



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-90489

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL

ACTIVO 1, 5, DIBENZILPIRAZOL CARBOXILICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 231/016

A 61 P 5/00

A 61 K 31/16

71. SOLICITANTE

SANOFL-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS 75013. FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad. 06-090489- -00000-0000

Fec 2006-09-08 17:15:26 Dep 2020 NUECREACIONES cación

Tra 11 PATENTENYII

Eve 378 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Folios 50

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
10/12/06
SOLICITUD DE:
1
☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

 Nombre **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia

 Dirección 174 Avenue de France
Paris 75013
Francia

 Domicilio Paris 75013
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T P 31 929
4
INVENTOR (ES)
(72)

 1. Marc DAUMAS
14, Lotissement des Magnolias,
Oraison 04700
Francia

 2. Philippe VAYRON
Quartier des Ecoles
Chateauneuf de Chabre 05300
Francia

5
PCT (86)

 Solicitud Internacional No PCT/FR2005/001155

 Fecha: 10 de mayo de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/115989 A1

 Fecha: 8 de diciembre de 2005
6
Título (54)
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL
CARBOXÍLICO
7
Clasificación Internacional (51) C07D 231/016
A61P 5/00 A61K 31/16
8
Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
FR
10 de mayo de 2004
0405057
9
Comprobante de pago No.: 06-67,624
Fecha: 4 de septiembre de 2006

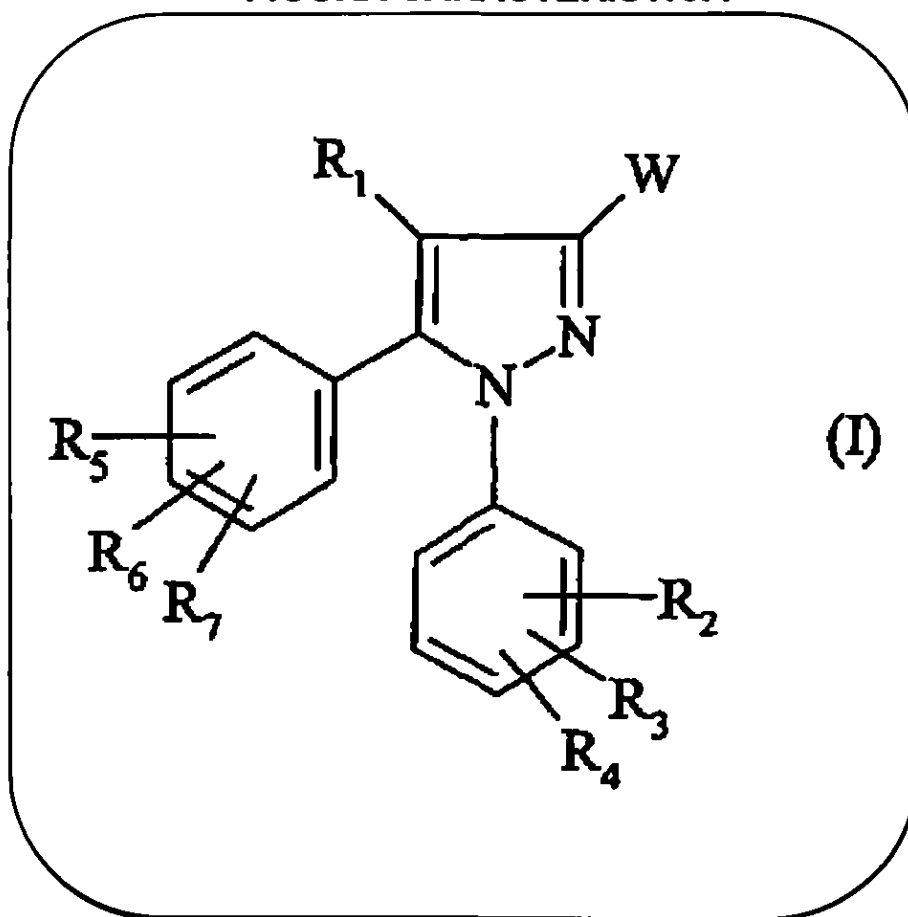
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒ Poderes, si fuere el caso.
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐ Declaraciones.
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒ Arte final 12x12
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/115989 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

4

ME-43

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 43 N 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s) I (we), the undersigned
SANOFLI-AVENTIS

14775
7804

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or Colombian Consul in the foreign case of impediment, the appropriate certificate shall be presented. If any of the appointees were to be definitely absent or impeded, the following shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate representative ceases, the representation can be taken again, in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end its authority.

Además, confiero (confiaremos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before authorities or persons, with or without jurisdiction specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights, b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses the action for writ mandamus the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to these rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise, conciliate, defend

promuevan Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso desistir, cancelar, recibir renunciar, y ratificar los actos de
agentes officiosos

the facts of the case, desist, cancel, receive resign, and ratify act, done by
representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

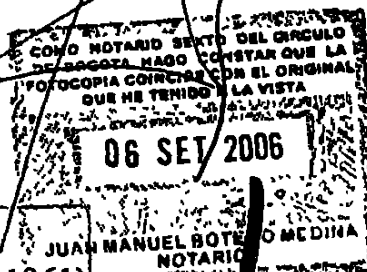
por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
maténielle de la signature
de M Markus Jacobi
apposée ci-dessous



AVUSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par le Procureur Général

3. - agissant en qualité de Notaire

4. - est revêtu du sceau de la Cour

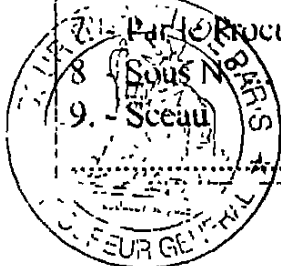
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUN 2005

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau Le. signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sis 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



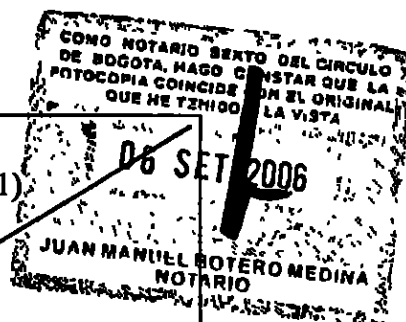
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

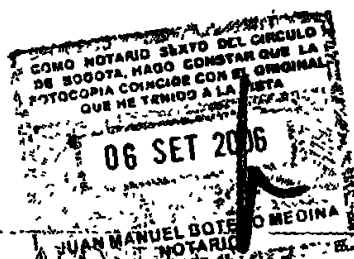
1. Pays :
Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

6. le
10. Signature :



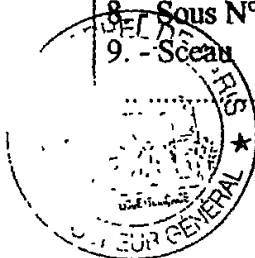


(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^{re} Koenig*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ac. en... E.T. U.D.E.*

ATTESTE 21 JUIN 2005

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N^o *81903*
9. - Sceau Le. *[Signature]*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05 057 645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

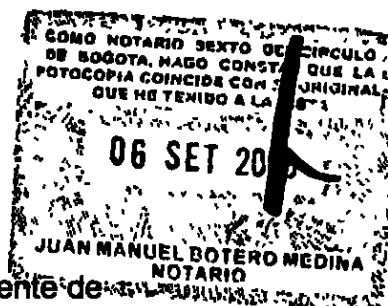
(Firma ilegible)

L. ASSOCIES

Notarios

20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

8

- 1 País: República Francesa
- El presente Documento Público
- 2 Fue firmado por el Abogado Koenig
- 3 Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

5 En París 6 El 21 de junio de 2005

- COMO NOTARIO PERTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A VISTA
- Primera Instancia**
- 06 SET 1906**
- JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO

10- Firma (Ilegible)

[Handwritten signature]

TRADUCCION OFICIAL
RECORDED & INDEXED
JUL 20 1960
FBI - NEW YORK

MARIA LUOPPA SANTU
TRATTATO DI
REGOLE DI
DEL 1600

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN F DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
(S) PUESTA(S) POR

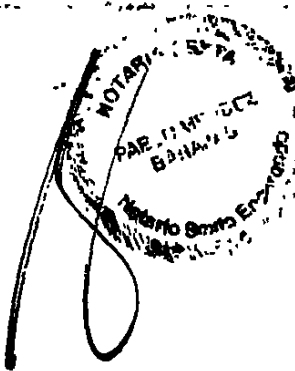
Maria Eugenia Sanin

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

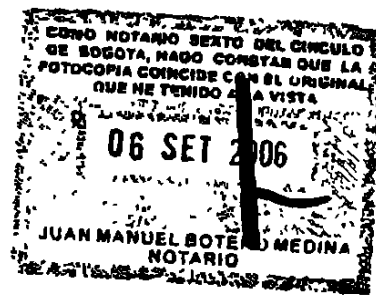
2005 JUL 12 P 1:28

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Juan Manuel Botero Medina
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 décembre 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/115989 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 231/16, 231/22, 231/14

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001155

(22) Date de dépôt international : 10 mai 2005 (10 05 2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0405057 10 mai 2004 (10 05 2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DAUMAS,
Marc [FR/FR], 14, Lottissement des Magnolias, F-04700
Oraison (FR) VAYRON, Philippe [FR/FR], Quartier des
Ecoles, FR-05300 Châteauneuf de Chabre (FR)

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique, Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

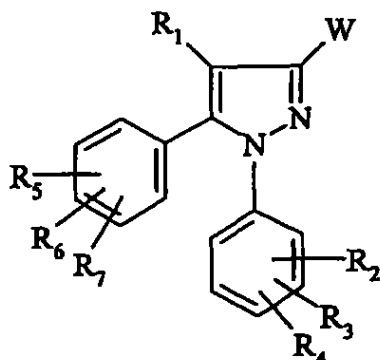
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1,5-DIPHENYLPYRAZOLE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE L'ACIDE 1,5-DIPHENYLPYRAZOLE CARBOXYLIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates a method for producing a compound of
formula (I), wherein W is a -COOR group or CN radical, R₁ is a hydrogen
or halogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ represent inde-
pendently of each other a hydrogen or halogen atom or a (C₁-C₄)alkyl, (C₁-
C₄)alkoxy or trifluoromethyl group and R is a (C₁-C₄)alkyl or benzyl group

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé pour la préparation
d'un composé de formule (I), dans laquelle W représente un groupe -COOR
ou un radical -CN, R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène
ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ représentent chacun
indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un
groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ou trifluorométhyle, R représente un
groupe (C₁-C₄)alkyle ou benzyle.

