_4$: magnesium sulfate

The following abbreviations are used in the interpretation of the NMR spectra:

s: singlet
d: doublet
t: triplet
q: quadruplet
m: unresolved signals or multiplet.

The enantiomeric excess of the optically active amines, e.e., was determined by ^{19}F NMR after reaction with the chloride of S(+) Mosher's acid according to J. Org. Chem., 1969, 34, 2543.

The optical rotations, $[\alpha]_D^{20}$, were measured at c=1 in ethanol.

PREPARATIONS

A. AMINES NHR_1R_2

1. (1R,2S-endo)-(+)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-amine

(1R,2S-endo)-(−)-Bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid is prepared according to Tetrahedron Letters, 1985, 26, 3095.

By means of a Curtius reaction carried out according to J. Org. Chem., 1961, 26, 3511, this is then converted to the corresponding (1R, 2S-endo)-(+)-amine.

$[\alpha]_D^{20}$32 +13.4° (c=1, EtOH).

e.e.>95%, $\delta(CF_3)$=6.67 ppm relative to CF_3CO_2H.

2. (1R,2R-exo)-(−)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-amine

The (1R,2S-endo)-(−)-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid prepared in the previous Example is converted to its (1R,2R-exo)-(−) isomer according to J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950, and then converted to the corresponding (1R,2R-exo)-(−)-amine as described in the previous Example.

$[\alpha]_D^{20}$=−17.7° (c=1, EtOH).

e.e.>94% (determined as above, $\delta(CF_3)$=6.81 ppm).

3. (1S,2R-endo)-(−)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

(1S,2R-endo)-(+)-Bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid is prepared according to Tetrahedron Letters, 1989, 30, 5595, and then converted to the corresponding (1S,2R-endo)-(−)-amine as described above.

e.e.>95% (determined as above, $\delta(CF_3)$=6.62 ppm).

4. (1S,2S-exo)-(+)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

The (1S,2R-endo)-(+)-acid prepared in the previous Example is converted to its (1S,2S-exo)-(+) isomer according to according to J. Am. Chem. Soc., 83, 105, 950, and this is then converted to the corresponding (1S,2S-exo)-(+)-amine as described above.

e.e.>94% (determined as above, $\delta(CF_3)$=6.91 ppm).

5. exo-3-Chlorobicyclo[3.2.1]oct-3-enyl-2-amine

0.4 g of PtO_2 is added to a solution of 6.1 g of exo-3-chloro-2-azidobicyclo[3.2.1]oct-3-ene, obtained according to J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1984, 119, in 600 ml of ethanol and 60 ml of $CHCl_3$ and hydrogenation is carried out in a Parr apparatus at 4 bar and room temperature until the azide group has disappeared. After filtration on Célite, the reaction mixture is evaporated and the residue is crystallized from an ethanol/$CHCl_3$ mixture to give 0.49 g of the hydrochloride of the expected amine.

M.p.>240° C.

6. N-Ethyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

6.1. N-Acetyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

A solution of 3.50 ml of acetyl chloride in 10 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise to a solution of 5.00 g of exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine and 6.90 ml of triethylamine in 50 ml of CH_2Cl_2, cooled to 0° C. After stirring for 16 hours at room temperature, the mixture is poured into 100 ml of iced water and the organic phase is separated off and washed with a 5% solution of HCl, then with water and then with a saturated solution of NaCl. After drying over $MgSO_4$ and evaporation of the solvents, 5.80 g of the expected acetamide are obtained.

M.p.=128° C.

6.2. N-Ethyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

A solution of 5.10 g of the above derivative in 30 ml of THF is added dropwise to a suspension of 2.18 g of $LiAlH_4$ in 30 ml of THF, cooled to 0° C., and the mixture is then refluxed for 8 hours. It is hydroyzed at 0° C. with 2.2 ml of water, then 2.2 ml of a 15% solution of NaOH and then 7.5 ml of water. After stirring for 15 minutes, the precipitate is filtered off and washed with THF, the filtrate is evaporated and the residue is then taken up in 50 ml of ethyl ether. This ether solution is extracted with 5% HCl; the aqueous phase obtained is neutralized with 30% NaOH and then extracted with ethyl ether. After washing with a saturated solution of NaCl, drying over $MgSO_4$ and evaporation, 3.82 g of a pale yellow liquid are obtained. Dissolution in ethyl ether and treatment with a solution of gaseous HCl in anhydrous ethyl ether gives a white precipitate, which is filtered off, washed with ethyl ether and dried under vacuum to give 4.16 g of the hydrochloride of the expected amine.

M.p.=145° C. (decomposition).

7. N-(n-Propyl)-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

7.1. N-Propionyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

This amide is obtained in the same way as the N-acetyl analog described in Example 6 above, using propionyl chloride instead of acetyl chloride.

7.2. N-(n-Propyl)-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine

This amine is obtained starting from the above amide, in the same way as the N-ethyl analog described in the previous Example. Salification with HCl/Et_2O in an Et_2O/iPr_2O mixture gives the hydrochloride of the expected amine.

M.p.=230° C. (decomposition).

8. Bicyclo[3.3.1]nonan-9-ylamine

8.1. Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one oxime

A solution of 1.83 g of hydroxylamine hydrochloride and 2.95 g of sodium acetate in 22 ml of water is added to a solution of 2.43 g of bicyclo[3.3.1]-nonan-9-one in 9 ml of methanol and the mixture is refluxed for 24 hours. After cooling, it is extracted with ethyl ether and the organic phases are washed with a saturated solution of NaCl, then a 5% solution of Na_2CO_3 and the water, dried over $MgSO_4$ and evaporated to give 3.00 g of oxime.

M.p.=151° C.

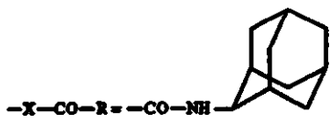
8.2. Bicyclo[3.3.1]nonan-9-ylamine

0.20 g of PtO_2 is added to a solution of 1.00 g of oxime in 250 ml of ethanol and 4 ml of $CHCl_3$ and hydrogenation is carried out in a Parr apparatus at 6 bar and room temperature for 18 hours. After filtration on Célite, the solvents are evaporated off and the residue is crystallized from an ethanol/heptane mixture to give 0.55 g of the hydrochloride of the expected amine.

M.p.>240° C.

EXAMPLE 1

N-(2-Adamantyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide



A) Sodium salt of methyl 4-chlorobenzoylpyruvate

12 g of sodium are dissolved in 250 ml of anhydrous methanol. A mixture of 64.6 ml of 4-chloroacetophenone and 67.1 ml of diethyl oxalate in 600 ml of methanol is then added, the temperature being kept below 10° C. The reaction mixture is then stirred at room temperature for 3 hours, after which 1 l of dry ether is added. Stirring is continued for 20 minutes, the mixture is filtered and the precipitate is washed with ether and dried under vacuum to give 74.6 g of the expected sodium salt.

B) Methyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate

A suspension of 26.3 g of the sodium salt obtained above and 23.5 g of 2,4-dichlorophenylhydrazine hydrochloride in 250 ml of acetic acid is refluxed for 4 hours. After cooling, the mixture is poured on to 250 g of ice and the crystals obtained are filtered off, washed with water and dried under vacuum to give 26.3 g of ester.

M.p.=167° C.

C) 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

A solution of 3.70 g of KOH in 35 ml of water is added to a solution of 10.0 g of the ester obtained above in 35 ml of methanol. The mixture is refluxed for 4 hours, cooled to room temperature, poured into 100 ml of water and then neutralized with a 5% solution of HCl. The crystals obtained are filtered off, washed with water and then with pentane and dried under vacuum to give 9.50 g of acid.

M.p.=185° C.

D) 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid chloride

5.8 ml of thionyl chloride are added to a suspension of 9.50 g of the acid obtained above in 100 ml of toluene and the mixture is refluxed for 3 hours. The solvent is then evaporated off, the residue is subsequently taken up in 50 ml of toluene and the solvent is evaporated off again (procedure repeated twice) to give 8.28 g of acid chloride.

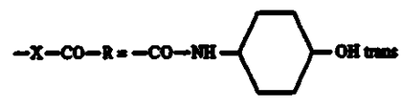
E) N-(2-Adamantyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide

A solution of 0.50 g of the acid chloride obtained above in 10 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise to a solution of 01.30 g of adamantan-2-amine hydrochloride and 0.41 ml of triethylamine in 10 ml of CH_2Cl_2, cooled to 0° C. The mixture is subsequently stirred at room temperature for 16 hours and then poured into 30 ml of iced water. The mixture is extracted with CH_2Cl_2 and the organic phase is washed successively with a 5% solution of HCl, water, a 5% solution of Na_2CO_3 and then a saturated solution of NaCl. After drying over $MgSO_4$ and evaporation of the solvent, the crude product is crystallized from hot benzene to give 0.32 g of white crystals.

M.p.=203° C.

EXAMPLE 2

N-(trans-4-Hydroxycyclohexyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide



A) trans-4-Trimethylsilyloxycyclohexylamine

A solution of 1.85 ml of chlorotrimethylsilane in 10 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise to a solution of 2.0 g of trans-4-hydroxycyclohexylamine hydrochloride and 4.05 ml of triethylamine in 20 ml of CH_2Cl_2, cooled to 0° C. After stirring for 16 hours at room temperature, the mixture is hydrolyzed with water and extracted. The organic phase is washed successively with water, a 5% solution of Na_2CO_3 and saturated NaCl. After drying over $MgSO_4$ and evaporation of the solvents, 1.43 g of amine (colorless liquid) are obtained.

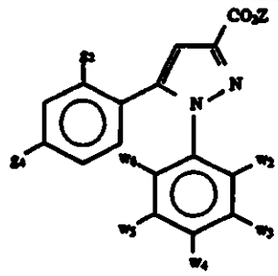
B) N-(trans-4-Hydroxycyclohexyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide

A solution of 0.60 g of the acid chloride prepared above according to Example 1D) in 10 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise to a solution of 0.35 g of trans-4-trimethylsilyloxycyclohexylamine and 0.32 ml of triethylamine in 10 ml of CH_2Cl_2, cooled to 0° C. After stirring for 16 hours at room temperature, the mixture is poured into 30 ml of iced water and extracted with CH_2Cl_2. The organic phase is washed successively with 5% HCl and a saturated solution of NaCl and then dried over $MgSO_4$ and evaporated. The crude product is dissolved in 15 ml of THF; 15 ml of 5% HCl are added to the solution and the mixture is stirred for 1 hour. It is then extracted with ether and the extract is washed with water and then dried over $MgSO_4$, evaporated and crystallized from CH_3OH to give 0.20 g of the expected pyrazole.

M.p.=209° C.

The compounds described in TABLES I to XII below are prepared by the procedure of EXAMPLE 1 above, starting for example from the acid or ester derivatives described below in TABLE A.

TABLE A



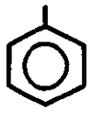
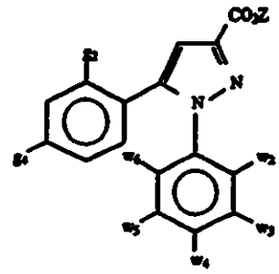
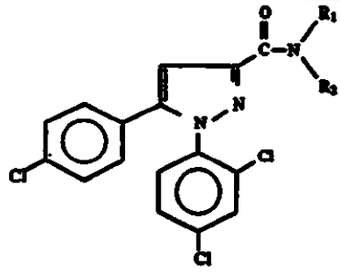
w_2	w_3	w_4	w_5	w_6	z_2	z_4	m.p.: °C. Z = H	m.p.: °C. Z = CH_3
H	H	CH_3	H	H	H	Cl	185	98
H	Cl	Cl	H	H	H	Cl	162	147
H	Cl	Cl	H	H	H	CH_3	188	145
Cl	H	H	Cl	H	H	CH_3	232	132
Cl	H	H	Cl	H	H	CF_3	214	179
Cl	Cl	H	H	H	H	CH_3	214	101
H	H	CH_3	H	H	Cl	Cl	188	102
H	H	Cl	H	H	Cl	Cl	224	118
H	H	OCH_3	H	H	H	Cl	168	—
Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	255	214
Cl	H	Cl	H	H	H		115	138

TABLE A-continued



w_2	w_3	w_4	w_5	w_6	z_2	z_4	m.p.: °C. Z = H	m.p.: °C. Z = CH_3
Cl	H	Cl	H	H	H	Br	188	177
H	H	NO_2	H	H	H	CH_3	106	166

TABLE I



(Ia)

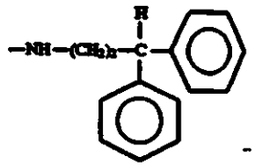
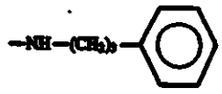
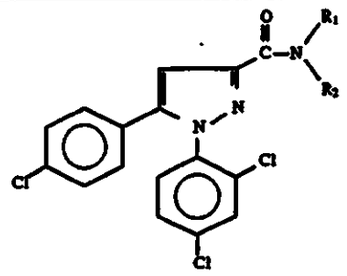
Example n°		m.p.; °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
3	$-NH-(CH_2)_2-CH_3$	100
4		102
5		60
6	$-NH-(CH_2)_4-CH_3$	97

TABLE I-continued



(Ia)

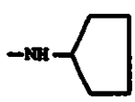
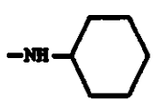
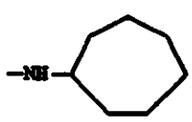
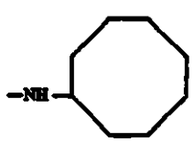
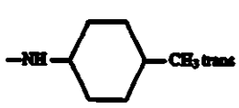
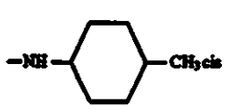
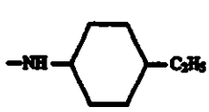
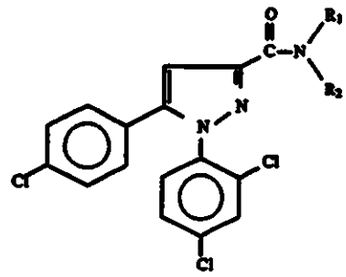
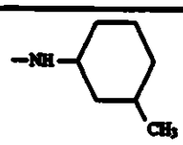
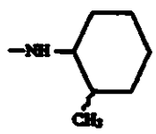
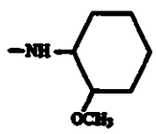
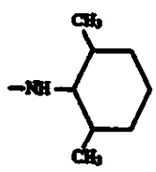
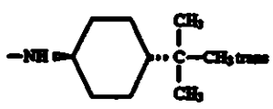
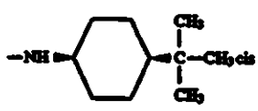
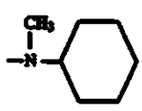
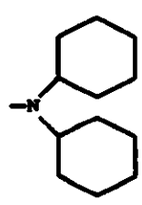
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.; °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
7	$-NH-C(H)(CH_3)-CH_3$	152
8	$-N(C_5H_{11})(C_5H_{11})$	(1)
9		152
10		148
11		162
12		83
13		132
14		186
		165
16		134

TABLE I-continued

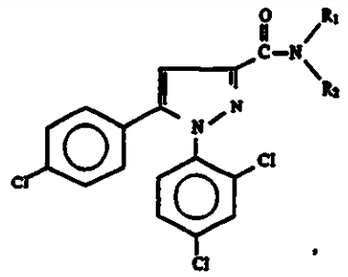
(Ia)



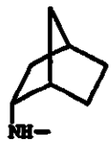
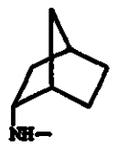
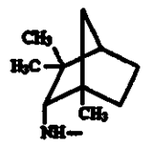
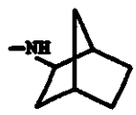
Example n°	$-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$	m.p.: °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
17		144
18		174
19		188
20		120
21		208
22		81
23		122
24		188

50 47

TABLE I-continued

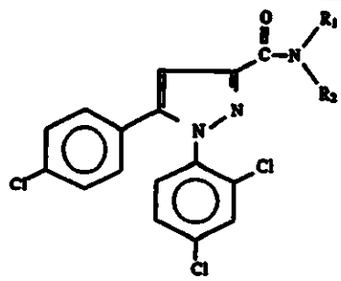


(Ia)

Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
25		194
26	 endo(+,-)	190
27	 endo(+)	183 +14,1°
28	endo(-)	182 -14,1°
29	 endo	178
30	exo(+,-)	191
31	 exo(+)	185 +10,2°
32	exo(-)	184 -10,6°

50

TABLE I-continued



(Ia)

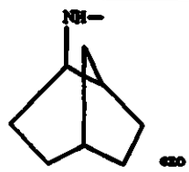
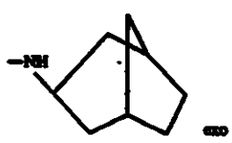
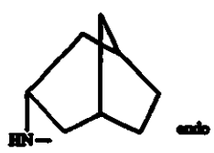
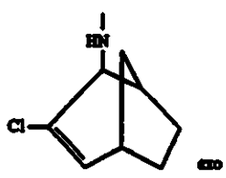
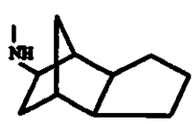
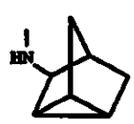
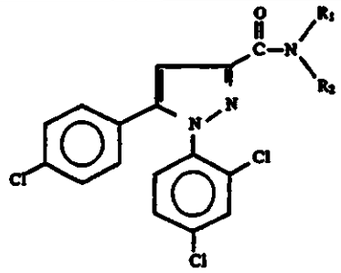
Example n°	$-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$	m.p.: °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
33		170
34		198
35		182
36		188
37		141
38		197
39		209

TABLE I-continued



(Ia)

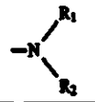
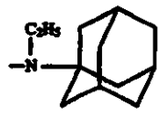
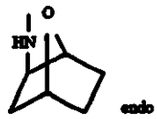
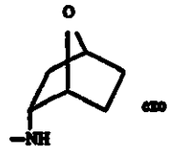
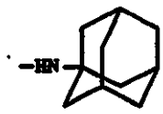
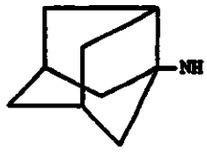
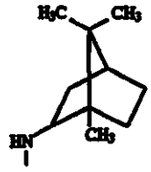
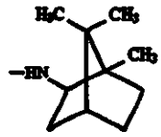
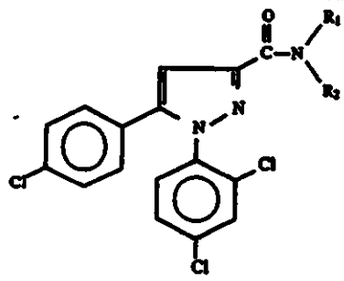
Example n°		m.p.; °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
40		164
41	 endo	184
42	 exo	180
43		233
44		220
45	 (+)	156 +11,7°
46	 (-)	151 −61,6°
47		168

TABLE I-continued

(Ia)



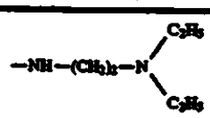
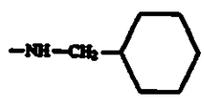
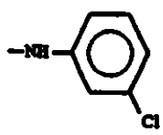
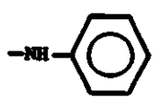
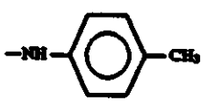
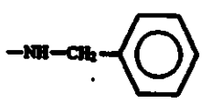
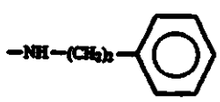
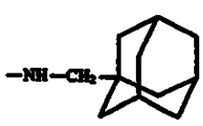
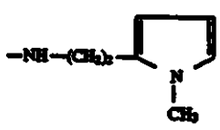
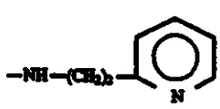
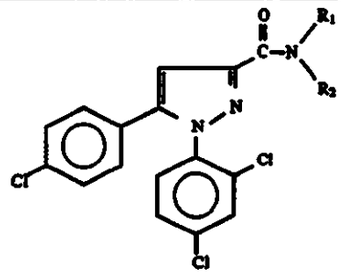
Example n°	$-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$	m.p.; °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
48		108
49		161
50		154
51		112
52		159
53		149
54		125
55		220
57		158
58		234 HCl

TABLE I-continued



(Ia)

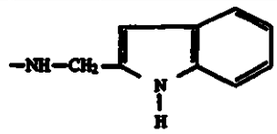
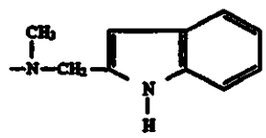
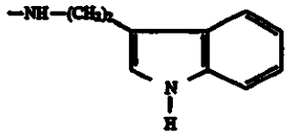
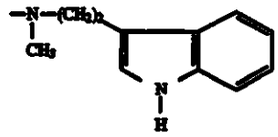
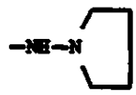
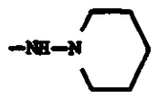
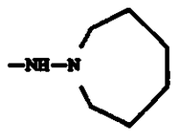
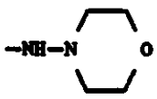
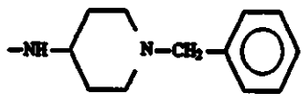
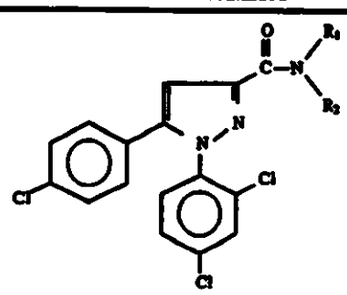
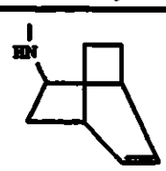
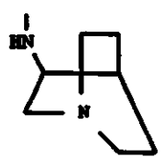
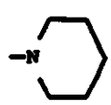
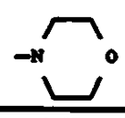
Example n°		m.p.: °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
59		96
60		95
61		179
62		172
63		215 (dec) HCl
64		184
65		195 (dec) HCl
66		158
67		147

TABLE I-continued

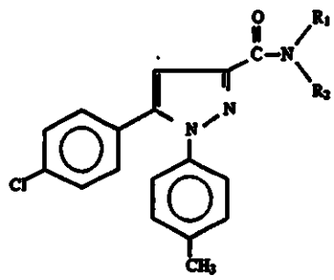


(Ia)

Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C. or $[\alpha]_D^{20}$ Salt
68		186
69		205 HCl
70		136
71		208
72		162
73		139

(1) NMR spectrum of the compound of Example 8 (200 MHz, DMSO d^6): 0.74 (3H, t, J = 5 Hz, CH_3); 0.91 (3H, t, J = 5 Hz, CH_3); 1.41–1.69 (12H, m, $6CH_2$); 3.43 (2H, t, NCH_2); 3.66 (2H, s, NCH_2); 7.06 (1H, s, H pyrazole); 7.29 (2H, d, J = 8 Hz, H ar); 7.49 (2H, d, J = 8 Hz, H ar); 7.62–7.77 (2H, m, H ar); 7.92 (1H, d, J = 2 Hz, H ar).

