

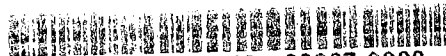
CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 No
BOGOTÁ 8, CO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-090489-00007-0000

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EVEN 378 FASE NACIONAL
ET 449 RESPUESTA OPOSICIÓN Folios 14

611
850
860
860

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 06-090489
Asunto : Solicitud de patente para: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXÍLICO**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Clase : C07D 231/014, C07D 231/016, C07D 231/022
Fecha solicitud: 8 de septiembre de 2006

1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a las oposiciones formuladas por:

-La sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

-La sociedad **GYNOPHARM S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 10337, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 15 de agosto de 2008. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

El oficio No. 10338, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 15 de agosto de 2008. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de las sociedades opositoras y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declaren sin fundamento las oposiciones presentadas por las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** y **GYNOPHARM S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXÍLICO** cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes.

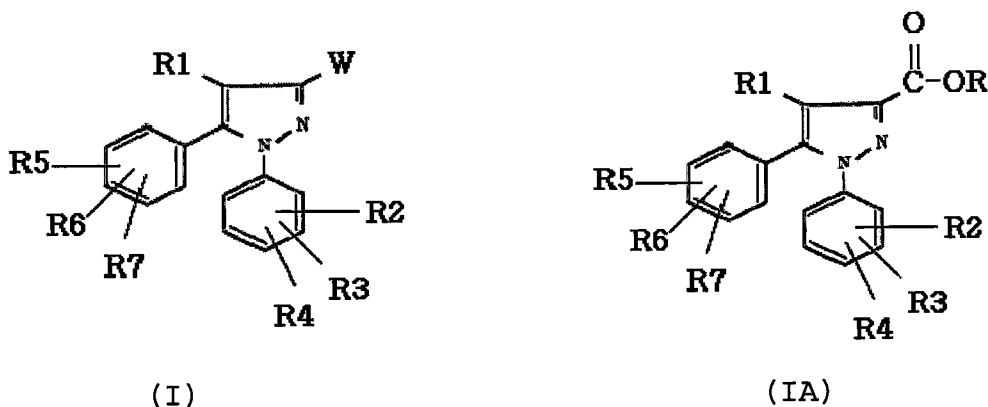
4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

A continuación procederé a enumerar los argumentos que la opositora **TECNOQUÍMICAS S.A.** considera pertinentes para presentar oposición a la presente solicitud por carecer de novedad y nivel inventivo.

1.2 Para estos efectos, ha citado cuatro anterioridades y dos definiciones contenidas en una enciclopedia virtual, las cuales han sido consideradas por la opositora como el estado de la técnica más cercano. Ahora bien, los argumentos que según la opositora afectan la patentabilidad de la presente solicitud dadas las diferentes anterioridades son los siguientes:

1.2.1 Anterioridad: US 5,624,941 (Publicada el 29 de abril de 1997): "PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT"; revela nuevos derivados de pirazol de fórmula (I) que tienen una buena afinidad por el receptor canabinoide lo que significa que estos compuestos pueden ser utilizados como inmunomoduladores y agentes psicotrópicos y también describe métodos de obtención de los mismos. Estos nuevos pirazoles de fórmula (I) si bien es cierto **no son los mismos que se obtienen en la solicitud en trámite** (negrita fuera del texto), pueden ser sintetizados desde los correspondientes ésteres por conversión del grupo éster a una amida, úrea o cetona vía ácida según el esquema 1 y donde dichos ésteres (compuesto de fórmula IIA) que juegan el papel de intermediarios, son idénticos a los compuestos (I) y (IA) de la solicitud en trámite).

La opositora entonces procede a presentar el esquema 1 y los compuestos (I) y (IA):



Adicionalmente, la opositora menciona que **esos nuevos pirazoles de fórmula (I) que no corresponden a los que se obtienen en la solicitud en trámite** (negrita fuera del texto), pueden ser sintetizados bajo otro esquema -esquema 6-, donde el ácido de fórmula (IIb) se convierte al nitrilo de fórmula (IIc) por un método convencional tal como la conversión del cloruro de acilo respectivo por aminación y deshidratación de la amina obtenida y que a través de reacciones posteriores llevan a la obtención de los compuestos de fórmula (I).

Luego de esa afirmación se presenta el esquema 6 y finalmente se indica que la anterioridad citada revela la obtención de compuestos intermediarios del mismo tipo que los compuestos finales reivindicados por la solicitud colombiana en trámite, lo que lleva a concluir que, **a pesar de lo distinto que sean los proceso de síntesis, estos compuestos no son nuevos** (negrita fuera del texto).

La opositora entonces cita publicaciones de carácter científico que según ella, revelan con anterioridad intermediarios y tipos de reacción que contienen lo reivindicado por el proceso de obtención de los derivados de pirazol sustituidos de la solicitud en trámite.

1.2.2 Anterioridad: Cross-coupling of 1-aryl-5-bromopyrazoles: regioselective synthesis of 3,5-disubstituted 1-arylpyrazoles (Publicada el 10 de julio de 2000): la opositora copia el resumen en inglés del artículo citado, en el cual se indica el acoplamiento de 1-aryl-5-bromopirazoles con alquinos, ácidos vinil y arilborónicos promovidos por Pd(PPh₃)₄ asimétrico que ofrece 3,5-disustituidos 1-

arilpirazoles con excelentes rendimientos. 1-aril-5-bromopirazoles fueron preparados a partir de sus correspondientes 1-arilpirazolones con PBr_3 y reflujo de acetonitrilo.

1.2.3 Anterioridad: Pyrazole Urea-Based Inhibitors of p38 MAP Kinase: From Lead Compound to Clinical Candidate (Publicada en el 2002): la Opositora copia el esquema 3a que incluye la definición de los reactivos en inglés y en los cuales señala el NaOH y el H_2O_2 .

1.2.4 Anterioridad: Synthesis and Immunosuppressive Activity of Novel Prodigiosin Derivatives (Publicada en el 2000): la opositora copia el esquema 1.

Sobre las anterioridades mencionadas se afirma que en las mismas se evidencia el uso de los reactivos de tipo fenilborónico junto a complejos de paladio para la sustitución de anillos de pirazol o de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno; si bien es cierto que los compuestos de pirazol sustituidos sobre los cuales se hace la reacción con dichos reactivos derivados de ácido fenilborónico y complejos de paladio, no corresponden idénticamente a los intermediarios sobre los cuales se lleva a cabo la misma reacción en la solicitud colombiana (negrita fuera del texto) (heterociclos de nitrógeno) las características químicas de los mismos se prestan para hacer uso de los mismos reactivos en el caso de la solicitud colombiana. Entonces la opositora menciona que lo anteriormente expuesto afecta de manera importante el nivel inventivo de dicha solicitud.

1.2.5 Adicional a lo anteriormente expuesto, la Opositora procede a citar referencias de la enciclopedia "Wikipedia" relacionadas con la reacción de Suzuki (Publicada por Akira Suzuki en 1979). Esta es una reacción orgánica de un ácido aril o vinilborónico con un aril o vinilhaluro catalizado por un complejo de paladio. De acuerdo con la Opositora, la comparación entre la presente solicitud y la reacción de Suzuki es "evidente" y el procedimiento de síntesis propuesto por la solicitud colombiana en trámite corresponde sin más a una reacción tan conocida y empleada en síntesis orgánica como es la reacción de Suzuki y que por ende, la solicitud carece de nivel inventivo.