WO 2005/115989 A1

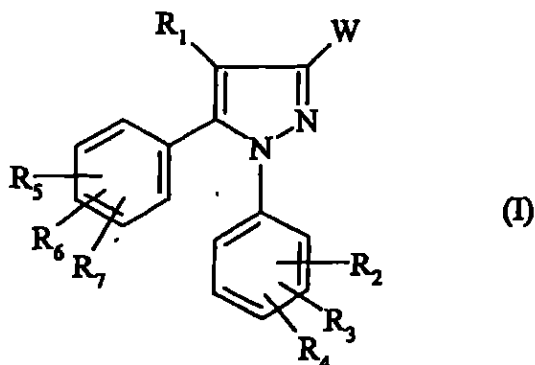
PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE L'ACIDE 1,5-DIPHENYLPYRAZOLE CARBOXYLIQUE.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé pour la préparation de dérivés de l'acide 1,5-diphénylpyrazole-3-carboxylique.

Des esters de l'acide 1,5-diphényl-4-méthylpyrazole-3-carboxylique sont décrits en particulier dans le brevet européen EP 576 357 et le brevet américain US 5 624 941. Ces esters sont des intermédiaires utiles pour la préparation de dérivés de l'acide 1,5-diphényl-4-méthylpyrazole-3-carboxylique qui sont des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

Plus particulièrement, le 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazol-3-carboxylate d'éthyle, décrit dans le brevet européen EP 656 354, est un intermédiaire utile pour la préparation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant.

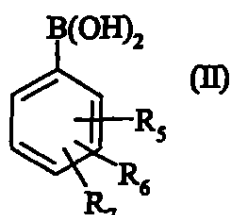
La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule :



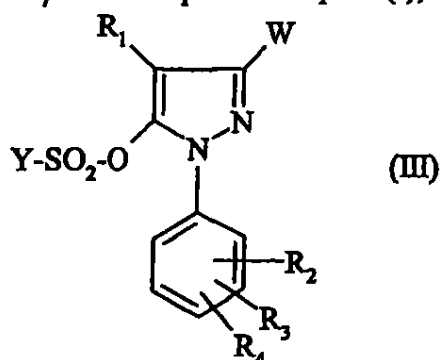
dans laquelle :

- W représente un groupe -COOR ou un radical -CN ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou benzyle ;

caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans un solvant, en présence d'un catalyseur en milieu basique, un dérivé d'acide phénylboronique de formule :



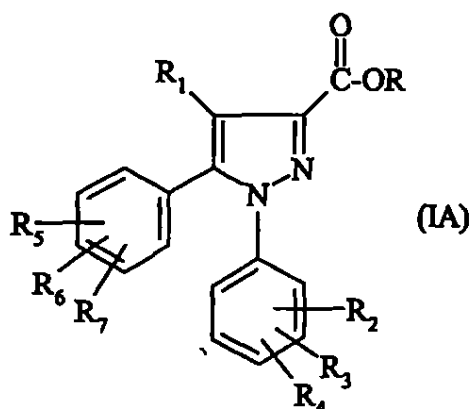
dans laquelle R_5 , R_6 et R_7 sont tels que définis pour (I), sur un composé de formule :



dans laquelle :

- W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sont tels que définis pour (I) ;
- Y représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) perfluoroalkyle, phényle non substitué ou substitué par un groupe méthyle, chloro ou nitro.

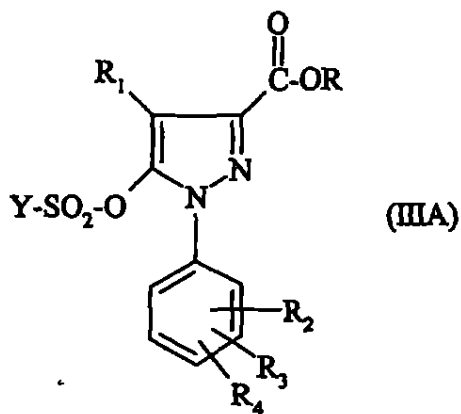
Particulièrement, la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule :



dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

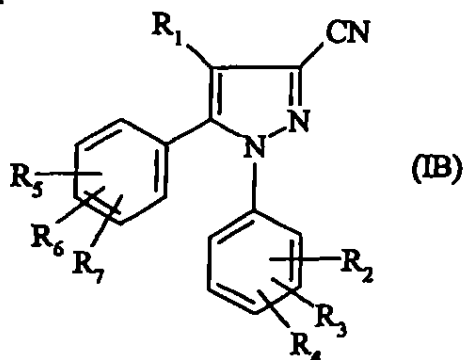
caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans un solvant, en présence d'un catalyseur en milieu basique, un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) tel que défini ci-dessus sur un composé de formule :



dans laquelle :

- Y , R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus.