TABLE II



(Ia)

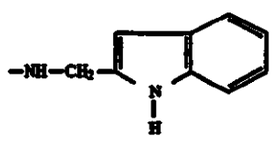
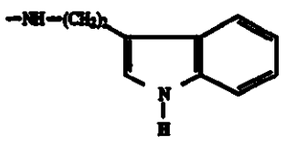
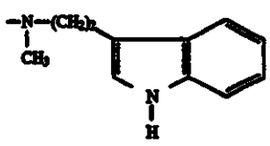
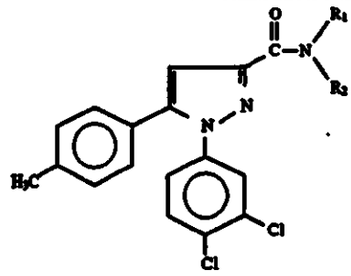
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
74	$-NH-(CH_2)_2-CH_3$	95
75	$-NH-CH(CH_3)_2$	114
76	$-N(C_5H_{11})_2$	59
77		175
78		178
79		175
80		147

TABLE III



(Ia)

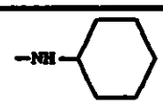
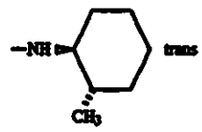
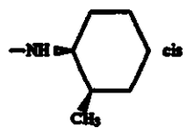
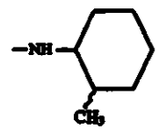
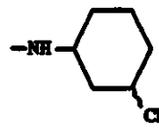
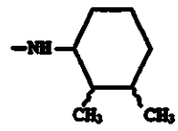
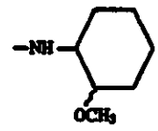
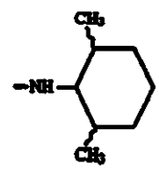
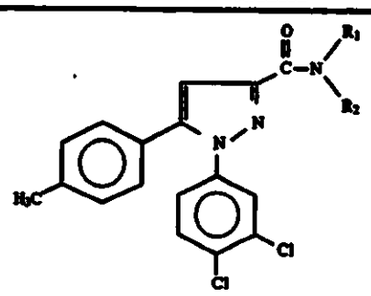
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
81		144
82		165
83		143
84		155
85		153
86		129
87		140
88		148

TABLE III-continued



(Ia)

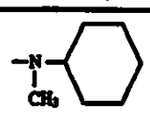
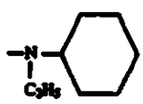
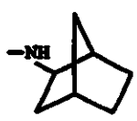
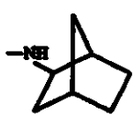
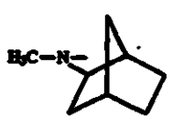
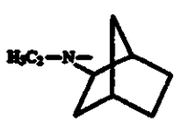
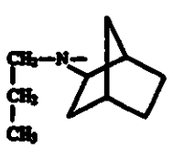
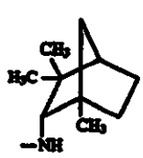
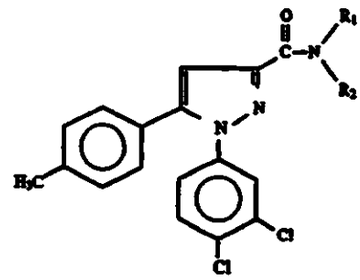
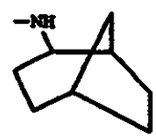
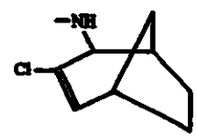
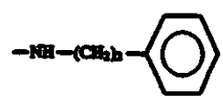
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.; °C.
89		137
90	 cis + trans	63
91	 exo(+,−)	156
92	 exo(−)	149 −15,1°
93	exo(+)	149 +15,1°
94	 exo	(2)
95	 exo	48
96	 exo	57
97	 endo	157

TABLE III-continued

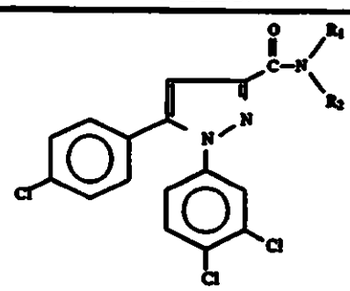


(Ia)

Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.; °C.
98	 exo	168
99	 exo	156
100		112

(2) NMR spectrum of the compound of Example 94 (200 MHz, DMSO d^6): 1.14–1.80 (10H, m, norbornyl); 2.34 (3H, s, CH_3 ethyl); 3.12 (3H, sb, NCH_3); 4.40 (1H, t, N—CH norbornyl); 6.90 (1H, s, H pyrazole); 7.23–7.31 (2H, m, H ar); 7.71–7.77 (5H, m, H ar).

TABLE IV



(Ia)

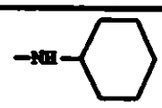
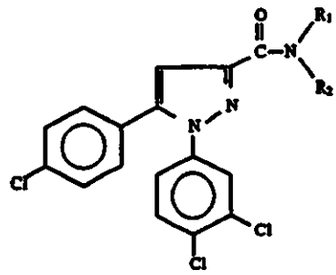
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.; °C.
101		154

TABLE IV-continued



(Ia)

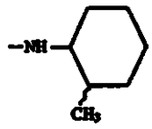
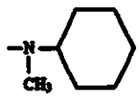
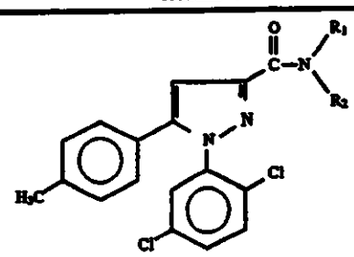
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.; °C.
102		149
103		136
104		165
105		134

TABLE V



(Ia)

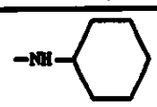
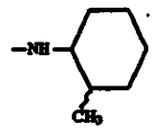
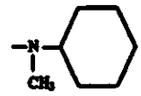
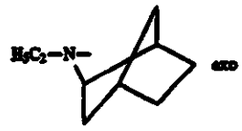
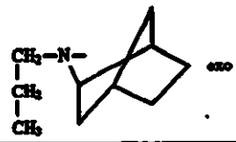
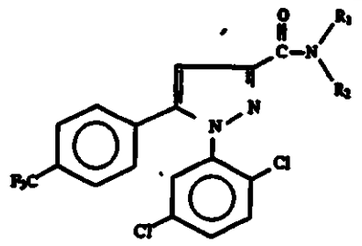
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.; °C.
106		205
107		175
108		214
109		240
110		124
111		124

TABLE VI



(Ia)

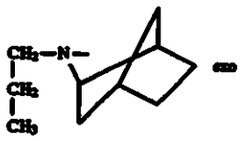
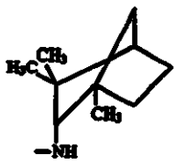
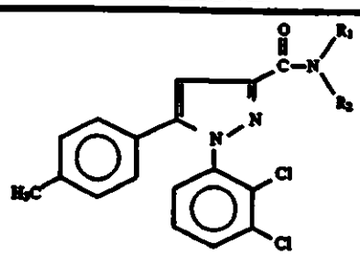
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
112		215
113		55
114		168

TABLE VII



(Ia)

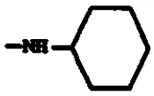
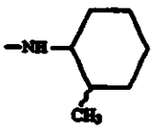
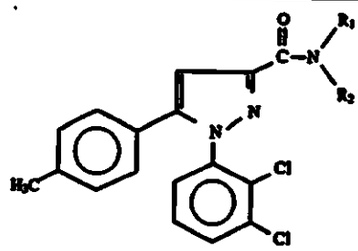
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
115		193
116		168

TABLE VII-continued



(Ia)

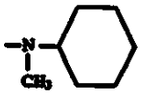
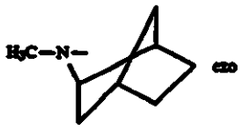
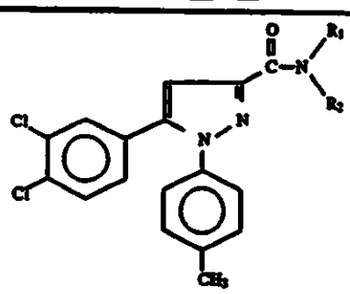
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
117		152
118		216
119		154
120		102

TABLE VIII



(Ia)

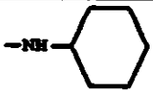
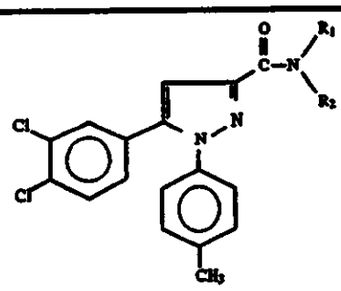
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
121		146

TABLE VIII-continued



(Ia)

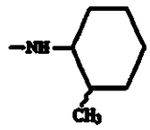
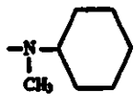
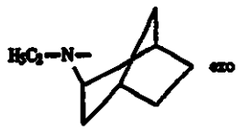
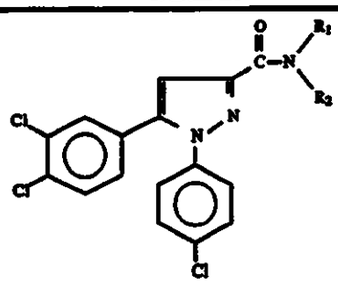
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
122		115
123		119
124		115
125		112

TABLE IX



(Ia)

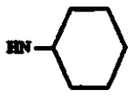
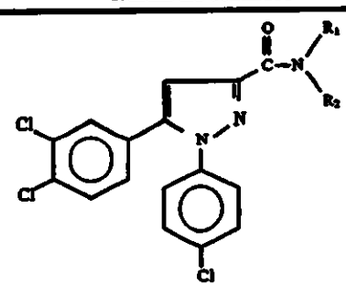
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
126		150

TABLE IX-continued



(Ia)

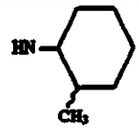
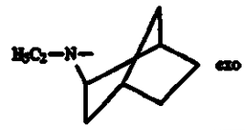
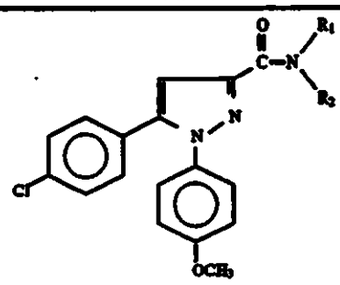
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C
127		142
128		159
129		108

TABLE X



(Ia)

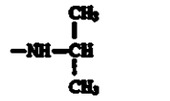
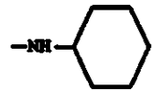
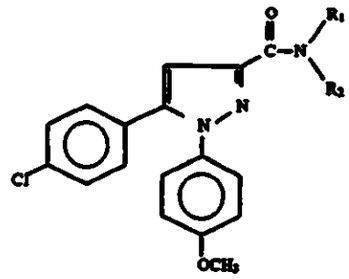
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
130	$-NH-(CH_2)_2-CH_3$	144
131		115
132		123

TABLE X-continued



(Ia)

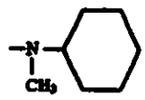
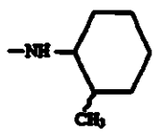
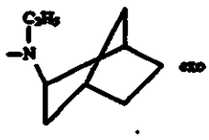
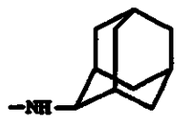
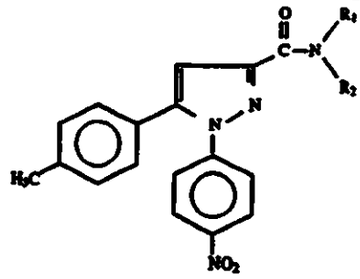
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
133		108
134		120
135		169
136		68
137		58
138		182
139		152

TABLE XI



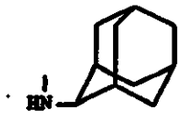
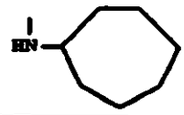
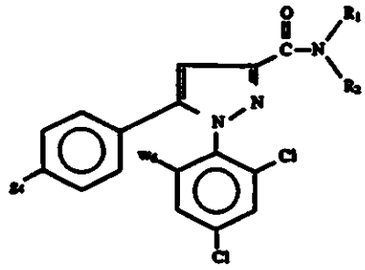
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	m.p.: °C.
140		260
141		191
142		182

TABLE XII



(Ia)

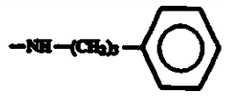
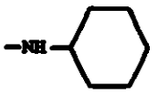
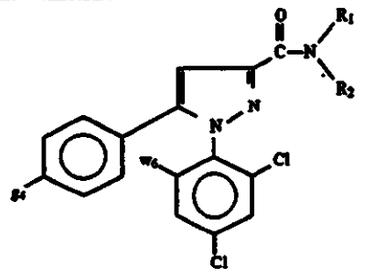
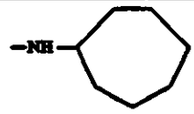
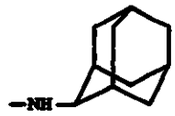
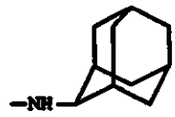
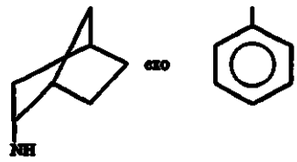
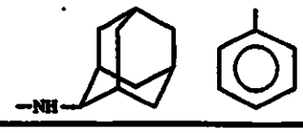
Example n°	$-N(R_1)(R_2)$	z_4	w_4	m.p.: °C.
143		Br	H	130
144		Cl	Cl	224

TABLE XII-continued

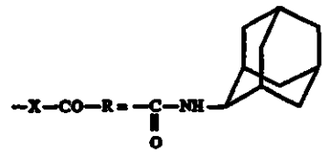


(Ia)

Example n°	$-N(R_2)(R_3)$	z_4	w_6	m.p.: °C.
145		Br	H	148
146		Cl	Cl	245
147		Br	H	206
148		Cl	Cl	231
149		Br	H	201
150			H	165
151		Br	H	209
152			H	204

EXAMPLE 153

N-(2-Adamantyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide



A) Lithium salt of ethyl 2,4-dioxo-(4-chlorophenyl) butanoate

60 ml of a 1.0M solution of the lithium salt of hexamethyldisilazane in THF are introduced into 240 ml of anhydrous ether. The mixture is cooled to −78° C. and a solution of 10.12 g of 4-chloropropiophenone in 50 ml of ether is introduced dropwise. After stirring for 30 minutes at −78° C., a solution of 9.16 ml of diethyl oxalate in 50 ml of ether is introduced rapidly, the temperature is then allowed to rise and the mixture is stirred for 5 hours at room temperature. The pale yellow precipitate formed is filtered off, washed with ether and dried under vacuum to give 6.32 g of the expected salt.

B) Ethyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate

This ester is obtained in the same way as in Example 1B) from the lithium salt obtained above, and is purified by recrystallization from isopropyl ether.

M.p.=105° C.

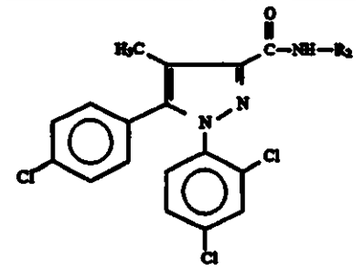
C) Compound 153

This amide is obtained from the above ester in the same way as in Example 1C), 1D) and 1E) by conversion of the ester to the acid chloride, reaction of the latter with adamantan-2-amine and purification by recrystallization from isopropyl ether.

M.p.=190° C.

The amides described in TABLE XIII below are prepared by the procedure of Example 153 above.

TABLE XIII



(Ia)

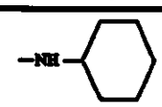
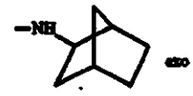
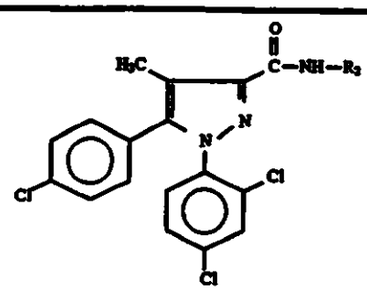
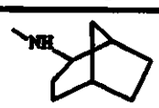
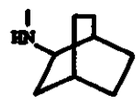
Example n°	$NH-R_2$	m.p.: °C.
154		78
155		85

TABLE XIII-continued

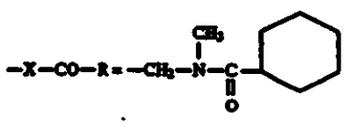
(Ia)



Example n°	NH—R_2	m.p.: °C.
156		148
157		155
158		201

EXAMPLE 159

N-[1-(para-Tolyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-N-methylcyclohexylcarboxamide



A) N-Methyl-1-(p-tolyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide

A solution of 0.50 g of 1-(4-methylphenyl)-5-(4-chlorophenyl)pyrazole-3-carboxylic acid chloride in ml of CH_2Cl_2 is added dropwise to 100 ml of a 33% solution of methylamine in ethanol. After stirring for hours at room temperature, the mixture is concentrated under vacuum, the residue is taken up with a mixture of 5% Na_2CO_3+AcOEt, the organic phase is decanted, washed with a saturated solution of NaCl and dried over $MgSO_4$ and the solvents are evaporated off. The residue is taken up in isopropyl ether and the crystals obtained are filtered off and dried under vacuum to give 0.44 g of the expected amide.

M.p.=138° C.

B) N-Methyl-[1-(p-tolyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]methylamine

A solution of 8.76 g of the amide obtained above in 25 ml of anhydrous THF is added dropwise, at a temperature between 0° and 5° C., to 75 ml of a 1.0M solution of BH_3 in THF. After the reaction mixture has returned to room temperature, it is refluxed for 16 hours and 18 ml of 6 N HCl are then run in, while cooling with an ice bath. The mixture is stirred for 1 and a half hours at room temperature, the THF is then distilled and the residue is concentrated under vacuum. The reaction mixture is then rendered alkaline to pH 9–10 with NaOH pellets; extraction is carried out with ethyl acetate, the extract is dried over $MgSO_4$, the solvents are evaporated off and the crude product obtained is purified by chromatography on silica gel (300 g) using CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3 (v/v) as the eluent to give 6.0 g of amine.

M.p.=85° C.

C) Compound 159

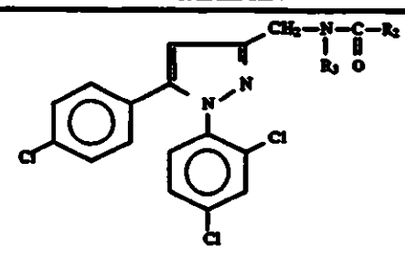
0.62 ml of triethylamine and then a solution of 0.23 g of cyclohexanoic acid chloride in 5 ml of CH_2Cl_2 are added successively to a solution of 0.46 g of the above amine in 10 ml of CH_2Cl_2. After stirring for 15 minutes at room temperature, the reaction mixture is concentrated under vacuum and the residue is taken up in 30 ml of water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed successively with 5% Na_2CO_3, water and then a saturated solution of NaCl and dried over $MgSO_4$ and the solvents are then evaporated off. The crude product is purified by chromatography on silica gel (25 g) using toluene/AcOEt 70/30 (v/v) as the eluent. The pure product fractions are concentrated under vacuum and the residue is recrystallized from isopropyl ether to give 0.38 g of amide.

M.p.=124° C.

The amides described in TABLES XIV and XV below are prepared by the procedure of EXAMPLE 159 above.