163
27

1.3 Por su parte, los argumentos que la opositora GYNOPHARM S.A. considera pertinentes para presentar oposición a la presente solicitud son los siguientes:

En el escrito de oposición se señala que la presente invención, carece de altura inventiva con fundamento en tres anterioridades, las cuales han sido consideradas por la opositora como el estado de la técnica más cercano.

Ahora bien, los argumentos que según la opositora afectan la patentabilidad de la presente solicitud dadas las diferentes anterioridades son los siguientes:

1.3.1 Anterioridad D1: Pyrazole Urea-Based Inhibitors of p38 MAP Kinase: From Lead Compound to Clinical Candidate (Publicada en Mayo 25 de 2002): revela una serie de N-pirazol, N'-aril urea y su modo de aglutinar a una proteína kinasa mitogena p38 activada. Dicho documento agrega que la forma de aglutinar es distinta desde el aglutinado 5'-trifosato adenosina (ATP) que es expuesto cuando se conserva el lazo de activación, consistiendo en parte de Asp168-Ph169-Gly170, que adopta una conformación que permite que los lipofílicos y el hidrógeno vinculado interaccione entre este clase de inhibidores y la proteína. Se afirma la correlación de las relaciones de actividad de estructura y la estructura cristalográfica de estos inhibidores con p38. Adicionalmente revela el intermediario (II).

1.3.2 Anterioridad D2: ES101258 (Publicada el 22 de marzo de 1989): la Opositora indica los derivados de pirazol de fórmula (I) revelados por esta anterioridad y sus respectivos sustituyentes.

1.3.3 Anterioridad D3: EP0656354 (Publicada el 7 de junio de 1995): revela un proceso de similares características para preparar un N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-zol-3-carboxamida 4-metilpira, sus sales y solventes como antagonistas poderosos de receptores centrales de cannabinoides, CB1, donde ellos están preparados por la reacción de un derivado funcional de un ácido 5-1-4-metilpirazol-3-carboxili (4-clorofenil) (2,4-diclorofenil) con 1-aminopiperidina y una salificación opcional.

164
US

De acuerdo con la Opositora, la presente solicitud a la luz de la combinación de los documentos D1, D2 y D3 no comprende altura inventiva, dado que a partir de ellos, cualquier persona versada en la materia puede llegar a deducir el procedimiento de preparación de derivados del ácido 1,5-difenilpirazol carboxílico, haciendo reaccionar los derivados funcionales **de similar forma** (negrita fuera del texto) a lo descrito en las anterioridades, particularmente en D1 combinado con D2 y D3 para llegar al proceso.

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por los apoderados de las sociedades opositoras, el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Además, los argumentos que aquí se presentan demuestran que los fundamentos de la opositora carecen de fundamento válido y por tanto, no pueden ni deben ser tomados en cuenta para negar la patente solicitada.

En efecto, me referiré a cada uno de los documentos que en contra de la patentabilidad del invento titulado **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXÍLICO** presentan las partes opositoras. Sin embargo inicialmente es relevante poner de presente lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto al análisis de la novedad:

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención".

Adicionalmente, con respecto a la evaluación del nivel inventivo este mismo Manual precisa:

CAVELIER

ABOGADOS

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".

De esta manera, el método problema-solución indica que los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención.

En este sentido, el mismo Manual señala que el primer paso del método problema-solución es establecer cuál es el estado del arte más cercano, es decir, frente al cual se debe comparar la invención, documentos que no pueden exceder de dos (2) y que deben estar dirigidos a la solución del mismo problema técnico. A este respecto, el manual menciona: *"En principio se considera que la combinación de más de dos documentos (...) no es obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente, al menos que tal combinación haya sido definida en alguna parte como posible. Por lo tanto, como normal general, no se utilizarán más de dos documentos para atacar el nivel inventivo de la materia de una reivindicación"*.

Resulta entonces claro que la parte opositora **GYNOPHARM S.A.** ha pasado por alto los anteriores lineamientos para efectuar el estudio de nivel inventivo, pues se limita a indicar tres (3) documentos que afectarían el nivel inventivo de la presente solicitud y a realizar una copia de los esquemas y del texto de apartes en inglés de las anterioridades con los cuales pretende que el lector entienda **claramente** por qué llevan al técnico versado en la materia a obtener la presente invención.

Por su parte, opositora **TECNOQUIMICAS S.A.** también ha pasado por alto los lineamientos indicados citando tres (3) documentos, dos citas de la enciclopedia "Wikipedia", dos citas de libros y en adición no se encuentran argumentos con respecto a la anterioridad D2, para la cual solo se hace una copia de la fórmula y sus sustituyentes pretendiendo que el solicitante entienda **claramente** por qué esta anterioridad afecta el nivel inventivo de la presente solicitud. Por lo tanto, la opositora se abstiene de presentar argumentos que soporten la afirmación de que

la combinación de este documento con D1 permite derivar de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Sin embargo, a pesar de las anteriores deficiencias técnicas de las oposiciones formuladas a la presente solicitud de patente, las cuales demostrarían per se el carácter infundado de las mismas, procederemos a continuación a exponer los argumentos por los cuales la presente invención es novedosa e inventiva frente a las anterioridades citadas.

5.1.1 Anterioridad: US 5,624,941 (citada por TECNOQUÍMICAS S.A.): según la opositora este documento afecta la novedad de la presente solicitud.

En primer lugar se desea llamar la atención sobre el hecho de que en repetidas ocasiones, la parte opositora ha afirmado que los compuestos y el proceso utilizado en la presente solicitud no son los mismos que en la anterioridad citada (Ver indicaciones en negrita en los fundamentos de este documento) y si es claro que para que una anterioridad afecte la novedad de una solicitud debe contener explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención, no se entiende por qué este documento afectaría la novedad de la presente invención.

Adicionalmente es relevante precisar, que este documento reivindica un proceso y que los compuestos finales no son reivindicados, por lo que se debería suponer que sólo el proceso de la presente solicitud se vería afectado por novedad.

Teniendo en cuenta lo anterior, se desea manifestar que esta anterioridad no es relevante, teniendo en cuenta que la presente solicitud reivindica un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I por la reacción entre un derivato fenilborónico de fórmula (II) y un derivado sulfónico de fórmula (III) (reivindicación 1) e intermediarios (III) (reivindicación 11). Este proceso particular no es explícitamente descrito con sus correspondientes características técnicas en la anterioridad citada, tal como ha sido expresado por la misma parte opositora y por ende, no es un documento válido capaz de afectar la novedad del proceso de la presente solicitud.

De la misma manera, el intermediario (III) tal como es reivindicado en la presente solicitud no es descrito en esta anterioridad y por ello es novedoso a la luz de la materia revelada por esta anterioridad.