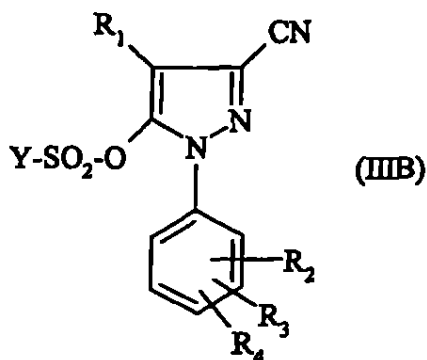
Particulièrement aussi, la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule :



dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans un solvant, en présence d'un catalyseur en milieu basique, un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) tel que défini ci-dessus sur un composé de formule :



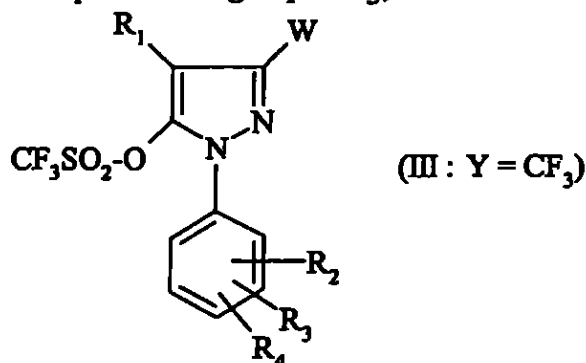
dans laquelle :

- Y , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus.

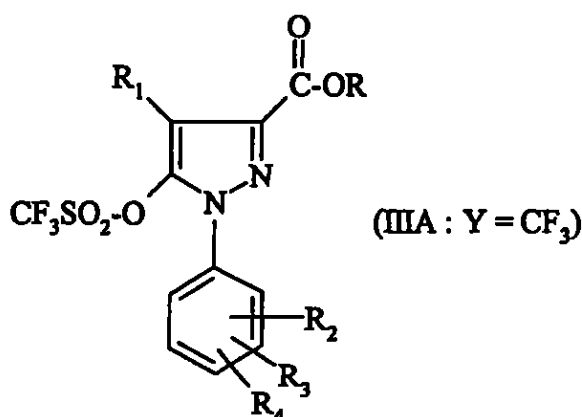
Préférentiellement, la réaction d'un composé de formule (II) sur un composé de formule (III), (IIIA) ou (IIIB) est effectuée dans un solvant aromatique, par exemple le toluène, ou dans un solvant étheré, par exemple le tétrahydrofurane ou le diméthoxyéthane ou dans le dioxane, en présence d'un complexe du palladium, par exemple, le tétrakis(triphénylphosphine)palladium et dans un milieu basique, par exemple en présence d'un carbonate alcalin, tel que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium.

Selon une forme de réalisation préférée, la réaction est effectuée en milieu biphasique, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, le milieu basique étant constitué de carbonate de sodium en solution aqueuse.

Selon un procédé préféré pour la préparation d'un composé de formule (I), on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) sur un composé de formule (III) dans laquelle Y représente un groupe CF_3 , à savoir un composé de formule :

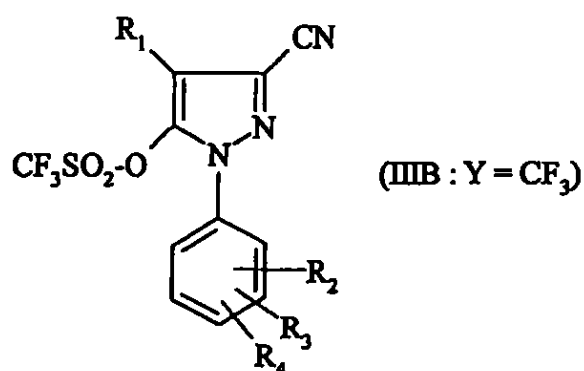


Selon, aussi, un procédé préféré pour la préparation d'un composé de formule (IA), on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) sur un composé de formule (IIIA) dans laquelle Y représente un groupe CF_3 , à savoir un composé de formule :

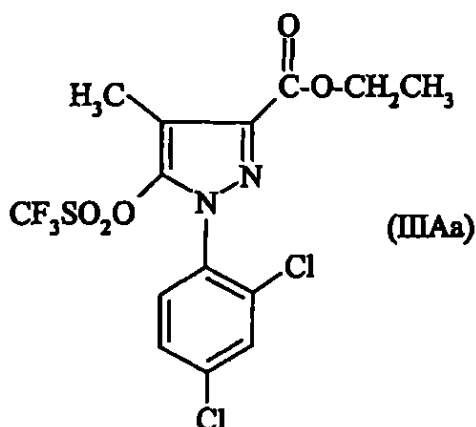


Selon, enfin, un procédé préféré pour la préparation d'un composé de formule (IB), on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) sur un composé

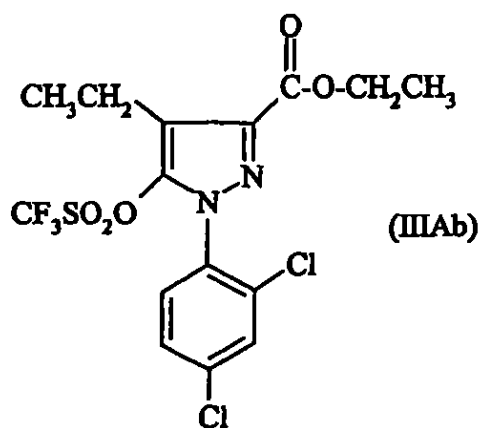
de formule (IIIB) dans laquelle Y représente un groupe CF_3 , à savoir un composé de formule :



Plus préférentiellement, on fait réagir l'acide 4-chlorophénylboronique sur un composé de formule :