TABLE XIV

(Ib)



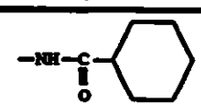
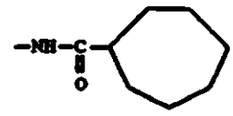
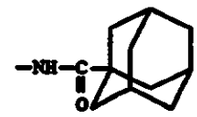
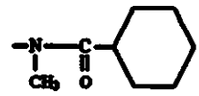
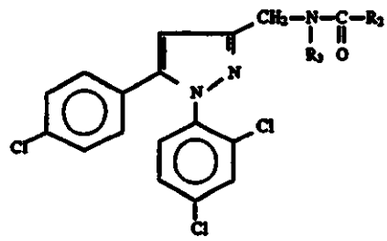
Example n°	—N(R₃)—C(=O)—R₂	m.p.: °C.
160		178
161		148
162		148
163		123

TABLE XIV-continued



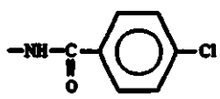
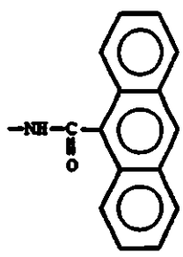
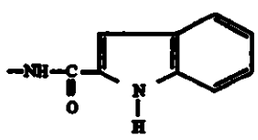
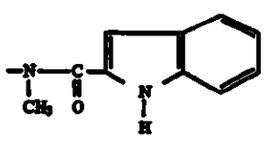
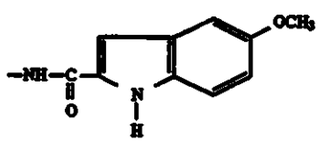
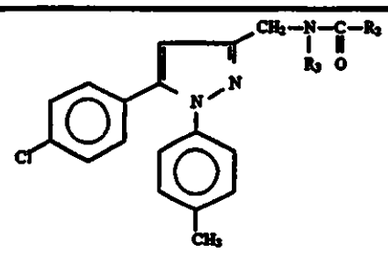
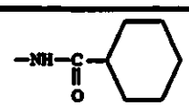
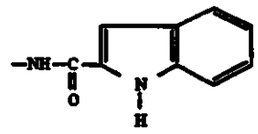
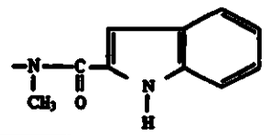
Example n°	$-N(R_3)-C(=O)-R_2$	m.p.: °C.
164		142
165		175
166		225
167		155
168		228

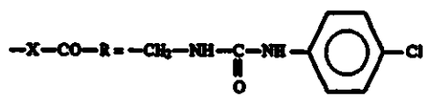
TABLE XV



Example n°	$-N(R_3)-C(=O)-R_2$	m.p.: °C.
169		103
170		166
171		165

EXAMPLE 172

N-[1-(2.4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yimethyl]-N'-(4-chlorophenyl)urea



A) 1-(2.4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide

This amide is obtained in the same way as in Example 159A) by reacting the acid chloride described in Example 1D) with a saturated solution of ammonia in ethanol.

M.p.=178° C.

B) [1-(2.4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]methylamine

This amine is obtained in the same way as in Example 159B) by reducing the amide obtained above with BH_3 in THF.

C) Compound 172

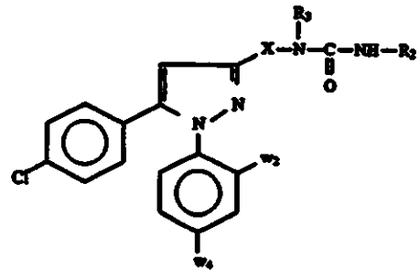
0.20 g of 4-chlorophenyl isocyanate is added to a solution of 0.45 g of the above amine in 10 ml of toluene and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The solvent is evaporated off, the residue is taken up in 20 ml of ethyl acetate, washed with water and then dried over $MgSO_4$ and the solvents are evaporated off. The residue is purified by chromatography on silica gel (20 g) using toluene/AcOEt 60/40 (v/v) as the eluent. Concentration of the pure product fractions gives a residue, which is recrystallized from an isopropanol/isopropyl ether mixture to give 0.18 g of the expected urea.

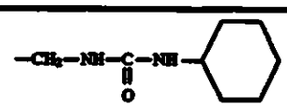
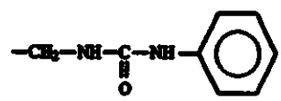
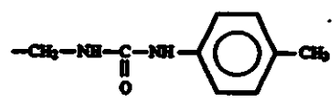
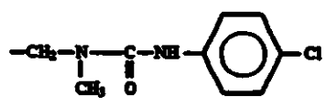
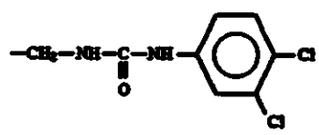
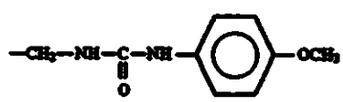
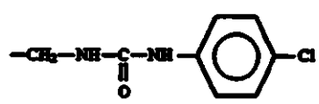
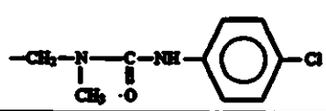
M.p.=172° C.

The ureas described in TABLE XVI below are prepared by the procedure of EXAMPLE 172 above.

TABLE XVI

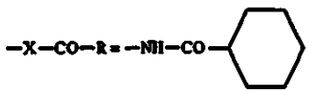
(Ic)



Example n°	$-X-N(R_3)-C(=O)-NH-R_2$	w_2	w_4	m.p.: °C.
173		Cl	Cl	122
174		Cl	Cl	88
175		Cl	Cl	120
176		Cl	Cl	157
177		Cl	Cl	157
178		Cl	Cl	138
179		H	CH_3	183
180		H	CH_3	148

EXAMPLE 181

N-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]cyclohexylcarboxamide



A) N-(tert-Butoxycarbonyl)-[1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amine

3.25 g of the 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl) pyrazole-3-carboxylic acid obtained according to Example 1C) and then 1.32 ml of triethylamine are added to a solution of 2.05 ml of diphenylphosphoryl azide in 40 ml of anhydrous t-butanol and the reaction mixture is refluxed under nitrogen for 12 hours. After cooling, it is treated with a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate. After washing with water and then with a saturated solution of NaCl, drying over $MgSO_4$ and evaporation of the solvents, the crude product is purified by chromatography on 70–230 mesh silica gel using CH_3OH/CH_2Cl_2 1/99 (v/v) as the eluent to give 1.09 g of the expected product.

B) 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-ylammonium hydrochloride

1.09 g of the above product are dissolved in 20 ml of a saturated solution of HCl in EtOH, diluted to 50%, and the reaction mixture is refluxed for 2 hours. The solvent is then evaporated off and the residue is triturated in ethyl acetate under reflux and then filtered off and dried under vacuum to give 0.55 g of the hydrochloride.

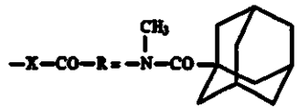
C) Compound 181

A solution of 0.11 ml of cyclohexanecarboxylic acid chloride in 2 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise to a solution of 0.20 g of the hydrochloride obtained in the previous Example and 0.19 ml of triethylamine in 5 ml of CH_2Cl_2. After stirring for 24 hours at room temperature, the mixture is washed successively with a 5% solution of HCl, water, a 5% solution of Na_2CO_3 and then a saturated solution of NaCl and dried over $MgSO_4$ and the solvents are then evaporated off. The crude product is crystallized from iPr_2O to give 0.12 g of the expected amide.

M.p.=213° C.

EXAMPLE 182

N-Methyl-N-[1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]adamantyl-1-carboxamide



A) N-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]formamide

0.50 g of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine, obtained in the previous Example, is added in small portions to a mixture of 4 ml of formic acid and 0.5 ml of acetic anhydride, cooled in an ice bath. After stirring for 30 min, the solvents are evaporated off under vacuum and the residue is taken up in isopropyl ether. The white solid obtained is filtered off, washed with isopropyl ether and dried under vacuum to give 0.49 g of the expected formamide.

M.p.=181° C.

B) N-Methyl-[1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amine

A solution of 1.15 g of the formamide obtained in the previous Example in 10 ml of anhydrous THF is added dropwise, at room temperature, to a suspension of 0.24 g of $LiAlH_4$ in 40 ml of anhydrous THF. The mixture is then refluxed for 20 minutes, cooled to 0° C. and hydrolyzed with 0.24 ml of water, then 0.24 ml of 15% NaOH and then 0.72 ml of water. After stirring for 20 minutes at room temperature, the mixture is filtered, the material on the filter is washed with THF and the filtrate is evaporated to dryness. The residue is taken up in isopropyl ether, filtered off and dried under vacuum to give 1.02 g of the expected amine.

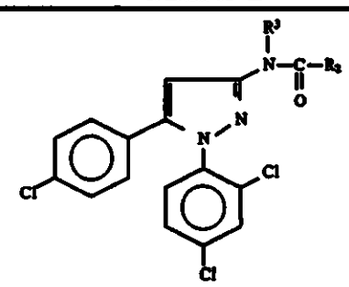
M.p.=157° C.

C) Compound 182

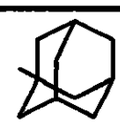
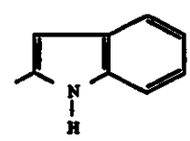
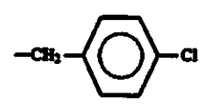
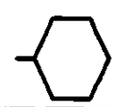
By following the procedure of Example 181C), reaction of the amine obtained above with adamantane-1-carboxylic acid chloride gives the expected amide, which is purified by chromatography on a silica column using AcOEt/toluene 7:93 as the eluent.

M.p.=65° C.

TABLE XVII

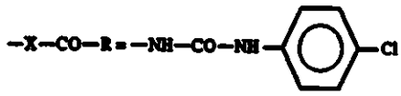


(Id)

Example n°	R_3	R_2	m.p.; °C.
183	H		284
184	H		291
185	H		164
186	CH_3		127

EXAMPLE 187

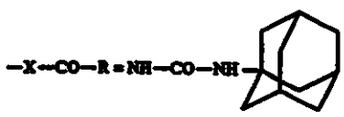
N-Methyl-[1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N'-(4-chlorophenyl)urea



225 mg of 4-chlorophenyl isocyanate are added to a suspension of 0.40 g of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine, obtained by neutralizing the hydrochloride obtained in Example 181B), in 15 ml of toluene and the mixture is heated at 40° C. for 1 hour and then left to react at room temperature for 16 hours. The precipitate obtained is filtered off, washed with toluene and dried under vacuum to give 0.46 g of the expected urea. M.p.=215° C.

EXAMPLE 188

N-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N'-(1-adamantyl)urea



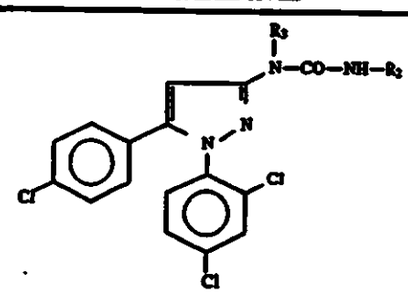
A) A solution of 2.54 g of sodium azide in 10 ml of water is added to a solution of 10.0 g of the acid chloride obtained according to Example 1D) in 320 ml of acetone, cooled to 0° C. After stirring for 1 hour at 0° C., the precipitate obtained is filtered off, washed with acetone and then dried under vacuum to give 9.86 g of the expected acyl azide.

B) N-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N'-(1-adamantyl)urea

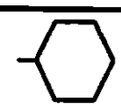
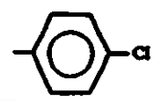
A solution of 1.00 g of the acyl azide obtained in the previous Example in 5 ml of toluene is refluxed for 30 minutes. After it has returned to room temperature, the resulting solution of isocyanate is treated with 0.39 g of adamantan-1-amine and the mixture is stirred for 1 and a half hours. The precipitate obtained is filtered off, washed with toluene and then isopropyl ether and subsequently purified by trituration in an acetone/methanol mixture. After drying under vacuum, 0.48 g of the expected urea is obtained.

M.p.=244° C.

TABLE XVIII

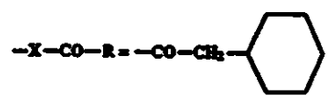


(Ie)

Example n°	R_0	R_2	m.p.: °C.
189	H		227
190	CH_3		144

EXAMPLE 191

1-Cyclohexylmethyl [1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]ketone

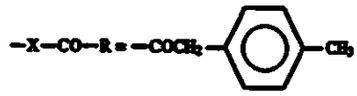


2.5 ml of a 0.625M solution of $MgLi_2Cl_4$ in THF (Tetrahedron, 1989, 45, 4163) are cooled to 0° C., 3.12 ml of a 0.50M solution of methylcyclohexylmagnesium bromide in THF are added dropwise and the reaction mixture is then stirred at 0° C. for 2 hours. It is then cooled to −10° C. and a solution of 0.50 g of the acid chloride prepared according to Example 1D) in 8 ml of THF is added dropwise. The mixture is stirred at room temperature for 5 hours and then hydrolyzed with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with ether and the extract is washed with water and then with a saturated solution of NaCl. After drying over $MgSO_4$ and evaporation of the solvents, the crude product is purified by chromatography on 230–400 mesh silica gel using AcOEt/hexane 5/95 (v/v) as the eluent to give 0.09 g of the expected ketone.

M.p.=118° C.

EXAMPLE 192

1-[1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-methylphenyl)ethan-1-one



A) 1-(2,4-Dichlorophenyl)-3-cyano-5-(4-chlorophenyl)-pyrazole

A solution of 0.70 g of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, obtained according to Example 172A), and 0.74 ml of mesyl chloride in 6 ml of pyridine is heated at 50° C. for 8 hours. The solvent is evaporated off under vacuum and the residue is dissolved in 20 ml of CH_2Cl_2. The resulting solution is washed successively with a 5% solution of HCl, then water and then a saturated solution of NaCl and dried over $MgSO_4$ and the solvent is then evaporated off. The residue is crystallized from isopropyl ether to give 0.66 g of the expected nitrile.

M.p.=123° C.

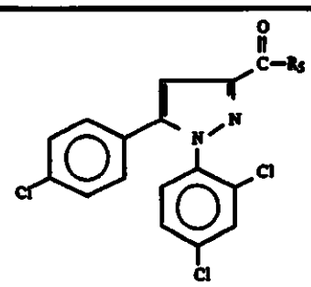
B) Compound 292

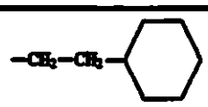
6.3 ml of a 1.0M solution of 4-methylbenzylmagnesium chloride in ethyl ether are added dropwise to a solution of 0.73 g of the above nitrile in 20 ml of ethyl ether. After a reaction time of 2 hours at room temperature, the mixture is hydrolyzed with 50 ml of 5% hydrochloric acid and the resulting two-phase mixture is stirred for 30 minutes. The pink precipitate formed is filtered off, washed with water and ethyl ether and then dissolved in 100 ml of CH_2Cl_2 and the solution is stirred for 30 minutes in the presence of about 10 g of moist silica. The silica is then filtered off, the filtrate is evaporated and the residue is crystallized from a CH_2Cl_2/iPr_2O mixture to give 0.37 g of the expected ketone.

M.p.=175° C.

TABLE XIX

(Ii)



Example n°	R_5	m.p.: °C.
193		129
194		152

EXAMPLE 195

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide

A) Lithium salt of ethyl 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-oxydo-2-oxobuten-3-oate

125 ml of a 1M solution of the lithium salt of hexamethyldisilazane in THF are added under a nitrogen atmosphere to 500 ml of ether. The mixture is cooled to −78° C. and a solution of 21 g of 4-chloropropiophenone in 100 ml of ether is added dropwise. After stirring for 45 minutes, 19.2 ml of ethyl oxalate are added rapidly and the mixture is stirred for 16 hours while allowing the temperature to rise to room temperature. The precipitate formed is filtered off, washed with ether and dried under vacuum to give 12.6 g of the expected product.

B) Ethyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylate

9.8 g of 2,4-dichlorophenylhydrazine are added to a solution of 12.6 g of the lithium salt obtained above in 70 ml of ethanol and the mixture is stirred for 16 hours at room temperature. The precipate formed is filtered off, washed with ethanol and then ether and dried under vacuum to give 12.6 g of hydrazone. This is dissolved in 100 ml of acetic acid, the mixture is refluxed for 24 hours and then poured into 500 ml of iced water. The mixture is extracted with ethyl acetate, washed with water and then a saturated solution of NaCl. After drying over magnesium sulfate and evaporation under vacuum, the crude product is crystallized from isopropyl ether to give 9.6 g of the expected product. m.p.=124° C.

C) 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid

A solution of 3.3 g of KOH in 70 ml of water is added to a solution of 9.6 g of the ester obtained above in 70 ml of methanol. The mixture is refluxed for 3 hours, poured into 200 ml of iced water and the reaction mixture is acidified to pH=1 upon addition of a 10% solution of HCl. The precipitate formed is filtered off, washed with water and dried under vacuum to give 0 8.8 g of the expected acid. m.p.=211° C.

D) 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid chloride

5 ml of thionyl chloride are added to a suspension of 8.8 g of the acid obtained above in 90 ml of toluene, the mixture is refluxed for 3 hours and then evaporated to dryness under vaccum. The residue is taken up in 90 ml of toluene and the solvent is evaporated off again to give 8.0 g of the expected acid chloride which is used as such in the following step.

E) N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide

A solution of 8.0 g of the acid chloride obtained above in 80 ml of dichloromethane is added dropwise to a solution of 2.8 ml of 1-aminopiperidine and 3.6 ml of triethylamine in 100 ml of dichloromethane, cooled to 0° C. The reaction mixture is stirred for 3 hours while allowing the temperature to rise to room temperature and then poured into 200 ml of iced water. The mixture is extracted with dichloromethane, washed with water and then a saturated solution of NaCl, dried over $MgSO_4$ and evaporated under vaccum. The residue is purified by chromatography on silica gel using AcOEt/toluene (10/90; v/v) as the eluent. Crystallization in isopropyl ether gives 5.9 g of the expected product.

m. p.=148° C.

EXAMPLE 196

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4- -dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide hydrochloride

A saturated solution of gaseous HCl in ether is added dropwise to a solution of 5.9 g of the compound obtained above in 50 ml of ether until pH=1. The precipitate formed is filtered off, washed with ether and dried under vacuum to give 6.0 g of the expected hydrochloride. m.p.=224° C. (dec.).

EXAMPLE 197

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide methanesulfonate

A solution of 0..062 g of methanesulfonic acid in 2 ml of acetone is added dropwise to a solution of 0.30 g of the compound obtained in example 195 in 3 ml of acetone. The white crystals formed upon cooling to 0° C. are filtered off, washed with acetone and dried under vacuum to give 0.30 g of the expected salt. m.p.=218° C.

EXAMPLE 198

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide hemifumarate

A solution of 0.038 g of fumaric acid in 6 ml of acetone is added dropwise to a solution of 0.30 g of the compound obtained in example 195 in 3 ml of acetone. The white crystals formed upon cooling to 0° C. are filtered off, washed with acetone and dried under vacuum to give 0.23 g of the expected salt. m.p.=168° C.

EXAMPLE 199

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide hydrogensulfate

0.018 ml of concentrated sulfuric acid are added to a solution of 0.30 g of the compound obtained in example 195 in 3 ml of acetone. The white crystals formed are filtered off, washed with acetone and then ether, and dried under vacuum to give 0.31 g of the expected salt. m.p.=240° C.

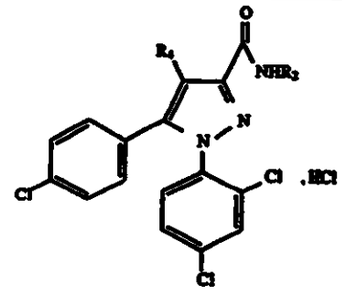
EXAMPLE 200

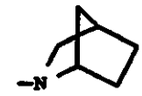
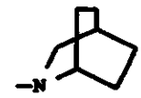
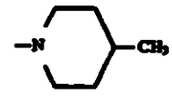
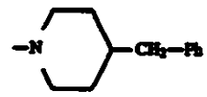
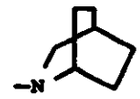
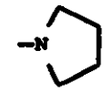
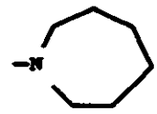
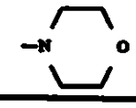
N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide paratoluenesulfonate

A solution of 0.123 g of paratoluenesulfonic acid in 6 ml of acetone is added dropwise to a solution of 0.30 g of the compound obtained in example 195 in 3 ml of acetone. The white crystals formed are filtered off, washed with acetone and dried under vacuum to give 0.34 g of the expected salt. m.p.=226° C.

The compounds described in Table XX below are prepared by the procedure of example 1 (R_4=H) or example 153 (R_4=CH_3)

TABLE XX



EXAMPLE	R_4	R_2	m.p.: °C.
201	H		225
202	H		230
203	CH_3		236
204	CH_3		138 (dec.)
205	CH_3		225
206	CH_3		237
207	CH_3		220
208	CH_3		223

The preparation of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxylic acid, already described in example 195, steps A–C, can be improved using for example the operating conditions described in examples 209 and 210 below:

EXAMPLE 209

5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxylic acid

A) Lithium salt of ethyl 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-oxydo-2-oxobuten-3-oate

2008 g of the lithium salt of hexamethyldisilazane are dissolved, in a reactor, under a nitrogen atmosphere, in 10.1

1 of methylcyclohexane. A solution of 1686 g of 4-chloropropiophenone in 4 l of methylcyclohexane is then added slowly at 20°±5° C. After stirring for 4 and a half hours, 1607 g of ethyl oxalate are added over 35 minutes at 20°±5° C. The mixture is stirred for 17 hours at the same temperature. The solid formed is filtered off, washed with methylcyclohexane and dried under vacuum to give 1931 g of the expected product.

B) 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid

1/ 1921 g of the lithium salt obtained above are dissolved, in a reactor, under a nitrogen atmosphere, in 11 l of EtOH. 1493 g of 2,4-dichlorophenylhydrazine hydrochloride are then immediatly added at 20°±5° C. The mixture is stirred for 1 hour and 2.88 l of deionized water are then added, and stirring is continued for 17 hours at 20°±5° C. The precipitate formed is filtered off, washed with 80 % (v/v) ethanol and dried under vacuum to give 2280 g of the expected hydrazone. M.p.=140° C.

2/ 2267 g of hydrazone are dissolved, in a reactor, under a nitrogen atmosphere, in 11.3 l of toluene. 201.6 g of paratoluenesulfonic acid are then added and the mixture is refluxed for 3 hours. The mixture is cooled to 20°±5° C. and paratoluenesulfonic acid is removed by extraction with deionized water. 120.75 g of benzyltriethylammonium chloride and then a solution of 636 g of NaOH in 1180 ml of deionized water are added to the toluene solution. The mixture is heated for 4 hours at 68°±3° C. with vigorous stirring, sodium hydroxide is then neutralized and the reaction mixture is acidified with 1500 ml of HCl (d=1.19). The mixture is cooled to 20°±5° C., the precipitate formed is filtered off, washed with toluene and then deionized water, and dried under vacuum to give 1585 g of the expected product. M.p.=210° C.