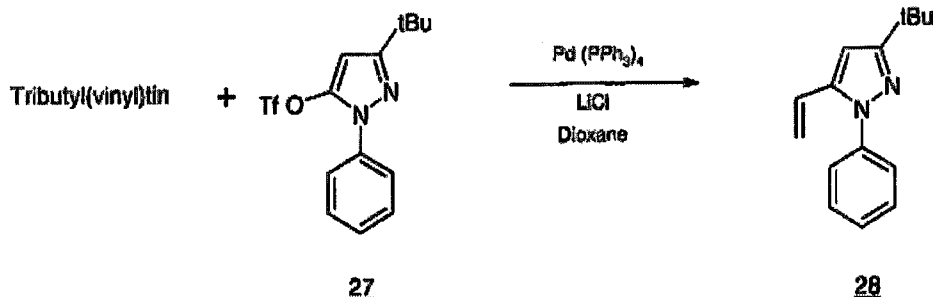
5.1.2 Cross-coupling of 1-aryl-5-bromopyrazoles: regioselective synthesis of 3,5-disubstituted 1-arylpyrazoles (citada por TECNOQUÍMICAS S.A.): esta publicación por su parte, no puede ser considerada como documento válido para la destrucción del nivel inventivo de la presente solicitud, ya que el proceso empleado no es el mismo y además porque los intermediarios (III) no son revelados ni claramente sugeridos por este documento. Esto ha sido afirmado por la misma parte opositora (ver indicación en negrita dentro de los argumentos presentados para esta anterioridad).

Un técnico versado en la materia, a partir de la lectura de este documento no llegaría al proceso reivindicado por la presente solicitud, ya que dentro de éste no se encuentra ninguna enseñanza que lo lleve a obtener el proceso ni los intermediarios (III).

Teniendo en cuenta que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la reacción y los intermediarios tal como acá son reivindicados, este documento **no** es una anterioridad válida que pueda afectar su nivel inventivo, pues de acuerdo con el método problema-solución no hacen obvia y/o evidente la misma para un técnico medio en la materia.

5.1.3 Anterioridad: Pyrazole Urea-Based Inhibitors of p38 MAP Kinase: From Lead Compound to Clinical Candidate. (citada por TECNOQUÍMICAS S.A.): esta es la misma anterioridad D1 citada por GYNOPHARM S.A. y por ende los argumentos son igualmente aplicables a ambas oposiciones.

Este documento describe la síntesis de 5-vinilpirazol por la reacción de tributil(vinil)tin con 5-0-triflatopirazol (esquema 3, página 2996), de acuerdo con el esquema IV:



El proceso del esquema IV es diferente al reivindicado en la presente solicitud. Adicionalmente esta reacción se lleva a cabo tal como se indica en la página 3002 (compuesto 28), bajo las siguientes condiciones:

Reactivos químicos	Equivalente molecular
5-TfOpirazole	1,0
Organo estanato	1,3
$\text{Pd(PPh}_3)_4$	0,04
LiCl	6,4

Por su parte, la presente invención difiere de la revelada por esta anterioridad en:

- El uso de un arilborónico y un organo estanato;
- La disminución del equivalente molar de catalizador $\text{Pd(PPh}_3)_4$: 0,01 equivalentes en vez de 0,04;
- La importante disminución de base: 2,5 equivalentes en vez de 6,4 equivalentes.

Teniendo en cuenta que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la reacción tal como acá es reivindicada, este documento **no** es una anterioridad válida que pueda afectar su nivel inventivo, pues de acuerdo con el método problema-solución no hacen obvio y/o evidente la misma para un técnico medio en la materia.

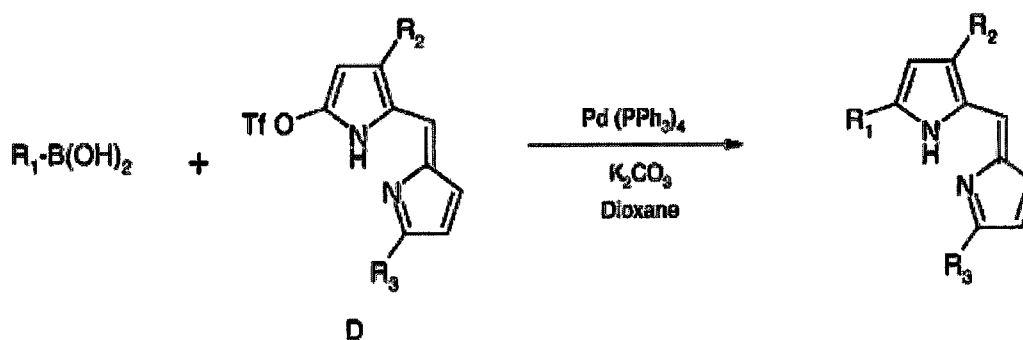
5.1.4 Anterioridad: Synthesis and Immunosuppressive Activity of Novel Prodigiosin Derivatives (documento D1 de GYNOPHARM S.A): este documento describe la síntesis de pirrol 5-sustituido por la reacción de

169
123

CAVELIER

ABOGADOS

derivados de ácido borónico con pirrol 5-trifluorometano sulfonato (esquema 1 en página 2558), de acuerdo con el esquema V:



El proceso de la presente invención es diferente comparado con el de la anterioridad debido al uso del compuesto de pirazol (III) en vez de un compuesto pirrol D. Esta reacción se lleva a cabo tal como se indica en la página 2561, bajo las siguientes condiciones:

Reactivos químicos	Equivalente molecular
5-TfOpirrol	1,0
Ácido borónico	4,0
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0,05
K_2CO_3	8,0

Por su parte, la presente invención difiere de la revelada por esta anterioridad en:

- El uso de un compuesto de fórmula (III) en vez de 5-Tfpirrol;
- La importante disminución del equivalente molecular de los derivados del ácido borónico, siendo 1,2 en vez de 4,0 equivalentes;
- La importante disminución del equivalente molecular del catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, siendo 0,01 en vez de 0,05 equivalentes;
- La importante disminución de base, siendo 2,5 en vez de 8,0 equivalentes.

Teniendo en cuenta que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la reacción tal como acá es reivindicada, este documento no es una anterioridad válida que pueda afectar su nivel

inventivo, pues de acuerdo con el método problema-solución no hacen obvio y/o evidente la misma para un técnico medio en la materia.

5.1.5 Reacción de Suzuki: en relación con esta cita, se desea precisar sobre el hecho que las páginas indicadas por la Opositora, correspondientes a la enciclopedia "Wikipedia" no datan de 1979 y contienen además varias referencias, de las cuales algunas corresponden a una fecha anterior a la fecha de prioridad y otras que corresponden a una fecha posterior.

Aún cuando existen publicaciones de referencia que datan de 1979, en ese momento la investigación de la reacción de Suzuki no era tan avanzada como ahora y solo la reacción de acoplamiento de 1-alquenilboranos con 1-alquenil haluros era conocida. Por lo tanto, la Opositora no ha tenido en cuenta que a esa fecha la investigación de la reacción se encontraba en su comienzo y que todos los detalles que provee en el escrito de oposición no se conocían para ese entonces.

En adición a esto, cualquier químico conoce que una reacción química depende no sólo de los átomos y las moléculas envueltas sino que también depende del ambiente a menores distancias. Para entender una reacción química es necesario un acercamiento fundamental, teniéndose en cuenta al mismo tiempo, sus aspectos temporales y espaciales. Para la presente solicitud se encuentra el caso de la producción de productos farmacéuticos en donde por ejemplo la pureza, el uso, son muy importantes, de manera que se estudian y se determinan con el cuidado necesario para cada molécula, de forma que no es posible determinarlos a través de la generalización de una reacción que es mucho más simple, sin tener en cuenta las restricciones de espacio.