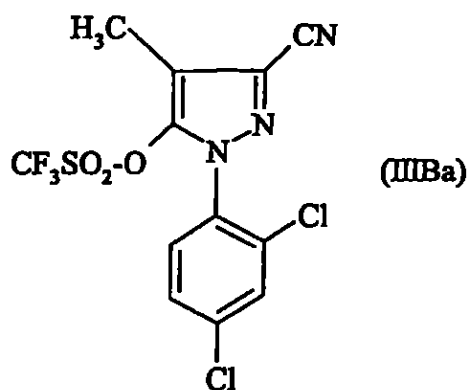


Plus préférentiellement aussi, on fait réagir l'acide 4-bromophénylboronique sur un composé de formule :

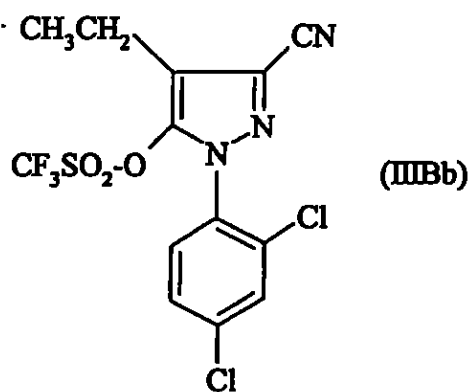


Plus préférentiellement encore, on fait réagir l'acide 4-chlorophénylboronique sur un composé de formule :

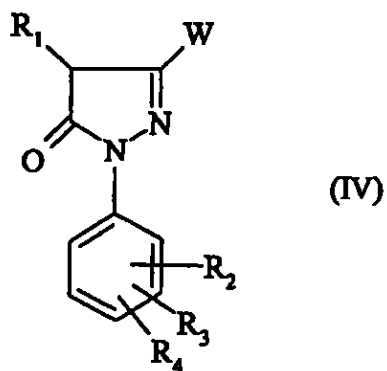
35



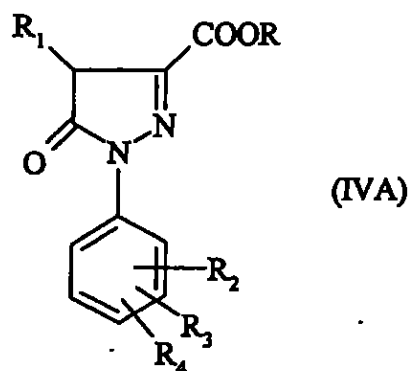
Plus préférentiellement enfin, on fait réagir l'acide 4-bromophénylboronique sur un composé de formule :



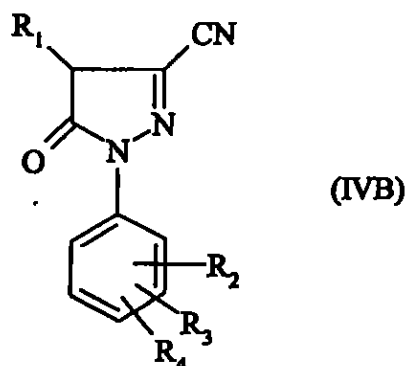
Le composé de formule (III) est obtenu à partir d'un dérivé de pyrazolone de formule :



Particulièrement, le composé de formule (IIIa) est obtenu à partir d'un dérivé de pyrazolone de formule :

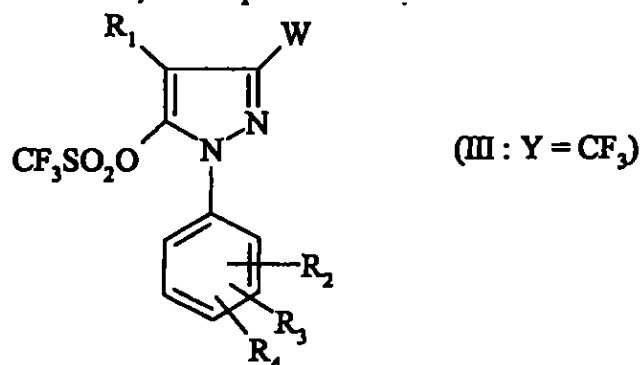


Particulièrement, aussi, le composé de formule (IIIB) est obtenu à partir d'un dérivé de pyrazolone de formule :

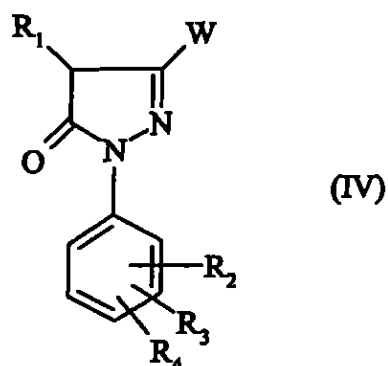


Pour préparer un composé de formule (III), (IIIA) ou (IIIB), on fait réagir sur un composé de formule (IV), (IVA) ou (IVB), un anhydride de formule (YSO₂)₂O ou un chlorure de formule YSO₂Cl ; la réaction étant effectuée en présence d'une base, préférentiellement une amine tertiaire.