EXAMPLE 210

5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxylic acid

A) 1-(4-chlorophenyl)-1-trimethylsilyloxypropene

13.47 g of chlorotrimethylsilane are slowly added to 12.55 g of triethylamine, under a nitrogen atmosphere, at 20°±3° C. 16.86 g of 4-chloropropiophenone (endothermic mixture) and then a solution of 18.58 g of sodium iodide in 125 ml of acetonitrile are further added while maintaining the temperature at 18°±2° C. The mixture is then heated for 3 hours at 40°±5° C., the acetonitrile is removed under reduced pressure and 150 ml of toluene are added to the solid residue. 50 ml of solvent are distilled under reduced pressure to drive the residual acetonitrile off. The inorganic materials are extracted with 100 ml of iced water, the organic phase is washed with 100 ml of iced water and dried over magnesium sulfate. The toluene is removed under reduced pressure and complete removal of the solvents is performed for 15 hours at 60° C. under a pressure of 1 mbar to give 22.7 g of an oil. NMR run at 200 MHz ($CDCl_3$) 0.13 ppm:s:9H 1.7 ppm:d:3H 5.28 ppm:q:1H 7.21–7.39 ppm:m:4H.

B) Ethyl 3-(4-chlorobenzoyl)-3-methylpyruvate

10 g of anhydrous zinc chloride are suspended in 50 ml of toluene under a nitrogen atmosphere. Residual water is azeotropically driven off over 1 hour under atmospheric pressure. 20 ml of toluene and then 11.5 ml of ethyl ether are added to the mixture, cooled to 20°±3° C. A solution of 17 g of ethyl chloroglyoxylate diluted in 20 ml of dichloromethane is then slowly added to the mixture cooled to 0°±2° C. 14.5 g of the product obtained in the previous step are added over 1 and a half hours at the same temperature. The temperature is then allowed to rise to RT and the mixture is heated for 4 hours at 45° C. The organic phase is washed with a solution of sodium hydrogen-carbonate and then water, and dried over magnesium sulfate. The solvents are removed under reduced pressure to give 17.6 g of an oil. NMR run at 200 MHz ($CDCl_3$) 1.25 ppm:t:3H 1.35 ppm:d:3H 4.20 ppm:q:2H 4.93 ppm:q:1H 7.45–7.90 ppm m:4H.

C) Ethyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxylate

13.3 g of 2,4-dichlorophenylhydrazine hydrochloride are added to 17.6 g of the compound obtained in the previous step and the mixture is stirred for 18 hours at 20°±3° C. Without isolating the hydrazone, 0.56 g of paratoluenesulfonic acid are then added and the ternary azeotrope (water, ethanol, toluene) is distilled. Toluene reflux is continued for 1 hour and the reaction mixture is then cooled to 20°±3° C. The insoluble material is filtered off and the toluene solution is then washed twice with 100 ml of water. The solvents are removed under reduced pressure to give a crude oil which is used as such in the next step.

D) 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid

8.1 g of KOH in pellets are added to a solution of the oil obtained in the previous step in 100 ml of MeOH. The mixture is left for 1 hour at 25°±3° C. and the solvents are then removed under reduced pressure. The residue is taken up with 200 ml of water and 40 ml of toluene, the mixture is heated at 60°±3° C., decanted, and the aqueous phase is extracted three times, at this temperature, with 40 ml of toluene. Hydrochloric acid is then added to the aqueous phase until pH=1.5. The white crystals formed are filtered off, washed with water and then iso ether and dried under vaccum to give 9.9 g of the expected product. M.p.=210° C.

The compound of example 195 can also be prepared using operating conditions which are industrially more accessible, as described in example 211 below:

EXAMPLE 211

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide

A suspension of 1568.6 g of the acid obtained in step B of example 209 in 14.1 l of methylcyclohexane is heated, under a nitrogen atmosphere, to 83°±3° C., and a solution of 554.5 g of thionyl chloride in 1.57 l of methylcyclohexane is added thereto. The mixture is stirred for 3 hours at 83°±3° C. and the temperature is then increased over 2 hours up to the reflux temperature of methylcyclohexane while removing the excess thionyl chloride by distillation. The mixture is cooled to 10°±3° C. and a solution of 452.9 g of 1-aminopiperidine and 457.5 g of triethylamine in 3.14 l of THF is then slowly added. The mixture is stirred for 17 hours while allowing the temperature to rise to 20°±5° C., and the organic phase is successively washed, at 20°±5° C., with deionized water and a 4% aqueous solution of acetic acid. The organic phase is then washed, at 70°±3° C., with a 1.5% solution of NaOH and then deionized water, and the THF and water are driven off by azeotropic distillation under

atmospheric pressure. The mixture is allowed to cool to 20°±5° C. The expected product crystallises, the precipate formed is filtered off, washed with methylcyclohexane and dried under vaccum to give 1627 g of the title compound. DSC: endothermic peak centered at 155.5° C.

EXAMPLE 212

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide (solvate with ethanol)

10 g of the compound obtained in example 195 are suspended in 60 ml of absolute ethanol and the mixture is refluxed until complete dissolution of the compound. The mixture is allowed to cool to 20°±3° C. and stirring is continued for 2 hours. The white crystals formed are filtered off, washed with ethanol and dried under vacuum to give 9.6 g of the expected product. DSC: endothermic peak centered at 102.7° C. % calculated C: 56.5 H: 5.29 N: 10.98 % found C: 56.43 H: 5.41 N: 11.05.

EXAMPLE 213

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide hydrochloride (solvate with ethanol)

40 g of the compound obtained in example 196 are suspended in 400 ml of absolute ethanol. The mixture is heated to the boiling point until complete dissolution of the compound and then stirred for 20 hours while progressively cooling it to 20°±3° C. The white crystals formed are filtered off, washed with ethanol and dried under vacuum to give 29.6 g of the expected product. DSC: broad endothermic peak (175°–230° C.) Thermogravimetry: weight loss:about 8.2% starting at 100° C.

% calculated	C: 53.04	H: 5.16	N: 10.31
% found	C: 52.68	H: 5.23	N: 10.34.

EXAMPLE 214

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide methanesulfonate (hemisolvate with acetone)

3.84 g of methanesulfonic acid are added at 20°±3° C. to a solution of 18.55 g of the compound obtained in example 195 in 185 ml of acetone and the mixture is stirred for 20 hours at the same temperature. The white crystals formed are filtered off, washed with acetone and dried under vacuum to give 21.65 g of the expected product. DSC: melting, recrystallisation at about 175° C. then melting at 191.5° C. Thermogravimetry: weight less:about 5.2 % starting at 90° C.

% calculated	C: 49.90	H: 4.75	N: 9.50
% found	C: 49.70	H: 4.76	N: 9.44.

EXAMPLE 215

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide paratoluenesulfonate

7.61 g of paratoluenesulfonic acid are added at 20°±3° C. to a solution of 18.55 g of the compound obtained in example 195 in 185 ml of acetone and the mixture is stirred for 20 hours at the same temperature. The white crystals formed are filtered off, washed with acetone and dried under vacuum to give 24.25 g of the expected product. DSC: endothermic peak centered at 236.8° C.

% calculated	C: 54.16	H: 4.60	N: 8.72
% found	C: 54.11	H: 4.71	N: 8.69.

EXAMPLE 216

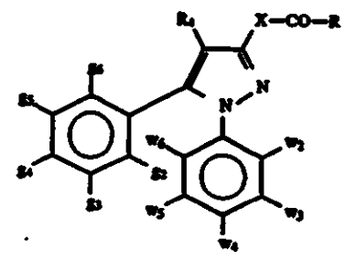
N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide dihydrogenphosphate

4.61 g of 85% phosphoric acid are added at 20°±3° C. to a solution of 18.55 g of the compound obtained in example 195 in 185 ml of methylethylketone. Water is removed by distillation under atmospheric pressure of the azeotrope methylethylketone/water. The mixture is progressively cooled to 20°±3° C. while stirring for 20 hours. The white crystals formed are filtered off, washed with methylethylketone and dried under vacuum to give 21 g of the expected product. DSC: endothermic peak centered at 185.5° C.

% calculated	C: 47.04	H: 4.31	N: 9.97
% found	C: 46.96	H: 4.62	N: 9.98.

What is claimed is:

1. A compound of the formula



(I)

in which

g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 are identical or different and are independently hydrogen, a chlorine or bromine atom, a (C_1-C_3)-alkyl, a (C_1-C_3)-alkoxy, a trifluoromethyl or a nitro group and g_4 is optionally a phenyl group;

R_4 is hydrogen or a (C_1-C_3)-alkyl;

X is either a direct bond or a group $-(CH_2)_x-N(R_3)-$, in which R_3 is hydrogen or a (C_1-C_3)-alkyl and x is zero or one; and,

R is

a group $-NR_1R_2$ in which R_1 and R_2 are independently a (C_1-C_4)-alkyl; an optionally-substituted non-aromatic (C_3-C_{12}) carbocyclic radical; an amino (C_1-C_4) alkyl group in which the amino is optionally disubstituted by a (C_1-C_3)-alkyl; a cycloalkyl-(C_1-C_3) alkyl in which the cycloalkyl is C_3-C_{12}; a phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by a halogen, by a (C_1-C_3)-alkyl or by a (C_1-C_3)-alkoxy; a phenyl (C_1-C_3)-alkyl; a diphenyl-(C_1-C_3)-alkyl; a naphthyl; an anthracenyl; a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical which is unsubstituted or sub-

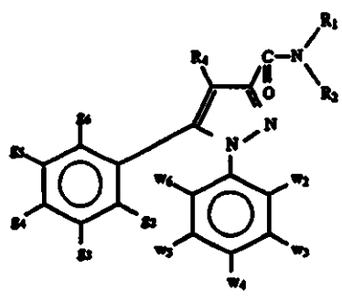
stituted by a (C_1–C_3)- alkyl, by a hydroxyl or by a benzyl group; a 1-adamantylmethyl; an aromatic heterocycle unsubstituted, mono- or polysubstituted by a halogen, a (C_1–C_3)-alkyl, a (C_1–C_3)-alkoxy; a (C_1–C_3)-alkyl substituted by an aromatic heterocycle unsubstituted or mono- or polysubstituted by a halogen, a (C_1–C_3) alkyl, a (C_1–C_3)-alkoxy, or else R_1 is hydrogen and R_2 is as defined above, or else R_1 and R_2, together with the nitrogen atom to which they are bonded,form a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical, said heterocyclic radical being other than morpholine when w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 are all hydrogen;

a group R_2 as defined above when X is —$(CH_2)_x$N(R_3)—; or

a group R_5 when X is a direct bond, R_5 being a (C_1–C_3)-alkyl; a (C_3–C_{12})-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by a (C_1–C_3)-alkyl; a phenyl-(C_1–C_3)-alkyl which is unsubstituted or substituted by a halogen or by a (C_1–C_3)-alkyl; a cycloalkyl-(C_1–C_3)-alkyl in which the cycloalkyl is C_3–C_{12} and is unsubstituted or substituted by a (C_1–C_3)-alkyl; or a 2-norbornylmethyl;

or one of its salts.

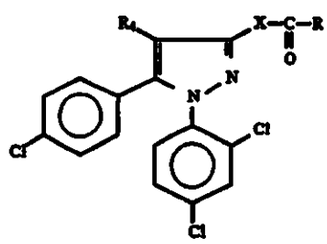
2. A compound according to claim 1 of the formula



(Ia')

in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 are as defined for (I) in claim 1. R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl and R_2 is a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical or a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from 1-pyrrolidinyl, 1- piperidinyl, 1-hexahydroazepinyl, 4-morpholinyl and 4-thiomorpholinyl, or one of its salts.

3. A compound according to claim 1 of the formula



(i)

in which R_4, X and R are as defined for (I) in claim 1, or one of its salts.

4. A compound of formula (i) according to claim 3 in which R_4 is hydrogen or a methyl group, or one of its salts.

5. A compound of formula (i) according to claim 3 in which R_4 is hydrogen or methyl and X is a direct bond, or one of its salts.

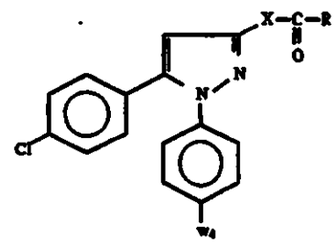
6. A compound of formula (i) according to claim 3 in which R_4 is hydrogen or methyl, X is a direct bond and R is a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen or a methyl group and R_2 is a non-aromatic C_3–C_{15} carbocyclic radical or a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-hexahydroazepinyl, 4-morpholinyl and 4-thiomorpholinyl, or one of its salts.

7. A compound which is N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide, or one of its salts or solvates thereof.

8. A compound according to claim 7 wherein said salts or solvates are selected from the group consisting of the hydrochloride or its solvate with ethanol, the methanesulfonate or its hemisolvate with acetone, the hemifumarate, the hydrogensulfate, the paratoluenesulfonate and the dihydrogenphosphate.

9. A compound of formula (i) according to claim 3 in which R_4 is hydrogen or methyl, X is —$(CH_2)_x$—N(R_3)— and R is —NR_1R_2, x is zero or one, R_3 is hydrogen or a methyl group, R_1 is hydrogen and R_2 is a phenyl which is unsubstituted or substituted by one or two halogen atoms, a (C_1–C_3)-alkyl group or a (C_1–C_3)-alkoxy group, or a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical, or one of its salts.

10. A compound according to claim 1 of the formula



(ii)

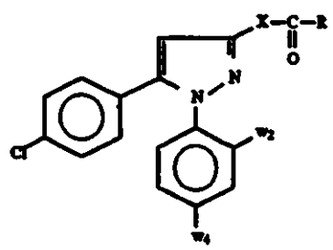
in which X and R are as defined for (I) in claim 1 and w_4 is a methyl group or a methoxy group, or one of its salts.

11. A compound of formula (ii) according to claim 10 in which w_4 is methyl or methoxy, X is a direct bond and R is a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen or a methyl group and R_2 is a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical, or one of its salts.

12. A compound of formula (ii) according to claim 10 in which w_4 is methyl or methoxy, X is a group —$(CH_2)_x$—N(R_3)— in which x is zero or one and R_3 is hydrogen or a methyl group, and R is a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen and R_2 is a phenyl which is unsubstituted or substituted by one or two halogen atoms, a (C_1–C_3)-alkyl group or a (C_1–C_3)-alkoxy group, or a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical, or one of its salts.

13. A compound of formula (I) according to claim 1 in which w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6, g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and R_4 and X are as defined for (I) in claim 1 and R is a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl group and R_2 is a 2- or 3-indolyl-(C_1–C_3)-alkyl group or a 2- or 3-indolyl group, or one of its salts.

14. A compound according to claim 1 of the formula

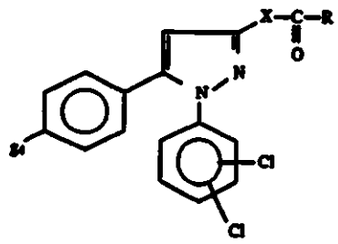


(iii)

in which X is as defined for (I) in claim 1, R is a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen or a (C_1–C_6)-alkyl and R_2

is a 2- or 3-indolyl-(C_1–C_3)-alkyl group or a 2or 3-indolyl group, and either w_2 is hydrogen and w_4 is a methyl or methoxy group or w_2 and w_4 are a chlorine atom, or one of its salts.

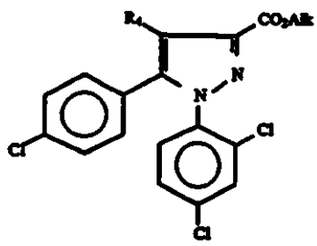
15. A compound according to claim 1 of the formula



(iv)

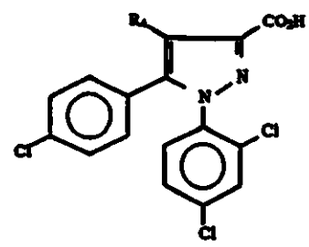
in which X and R are as defined for (I) in claim 1 and g_4 is a bromine atom or a methyl or trifluoromethyl group, or one of its salts.

16. A compound of the formula



(IVa)

or



(IVb)

in which R_4 is as defined for (I) in claim 1 and Alk is a (C_1–C_5)-alkyl.

17. A pharmaceutical composition containing a pharmaceutically effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1 or one of its pharmaceutically acceptable salts, mixed with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

18. A pharmaceutical composition according to claim 17, which is in the form of a dosage unit.

19. A pharmaceutical composition according to claim 18, containing from 0.5 to 1000 mg of active principle.

20. A pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the active principle is N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-pyrazole-3-carboxamide, or one of its pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

21. A compound according to claim 1, wherein:

g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 and w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 are identical or different and are independently hydrogen, a chlorine or bromine atom, a (C_1–C_3)alkyl, a (C_1–C_3)alkoxy, a trifluoromethyl or a nitro group and g_4 is optionally a phenyl group;

R_4 is hydrogen or a (C_1–C_3)alkyl; and

either:

(a) X is a direct bond, and R is:

(i) a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen; a (C_1–C_5)alkyl or a non-aromatic (C_3–C_{12})carbocyclic radical and R_2 is a (C_1–C_6)alkyl; a non-aromatic (C_3–C_{15})carbocyclic radical optionally substituted by at least a (C_1–C_3)alkyl, a (C_1–C_3)alkoxy, a halogen and/or a hydroxy; an amino(C_1–C_4)alkyl group in which the amino is disubstituted by a (C_1–C_3)alkyl; a (C_3–C_{12})cycloalkyl(C_1–C_3)alkyl; a phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by a halogen or a (C_1–C_3)alkyl; a phenyl(C_1–C_3)alkyl; a diphenyl(C_1–C_3)alkyl; a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl, hexahydroazepinyl, quinuclidinyl, oxabicycloheptanyl, azabicyclo[2.2.1]heptanyl and azabicyclo[2.2.2]octanyl, unsubstituted or substituted by a (C_1–C_3)alkyl or a benzyl group; or a (C_1–C_3)alkyl substituted by an aromatic heterocycle selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridyl and indolyl, unsubstituted or monosubstituted by a (C_1–C_3)alkyl; or else R_1 and R_2, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperidyl and morpholinyl, said heterocyclic radical being other than morpholine when w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 are all hydrogen; or

(ii) a group R_5, R_5 being a phenyl(C_1–C_3)alkyl in which the phenyl is substituted by a (C_1–C_3)alkyl; a (C_3–C_{12})cycloalkyl(C_1–C_3)alkyl; or a 2-norbornylmethyl;

or

(b) X is a group —$(CH_2)_x$—$N(R_9)$— in which R_9 is hydrogen or a (C_1–C_3)alkyl and x is zero or one and R is:

(i) a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen and R_2 is a non-aromatic (C_3–C_{15})carbocyclic radical or a phenyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by a halogen, a (C_1–C_3)alkyl or a (C_1–C_3)alkoxy; or

(ii) a group R_5, R_5 being a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical; a phenyl substituted by a halogen; an anthracenyl; or an indolyl optionally substituted by a (C_1–C_3)alkoxy;

or one, of its salts.

22. A compound according to claim 1, wherein X is a direct bond and R represents:

(i) a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen; a (C_1–C_6) alkyl or a non-aromatic (C_3–C_{12})carbocyclic radical and R_2 is a (C_1–C_6)alkyl; a non-aromatic (C_3–C_{15}) carbocyclic radical optionally substituted by at least a (C_1–C_3)alkyl, a (C_1–C_3)alkoxy, a halogen and/or a hydroxy; an amino(C_1–C_4)alkyl group in which the amino is disubstituted by a (C_1–C_3)alkyl; a (C_3–C_{12}) cycloalkyl(C_1–C_3)alkyl; a phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by a halogen or a (C_1–C_3) alkyl; a phenyl(C_1–C_3)alkyl; or a diphenyl(C_1–C_3) alkyl; or

(ii) a group R_5, R_5 being a phenyl(C_1–C_3)alkyl in which the phenyl is substituted by a (C_1–C_3)alkyl; a (C_3–C_{12}) cycloalkyl(C_1–C_3)alkyl; or a 2-norbornylmethyl;

or one of its salts.

23. A compound according to claim 1, wherein X is a direct bond and R represents a group —NR_1R_2 in which R_1 is hydrogen; a (C_1–C_6)alkyl or a non-aromatic (C_3–C_{12})

carbocyclic radical and R_2 is a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl, hexahydroazepinyl, quinuclidinyl, oxabicycloheptanyl, azabicyclo[2.2.1]heptanyl and azabicyclo[2.2.2]octanyl, unsubstituted or substituted by a (C_1-C_3)alkyl or a benzyl group; or else R_1 and R_2, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperidyl and morpholinyl, said heterocyclic radical being other than morpholine when w_2, w_3, w_4, w_5 and w_6 and g_2, g_3, g_4, g_5 and g_6 are all hydrogen;

or one of its salts.

24. A compound according to claim 1, wherein X is a direct bond and R represents a group $—NR_1R_2$ in which R_1 is hydrogen; a (C_1-C_6)alkyl or a non-aromatic (C_3-C_{15}) carbocyclic radical and R_2 is a (C_1-C_3)alkyl substituted by an aromatic heterocycle selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridyl and indolyl, unsubstituted or monosubstituted by a (C_1-C_5)alkyl; or one of its salts.

25. A compound according to claim 1, wherein X is a group $—(CH_2)_x—N(R_3)—$ in which R_3 is hydrogen or a (C_1-C_3)alkyl and x is zero or one and R is:

(i) a group $—NR_1R_2$ in which R_1 is hydrogen and R_2 is a non-aromatic (C_3-C_{15})carbocyclic radical or a phenyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by a halogen, a (C_1-C_5)alkyl or a (C_1-C_5)alkoxy; or

(ii) a group R_2, R_2 being a non-aromatic (C_3-C_{15}) carbocyclic radical; a phenyl substituted by a halogen; an anthracenyl; or an indolyl optionally substituted by a (C_1-C_5)alkoxy;

or one of its salts.