Por lo tanto, los argumentos presentados en relación con la reacción de Suzuki no pueden ser considerados válidos para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.1.6 Tal como ha sido indicado por el Manual de Patentes, la combinación de todos estos documentos para llegar a la presente invención resulta impropia, ya que bajo la combinación de numerosas anterioridades cualquier invención resulta obvia, más aún, teniendo en cuenta que estas combinaciones no son sugeridas por las mismas anterioridades.

171
225

5.1.7 Anterioridad D2: ES2101258 (citada por GYNOPHARM S.A.): este documento no puede ser considerado relevante para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud, teniendo en cuenta que el proceso reivindicado por esta anterioridad (aunque no ha sido indicado con detalle por la Opositora) no es el mismo, ya que los reactivos son diferentes y además, el intermediario (III) no es revelado.

Los dos métodos de preparación son diferentes y ninguna de las enseñanzas presentes en D2 le sugiere a un técnico versado en la materia cómo llegar a la presente invención.

Teniendo en cuenta que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la reacción tal como acá es reivindicada, este documento no es una anterioridad válida que pueda afectar su nivel inventivo, pues de acuerdo con el método problema-solución no hacen obvio y/o evidente la misma para un técnico medio en la materia.

5.1.8 Anterioridad D3: EP0656354 (citada por GYNOPHARM S.A.): así como sucede con el documento anterior, éste no puede ser considerado relevante para la evaluación de nivel inventivo de la presente solicitud porque los reactivos son diferentes y además el intermediario (III) no es revelado.

Los dos métodos de preparación son diferentes y ninguna de las enseñanzas presentes en D3 le sugiere a un técnico versado en la materia cómo llegar a la presente invención.

Teniendo en cuenta que las enseñanzas de esta anterioridad no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la reacción tal como acá es reivindicada, este documento no es una anterioridad válida que pueda afectar su nivel inventivo, pues de acuerdo con el método problema-solución no hacen obvio y/o evidente la misma para un técnico medio en la materia.

5.1.9 Finalmente, la combinación sugerida por la Opositora, es decir, D1 con D2 y D1 con D3 no llevarían al técnico versado en la materia a obtener la presente invención.

CAVELIER

ABOGADOS

172
226

Por lo tanto, ninguno de los documentos citados por las opositoras ni individualmente ni en conjunto revelan explícita (novedad) o implícitamente (nivel inventivo) las características esenciales de la invención tal como es reivindicada y por ende, las pretensiones de las opositoras no son de recibo en el presente caso.

6. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Declarar infundada la oposición presentada por **TECNOQUÍMICAS S.A.**

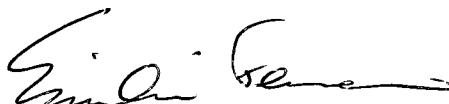
6.2 Declarar infundada la oposición presentada por **GYNOPHARM S.A.**

6.3 Declarar que el invento titulado **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXÍLICO** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y otorgar el privilegio de patente solicitado.

7. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A No. 31.929

02
COLO-14775-841-024-4
COLO-14775-264-008-5
COLO-14775-264-007-7
JMS\JMS\ID-137837\WPC14775
No. M-2008-137837\JMS

179
20

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

202012

Bogotá, D.C.: 09 de abril de 2010

Apoderado: Emilio Ferrero

Oficio: **05091**

REFERENCIA: Radicación N° 06-90489

Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	3

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. DEL ARTÍCULO 46

Artículo 46. De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

- a) copia de la solicitud extranjera;
- b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;
- c) copia de la patente u otro título de protección que se hubiese concedido con base en esa solicitud extranjera;
- d) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese rechazado o denegado la solicitud extranjera; o
- e) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese anulado o invalidado la patente u otro título de protección concedido con base en la solicitud extranjera.

Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo

señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente.

2. DE LA SOLICITUD EUROPEA

El solicitante presentó una solicitud de patente vía P.C.T. que corresponde a la misma solicitud en fase nacional CO 06-90489. Dicha solicitud P.C.T. corresponde a la publicación WO2005/115989 de 08 de diciembre de 2005. Dicha solicitud fue tramitada y se procedió a su examen al respecto de lo cual existen documentos relativos a al informe de búsqueda y resultado del examen.

3. DE LA SOLICITUD DE LA OFICINA

A efectos del examen de patentabilidad y como requerimiento de esta oficina, el solicitante deberá proporcionar, en un plazo que no excederá de 3 meses, los siguientes documentos relativos a la solicitud extranjera correspondiente a la misma invención que se examina y tal documento es el que a continuación se enumera:

1-TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM NL; vol. 41, no. 24, juin 2000 (2000-06), pages 4713-4716, "Cross-coupling of 1-aryl-5-bromopyrazoles: regioselective synthesis of 3,5-disubstituted 1-arylpyrazoles

2-DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002310652 and B.COTTINEAU, J.CHENAULT: SYN. LETT., vol. 5, 2002, pages 769-770.

En cumplimiento del artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe proporcionar éstos documentos, en un plazo que no excederá de tres meses, a partir a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado, la oficina nacional competente denegará la patente.

181
229

Notifíquese el presente oficio conforma a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____ 16 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO: N°1377	EXAMINADOR TÉCNICO Código 20212
--------------------------	---------------------------------

182
239
1

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

202012

Bogotá, D.C., 09 de abril de 2010

Apoderado: Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	06-90489
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 05090
	Folios	

Patente de Invención



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/FR2005/001155

Fecha de Presentación Internal.

10-may-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 23 a 37 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 38 a 45 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Oposiciones: Nombres de los opositores:
1) GYNOPHARM S.A.
2) TECNOQUÍMICAS S.A.
- 1.4. Prioridad: Folio 1: FR0405057, 10/may/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1-5-DIFENILPIRAZOL CARBOXILICO.

Los objetos de la solicitud son: Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido 1,5-difenil 1H-pirazol- 3-carboxílico o derivados 1,5-difenil-1H-pirazole-3-carbonitrilo, los compuestos intermedios 3-ciano/carboxilato -1-fenil-1H-pirazol-5-il alquil/fenil sulfonato, de las fórmulas:

(III), (IIIA), (IIIB), (IIIAa), (IIIAb), (IIIBa), (IIIBb).

Se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):C07D231/16, 231/22, 231/41.

3. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486 de la C.A.N.):

§ Respecto a las oposiciones presentadas por GYNOFARM S.A., aporta los documentos:

"D1: REAGAN J ET AL: "Pyrazol urea-based inhibitors of p38 MAP kinase: from lead compound no clinical candidate" JORNA OF MEDICINAL CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol.45. no. 14,25 mai 2002(2002-05-25)", este documento fue citado en el informe internacional de búsqueda por cuanto describe el intermediario (III) en el procedimiento descrito usando el intermediario (II), pero no aparece descrito el procedimiento reclamado, en la solicitud en estudio.

"D2:ES2101258 publicada el 22 de marzo de 1989", este documento describe los compuestos que aparecen en la solicitud en estudio como de fórmula (I), pero obtenido mediante otros procesos alternativos y sin que surjan los intermediarios de la presente solicitud.

"D3:EP0656354 publicada el 07 de junio de 1989", este documento describe los compuestos que aparecen en la solicitud en estudio como de fórmula (I), pero obtenido mediante otros procesos alternativos y sin que surjan los intermediarios de la presente solicitud.