De façon particulière, le composé de formule :

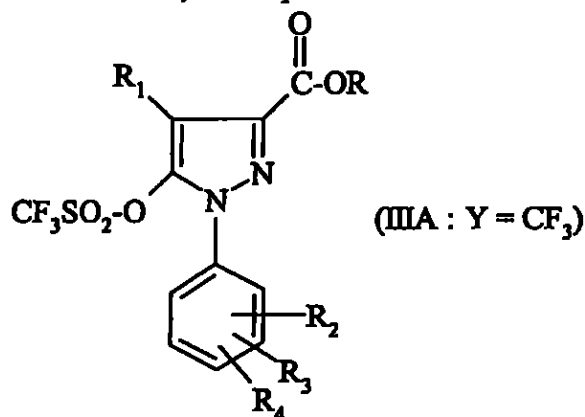


est obtenu par réaction de l'anhydride triflique sur un dérivé de pyrazolone de formule :

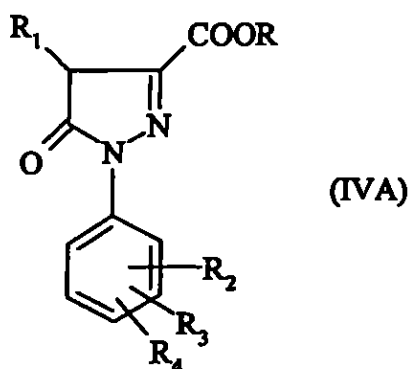


10 en présence d'une base, telle qu'une amine tertiaire, et dans un solvant, tel que le dichlorométhane.

De façon particulière aussi, le composé de formule :



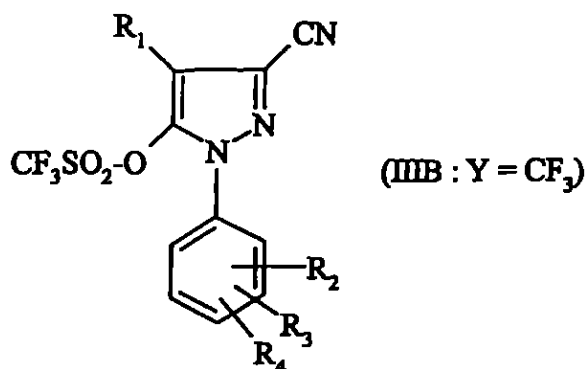
est obtenu par réaction de l'anhydride triflique sur un dérivé de pyrazolone de formule :



en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire et dans un solvant tel que le dichlorométhane.

De façon particulière enfin, le composé de formule :

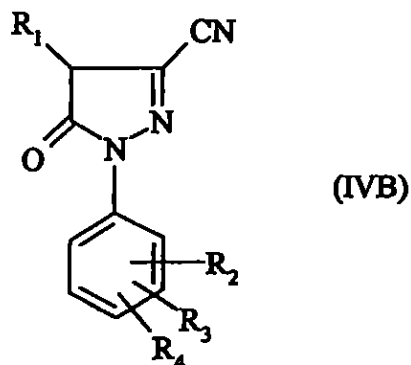
5



10

est obtenu par réaction de l'anhydride triflique sur un dérivé de pyrazole de formule :

15



20

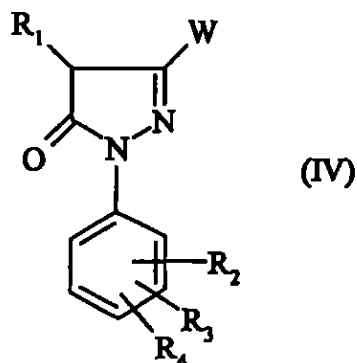
en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire et dans un solvant tel que le dichlorométhane.

Préférentiellement, le composé de formule (III), (IIIA) ou (IIIB), dans laquelle Y représente CF₃ est obtenu par action de l'anhydride triflique et de la triéthylamine en mélange équimoléculaire, dans le dichlorométhane, à une température comprise entre -5°C et +5°C.

25

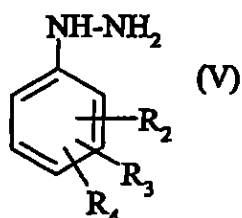
Le composé de formule :

30

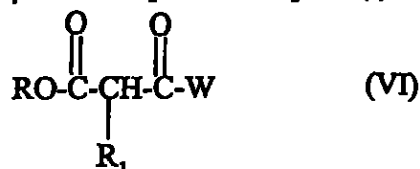


35

est obtenu par un réaction d'un dérivé d'hydrazine de formule :

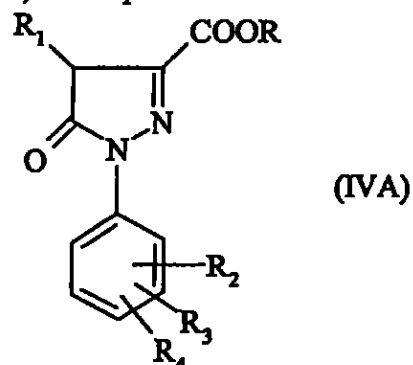


dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 sont tels que définis pour (I) sur un dérivé de formule :

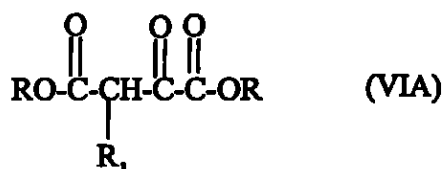


dans laquelle R , R_1 et W sont tels que définis ci-dessus pour (I).