26. A pharmaceutical composition according to claim 18, wherein the active principle is N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide, or one of its pharmaceutically acceptable salts or a solvate thereof.

27. A pharmaceutical composition according to claim 19, wherein the active principle is N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide, or one of its pharmaceutically acceptable salts or a solvate thereof.

28. A pharmaceutical composition containing a pharmaceutically effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1, or one of its pharmaceutically acceptable salts, mixed with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

29. A pharmaceutical composition according to claim 29 which is in the form of a dosage unit.

30. A pharmaceutical composition according to claim 29 containing from 0.5 to 1000 mg of active principle.

* * * * *

60

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

CERTIFICATE OF CORRECTION

PATENT NO. : 5,624,941
DATED : April 29, 1997
INVENTOR(S) : Barth et al.

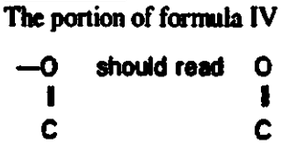
It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 2,
Line 63, delete "substiituent(s)" and insert -- substituent(s) --.

Column 3,
Line 37, delete "Group" and insert -- group --.

Column 7,
Line 48, delete "carlDon" and insert -- carbon --.

Column 11,
The portion of formula IV that reads:

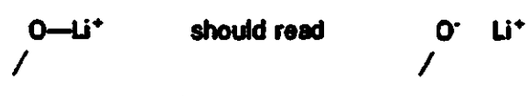


Column 12,
Line 45, the portion of formula (II'a) that reads "ou" should be deleted.

Column 13,
Line 39, delete "(2,4-dichlorophenyl" and insert -- (2,4-dichlorophenyl) --.

Column 17,
Line 45, the portion of formula (VIIc) that reads "g_5" should read -- R_4 --.

Column 22,
The portion of Route 1 that reads:



Column 24,
Line 67, delete "945" and insert -- 1945 --.

Column 25,
Line 27, delete "[2.2.21]" and insert -- [2.2.2] --.
Line 37, delete "72" and insert -- 1972 --.
Line 46, delete "65" and insert -- 1965 --.

62

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

CERTIFICATE OF CORRECTION

PATENT NO. : 5,624,941
DATED : April 29, 1997
INVENTOR(S) : Barth et al.

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 26,
Line 40, before "w_2" insert -- g_4 --.

Column 27,
Line 50, delete the hyphen (-) between "methyl-paraben".
Line 54, delete the hyphen (-) between "polyvinyl-pyrrolidone".

Column 28,
Line 51, delete "psychotic" and insert -- psychotropic --.

Column 29,
Line 43, delete "32" and insert -- = --.
Line 65, delete "according to".
Line 65, delete "83" and insert -- 1983 --.

Column 30,
Line 41, delete "solultion" and insert -- solution --.
Line 66, delete " the" and insert -- then --.

Column 31,
Line 16, insert -- (I): w_2, w_4 = Cl; g_4 = Cl; R_4 = H; --.

Column 32,
Line 2, delete "01.30" and insert -- 0.30 --.
Line 21, insert -- (I): w_2, w_4 = Cl; g_4 = Cl; R_4 = H; --.

Column 35,
In "Example n°" insert -- 15 -- between "14 and 16".

Column 64,
Line 1, insert -- (I): g_4 = Cl; w_2, w_4 = Cl; R_4 = CH_3; --.

Column 65,
Line 36, insert -- (I): g_4 = Cl; w_4 = CH_3; R_4 = H; --.
Line 47, after "in" insert -- 5 --.
Line 49, after "for" insert -- 2 --.

Column 68,
Line 38, insert -- (I): g_4 = Cl; w_2, w_4 = Cl; R_4 = H; --.

64 61

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

CERTIFICATE OF CORRECTION

PATENT NO. : 5,624,941
DATED : April 29, 1997
INVENTOR(S) : Barth et al.

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 71,
Line 1, insert -- (I): g_4 = Cl; w_2, w_4 = Cl; R_4 = H; --.
Line 49, insert -- (I): w_2 = w_4 = Cl; g_4 = Cl; R_4 = H; --.

Column 73,
Lines 1 and 29, insert -- (I): w_2 = w_4 = Cl; g_4 = Cl; R_4 = H; --.

Column 74,
Lines 31 and 57, insert -- (I): g_4 = Cl; w_2, w_4 = Cl; R_4 = H; --.

Column 75,
Line 14, delete "292" and insert -- 192 --.
Line 24, delete "liltrate" and insert -- filtrate --.

Column 76,
Line 30, delete "08.8g" and insert -- 8.8g --.
Line 41, delete "1(2,4-" and insert -- 1-(2,4- --.

Column 77,
Line 9, delete "0..062g" and insert -- 0.062g --.
Line 58, delete "0,123g" and insert -- 0.123g --.

Column 80,
Line 8, delete the hyphen (-) between "hydrogen-carbonate".
Line 62, delete "allLowing" and insert -- allowing --.

Column 83,
Line 26, the title of this formula that reads "(la') should read -- (la) --.

Column 85,
Line 1, Delete "2or" and insert -- 2- or --.

Column 86,
Line 3, delete "C_5" and insert -- C_6 --.
Line 47, delete the comma (,) between "one" and "of".
Lines 48 and 65, delete "1" and insert -- 21 --.

Column 87,
Lines 14 and 21, delete "1" and insert -- 21 --.

63

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

CERTIFICATE OF CORRECTION

PATENT NO. : 5,624,941
DATED : April 29, 1997
INVENTOR(S) : Barth et al.

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 88,
Line 7, delete "princiiple" and insert -- principle --.
Line 19, delete "1" and insert -- 21 --.
Line 22, delete "29" and insert -- 28 --.

Signed and Sealed this

Ninth Day of April, 2002

Attest:

Attesting Officer

JAMES E. ROGAN
Director of the United States Patent and Trademark Office

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication : 0 656 354 A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : 94402717.6

(51) Int. Cl.[6] : C07D 231/14, A61K 31/415

(22) Date de dépôt : 29.11.94

(30) Priorité : 02.12.93 FR 9314444
20.07.94 FR 9408974

(43) Date de publication de la demande :
07.06.95 Bulletin 95/23

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

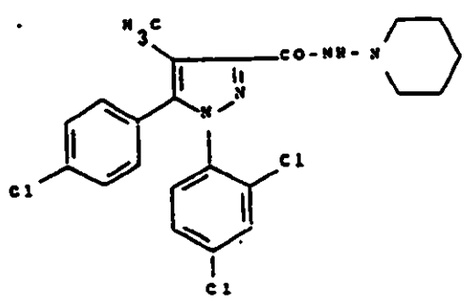
(71) Demandeur : SANOFI
32-34, rue Marbeuf
F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur : Barth, Francis, Rés. Saint James
Apt B17
Ave. Favre de Saint Castor
F-34080 Montpellier (FR)
Inventeur : Casellas, Pierre
Rue Carl Von Linné No.10
F-34000 Montpellier (FR)
Inventeur : Congy, Christian
58 Allée de la Marquise
F-34980 Saint Gely du Fesc (FR)
Inventeur : Martinez, Serge
17 avenue d'Assas
F-34000 Montpellier (FR)
Inventeur : Rinaldi, Murielle
2 rue des Fontardiès
F-34680 Saint Georges d'Orques (FR)
Inventeur : Anne-Archard, Gilles
86, avenue Raymond Naves
F-31500 Toulouse (FR)

(74) Mandataire : Gillard, Marie-Louise et al
Cabinet Beau de Loménie
158, rue de l'Université
F-75340 Paris Cédex 07 (FR)

(54) N-pipéridino-3-pyrazolecarboxamide substitué.

(57) Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



(I).

ses sels et solvates sont des puissants antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux. Ils sont préparés par réaction d'un dérivé fonctionnel de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique avec la 1-aminopipéridine puis salification éventuelle.

EP 0 656 354 A1

La présente invention concerne un nouveau dérivé du pyrazole et ses sels, un procédé pour sa préparation et des compositions pharmaceutiques le contenant.

De nombreux dérivés du pyrazole ont été décrits dans la littérature ; plus particulièrement EP-A-268554 et DE-A-3910248 revendiquent des pyrazoles possédant des propriétés herbicides, EP-A-430186 et JP-A-3031840 revendiquent des composés utiles pour la photographie et EP-A-418845 revendique des pyrazoles pourvus d'activité antiinflammatoire, analgésique et antithrombotique.

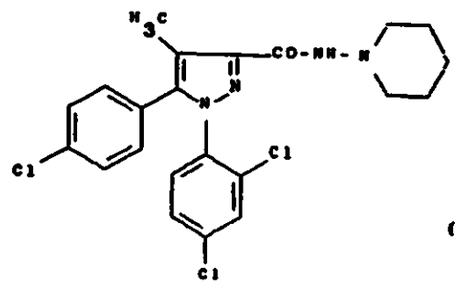
On a maintenant trouvé qu'un N-pipéridino-3-pyrazolecarboxamide possède une très bonne affinité pour le récepteur des cannabinoïdes et est utile dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

le Δ^9-THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une intéraction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

La caractérisation de ce récepteur a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques spécifiques tels que les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) ou le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :

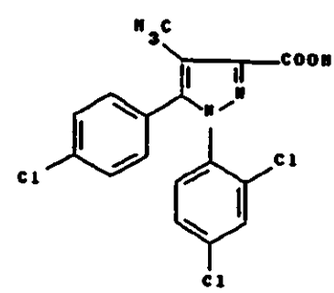


(I).

ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvates.

Les sels pharmaceutiquement acceptables du composé de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation du composé (I) ci-dessus, de ses sels et de leurs solvates, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique de formule :



(II)

avec la 1-aminopipéridine dans un solvant organique et en présence d'une base, et éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels ou l'un de leurs solvates.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C_1-C_4 dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou

avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec la 1-aminopipéridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0° C et la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Une variante au mode opératoire consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec la 1-aminopipéridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Le composé de formule (I) ainsi obtenu est isolé, sous forme de base libre ou de sel ou de solvate, selon les techniques conventionnelles.

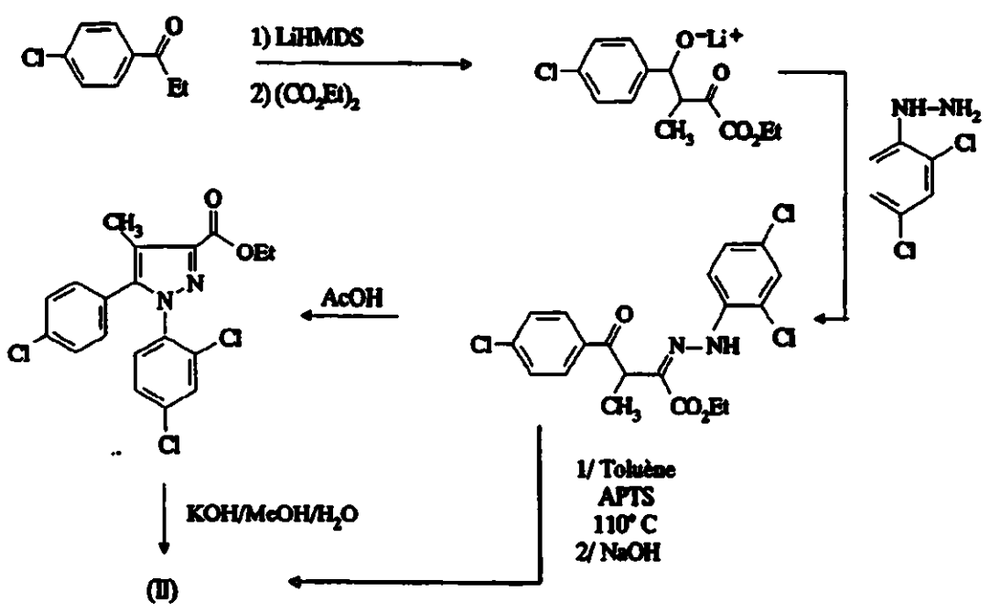
Le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée dans un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphtalènesulfonate.

Lorsque le composé (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

L'acide de formule (II) utilisé comme composé de départ pour le procédé de la présente invention peut être préparé selon des méthodes classiques. Certaines de ces méthodes sont illustrées en détail ci-après dans les PREPARATIONS.

Les préparations 1 et 2 sont voisines. Elles sont effectuées selon le schéma réactionnel décrit ci-après (Voie 1).

Voie 1



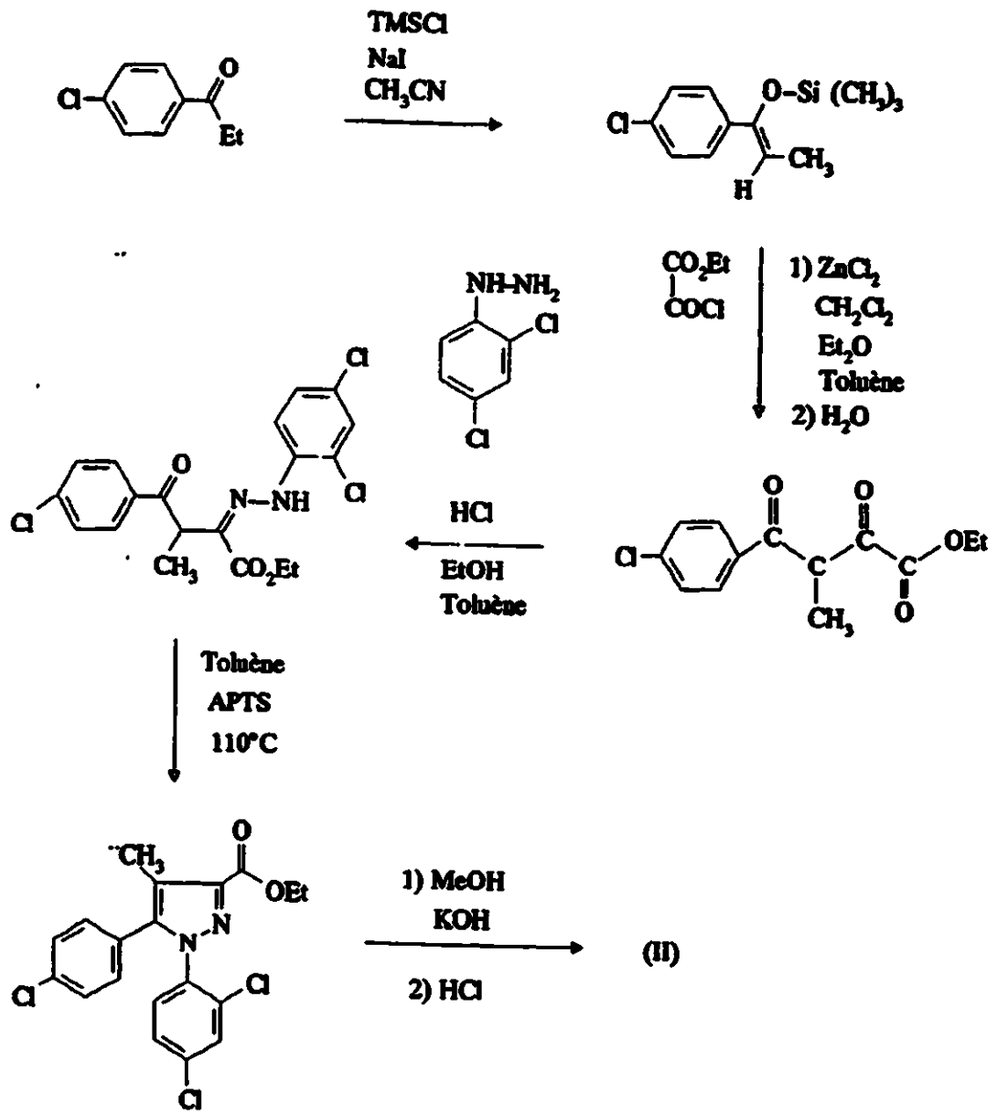
LiHMDS : sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane.

APTS : acide paratoluenesulfonique.

La première étape est effectuée d'après J. Heterocyclic. Chem., 1989, 26, 1389.

La préparation 3 est réalisée selon le schéma décrit ci-après (voie 2).

Voie 2



TMSCl : chlorotriméthylsilane

APTS : acide paratoluènesulfonique.

La première étape est réalisée d'après E.S. SCHWEIZER, J. Org. Chem. 1987, 52, 1324-1332. La seconde étape est réalisée d'après R.E. TIRPAK et al., J. Org. Chem., 1982, 47, 5099-5102.

L'autre réactif utilisé pour le procédé de la présente invention, la 1-aminopipéridine, est un produit commercial.

Le composé de formule (I) possède une très bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoides centraux, dans les conditions expérimentales décrites par Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34,

605-613.

Plus particulièrement, le composé de la présente invention, tel quel ou sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs aux cannabinoïdes centraux, ayant un Ki de 2 nM environ. Il est entre 500 et 1000 fois plus actif sur le récepteur central que sur le récepteur périphérique, est actif par voie orale et passe la barrière hématoencéphalique.

La bonne pénétration du composé de la présente invention dans le système nerveux central, ainsi que sa nature antagoniste, sont confirmées par les résultats dans le modèle de l'antagoniame de l'hypothermie provoquée par un agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes. Notamment le composé de la présente invention antagonise l'hypothermie induite par le WIN 55212-2 chez la souris avec une DE_{50} de 0,3 mg/kg i.p. et de 0,4 mg/kg per os ; dans ce test (Pertwee R.G. dans Marijuana 84, Ed. Harvey, D.Y., Oxford IRL Press, 1985, 263-277), le composé a montré une durée d'action de 8 à 10 heures après administration orale d'une dose de 3 mg/kg.

De plus, le composé (I) administré seul, par voie sous-cutanée améliore les capacités mnésiques du rat dans le test de la mémoire centrale (A. Pério et al., Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268).

Grâce à ses remarquables propriétés, notamment à sa grande affinité, à la sélectivité pour le récepteur central et à sa capacité de pénétrer la barrière hématoencéphalique, le composé (I), tel quel ou éventuellement sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable ou de solvate, peut être utilisé comme principe actif de médicaments destinés à combattre les maladies du système nerveux central des mammifères.

La toxicité du composé (I) est compatible avec son utilisation en tant que médicament psychotrope, notamment pour le traitement des troubles thymiques, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, du vomissement, des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, des neuropathies, de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, de l'épilepsie, des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson.

Le composé (I) selon l'invention peut également être utilisé en tant que médicament pour le traitement des troubles de l'appétit notamment en tant qu'anorexigène, pour le traitement de la schizophrénie, des troubles délirants, des troubles psychotiques en général, ainsi que des troubles liés à l'utilisation de substances psychotiques. De plus, le composé (I) selon l'invention peut être utilisé en tant que médicament pour la chimiothérapie anticancéreuse.

L'utilisation du composé selon l'invention en tant que médicament pour le traitement des troubles de l'appétit, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, de la schizophrénie, des troubles psychotiques, des troubles mnésiques, des troubles cognitifs et des dyskinésies, ainsi que son utilisation dans la chimiothérapie anticancéreuse, constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Lesformes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,5 à 1000 mg, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 2 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif micronisé ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une

quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant : un alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminé ou réservoirs dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α-, β- ou γ- cyclodextrine,2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine ou méthyl-β-cyclodextrine.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion ou de décomposition des produits, F, ont été mesurés en tube capillaire avec un appareil de Tottoli ; dans certains cas on a utilisé l'analyse calorimétrique différentielle (DSC) pour mesurer la température de fusion.

Dans la préparation et dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées:

THF : tétrahydrofurane
Ether : éther diéthylique
Ether iso : éther diisopropylique
EtOH : éthanol
AcOEt : acétate d'éthyle
MeOH : méthanol
DCM : dichlorométhane
KOH : potasse
AcOH : acide acétique
HCl : acide chlorhydrique
NaCl : chlorure de sodium
TA : température ambiante
DSC : analyse calorimétrique différentielle
F : point de fusion

Pour l'interprétation des spectres RMN on utilise les abréviations suivantes:

s : singulet
d : doublet
t : triplet
q : quadruplet
m : multiplet ou massif.

Préparation 1

A) Sel de lithium du 4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-4-oxydo-2-oxobut-3-énoate d'éthyle.

On ajoute, sous atmosphère d'azote, 125 ml d'une solution 1M du sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane dans le THF, à 500 ml d'éther. On refroidit à -78°C et ajoute, goutte à goutte, une solution de 21

g de 4-chloropropiophénone dans 100 ml d'éther. Après 45 minutes d'agitation, on ajoute rapidement 19,2 ml d'oxalate d'éthyle et laisse 16 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On filtre le précipité formé, lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 12,6 g du produit attendu.

B) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 12,6 g du sel de lithium obtenu à l'étape précédente dans 70 ml d'EtOH on ajoute 9,8 g de 2,4-dichlorophénylhydrazine et laisse 16 heures sous agitation à TA. On filtre le précipité formé, lave à l'EtOH puis à l'éther et sèche sous vide. On obtient 12,6 g d'hydrazone que l'on dissout dans 100 ml d'AcOH. On chauffe à reflux pendant 24 heures puis verse la mélange réactionnel dans 500 ml d'eau glacée. On extrait à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide. On obtient le produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, m= 9,6 g, F = 124°C.

C) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 9,6 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 70 ml de MeOH on ajoute une solution de 3,3 g de KOH dans 70 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'eau glacée, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution à 10 % d'HCl, filtre le précipité formé, lave à l'eau et sèche sous vide. On obtient 8,8 g de l'acide attendu, F = 211°C.

La préparation 1 est améliorée en utilisant les conditions opératoires décrites dans la préparation 2 ci-après.

Préparation 2

A) Sel de lithium du 4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-4-oxydo-2-oxobut-3-énoate d'éthyle.

Sous atmosphère d'azote, dans un réacteur, on met en solution 2008 g du sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane dans 10,1 litres de méthylcyclohexane. On ajoute lentement à 20°C ± 5°C, une solution de 1686 g de 4-chloropropiophénone dans 4 litres de méthylcyclohexane. Après 4 heures 30 minutes d'agitation, on ajoute à 20°C ± 5°C en 35 minutes 1607 g d'oxalate d'éthyle. On laisse 17 heures sous agitation à la même température. On filtre le solide formé, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide (masse de produit obtenu: 1931 g).