§ Respecto a las oposiciones presentadas por TECNOQUIMICAS S.A., aporta los documentos:

El resumen de "Cross-coupling of 1-aryl-5-bromopyrazoles: regioselective synthesis of 3,5-disubstituted 1-arylpyrazoles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, no permit ever hasta que punto este document citado en el examen internacional de busqueda afecta la patentabilidad de la presente solicitud.

- "Pyrazol urea-based inhibitors of p38 MAP kinase: from lead compound no clinical candidate" JORNAL OF MEDICINAL CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol.45. no. 14,25 mai 2002(2002-05-25)", este documento fue citado en el informe internacional de búsqueda por cuanto describe el intermediario (III) en el procedimiento descrito usando el intermediario (II), pero no aparece descrito el procedimiento reclamado, en la solicitud en estudio.

"US5.624.941 publicada el 29 de abril de 1997", este documento describe los compuestos que aparecen en la solicitud en estudio como de fórmula (I), pero obtenido mediante otros procesos alternativos y sin que surjan los intermediarios de la presente solicitud.

- "SUZUKI-REACTION Precious-Metal catalyst from Acros Organics for coupling reactions in organics synthesis(III)": este documento cita el origen de la reacción genérica de

184
232

suzuki, sin embargo conociendo la reacción genérica no era factible elucidar de manera axiomática la síntesis de los compuestos de fórmula (I), por reacción de un derivado fenilborónico de fórmula (II) y un derivados sulfónico(III), como el de la presente solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica fecha de presentación de la solicitud de la cual se reclama prioridad, 10/may/2004. Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda del estado de la técnica, en bases de datos donde esta oficina tiene acceso libre, para búsqueda de documentos relacionados con la materia que se reclama como nueva e inventiva en presente solicitud, encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP0257296	4-Cyano(nitro)-5-oxi(tío)-pyrazol-derivatives	02-03-88
D2	US4770692	4-Cyano(nitro)-5-oxi(thio)pyrazole-derivatives, compositions containig them, and herbicidal and plant growth regulating methods of using them.	13-09-1988

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

5.1. Novedad (artículo 16 D486 de la C.A.N.)

Los compuestos intermedios 3-ciano/carboxilato -1-fenil-1H-pirazol-5-il alquil/fenil sulfonato, de las fórmulas:
(III), (IIIA), (IIIB), (IIIAa), (IIIAb), (IIIBa), (IIIBb).

-D1 enseña métodos de síntesis y los derivados de 4-Ciano-5-sulfato-alkil/aril-pirazol, y las composiciones que los comprenden, gracias a su actividad herbicida véase todo el documento especialmente los folios 2,4,8,31,36, 64 compuesto (II-2), 67, tabla 2 compuestos (I-28), 104 compuesto (Ic), 105 y reivindicación 1.

-D2 enseña métodos de síntesis y los derivados de 4-Ciano-5-sulfato-alkil/aril-pirazol, y las composiciones que los comprenden, gracias a su actividad herbicida ver todo el documento especialmente columnas 19,20, 34, tabla 2 compuestos I-28,I-49, y reivindicación 1.

Tal como puede verse los compuestos derivados de 4-Ciano-5-sulfato-alkil/aril-pirazol ya era conocido en D1 y D2; por lo cual los compuestos reclamados en la solicitud en estudio poseen efecto herbicida y han sido descritos como tal, ahora en la presente solicitud se muestran como intermediarios del proceso de síntesis de los compuestos de fórmula (I), eso no les restituye la novedad, las reivindicaciones referentes a los compuestos no artículo 16 D486 de la C.A.N.

5.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

Luego de comparar los documentos D1 y D2 encontrados en el estado de la técnica y señalados arriba, se puede que los derivados de 4-Ciano-5-sulfato-alquil/aril-pirazol han sido sintetizados por su utilidad como herbicidas, ahora el hecho que los usen como compuestos intermediarios en la síntesis de otros compuestos no les confiere el nivel inventivo. Ya que el nivel inventivo se estado por el aporte técnico real al acervo tecnológico, visto como un salto cualitativo; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio mediante los procesos de síntesis descritos en D1 y D2 obtener los compuestos reivindicados, por lo tanto las reivindicaciones referentes los compuestos no cumplen con el requisito exigido en el artículo 18 D486 de la C.A.N

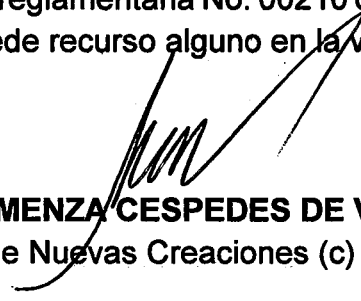
6. **Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:
**Sobre las reivindicaciones 1-10 no se ha emitido el concepto técnico.*

Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	11-17	Novedad, Nivel inventivo
D2	11-17	Novedad, Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
 Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
 _____ **16 ABR. 2010**

CONCEPTO TECNICO No.	EXAMINADOR TECNICO Código No.202012
-----------------------------	--



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 257 296
A1

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 87110490.7

Anmeldetag: 20.07.87

Int. Cl.: C 07 D 231/20, C 07 D 231/18,
C 07 D 231/22, C 07 D 231/26,
C 07 D 401/12, A 01 N 43/56,
A 01 N 43/40

Priorität: 30.07.86 DE 3626686

Anmelder: BAYER AG, Konzernverwaltung RP
Patentabteilung, D-5090 Leverkusen 1/Bayerwerk (DE)

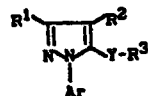
Veröffentlichungstag der Anmeldung: 02.03.88
Patentblatt 68/9

Erfinder: Stettin, Jörg, Dr., Gellertweg 4,
D-5800 Wuppertal 1 (DE)
Erfinder: Gehring, Reinhold, Dr., Deschke 49,
D-5800 Wuppertal 11 (DE)
Erfinder: Schallner, Otto, Dr., Noldeweg 22,
D-4019 Monheim (DE)
Erfinder: Santel, Hans-Joachim, Dr., Grüne-Wiese 6a,
D-5090 Leverkusen 1 (DE)
Erfinder: Schmidt, Robert R., Dr., Im Waldwinkel 110,
D-5080 Bergisch-Gladbach 2 (DE)
Erfinder: Lürsen, Klaus, Dr.,
August-Kierpel-Strasse 181,
D-5080 Bergisch-Gladbach 2 (DE)

Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL

4-Cyano(nitro)-5-oxy(thio)-pyrazol-Derivate.

Die Erfindung betrifft neue 4-Cyano(nitro)-5-oxy(thio)-
pyrazol-Derivate der Formel



(I)

in welcher

R¹ für Wasserstoff, Alkyl oder Halogenalkyl steht,
R² für Nitro oder Cyano steht,
R³ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenen-
falls substituiertes Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes
Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, gegebe-
nenfalls substituiertes Cycloalkylalkyl, gegebenenfalls sub-
stituiertes Aaryl oder für gegebenenfalls substituiertes
Aryl steht,

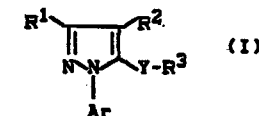
Ar für zweifach oder höher substituiertes Phenyl oder
für gegebenenfalls substituiertes Pyridyl steht und
Y für O, S, SO oder SO₂ steht, mehrere Verfahren zu de-
ren Herstellung und deren Verwendung als Herbizide und
Wachstumsregulatoren sowie neue Zwischenprodukte.