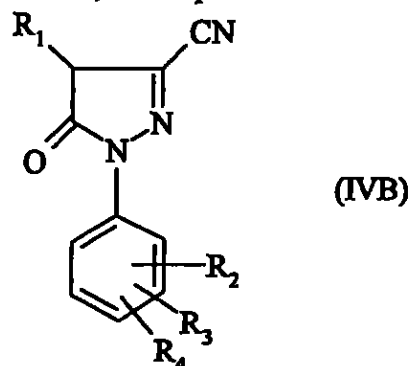
De façon particulière, le composé de formule :



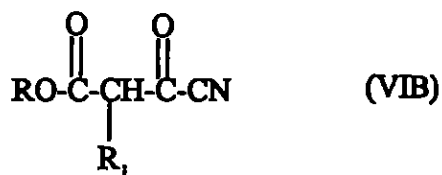
20 est obtenu par réaction d'un dérivé d'hydrazine de formule (V) sur un dérivé de formule :



De façon particulière aussi, le composé de formule :



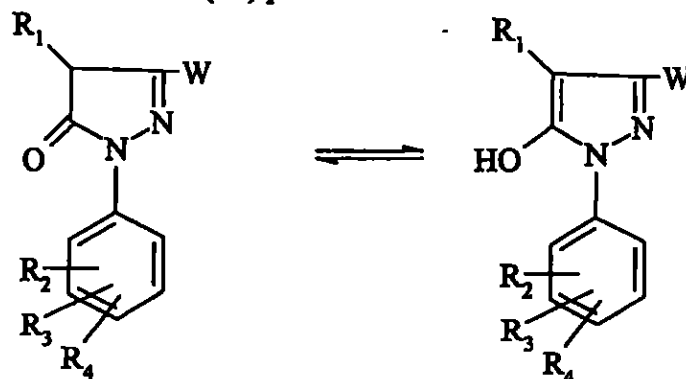
35 est obtenu par réaction d'un dérivé d'hydrazine de formule (V) sur un dérivé de formule :

AS
15

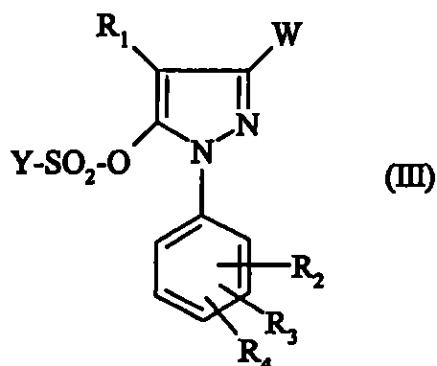
Préférentiellement, on utilise un chlorhydrate de l'hydrazine de formule (V), dans un solvant, en milieu acide, par exemple dans l'acide acétique ; ou dans le toluène en présence d'acide chlorhydrique, acétique ou trifluoroacétique.

Les dérivés de 3-oxosuccinate de formule (VI), (VIA) ou (VIB) sont connus ou préparés par des méthodes connues telles que la condensation de Claisen d'un énolate d'ester sur un ester d'acide oxalique.

Le composé de formule (IV) peut exister sous 2 formes tautomères ;



Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule :

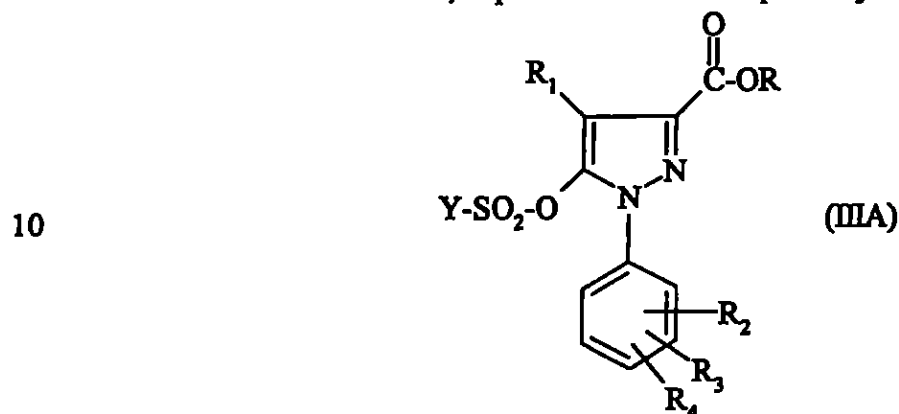


dans laquelle :

- W représente un groupe -COOR ou un radical CN ;
- Y représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)perfluoroalkyle, phényle non substitué ou substitué par un groupe méthyle, chloro ou nitro ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R_2 , R_3 , R_4 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle ;
- R représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou benzyle ;

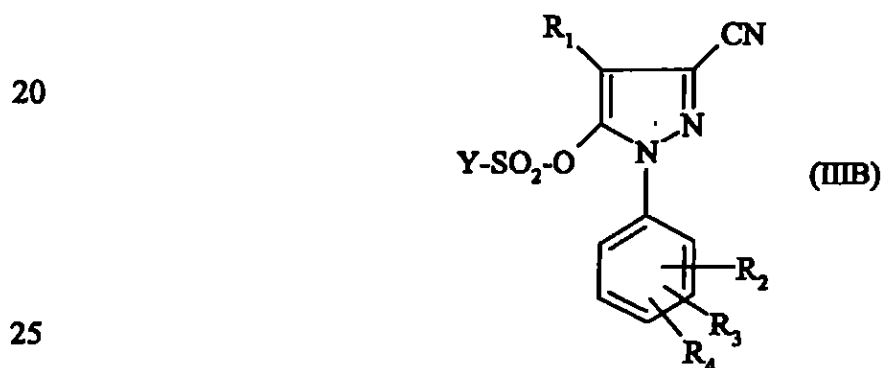
5 Préférentiellement, la présente invention a pour objet les composés de formule :



15 dans laquelle :

- Y , R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus.