B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

1) Sous atmosphère d'azote, dans un réacteur, on met en solution 1921 g du sel de lithium obtenu à l'étape précédente dans 11 litres d'éthanol. A 20°C ± 5°C, on ajoute immédiatement 1493 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine. On agite pendant 1 heure puis ajoute 2,88 litres d'eau désionisée et on maintient l'agitation 17 heures à 20°C ± 5°C. On filtre le précipité formé, lave à l'éthanol à 80 % (vol/vol) et sèche sous vide (masse d'hydrazone obtenue = 2280 g), F = 140°C.

2) Sous atmosphère d'azote, dans un réacteur on met, en solution 2267 g d'hydrazone dans 11,3 litres de toluène. On ajoute 201,6 g d'acide paratoluènesulfonique et chauffe au reflux du toluène pendant 3 heures. On refroidit à 20°C ± 5°C et élimine l'acide paratoluènesulfonique par extraction à l'eau désionisée. A la solution toluènique, on ajoute 120,75 g de chlorure de benzyltriéthylammonium et 636 g de NaOH en solution dans 1180 ml d'eau désionisée. Sous bonne agitation, on chauffe 4 heures à 68°C ± 3°C, puis on neutralise l'hydroxyde de sodium et acidifie le mélange réactionnel avec 1500 ml d'HCl (d = 1,19). On refroidit à 20°C ± 5°C, filtre le précipité formé, lave au toluène, à l'eau désionisée et sèche sous vide (masse de produit obtenu: 1585 g), F = 210°C.

Préparation 3

A)1-(4-chlorophényl)-1-triméthylsilyloxypropène.

Sous atmosphère d'azote à 20°C ± 3°C, on ajoute lentement 13,47 g de chlorotriméthylsilane à 12,55 g de triéthylamine. On poursuit l'addition des réactifs en ajoutant 16,86 g de 4-chloropropiophénone (mélange endothermique) puis une solution de 18,58 g d'iodure de sodium dans 125 ml d'acétonitrile tout en maintenant la température à 18°C ± 2°C. On chauffe ensuite pendant 3 heures à 40°C ± 5°C. On élimine l'acétonitrile sous pression réduite et ajoute au résidu solide 150 ml de toluène. On distille sous pression réduite 50 ml de solvant afin d'entraîner l'acétonitrile résiduel. On extrait les minéraux avec 100 ml d'eau glacée, lave la phase organique avec 100 ml d'eau glacée et sèche sur sulfate de magnésium. On élimine le toluène sous pression réduite et on termine l'élimination des solvants à 60°C sous une pression de 1mbar pendant 15 heures (masse de l'huile obtenue : 22,70 g).

RMN à 200 MHz ($CDCl_3$)
0,13 ppm : s : 9H
1,7 ppm : d : 3H

5,28 ppm : q : 1H
7,21-7,39 ppm : m : 4H

B) 3-(4-chlorobenzoyl)-3-méthylpyruvate d'éthyle.

Sous atmosphère d'azote on met en suspension 10 g de chlorure de zinc anhydre dans 50 ml de toluène. On élimine l'eau résiduelle par entrainement azéotropique à pression atmosphérique en 1 heure. On refroidit à 20°C ± 3°C, ajoute 20 ml de toluène et 11,5 ml d'éther éthylique. A 0°C ± 2°C, on additionne lentement 17,0 g de chloroglyoxylate d'éthyle dilué dans 20 ml de dichlorométhane. A la même température on ajoute en 1 heure 30 minutes 14,5 g du produit obtenu à l'étape précédente. On laisse remonter la température à TA puis on chauffe à 45° C pendant 4 heures. On lave la phase organique par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, par l'eau et sèche sur sulfate de magésium. On élimine les solvants sous pression réduite (masse d'huile obtenue : 17,6 g).

RMN à 200 MHz ($CDCl_3$)
1,25 ppm : t : 3H
1,35ppm : d : 3H
4,20 ppm : q : 2H
4,93 ppm : q : 1H
7,45-7,90 ppm : m : 4H

C) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique .

A 17,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, on ajoute 13,3 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine et laisse 18 heures sous agitation à 20°C ± 3°C. Sans isoler l'hydrazone, on ajoute 0,56 g d'acide paratoluènesulfonique et distille l'azéotrope ternaire (eau, éthanol, toluène). On maintient au reflux du toluène une heure. On refroidit le mélange réactionnel à 20°C ± 3°C, filtre l'insoluble puis lave la solution toluénique avec 2 fois 100 ml d'eau. On élimine les solvants sous pression réduite (l'huile brute est utilisée telle quelle dans l'étape suivante).

D) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de l'huile obtenue à l'étape précédente dans 100 ml de MeOH, on ajoute 8,1 g de KOH en pastilles. Après 1 heure à 25°C ± 3°C, on élimine les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec 200 ml d'eau et 40 ml de toluène. On chauffe à 60°C ± 3°C, décante et extrait à cette température la phase aqueuse avec 3 fois 40 ml de toluène. On ajoute à la phase aqueuse de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1,5. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'eau et à l'éther iso et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 9,9 g), F = 210°C.

EXEMPLE 1

N-Pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une suspension de 8,8 g de l'acide obtenu à l'étape C de la préparation 1 dans 90 ml de toluène on ajoute 5 ml de chlorure de thionyle et chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide à siccité le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 90 ml de toluène et reévapore sous vide. On obtient 8,0 g de chlorure d'acide attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) N-Pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

On refroidit à 0°C une solution de 2,8 ml de 1-aminopipéridine, 3,6 ml de triéthylamine dans 100 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, une solution de 8,0 g de chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 80 ml de DCM. On laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA puis verse sur 200 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide. On chromatographie sur silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (10/90 ; v/v). On obtient le produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, m = 5,9 g, F = 148°C.

On peut également préparer le composé de l'exemple 1 en utilisant des conditions opératoires plus accessibles de façon industrielle.

Sous atmosphère d'azote, à une suspension de 1568,6 g de l'acide obtenu à l'étape B de la préparation 2 dans 14,1 litres de méthylcyclohexane, on ajoute après chauffage à 83°C ± 3°C, une solution de 554,5 g de chlorure de thionyle dans 1,57 litres de méthylcyclohexane. On agite 3 heures à 83°C ± 3°C puis on élève la température du mélange réactionnel en 2 heures jusqu'au reflux du méthylcyclohexane tout en éliminant l'excès de chlorure de thionyle par distillation. On refroidit à 10°C ± 3°C et ajoute lentement une solution de 452,9 g de 1-aminopipéridine et de 457,5 g de triéthylamine dans 3,14 litres de THF. On agite 17 heures en laissant remonter la température à 20°C ± 5°C puis on lave successivement la phase organique à 20°C ± 5°C par l'eau désionisée et l'acide acétique à 4 % dans l'eau, on termine les lavages de la phase organique à 70°C ± 3°C

par une solution de NaOH à 1,5 %, puis par l'eau désionisée et on entraine le THF et l'eau par distillation azéotropique à pression atmosphérique. On laisse refroidir à 20°C ± 5°C. Le produit attendu cristallise. On filtre le précipité formé, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide (masse de produit obtenu: 1627 g).

DSC: pic endothermique centré à 155,5°C.

EXEMPLE 2

N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide (solvate avec éthanol).

On met en suspension 10 g du composé obtenu à l'exemple 1 dans 60 ml d'éthanol absolu et on chauffe au reflux jusqu'à dissolution complète. On laisse refroidir à 20°C ± 3°C et maintient l'agitation 2 heures. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'éthanol et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 9,60 g).

DSC : pic endothermique centré à 102,7°C

% calculés	C = 56,5	H = 5,29	N = 10,98
% trouvés	C = 56,43	H = 5,41	N = 11,05

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

A une solution de 5,9 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 1 dans 50 ml d'éther, on ajoute, goutte à goutte, une solution saturée d'HCl gazeux dans l'éther jusqu'à pH = 1. On filtre le précipité formé, lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 6,0 g du chlorhydrate attendu, F = 224°C (décomposition).

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide (solvate avec éthanol).

On met en suspension 40 g du composé obtenu à l'exemple 3 dans 400 ml d'éthanol absolu. On chauffe à l'ébullition jusqu'à dissolution complète et on laisse 20 heures en agitation en refroidissant progessivement à 20°C ± 3°C. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'éthanol, sèche sous vide (masse de produit obtenu : 29,6 g).

DSC : massif endothermique très étalé (175 à 230°C). Thermogravimétrie: perte de masse (8,2 % environ) à partir de 100°C.

% calculés	C = 53,04	H = 5,16	N = 10,31
% trouvés	C = 52,68	H = 5,23	N = 10,34

EXEMPLE 5

Méthanesulfonate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide (hémisolvate avec acétone).

A une solution de 18,55 g de composé obtenu à l'exemple 1 dans 185 ml d'acétone, on ajoute à 20°C ± 3°C, 3,84 g d'acide méthanesulfonique et on agite 20 heures à la même température. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'acétone et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 21,65 g).

DSC: fusion, recristallisation vers 175°C puis fusion à 191,5°C

Thermogravimétrie: perte de masse (5,2 % environ) à partir de 90°C.

% calculés	C = 49,90	H = 4,75	N = 9,5
% trouvée	C = 49,70	H = 4,76	N = 9,44

EXEMPLE 6

Hémifumarate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide .

A une solution de 0,30 g de composé obtenu à l'EXEMPLE 1 dans 3 ml d'acétone, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,038 g d'acide fumarique dans 6 ml d'acétone. On filtre les cristaux blancs formés par refroidissement à 0°C, lave à l'acétone et sèche sous vide. On obtient 0,23 g du sel attendu, F = 168°C.

EXEMPLE 7

Hydrogénosulfate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

A une solution de 0,30 g de composé obtenu à l'EXEMPLE 1 dans 3 ml d'acétone, on ajoute 0,018 ml d'acide sulfurique concentré. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'acétone et à l'éther et sèche sous vide. On obtient 0,31 g du sel attendu, F = 240°C.

EXEMPLE 8

Paratoluènesulfonate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

A une solution de 18,55 g du composé obtenu à l'exemple 1 dans 185 ml d'acétone, on ajoute à 20°C ± 3°C, 7,61 g d'acide paratoluènesulfonique et on agite 20 heures à la même température. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'acétone et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 24,25 g).

DSC : pic endothermique centré à 236,8°C

% calculés	C = 54,76	H = 4,60	N = 8,72
% trouvés	C = 54,11	H = 4,71	N = 8,69

EXEMPLE 9

Dihydrogénophosphate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

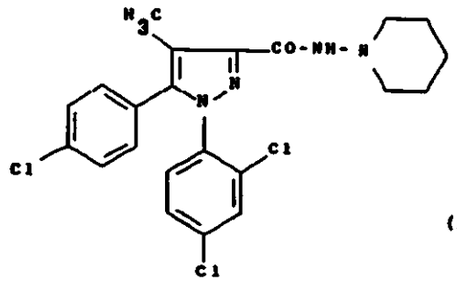
A une solution de 18,55 g du composé obtenu à l'exemple 1 dans 185 ml de méthyléthylcétone, on ajoute à 20°C ± 3°C, 4,61 g d'acide phosphorique à 85 %. On élimine l'eau par distillation à pression atmosphérique de l'azéotrope méthyléthylcétone-eau. On refroidit progressivement à 20°C ± 3°C tout en maintenant l'agitation 20 heures. On filtre les cristaux blancs formés, lave à la méthyléthylcétone et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 21,0 g).

DSC : pic endothermique centré à 185,5°C

% calculés	C = 47,04	H = 4,31	N = 9,97
% trouvés	C = 46,96	H = 4,62	N = 9,98

Revendications

1. Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



(I),

ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables et leurs solvates.

2. Chlorhydrate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou son solvate avec l'éthanol.

3. Méthanesulfonate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou son hémisolvate avec l'acétone.

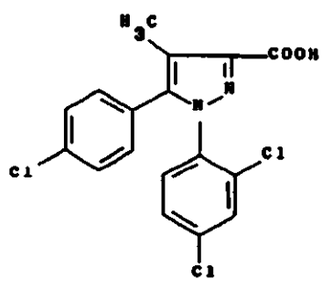
4. Hemifumarate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

5. Paratoluènesulfonate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

6. Hydrogénosulfate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

7. Dihydrogénophosphate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

8. Procédé pour la préparation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels et de leurs solvates, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique de formule :



(II)

avec la 1-aminopipéridine dans un solvant organique et en présence d'une base, et éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels ou l'un de leurs solvates.

9. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10. Composition pharmaceutique selon la revendications 9, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, contenant de 0,5 à 1000 mg de principe actif.

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 94 40 2717

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 445 781 (STERLING DRUG INC.) * page 31; revendication 1 * * page 5, ligne 35 - ligne 36 * ---	1-7,9	C07D231/14 A61K31/415
A	US-A-3 449 350 (G.W. WALKER) * colonne 1, ligne 33 - ligne 48 * * colonne 2, ligne 3 - ligne 15 * ---	1-7,9	
A	EP-A-0 477 049 (SANOFI) * page 25; exemple 44 * * page 23; exemple 25 * * page 3, ligne 34 - ligne 36 * ---	1-7,9	
P,X	EP-A-0 576 357 (ELF SANOFI) * page 61; revendication 6 * * page 32; exemple 64 * * page 3, ligne 7 - ligne 9 * -----	1-7,9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07D

Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications

Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE	10 Mars 1995	Fink, D

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C01)

68

71

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
15 de Mayo de 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/040105 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07D 231/14, A61P 35/00, A61K 31/455

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR02/03765

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Noviembre de 2002 (04.11.2002)

(25) Idioma de registro: FRANCES

(26) Idioma de Publicación: FRANCES

(30) Información de Prioridad:
01/14,579 8 de Noviembre de 2001 (08.11.2001) FR

(71) Solicitante (para todos los estados excepto Estados Unidos de América): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes: (para los Estados Unidos de América únicamente): ALCADE, Alain [FR/FR]; 10, avenue Lamartine, F-31100 Toulouse (FR). ANNE-ARCHARD, Gilles [FR/FR]; 86, rue Raymond Naves, F-31500 Toulouse (FR). GAVORY, Corinne [FR/FR]; 12, Cami du Martelet, F-34560 Montbazin (FR). MONNIER, Olivier [FR/FR]; 20, route de Poussan, F-34560 Villeveyrac (FR).

(74) Agente: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
__ con *reporte de búsqueda internacional*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título: "FORMA POLIMORFA DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un nuevo polimorfo cristalino de rimonabant, a su modo de preparación y a las composiciones farmacéuticas que contienen ese nuevo polimorfo.

72

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International publication date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International publication number
WO 03/040105 A1

(51) International patent classification[7]:
C07D 231/14, A61P 35/00, A61K 31/455

(21) International application number: PCT/FR02/03765

(22) International filing date: 4 November 2002 (04.11.2002)

(25) Language of filing: French

(26) Language of publication: French

(30) Data relating to the priority:
01/14,579 8 November 2001 (08.11.2001) FR

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(US only)*: ALCADE, Alain [FR/FR]; 10, avenue Lamartine, F-31100 Toulouse (FR). ANNE-ARCHARD, Gilles [FR/FR]; 86, rue Raymond Naves, F-31500 Toulouse (FR). GAVORY, Corinne [FR/FR]; 12, Cami du Martelet, F-34560 Montbazin (FR). MONNIER, Olivier [FR/FR]; 20, route de Poussan, F-34560 Villeveyrac (FR).

(74) Representative: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated states *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated states *(regional)*: ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
- *With the International Search Report.*

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

As printed

WO 03/040105 A1

(54) Title: POLYMORPHOUS FORM OF RIMONABANT, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : FORME POLYMORPHE DU RIMONABANT, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT

(57) Abstract: The invention concerns a novel crystalline polymorph of rimonabant, its preparation method and pharmaceutical compositions containing said novel polymorph.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau polymorphe cristalin du rimonabant, son mode de préparation et les compositions pharmaceutiques contenant ce nouveau polymorphe.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

Remitente:
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Destinatario:
Thouret-Lemaitre E.
Sanofi-Synthelabo
174 Avenue de France
F-75013 París
FRANCIA

OPINION ESCRITA

(PCT Regla 66)

Fecha de envío
(día/mes/año) 11.08.2003

Registro de referencia del solicitante o agente

SSL0021/AMS

RESPUESTA VENCE
Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío

11.11.2003

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/FR 02/03765	04/11/2002	08/11/2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC :

C07D231/14

Solicitante

SANOFI-SYNTHELABO

1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de opinión
- II ☐ Prioridad,
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es. 08.03.2004

Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada examen preliminar internacional	Funcionario autorizado/Examinador
Oficina de Patentes Europea-P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	De Jong, B Agente de formalidades (incluyendo prolongación de tiempo) Janzing, M Teléfono No +31 70 340-4140

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-13 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-17 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas:

1-3 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a las secuencias de nucleótidos o aminoácidos revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y la aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-4
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-17
Aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Punto V

Afirmación inferida según Regulación 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha afirmación.

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: EP-A-0 656 354 (SANOFI SA) 17 Junio 1995 (1995-06-07) citado en la solicitud.

El documento D1 describe la cristalización en metilciclohexano (ver ejemplo 1) Los cristales tienen un pico endotérmico ajustado a 155.5°C. Esta enseñanza destruye la novedad de la reivindicación 1-4, 16,17.

Las reivindicaciones dependientes 5-15 no contienen ninguna característica que, en combinación con aquellas de una de las reivindicaciones a las que hacen referencia, defina un objeto que cumpla con las exigencias de PCT en lo relacionado con la actividad inventiva.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire :

Thouret-Lemaitre E.
Sanofi-Synthelabo
174 Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

REÇU LE 13 AOUT 2003

PCT

OPINION ECRITE
(règle 66 du PCT)

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	11.08.2003
Référence du dossier du déposant ou du mandataire: SSL0021/AMS	**DELAI DE REPONSE** **3 mois** à compter de la date d'expédition indiquée ci-dessus

Demande internationale No.	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR02/03765	04.11.2002	08.11.2001

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
C07D231/14

Déposant
SANOFI-SYNTHELABO

1. La présente opinion écrite est la **première** opinion de cette nature rédigée par l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

2. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

   I ☒ Base de l'opinion
   II ☐ Priorité
   III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
   IV ☐ Absence d'unité de l'invention
   V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
   VI ☐ Certains documents cités
   VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
   VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

3. Le déposant est **invité à répondre** à la présente opinion.

   Quand? Voir le délai indiqué plus haut. Le déposant peut, avant l'expiration de ce délai, en demander la prorogation à l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 66.2.d).

   Comment? En présentant une réponse par écrit, acompagnée le cas échéant, de modifications, conformément à la règle 66.3. Pour la forme et la langue des modifications, voir les règles 66.8 et 66.9.

   En outre : Pour une possibilité additionnelle de présenter des modifications, voir la régle 66.4.
   Pour l'obligation faite à l'examinateur de prendre en considération des modifications ou des arguments, voir la règle 66.4 bis.
   Pour une communication officieuse avec l'examinateur, voir la règle 66.6.

   En l'absence de réponse, le rapport d'examen préliminaire international sera établi sur la base de la présente opinion.

4. La date limite d'établissement du rapport d'examen préliminaire international conformément à la règle 69.2 est le : 08.03.2004

Nom et adresse postale de l'adminstration chargée de l'examen préliminaire international	Fonctionnaire autorisé
Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	De Jong, B Agent des formalités (y compris prolongation de délais) Janzing, M N° de téléphone +31 70 340-4140

OPINION ECRITE Demande internationale n° PCT/FR02/03765

I. Base de l'opinion

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans la présente opinion, comme "initialement déposées")* :

Description, Pages

1-13 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-17 telles qu'initialement déposées

Dessins, Feuilles

1-3 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

   Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante : ,qui est :

   - ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
   - ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
   - ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés**divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

   - ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
   - ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
   - ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
   - ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
   - ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
   - ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

   - ☐ de la description, pages :
   - ☐ des revendications, nos :
   - ☐ des dessins, feuilles :

7976

OPINION ECRITE Demande internationale n° PCT/FR02/03765

5. ☐ La présente opinion a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée à la présente opinion.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté (N)	Revendications	1-4
Activité inventive (IS)	Revendications	1-17
Possibilité d'application industrielle (IA)	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

OPINION ECRITE
FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/FR02/03765

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence au document suivant:

D1: EP-A-0 656 354 (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande

D1 décrit la cristallisation de rimonabant dans méthylcyclohexane (voir exemple 1). Les cristaux ont un pic endothermique centré à 155.5°C. Cet enseignement détruit la nouveauté des revendications 1-4, 16,17.

Les revendications dépendantes 5-15 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive.

81 78

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Articulo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/FR02/03765	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04.11.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.11.2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7

C07D231/14

Solicitante

SANOFI-SYNTHELABO

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	☒	Bases del reporte
II	☐	Prioridad
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
IV	☐	Falta de unidad de invención
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
04.06.2003	15.12.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea-P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado De Jong, B Teléfono No. +31 70 340-2833

Form PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 1994)

80

REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/03765

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en éste reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-13 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-17 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas:

1-3 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.
Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/03765

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad	Sí:	Reivindicaciones 4-15
	No:	Reivindicaciones 1-3, 16, 17
Nivel inventivo	Sí:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-17
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones 1-17
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item V

Declaración inferida según Regulación 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha afirmación.

Se hace referencia al siguiente documento:
D1: EP-A-0 656 354 (SANOFI SA) 17 Junio 1995 (1995-06-07) citado en la solicitud.

El documento D1 describe dos formas de preparación de rimonabant (Ver ejemplo 1. En la forma industrial (segunda forma) se deja enfriar a 20°C una solución de rimonabant en metilciclohexano. El rimonabant cristalizado y los cristales tiene un pico endotérmico ajustado a 155.5°C. Esta enseñanza destruye la novedad de la reivindicación 3.