ACTORUM AG

- 2 -

0 257 296

Es wurden neue 4-Cyano(nitro)-5-oxy(thio)-pyrazol-Derivate
der Formel



(I)

in welcher

R¹ für Wasserstoff, Alkyl oder Halogenalkyl steht,

R² für Nitro oder Cyano steht,

R³ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenen-
falls substituiertes Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes
Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, gegeben-
enfalls substituiertes Cycloal-
kylalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aaryl oder
für gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

Ar für zweifach oder höher substituiertes Phenyl oder
für gegebenenfalls substituiertes Pyridyl steht und

Y für O, S, SO oder SO₂ steht,

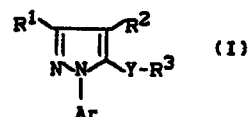
gefunden.

Le A 24 616 - Ausland

EP 0 257 296 A1

186

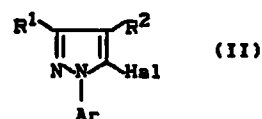
a) Man erhält 4-Cyano(nitro)-5-oxy(thio)-pyrazol-Derivate der Formel (I)



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , Y und Ar die oben angegebene Bedeutung haben,

wenn man 5-Halogen-pyrazol-Derivate der Formel (II)



in welcher

R^1 , R^2 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben und

Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht,

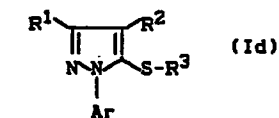
mit nucleophilen Verbindungen der Formel (III)



in welcher

R^3 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

wenn man 5-Thio-pyrazol-Derivate der Formel (Id)

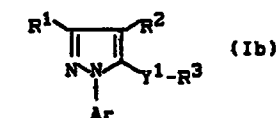


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben,

nach bekannten Methoden in üblicher Weise oxidiert.

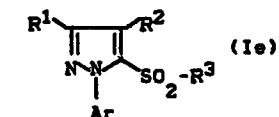
e) Man erhält 4-Cyano(nitro)-5-oxy(thio)-pyrazol-Derivate der Formel (Ib)



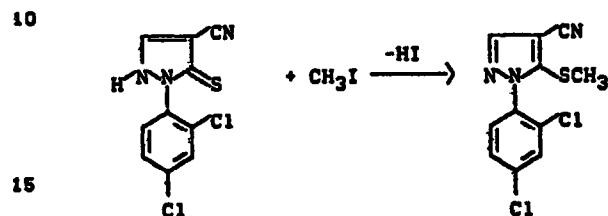
in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben,

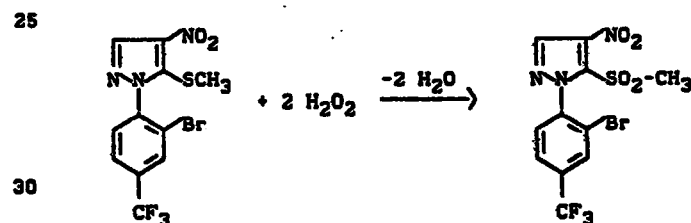
wenn man 5-Sulfonyl-pyrazol-Derivate der Formel (Ie)



Verwendet man beispielsweise 4-Cyano-1-(2,4-dichlor-phenyl)-pyrazolin-5-thion und Methyljodid als Ausgangsstoffe, so läßt sich der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (c) durch das folgende Formelschema darstellen:



Verwendet man beispielsweise 1-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenyl)-5-methylthio-4-nitro-pyrazol und Wasserstoffperoxid als Ausgangsstoffe, so läßt sich der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (d) durch das folgende Formelschema darstellen:



mit Arylhydrazinen der Formel (XIV)

5



in welcher

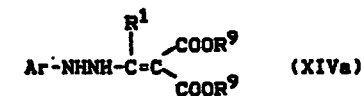
10 Ar die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst in einer ersten Stufe gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, wie beispielsweise Methanol oder Ethanol, bei Temperaturen zwischen 10°C und 80°C umgesetzt

15

-[Das hierbei intermediär auftretende Zwischenprodukt der Formel (XIVa)

20



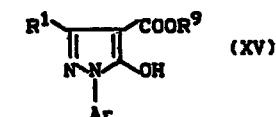
in welcher

25 R¹, R⁹ und Ar die oben angegebene Bedeutung haben,

kann gegebenenfalls auch isoliert und in einer separaten Reaktionsstufe cyclisiert werden] -

30

und die so erhältlichen Pyrazolcarbonsäureester der Formel (XV)



35

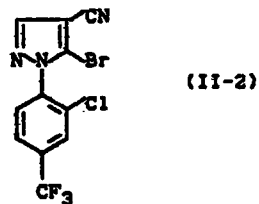
(Verfahren a)

5 Zu einer Suspension von 0,011 Mol Kalium-methylmercaptid, hergestellt durch Einleiten von 0,6 g (0,011 Mol) Methylmercaptan in eine Lösung von 1,4 g (0,012 Mol) Kalium-t-butylat in 50 ml Tetrahydrofuran, wird bei 20 - 25°C eine Lösung von 3,5 g (0,01 Mol) 5-Brom-1-(2-chlor-4-trifluor-

10 methyl-phenyl)-4-cyano-pyrazol getropft. Es wird über Nacht gerührt, auf Wasser gegossen und 3 mal mit je 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Phasen über Natriumsulfat wird die Lösung im Vakuum eingedunstet. Es verbleibt ein schmieriger Rückstand,

15 der nach Stehen über Nacht durchkristallisiert. Man erhält 3,1 g (98 % der Theorie) 1-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-4-cyano-5-methylthio-pyrazol vom Schmelzpunkt 59-62°C.

20 Herstellung des Ausgangsproduktes



30 8,6 g (0,03 Mol) 5-Amino-1-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-4-cyano-pyrazol werden in 100 ml 48 %ige Bromwasserstoffsäure suspendiert und bei -5°C bis 0°C unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 3,6 g Natriumnitrit in 9 ml Wasser versetzt. Nach Beendigung der Stick-

35

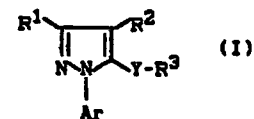
Le A 24 616 - Ausland

5 Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand kristallisiert über Nacht durch. Nach Verreiben mit Petrolether und Absaugen erhält man 2,3 g (62 % der Theorie) 1-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-4-cyano-5-(1-methoxycarbonyl-ethoxy)-pyrazol vom Schmelzpunkt 82-85°C.

10

Entsprechend den Herstellungsbeispielen und gemäß den allgemeinen Angaben zu den Verfahren (a) bis (e) erhält man die folgenden Endprodukte der allgemeinen Formel (I)

15

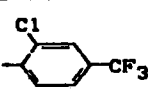
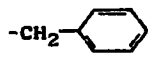
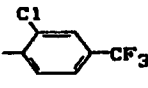
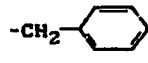
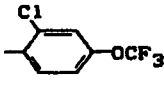
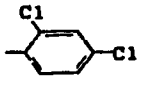
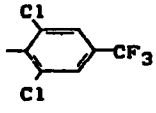


30

35

Le A 24 616 - Ausland

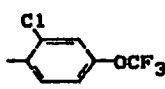
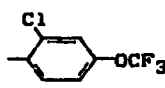
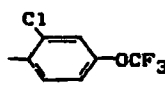
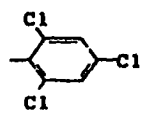
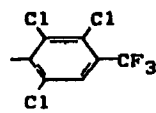
Tabelle 2 Fortsetzung)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Y	Ar	Fp (°C) bzw. ¹ HNMR in CDCl ₃ in ppm
I-28	H	CN	CH ₃	SO ₂		85-90
I-29	H	CN	-CH ₂ - 	S		8,0 (s, 1H) 4,1 (s, 2H)
I-30	H	CN	-CH ₂ - 	S		8,1 (s, 1H) 4,1 (q, 1H)
I-31	H	NO ₂	 -CH-COOC ₄ H ₉	O		8,25 (s, 1H) 5,6 (q, 1H)
I-32	H	NO ₂	 -CH-COOC ₄ H ₉	O		8,25 (s, 1H) 5,5 (q, 1H)

- 72 -

0 257 296

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Y	Ar	Fp (°C) bzw. ¹ HNMR in CDCl ₃ in ppm
I-38	H	CN	 -CH-COOCH ₃	O		74-78
I-39	H	CN	 -CH-COOC ₄ H ₉	O		7,75 (s, 1H) 5,45 (q, 1H)
I-40	H	CN	-CH ₂ -COOC ₄ H ₉	O		7,8 (s, 1H) 5,0 (s, 2H)
I-41	H	NO ₂	-CH ₂ -COOC ₄ H ₉	O		8,3 (s, 1H) 5,05 (s, 2H)
I-42	H	NO ₂	 -CH-COOC ₂ H ₅	O		8,25 (s, 1H) 5,45 (m, 1H)

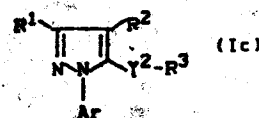
- 74 -

0 257 296

832
061

gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels umgesetzt, oder daß man

d) 5-Sulfinyl(sulfonyl)-pyrazol-Derivate der Formel (Ic) erhält

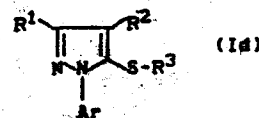


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben

und
 Y^2 für SO oder SO_2 steht,

wenn man 5-Thio-pyrazol-Derivate der Formel (Id)

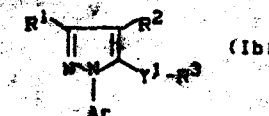


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben,

oxidiert, oder daß man

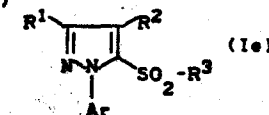
e) 4-Cyano(nitro)-5-arylthio-pyrazol-Derivate der Formel (Ib) erhält,



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben,

wenn man 5-Sulfonyl-pyrazol-Derivate der Formel (Ie)



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben,

mit nucleophilen Verbindungen der Formel (IIIa)



in welcher

239 191

United States Patent [19]

Stetter et al.

[11] Patent Number: 4,770,692

[45] Date of Patent: Sep. 13, 1988

[54] 4-CYANO(NITRO)-5-OXY(THIO)-PYRAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITION CONTAINING THEM, AND HERBICIDAL AND PLANT GROWTH REGULATING METHODS OF USING THEM

[75] Inventors: Jürg Stetter; Reinhold Gehring, both of Wuppertal; Otto Schallner, Monheim; Hans-Joachim Santel, Leverkusen; Robert R. Schmidt; Klaus Lürssen, both of Bergisch-Gladbach, all of Fed. Rep. of Germany

[73] Assignee: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Fed. Rep. of Germany

[21] Appl. No.: 73,553

[22] Filed: Jul. 14, 1987

[30] Foreign Application Priority Data

Jul. 30, 1986 [DE] Fed. Rep. of Germany 3623686

[51] Int. Cl.⁴ A01N 43/40; A01N 43/56; C07D 231/22; C07D 401/04

[52] U.S. Cl. 71/92; 71/86; 71/87; 546/22; 546/24; 546/279; 548/119; 548/376; 548/377

[58] Field of Search 548/376, 377, 119; 71/92, 86, 87; 546/279, 22, 24

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

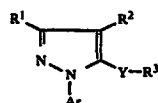
4,459,150 7/1984 Hatton et al. 71/92

4,477,462 10/1984 Aoyagi 548/376

Primary Examiner—Mary C. Lee
Assistant Examiner—Kurt G. Briscoe
Attorney, Agent, or Firm—Sprung Horn Kramer & Woods

ABSTRACT

Novel herbicidal and plant-growth regulating pyrazoles of the formula



in which

R¹ represents hydrogen, alkyl or halogenoalkyl,

R² represents nitro or cyano,

R³ represents optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkylalkyl, optionally substituted aralkyl or optionally substituted aryl,

Ar represents phenyl which is substituted twice or more, or optionally substituted pyridyl, and Y represents O, S, SO or SO₂.

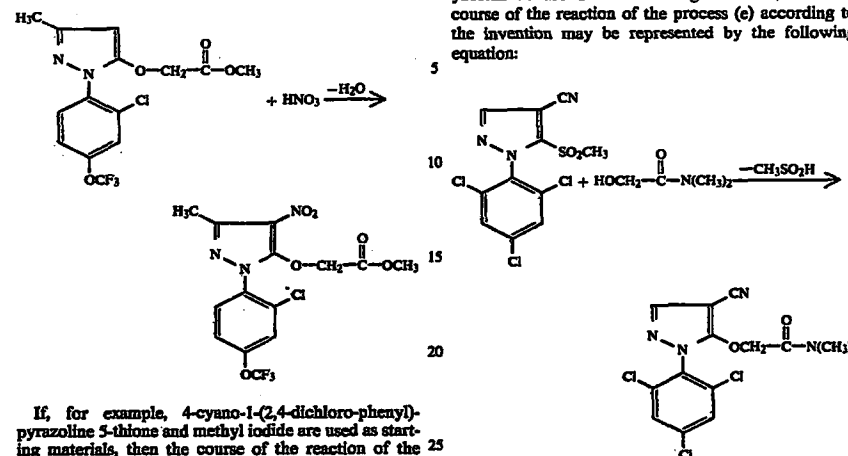
Several intermediates therefor are also new.

20 Claims, No Drawings

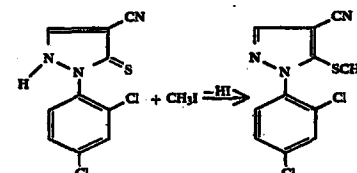
4,770,692

20

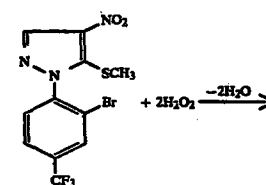
yacetamide are used as starting materials, then the course of the reaction of the process (c) according to the invention may be represented by the following equation:



If, for example, 4-cyano-1-(2,4-dichloro-phenyl)-pyrazoline 5-thions and methyl iodide are used as starting materials, then the course of the reaction of the process (c) according to the invention may be represented by the following equation:

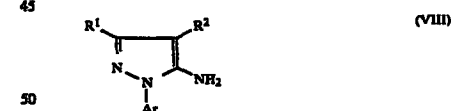


If, for example, 1-(2-bromo-4-trifluoromethyl-phenyl)-5-methylthio-4-nitro-pyrazole and hydrogen peroxide are used as starting materials, then the course of the reaction of the process (d) according to the invention may be represented by the following equation:



Formula (II) provides a general definition of the 5-halogenopyrazole derivatives required as starting materials for carrying out the process (a) according to the invention. In this formula, R¹, R² and Ar preferably represent those meanings which have already been mentioned in connection with the description of the substances of the formula (I) according to the invention as being preferred for these substituents.