En ausencia de datos que puedan establecer que los dos métodos de preparación descritos en el ejemplo 1 de D1 no llevan a la forma cristalina polimorfa II de rimonabant, la novedad de las reivindicaciones 1-2, 16,17 no se puede reconocer.

El objeto de la presente solicitud no implicaría una actividad inventiva, sólo que un efecto inesperado estuviera asociado con la novedad característica relacionada con el estado de la técnica. Este efecto debería ser un efecto relevante para el uso de rimonabant como composición farmacéutica. La solubilidad de rimonabant en metilciclohexano (Tabla 6 de la presente solicitud) no parece relevante para tal uso.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

18 DEC. 2003

Destinataire :

Thouret-Lemaitre E.
Sanofi-Synthelabo
174 Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	15.12.2003
Référence du dossier du déposant ou du mandataire: SSL0021/AMS	**NOTIFICATION IMPORTANTE**

Demande internationale No.	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR02/03765	04.11.2002	08.11.2001

Déposant
SANOFI-SYNTHELABO

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. **NOTIFICATION IMPORTANTE**

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'adminstration chargée de l'examen préliminaire international	Fonctionnaire autorisé
Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Janzing, M Tel. +31 70 340-4140

8683

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL
(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	**POUR SUITE A DONNER** voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR02/03765	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 04.11.2002	Date de priorité *(jour/mois/année)* 08.11.2001
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D231/14		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administaration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

   ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

   Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

   I ☒ Base de l'opinion
   II ☐ Priorité
   III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
   IV ☐ Absence d'unité de l'invention
   V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
   VI ☐ Certains documents cités
   VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
   VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 04.06.2003	Date d'achèvement du présent rapport 15.12.2003
Nom et adresse postale de l'adminstration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé De Jong, B N° de téléphone +31 70 340-2833

85

84 84

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL Demande internationale n° PCT/FR02/03765

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17))* :

Description, Pages

1-13 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-17 telles qu'initialement déposées

Dessins, Feuilles

1-3 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

   Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: ,qui est:

   - ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
   - ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
   - ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

   - ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
   - ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
   - ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
   - ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
   - ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
   - ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

   - ☐ de la description, pages :
   - ☐ des revendications, nos :
   - ☐ des dessins, feuilles :

88 85

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

   (Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	4-15
	Non:	Revendications	1-3,16,17
Activité inventive	Oui:	Revendications	.
	Non:	Revendications	1-17
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-17
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

   voir feuille séparée

8986

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/FR02/03765

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence au document suivant:

D1: EP-A-0 656 354 (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande

Le document D1 décrit deux façons pour la préparation de rimonabant (voir exemple 1). Dans la façon industrielle (deuxième façon) on laisse refroidir à 20°C une solution de rimonabant dans le méthylcyclohexane. Le rimonabant cristallise et les cristaux ont un pic endothermique centré à 155.5°C. Cet enseignement détruit la nouveauté de la revendication 3.

En l'absence de données qui prouvent que les deux méthodes de préparation décrites dans l'exemple 1 de D1, ne mènent pas à la forme cristalline polymorphe II du rimonabant, la nouveauté des revendications 1-2,16,17 ne peut pas être reconnue.

L'objet de la présente demande n'impliquerait une activité inventive que si un effet inattendu était associé à la nouvelle caractéristique par rapport à l'état de la technique. Cet effet devrait être un effet relevant pour l'utilisation de rimonabant comme composition pharmaceutique. La solubilité de rimonabant dans le méthylcyclohexane (Tableau 6 dans la présente demande) ne semble pas relevant pour une telle utilisation.

90, 87

FORMA POLIMORFA DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo polimorfo cristalino de rimonabant, a su modo de preparación y a las composiciones farmacéuticas que contienen ese nuevo polimorfo.

91 88

La presente invención se refiere a un nuevo polimorfo de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-pirazol-carboxamida y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, la invención se refiere a la preparación de ese polimorfo llamado forma II, así como a las composiciones farmacéuticas que lo contienen.

El N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-pirazol-carboxamida cuya denominación común internacional es rimonabant, es un antagonista de los receptores de los cannabinoides CB_1, descripto por primera vez en la patente europea EP 0 656 354. El procedimiento reivindicado en esa patente permite la preparación de rimonabant en forma cristalina a la que llamaremos forma I. Ahora se ha descubierto que el rimonabant puede existir en diferentes formas cristalinas polimorfas que difieren entre sí por su estabilidad, por sus propiedades físicas, por sus características espectrales y por su procedimiento de preparación.

Por lo tanto la presente invención tiene por objeto una nueva forma polimorfa del rimonabant, denominada forma II, y se refiere también a los procedimientos de preparación del rimonabant en su forma polimorfa II, así como a las composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma II.

90

La patente europea EP 0 656 354 no hace ninguna referencia a la existencia de formas polimórficas específicas del rimonabant. En esa patente se describe que el compuesto se aísla de acuerdo con técnicas convencionales; más precisamente, de acuerdo con los modos de realizaciones ejemplificadas, el producto se obtiene después de la cristalización en éter isopropílico o por enfriamiento de un medio que contiene el producto en metilciclohexano.

Ahora se ha descubierto que utilizando condiciones particulares de cristalización, se obtiene una nueva forma cristalina estable llamada forma II.

La forma cristalina II del rimonabant ha sido caracterizada y comparada con la forma cristalina I precedentemente descripta.

Los espectros infrarrojos (I.R.) de las 2 formas cristalinas de rimonabant han sido registradas en espectrofotómetros Perkin Elmer System 2000 FT-IR, entre 400 cm-1 y 4000 cm-1, con una resolución de 4 cm-1, en una pastilla de bromuro de potasio, y el compuesto probado tiene una concentración de 0,5% de masa.

Esos espectros, se caracterizan por las bandas de absorciones que se presentan en los siguientes cuadros 1 y 2.

CUADRO 1: Espectro I.R., Forma I

λ(cm-1)
3265,53
1667,78
901,57
761,61

CUADRO 2: Espectro I.R., Forma II

λ(cm-1)	λ(cm-1)
3311,30	1484,80
2787,23	986,57
1683,48	922,58
1526,55	781,02

Los espectros correspondientes se reproducen en las figuras 1 y 2.

Se han registrado los difractogramas de polvo de los rayos X (RX) para las formas cristalinas I y II. El perfil de difracción de los rayos X del polvo (ángulo de difracción) se ha establecido con un difractómetro Siemens D500TT (theta/theta), tipo Bragg-Brentano; fuente $CuK\alpha_1$, λ

= 1,5406 Å; campo de barrido 2° a 40° a 1° por minuto en theta de Bragg.

Las rayas características de los difractogramas de los 2 compuestos se presentan en los siguientes cuadros:

CUADRO 3: Rayos X sobre polvo, Forma I

Pico	Ángulo
Angstrom	2-Theta°
d=9,65570	9,151
d=7,58833	11,652
d=7,17682	12,323
d=5,51204	16,067
d=5,38190	16,458
d=5,25349	16,863
d=4,82130	18,387
d=4,56563	19,426
d=4,28517	20,712

CUADRO 3: Rayos X sobre polvo, Forma I (continuación)

Pico	Ángulo
Angstrom	2-Theta°
d=4,16860	21,297
d=3,87660	22,922
d=3,27222	27,231

CUADRO 4: Rayos X sobre polvo, Forma II

Pico	Ángulo
Angstrom	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

Los difractogramas correspondientes se reproducen en las figuras 3 y 4. El rimonabant forma cristalina II también se caracteriza por su estructura cristalina cuyos

parámetros de malla se han determinado por difracción de rayos X sobre monocristal.

CUADRO 5: Parámetro de malla, Forma II

Fórmula molecular	C13 N4 O C22 H21
Peso molecular	463,78
Estructura de malla	monoclínica
Grupo de espacio	P 21/c
Elementos de simetría	'x, y, z'
	'-x, y+1/2, -z+1/2'
	'-x, -y -z'
	'X, -y-1/2,z-1/
Parámetro de malla a	17,4670(7)Å
Parámetro de malla b	9,2820(9)Å
Parámetro de malla c	13,9450(14)Å
Parámetro de malla α	90,00°

CUADRO 5: Parámetro de malla, Forma II (continuación)

Parámetro de malla β	91,994(5)°
Parámetro de malla γ	90,00°

97 94

Volumen de malla	2259,5(3)Å
Número de moléculas por malla: Z	4

A partir del monocristal de rimonabant forma II, se ha obtenido un difractograma de polvo simulado (difractograma teórico) que se ha comparado con el obtenido experimentalmente. La figura 5 muestra la comparación de os difractogramas obtenidos.

La muy grande similitud observada indica que la estructura contenida en el polvo corresponde a la determinada en el monocristal y que esta estructura es única, es decir que no hay otra forma polimorfa mezclada con la forma II de rimonabant.

El análisis entálpico diferencial de las 2 formas cristalinas ha sido realizado en las mismas condiciones sobre un aparato de análisis entálpico diferencial MDSC 2920, comercializado por TA Instruments SARL (TA Instruments S.R.L.) (PARIS); se opera en atmósfera de nitrógeno, la temperatura inicial es de 30°C, y esta aumenta a una velocidad de 10°C/minuto.

Para cada compuesto, se mide el pico de fusión y la diferencia de entalpía de la substancia (ΔH) antes y después de la fusión, en Joule por gramo de materia.

96

98 95

La forma I presenta un pico de fusión de 156 ± 2°C con ΔH = 65 ± 2 J/g.

La forma II presenta un pico de fusión de 157 ± 2°C con ΔH = 66 ± 2 J/g.

Por lo tanto la presente invención se refiere al polimorfo cristalino de rimonabant (forma II) caracterizado por las bandas de absorción del espectro infrarrojo tal como se han descripto en el cuadro 2.

Ese polimorfo también se caracteriza por las rayas características del difractograma de rayos X sobre polvo, tal como se han descripto en el cuadro 4.

Por otra parte, ese polimorfo cristalino se caracteriza por un pico de fusión de 157 ± 2°C con ΔH = 66 ± 2 J/g.

También se ha medido la solubilidad de las 2 formas cristalinas de rimonabant en el mismo solvente. El método utilizado se describe en Measurement of Solubility in J. W. Mullin. Crystallization: 3 edición, Ipswich (GB): Butterworth-Heinemann, 1993, pág. 105.

Las mediciones se han efectuado para cada una de las formas cristalinas, en solución en metilciclohexano a temperaturas que varían de 10°C a 70°C. En situación de equilibrio, para cada temperatura, la forma cristalina no disuelta se caracteriza por espectrografía infrarroja en particular por sus bandas principales. Las 2 pruebas

efectuadas con cada una de las formas cristalinas se reúnen en el siguiente cuadro.

CUADRO 6: Solubilidad

Temperatura °C	Concentración en g/l	
	Forma I	Forma II
10,00	4,86	4,50
20,00	6,92	6,60
30,00	9,30	9,20
40,00	13,70	12,60
50,00	20,40	19,00
60,00	31,20	29,20
70,00	52,40	42,00

Se comprueba que el rimonabant forma II es menos soluble en todas las temperaturas comprendidas entre 10°C y 70°C, y esto muestra que el rimonabant forma II es termodinámicamente más estable que el rimonabant forma I.

De acuerdo con la presente invención, el procedimiento para la obtención de la forma cristalina II del rimonabant se caracteriza porque:

10097

a) se disuelve en caliente el rimonabant en un solvente elegido entre:

- metilciclohexano puro o que contiene en volumen de 1 a 10% de agua,
- acetonitrilo,
- 4-metil-2-pentanona,
- acetona,

o una mezcla de esos solventes;

b) dado el caso, se enfría el medio hasta una temperatura comprendida entre 5°C y 25°C,

c) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 5°C y 25°C.

De acuerdo con un modo operatorio particular, objeto de la presente invención, al final de la etapa a) se siembra el medio con rimonabant que tiene la forma cristalina II.

El rimonabant que se disuelve en la etapa a) es el rimonabant en forma cristalina I tal como se ha obtenido de acuerdo con la patente EP 0 656 534 o el rimonabant forma II o una mezcla de las dos formas. También se puede preparar el rimonabant en forma cristalina I directamente a partir del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento descripto en EP 0 656 354: el ácido se transforma en su cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo, luego

se hace reaccionar la 1-aminopiperidina en presencia de trietilamina.

La presente invención presenta varios modos de realización particulares.

Un procedimiento particular se caracteriza porque:

a) se disuelve el rimonabant en la concentración de 150 a 220 g/l, calentando a temperatura de reflujo de un solvente constituido por metilciclohexano que contiene de 1 a 10% de agua, luego o bien se efectúan las etapas b), c) y d) siguientes, o bien se efectúan las etapas c) y d);

b) se enfría el medio a una temperatura comprendida entre 40°C y 50°C, luego se recalienta el medio a una temperatura comprendida entre 60°C y 75°C y se mantiene durante 2 horas;

c) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 5°C y 20°C;

d) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 5°C y 20°C.

Preferentemente, ese procedimiento se caracteriza porque:

- en la etapa a) se disuelve el compuesto en concentración de 200 g/l en un solvente constituido por metilciclohexano que contiene de 1 a 5% de agua, calentando a temperatura de reflujo del solvente;

- en la etapa b) se enfría el medio a 45°C en 30 minutos; luego se recalienta el medio a 70°C ± 2°C y se mantiene la temperatura durante 2 horas;

- en la etapa c) se baja la temperatura con una rampa de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 15°C y 20°C.

De acuerdo con una variante del procedimiento conforme a la invención:

a) se disuelve el rimonabant en una concentración de 50 a 250 g/l en un solvente constituido por metilciclohexano puro o que contiene de 1 a 10% de agua;

b) se enfría el medio a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C y se baja 2 horas a esta temperatura;

c) se siembra el medio por adición de 1% a 5% de peso de rimonabant, forma cristalina II;

d) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C;

e) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

Preferentemente, ese procedimiento se caracteriza porque:

- en la etapa a) el rimonabant tiene una concentración de 120 a 150 g/l;

- en la etapa b), se enfría a 70°C;

- en la etapa c), se inicia la cristalización con 2% de peso de rimonabant en forma cristalina II.

De acuerdo con otro procedimiento de preparación:

a) se disuelve el rimonabant en una concentración de 200 a 250 g/l calentando a la temperatura del solvente constituido ya sea por metilciclohexano, por metilisobutilcetona, por acetona, o por la mezcla de esos solventes;

b) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta que comienza la nucleación, eventualmente se mantiene a la temperatura de nucleación durante 1 hora;

c) se baja nuevamente la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

Otro modo de realización del procedimiento conforme a la invención, se caracteriza porque:

a) se disuelve el rimonabant en una concentración 120 a 250 g/l calentando a la temperatura de reflujo del solvente que es metiliciclohexano;

b) se enfría a una temperatura comprendida entre 80°C y 90°C;

c) se siembra el medio por adición de 1% a 5% de peso de rimonabant en forma cristalina II en suspensión en

metilciclohexano y se mantiene la temperatura durante una hora entre 80°C y 90°C;

d) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C;

e) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

Preferentemente, ese procedimiento se caracteriza porque:

- en la etapa a), se disuelve el rimonabant en una concentración de 200 g/l en el solvente;

- en la etapa b), se enfría a 85°C ± 2°C;

- en la etapa c), se siembra por medio de 2% de peso de rimonabant forma II, luego se mantiene la temperatura del medio durante una hora a 85°C ± 2°C.

Otro procedimiento de obtención particular conforme a la invención se caracteriza porque:

a) se disuelve el rimonabant a temperatura ambiente en acetonitrilo, hasta alcanzar la saturación;

b) se deja evaporara a temperatura ambiente;

c) se recogen los cristales formados.

De acuerdo con otro modo de realización, se puede utilizar un solvente poco polar tal como metilciclohexano puro y obtener rimonabant en forma II utilizando un iniciador de rimonabant forma II para la cristalización.

Ese procedimiento de preparación del compuesto conforme a la invención se caracteriza porque:

a) se calienta el rimonabant en una concentración de 150 g/l a 300 g/l en metilciclohexano, a una temperatura comprendida entre 85°C y 95°C;

b) se siembra el medio con 1% a 5% de peso de rimonabant en forma cristalina II y se mantiene la temperatura entre 85°C y 95°C durante varias horas hasta la desaparición de la forma I;

c) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta una temperatura de 10°C a 20°C;

d) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

De acuerdo con un modo de realización particular, en la etapa a) se prepara el rimonabant en una concentración de 150 g/l a 300 g/l en metilciclohexano por tratamiento del cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico, por 1-aminopiperidina en una mezcla de metilciclohexano y de tetrahidrofurano en presencia de trietilamina.

La forma cristalina II de rimonabant presenta una estabilidad superior a la de la forma I previamente descripta. Por otra parte, la forma cristalina II de rimonabant puede obtenerse de forma unívoca gracias al

procedimiento de la invención, y esto constituye una ventaja para la fabricación industrial de la forma cristalina II del rimonabant.

Por lo tanto, la forma cristalina II del rimonabant se adapta particularmente para la fabricación de composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de todas las enfermedades en las cuales se ha indicado un antagonista de los receptores de cannabinoides CB_1.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo rimonabant en forma cristalina II.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica o local, el principio activo, solo o en asociación con otro principio activo, puede ser administrado en forma unitaria de administración, mezclado con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas de gelatina, las píldoras, los polvos, los gránulos y las soluciones orales, las formas de administración sublingual y bucal, los aerosoles, los implantes, las formas de administración local,

transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo o los principios activos se formulan generalmente en unidades de dosificación. La unidad de dosificación contiene 0,5 a 300 mg, ventajosamente de 5 a 60 mg, preferentemente de 5 a 40 mg por unidad de dosificación, para las administraciones diarias, una o varias veces por día.

Si bien esas dosis son ejemplos de situaciones promedio, pueden haber casos particulares en los cuales sean apropiadas dosis más elevadas o más bajas, y dichas dosis pertenecen también a la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente será determinada por el médico de acuerdo con el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos o de cápsulas de gelatina, se agrega a los principios activos, micronizados o no, una mezcla de excipientes farmacéuticos que puede estar compuesta por diluyentes como por ejemplo lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato dicálcico, aglutinantes como por ejemplo polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, agentes desagregantes como la

polivinilpirrolidona reticulada, la carboximetilcelulosa reticulada, la croscarmelosa de sodio, agentes de deslizamiento como la sílice, el talco, lubricantes como el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el tribehenato de glicerol, el estearilfumarato de sodio.

También pueden agregarse a la formulación agentes humectantes o tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, poloxamer 188.

Los comprimidos pueden realizarse por diferentes técnicas, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, fusión en caliente (hot-melt).

Los comprimidos pueden estar desnudos o grageados (por sacarosa por ejemplo) o recubiertos con diversos polímeros u otras materias apropiadas.

Los comprimidos pueden tener una liberación inmediata, retardada o prolongada realizando matrices poliméricas o utilizando polímeros específicos a nivel del peliculado.

Las cápsulas de gelatina pueden ser blandas o duras, peliculadas o no, de forma de tener una actividad inmediata, prolongada o retardada (por ejemplo por una forma entérica). Estas pueden contener no solamente una formulación sólida formulada como precedentemente para los comprimidos sino también líquidos o semisólidos.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el principio activo o los principios activos

conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, de metilparaben y de propilparaben como antisépticos, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo o los principios activos mezclados con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona o polividona, así como con edulcorantes o correctores del sabor.

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que se prepararan con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o agentes solubilizantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

Por lo tanto, para preparar una solución acuosa inyectable por vía intravenosa se puede utilizar un cosolvente, por ejemplo un alcohol tal como etanol o un glicol tal como polietilenglicol o propilenglicol, y un tensioactivo hidrófilo tal como polisorbato 80 o poloxamer

188. Para preparar una solución aceitosa inyectable por vía intramuscular, se puede solubilizar el principio activo por un triglicérido o un éster de glicerol.

Para la administración local, se pueden utilizar cremas, pomadas, geles, colirios, sprays.

Para la administración transdérmica, se pueden utilizar parches en forma multilaminada o de tanque en el cual el principio activo se encuentra en solución alcohólica.

Para una administración por inhalación se utiliza un aerosol que contiene por ejemplo trioleato de sorbitán o ácido oleico así como triclorofluorometano, diclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, substitutos de freones o cualquier otro gas propulsor biológicamente compatible; también se puede utilizar un sistema que contenga el principio activo solo o asociado a un excipiente, en forma de polvo.

El principio activo o los principios activos pueden también estar presentes en forma de complejo con una ciclodextrina, por ejemplo α-, β- o γ- ciclodextrina, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina o metil-β-ciclodextrina.

El principio activo o los principios activos pueden formularse también en forma de microcápsulas o microesferas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

Entre las formas de liberación prolongada útiles en el caso de tratamiento crónicos, se pueden utilizar los implantes. estos pueden prepararse en forma de suspensión aceitosa o en forma de suspensión de microesferas en un medio isotónico.

Preferentemente, el rimonabant en forma cristalina II se administra por vía oral, en una toma única por día.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere también a un método que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de rimonabant en forma cristalina II.

EJEMPLO 1: obtención de la forma II sin iniciador en metilciclohexano al 1,64% de agua.

Se solubiliza a temperatura ambiente 40 g de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida en 80 ml de tetrahidrofurano y 240 ml de metilciclohexano. Se lleva el tetrahidrofurano por destilación a presión atmosférica. Se interrumpe entonces el calentamiento y cuando la temperatura es de 80°C ± 5°C, se agregan 4 ml de agua desionizada. Después de enfriar a 45°C ± 3°C y mantener durante al menos 30 minutos, el producto cristaliza. Se lleva entonces nuevamente el medio heterogéneo a 70°C ± 2°C por un lapso de al menos 2 horas. Se termina la cristalización de la forma II enfriando a 20°C ± 3°C. Se filtran los cristales

formados, se lava con metilciclohexano y se seca al vacío a 75°C.