5-Halogenopyrazole derivatives of the formula (II) are the subject matter of U.S. Ser. No. 866,050 filed May 22, 1986 now pending, U.S. Ser. No. 815,440 filed Dec. 31, 1985 now pending and U.S. Ser. No. 885,051 filed July 14, 1986 now U.S. Pat. No. 4,685,956, and can be obtained according to the process described there by, for example, reacting 5-amino-pyrazoles of the general formula (VIII)



in which

R¹, R² and Ar have the abovementioned meaning, either with nitrile compounds of the formula (IX)



in which

R⁷ represents hydrogen, an alkali metal cation or alkyl, and with a haloform of the formula (X)



If, for example, 4-cyano-5-methylsulphonyl-1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-pyrazole and N,N-dimethyl-hydrox-

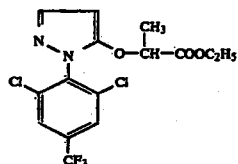
in which

192

33

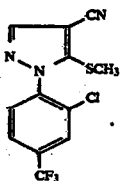
4,770,692

Preparation of the starting material



5.4 g (0.03 mol) of ethyl α -bromopropionate are added to a mixture of 9 g (0.03 mol) of 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-H-2-pyrazolin-one and 5.0 g (0.036 mol) of potassium carbonate in 200 ml of acetonitrile, and the batch is stirred for 12 hours at 70° C. The batch is subsequently poured into water, and the organic components are extracted with methylene chloride, dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. After distillation of the residue, 6 g (30% of theory) of 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-5-(1-ethoxycarbonyl-ethoxy)-pyrazole pass over at 135° C./0.1 Torr as an oil having a refractive index $n_D^{25} = 1.5043$.

Example 3



(Process a)

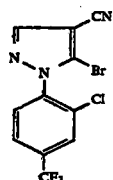
A solution of 3.5 g (0.01 mol) of 5-bromo-1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-cyano-pyrazole is added dropwise at 20°-25° C. to a suspension of 0.011 mol of potassium methylmercaptide, prepared by passing 0.6 g (0.011 mol) of methyl mercaptan into a solution of 1.4 g (0.012 mol) of potassium *t*-butoxide in 50 ml of tetrahydrofuran. The mixture is stirred overnight, poured into water, and extracted by shaking three times with 100 ml of methylene chloride in each case. After drying the combined phases over sodium sulphate, the solution is concentrated in vacuo. An oily residue remains which crystallizes after standing overnight. 3.1 g (98% of theory) of 1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-cyano-5-methylthio-pyrazole of melting point 59°-62° C. are obtained.

34

Preparation of the starting material

(IV-1) 5

10



8.6 g (0.03 mol) of 5-amino-1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-cyano-pyrazole are suspended in 100 ml of 48% strength hydrobromic acid, and a solution of 3.6 g of sodium nitrite in 9 ml of water is added dropwise with stirring at -5° C. to 0° C. When the nitrogen evolution has ceased, the mixture is stirred for a further 6 hours at room temperature, and the precipitate is filtered off under suction, stirred with an aqueous sodium hydrogen carbonate solution, again filtered off under suction, and dried.

10 g (95% of theory) of 5-bromo-1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-cyano-pyrazole of melting point 127° C. are obtained.

Example 4

(I-3)

40



(Process d)

3.2 g (0.01 mol) of 1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-cyano-5-methylthio-pyrazole (Ex. 1-3) are dissolved in 50 ml of methylene chloride, and a solution of 3.5 g (0.02 mol) of 3-chloroperbenzoic acid in 30 ml of methylene chloride is added at 25° C. The mixture is stirred overnight (about 12 hours), then a further 2 portions of 1.8 g of peracid in each case are added, and the mixture is stirred for a total of 17 hours until starting material can no longer be detected by thin-layer chromatography. The reaction mixture is filtered, and the solution is shaken with saturated sodium thiosulphate solution until peracid can no longer be detected. It is filtered again, the solution is then washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, and the organic phase is dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crystalline residue is dissolved in hot toluene. The residue is recrystallized from toluene/petroleum ether. 2.6 g (75% of theory) of 1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-cyano-5-methanesulphonyl-pyrazole of melting point 126°-133° C. result.

37

4,770,692

38

TABLE 2-continued

Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Ar	m.p. (°C.) or ¹ HNMR in CDCl ₃ in ppm
I-11	H	NO ₂	CH ₃	S		68-72
I-12	H	NO ₂	-CH ₂ -COOCH ₃	S		158-61
I-13	H	NO ₂	CH ₃	SO ₂		125-30
I-14	H	NO ₂	CH ₃	S		98
I-15	H	NO ₂	CH ₃	SO ₂		158
I-16	H	NO ₂	CH ₃	O		8.2(1H) 4.2(3H) O-CH ₃
I-17	H	NO ₂	C ₂ H ₅	O		50-52
I-18	H	NO ₂	C ₂ H ₅	O		84

241

133

41

4,770,692

42

TABLE 2-continued

Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Ar	m.p. (°C.) or ¹ H-NMR in CDCl ₃ in ppm
1-27	H	NO ₂		O		8.2(s, 1H) 5.45(q, 1H) - O-CH-CH ₃
1-28	H	CN	CH ₃	SO ₂		85-90
1-29	H	CN		S		8.0(s, 1H) 4.1(s, 2H) - S-CH ₃
1-30	H	CN		S		8.1(s, 1H) 4.1(q, 1H) - O-CH-CH ₃
1-31	H	NO ₂		O		8.25(s, 1H) 5.6(q, 1H) - O-CH-CH ₃
1-32	H	NO ₂		O		8.25(s, 1H) 5.5(q, 1H) - O-CH-CH ₃
1-33	H	CN		O		7.75(s, 1H) 5.4(q, 1H) - O-CH-CH ₃
1-34	H	NO ₂		O		8.25(s, 1H) 5.6(q, 1H) - O-CH-CH ₃

45

4,770,692

46

TABLE 2-continued

Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Ar	m.p. (°C.) or ¹ H-NMR in CDCl ₃ in ppm
1-44	H	NO ₂	CH ₃	S		8.45(s, 1H) 2.5(s, 3H) - S-CH ₃
1-45	H	NO ₂		O		83
1-46	H	NO ₂		O		¹ H-NMR: 8.2; 5.6
1-47	H	CN		SO		109°-116° C.
1-48	H	CN	CH ₃	S		84°-91° C.
1-49	H	CN	CH ₃	SO ₂		154°-156° C.
1-50	H	NO ₂		O		¹ H-NMR: 8.1; 4.4
1-51	H	CN		O		118°-120° C.
1-52	H	CN		O		117°-121° C.

242

194