En esta prueba, se han obtenido 38 g de forma II de rimonabant.

EJEMPLO 2: obtención de la forma II en metilciclohexano al 1,42% de agua con 2% de iniciador de la forma II.

Se agrega a 50 g de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, 350 ml de metilciclohexano y 5 ml de agua desionizada. Se lleva el medio reaccionante a reflujo luego se interrumpe el calentamiento. Cuando alcanza 70°C ± 3°C, se inicia la cristalización por adición de 1 gramo de substancia de forma II. Se agita así 2 horas a 70°C luego se enfría a 20°C ± 3°C. Se filtran los cristales formados, se lava con metilciclohexano y se seca al vacío a 75°C.

En es prueba se han obtenido 47,6 g de forma II de rimonabant.

EJEMPLO 3: obtención de la forma II en 4-metil-2-pentanona pura.

Se agrega a 10 g de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, 50 ml de 4-metil-2-pentanona.

Se calienta el medio reaccionante hasta reflujo con el objeto de obtener la homogeneización, luego se enfría a 20°C ± 3°C. El producto esperado cristaliza. Se filtran los

113 110

cristales formados, se lava con el volumen mínimo necesario de 4-metil-2-pentanona y se seca al vacío a 60°C.

En esa prueba, se han obtenido 4 g de forma II de rimonabant.

EJEMPLO 4: obtención de la forma II den una mezcla al 20% 4-metil-2-pentanona y 80% dmetilciclohexano.

Se agrega a 10 g de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, 10 ml de 4-metil-2-pentanona y 40 ml de metilciclohexano.

Se lleva el medio reaccionante a reflujo con el objeto de obtener la homogeneización. Se interrumpe el calentamiento y se observa entonces hacia cerca de los 40°C la cristalización del producto esperado, luego se deja agitando a 20°C ± 3°C. Se filtran los cristales formados, se escurre y se seca al vacío a 60°C.

En esa prueba, se ha obtenido se han obtenido 7,9 gramos de forma II de rimonabant.

EJEMPLO 5: obtención de la forma II en una mezcla al 60% de 4-metil-2-pentanona y 40% de metilciclohexano.

Se agrega a 10 g de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, 30 ml de 4-metil-2-pentanona y 20 ml de metilciclohexano.

Se lleva el medio reaccionante a reflujo, se obtiene así la homogeneización del medio. Se interrumpe entonces el calentamiento y luego se enfría a 20°C ± 3°C. El producto

112

114 m

esperado cristaliza. Se filtran los cristales formados, se escurre y se seca al vacío a 60°C.

En esa prueba, se han obtenido 4,8 g de forma II de rimonabant.

EJEMPLO 6: obtención de la forma II den una mezcla al 80% 4-metil-2-pentanona y 20% de metilciclohexano.

Se agrega a 10 g de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, 40 ml de metil-4-pentanona y 10 ml de metilciclohexano.

Se obtiene la homogeneización del medio reaccionante a reflujo del solvente. Se interrumpe entonces el calentamiento y se deja que el medio vuelva a 20°C ± 3°C. El producto esperado cristaliza. Se filtran los cristales formados, se escurre y se seca al vacío a 60°C.

En esa prueba, se han obtenido 4 g de forma II de rimonabant.

EJEMPLO 7: obtención de la forma II con 2% de iniciador de la forma II a partir del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico, en metilciclohexano.

Bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega a una suspensión de 190,80 g de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico en 940 ml de metilciclohexano, después de calentar a 83°C ± 3°C, una

113

solución de 72,2 g de cloruro de tionilo en 60 ml de metilciclohexano.

Se agita 2 horas a 83°C ± 3°C, luego se lleva la temperatura del medio reaccionante 1 hora hasta el reflujo del metilciclohexano eliminando al mismo tiempo el exceso de cloruro de tionilo por destilación. Se enfría el medio reaccionante a temperatura ambiente y se agrega una solución de 7 ml de trietilamina en 382 ml de tetrahidrofurano.

Se agrega la solución obtenida en un lapso de 15 minutos a 12°C ± 3°C a un medio compuesto de 50,08 g de trietilamina, 55,10 g de 1-aminopiperidina y de 460 ml de metilciclohexano. Se deja que la temperatura vuelva a subir a 20°C ± 5°C, luego se lava sucesivamente la fase orgánica a 70°C ± 3°C por medio de agua desionizada y de ácido acético al 4% en agua. Se terminan los lavados de la fase orgánica a 70°C ± 3°C por una solución de NaOH al 1,5%, luego por medio de agua desionizada y se lleva el tetrahidrofurano y el agua por destilación azeotrópica a presión atmosférica. Se interrumpe entonces el calentamiento y cuando la temperatura alcanza los 85°C, se inicia la cristalización del producto esperado por adición de 4 g de substancia de forma II. Se agita luego 1 hora a 85°C ± 3°C, luego se enfría a 10°C ± 3°C en 5 horas y se mantiene 2 horas a 10°C. Se filtran los cristales formados, se lava con metilciclohexano y se seca al vacío a 60°C.

En esa prueba, se han obtenido 217 g de forma II de rimonabant.

117 014

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo cristalino de rimonabant (forma II) **caracterizado** porque las bandas de absorción del espectro infrarrojo descriptas a continuación:

λ(cm-1)	λ(cm-1)
3311,30	1484,80
2787,23	986,57
1683,48	922,58
1526,55	781,02

2. Polimorfo cristalino de rimonabant **caracterizado** porque las rayas del difractograma de rayos X sobre polvo descriptas a continuación:

Pico	Ángulo
Angstrom	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191

146

d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

3. Polimorfo cristalino de rimonabant, **caracterizado** por un pico de fusión de 157 ± 2°C con ΔH = 66 ± 2 J/g.

4. Procedimiento de preparación del compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque:

   a) se disuelve en caliente el rimonabant en un solvente elegido entre:

   - metilciclohexano puro o que contiene en volumen de 1 a 10% de agua,
   - acetonitrilo,
   - 4-metil-2-pentanona,
   - acetona,

   o una mezcla de esos solventes;

   b) dado el caso, se enfría el medio hasta una temperatura comprendida entre 5°C y 25°C,

   c) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 5°C y 25°C.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque, después de la etapa a), se siembra el medio con rimonabant, forma cristalina II.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

a) se disuelve el rimonabant en la concentración de 150 a 220 g/l, calentando a temperatura de reflujo de un solvente constituido por metilciclohexano que contiene de 1 a 10% de agua, luego o bien se efectúan las etapas b), c) y d) siguientes, o bien se efectúan las etapas c) y d);

b) se enfría el medio a una temperatura comprendida entre 40°C y 50°C, luego se recalienta el medio a una temperatura comprendida entre 60°C y 75°C y se mantiene durante 2 horas;

c) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 5°C y 20°C;

d) se filtran los cristales formados a una tempertura comprendida entre 5°C y 20°C.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque:

- en la etapa a) se disuelve el compuesto en concentración de 200 g/l en un solvente constituido por metilciclohexano que contiene de 1 a 5% de agua, calentando a temperatura de reflujo del solvente;
- en la etapa b) se enfría el medio a 45°C en 30 minutos; luego se recalienta el medio a 70°C ± 2°C y se mantiene la temperatura durante 2 horas;

RO 117

- en la etapa c) se baja la temperatura con una rampa de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 15°C y 20°C.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

a) se disuelve el rimonabant en una concentración de 50 a 250 g/l en un solvente constituido por metilciclohexano puro o que contiene de 1 a 10% de agua;

b) se enfría el medio a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C y se baja 2 horas a esta temperatura;

c) se siembra el medio por adición de 1% a 5% de peso de rimonabant, forma cristalina II;

d) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C;

e) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque:

- en la etapa a) el rimonabant tiene una concentración de 120 a 150 g/l;
- en la etapa b), se enfría a 70°C;

- en la etapa c), se inicia la cristalización con 2% de peso de rimonabant en forma cristalina II.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

a) se disuelve el rimonabant en una concentración de 200 a 250 g/l calentando a la temperatura del solvente constituido ya sea por metilciclohexano, por metilisobutilcetona, por acetona, o por la mezcla de esos solventes;

b) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta que comienza la nucleación, eventualmente se mantiene a la temperatura de nucleación durante 1 hora;

c) se baja nuevamente la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

a) se disuelve el rimonabant en una concentración 120 a 250 g/l calentando a la temperatura de reflujo del solvente que es metiliciclohexano;

b) se enfría a una temperatura comprendida entre 80°C y 90°C;

c) se siembra el medio por adición de 1% a 5% de peso de rimonabant en forma cristalina II en suspensión en

metilciclohexano y se mantiene la temperatura durante una hora entre 80°C y 90°C;

d) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -15°C a -20°C por hora hasta una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C;

e) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

- en la etapa a), se disuelve el rimonabant en una concentración de 200 g/l en el solvente;
- en la etapa b), se enfría a 85°C ± 2°C;
- en la etapa c), se siembra por medio de 2% de peso de rimonabant forma II, luego se mantiene la temperatura del medio durante una hora a 85°C ± 2°C.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

a) se disuelve el rimonabant a temperatura ambiente en acetonitrilo, hasta alcanzar la saturación;

b) se deja evaporara a temperatura ambiente;

c) se recogen los cristales formados.

14. Procedimiento de preparación del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque:

123 120

a) se calienta el rimonabant en una concentración de 150 g/l a 300 g/l en metilciclohexano, a una temperatura comprendida entre 85°C y 95°C;

b) se siembra el medio con 1% a 5% de peso de rimonabant en forma cristalina II y se mantiene la temperatura entre 85°C y 95°C durante varias horas hasta la desaparición de la forma I;

c) se baja la temperatura con una rampa de enfriamiento de -10°C a -20°C por hora hasta una temperatura de 10°C a 20°C;

d) se filtran los cristales formados a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C.

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado** porque en la etapa a) se prepara el rimonabant en una concentración de 150 g/l a 300 g/l en metilciclohexano por tratamiento del cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico, por 1-aminopiperidina en una mezcla de metilciclohexano y de tetrahidrofurano en presencia de trietilamina.

16. Composición farmacéutica que contiene como principio activo, el polimorfo cristalino de rimonabant (forma II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en asociación con al menos un excipiente farmacéutico.

122

121

124

17. Medicamento **caracterizado** porque está constituido por un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

123

FIGURA 1 : Espectro Infrarojo

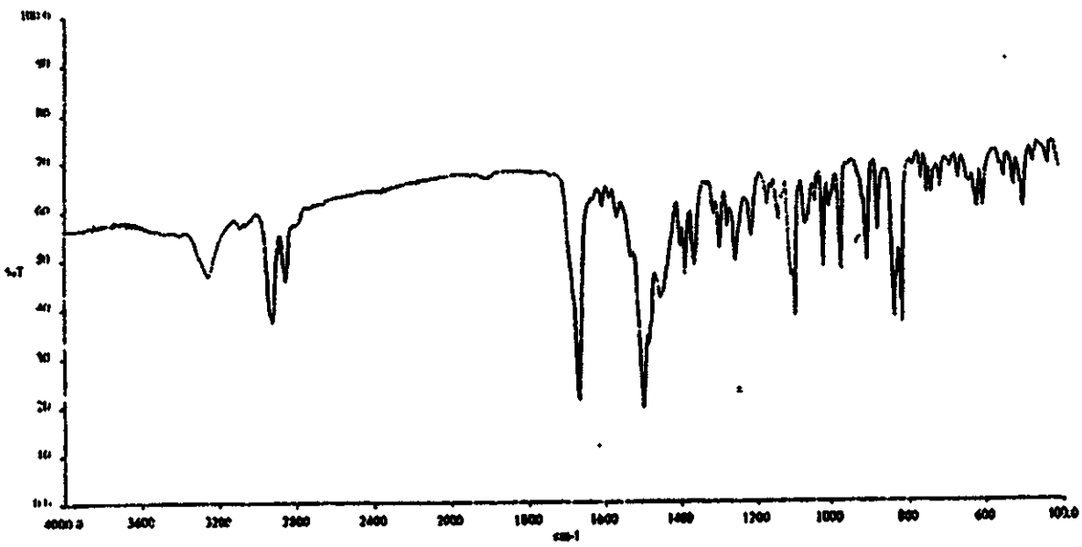


FIGURA 2 : Espectro Infrarojo

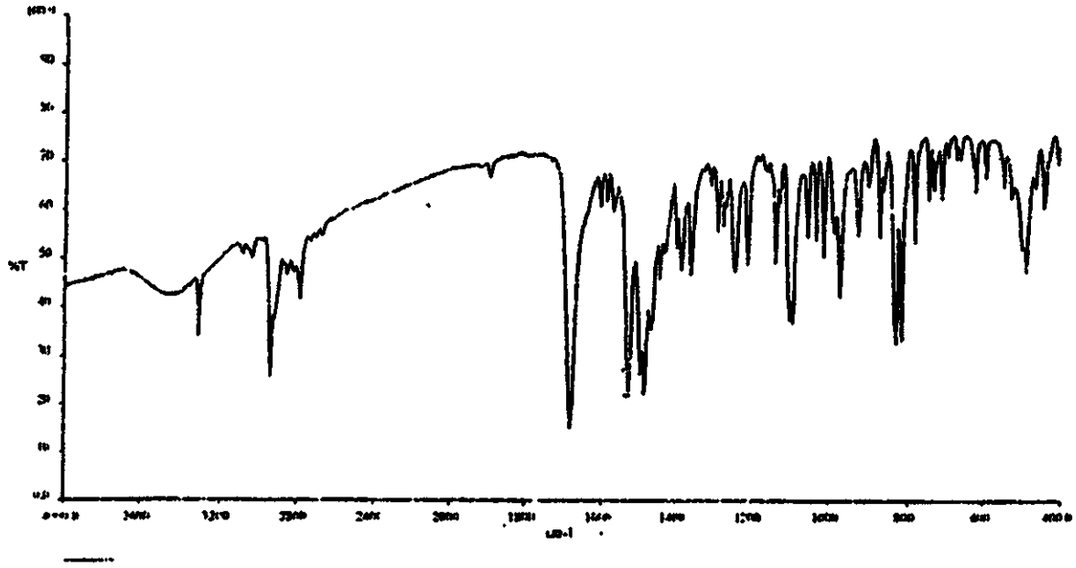


FIGURA 3 : Difracciòn de rayos X en polvo:forma I

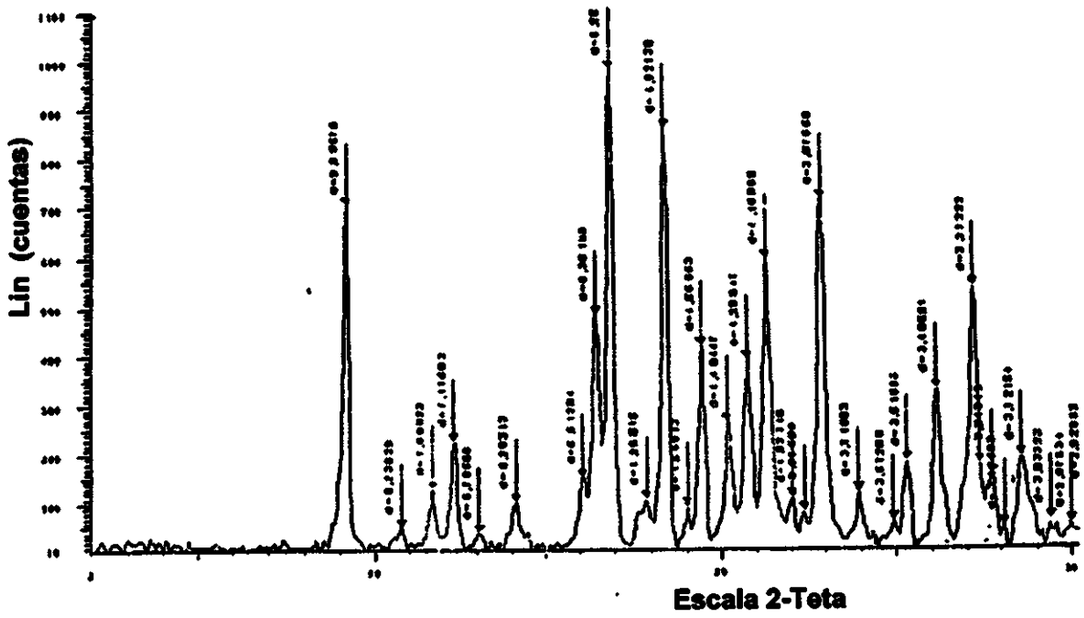
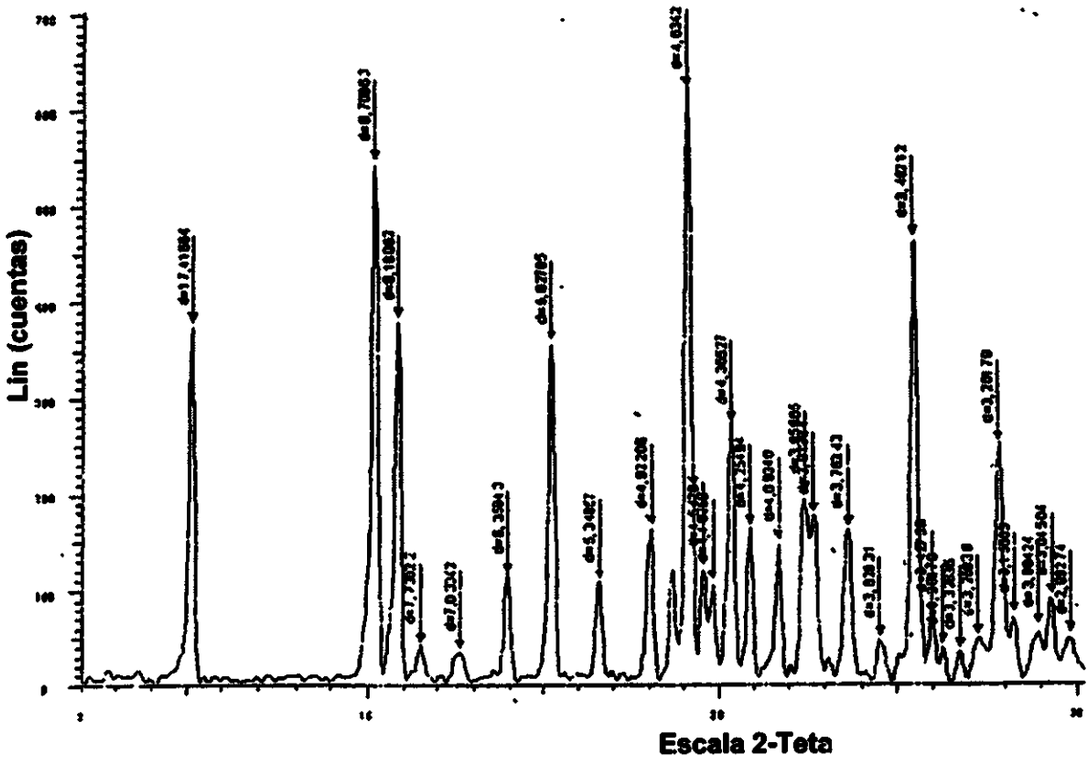


FIGURA 4 : Difracciòn de rayos X en polvo: FORMA II



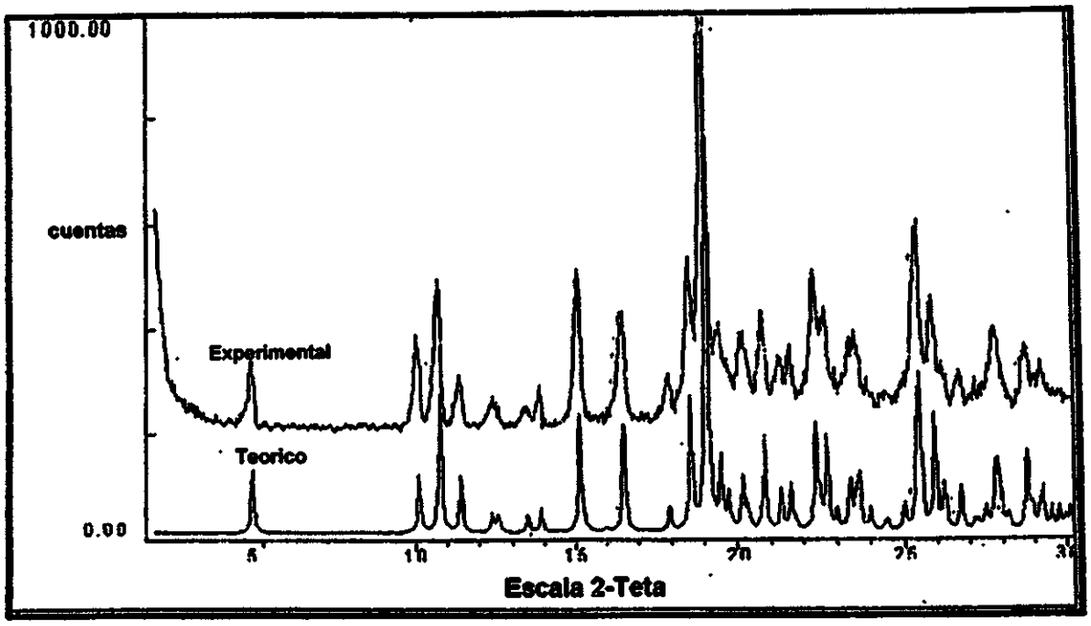


FIGURA 5

Comparación entre el difractograma téorico de rayos X en polvo (simulado a partir de un cristal simple) y aquel obtenido experimentalmente. (Expèrimental en la parte superior / tèorico en la parte inferior)

128
129.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 89
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- 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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04040840 00000000 Folios: 128
Fecha (AMD): 2004-05-04 16:02:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
SANOFI SYNTHELABO
ASUNTO:

Oficio N° 05551

Radicación N°	04-040840
Solicitud internacional	PCT/FR02/03765
Fecha inicio fase nacional	08/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de 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 Única N° 10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 JUN 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN. Tr. 40A No 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C - Colombia