Préférentiellement, la présente invention a pour objet les composés de formule :

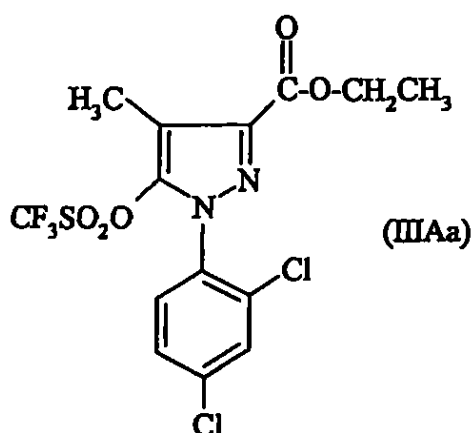


dans laquelle :

- Y , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus.

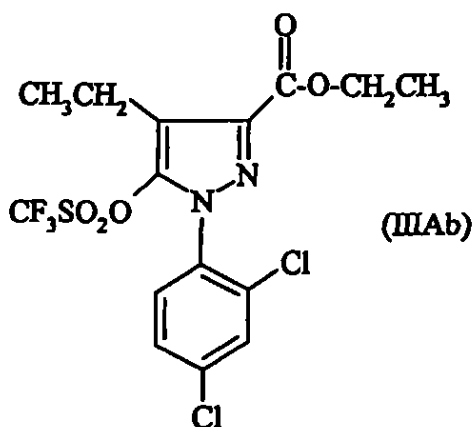
30 Plus préférentiellement, la présente invention a pour objet le composé de formule :

35



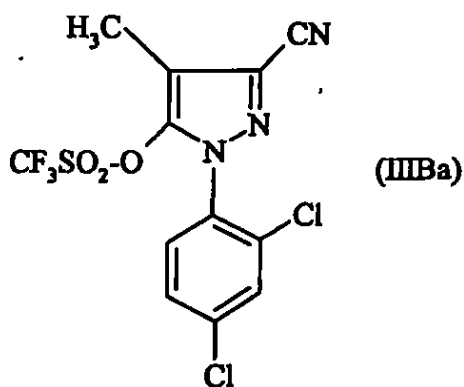
(IIIAa)

Plus préférentiellement aussi, la présente invention a pour objet le composé de formule :



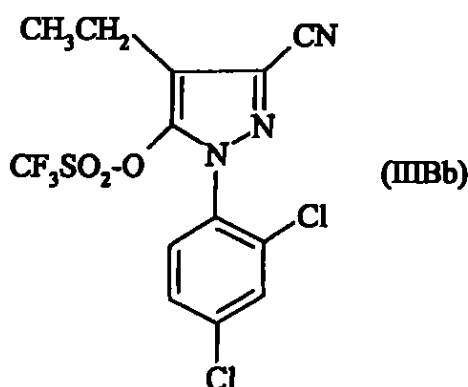
(IIIAb)

Plus préférentiellement encore, la présente invention a pour objet le composé de formule :



(IIIBa)

Plus préférentiellement enfin, la présente invention a pour objet un composé de formule :



L'exemple qui suit n'est pas limitatif, il illustre un mode de réalisation de l'invention.

Les spectres de masse sont mesurés en mode d'ionisation dit Electrospray (ES).

Les signaux observés en RMN sont exprimés ainsi : s : singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; q : quadruplet ; m : massif ; mt : multiplet.

EXEMPLE 1

Préparation du 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

A) 1-(2,4-Dichlorophényl)-4-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

On place sous azote 12,6 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine dans 100 ml de toluène ; après agitation, on ajoute 10 g de 2-méthyl-3-oxosuccinate de diéthyle puis on chauffe et on ajoute à 55°C 5 ml de TFA. On laisse sous agitation, à reflux du solvant pendant 4 heures et demie. On laisse revenir à TA puis on chauffe à 75°C et on hydrolyse le milieu réactionnel par 30 ml d'eau. On décante, la phase aqueuse est écartée puis la phase organique est évaporée pour éliminer le TFA résiduel. On reprend la phase organique par 10 ml de toluène puis le produit attendu cristallise, m = 10,2 g.

ES⁻ : [M-H]⁻ = 313,0

RMN (DMSO-d₆ 1H à 300 MHz) : 1,26 ppm : t : 3H ; 2,11 ppm : s : 3H ; 4,23 ppm : q : 2H ; 7,57 ppm : m : 2H ; 7,87 ppm : se : 1H ; 11,04 ppm : se : 1H.

B) 1-(2,4-Dichlorophényl)-4-méthyl-5-(((trifluorométhyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

Sous azote, on met en suspension 5 g de pyrazolone obtenue à l'étape précédente dans 25 ml de DCM et l'on refroidit à 0°C sous agitation. On ajoute 2,4 ml de TEA puis 3 ml d'anhydride triflique et on maintient l'agitation à 0°C pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 20 ml de DCM. On décante le milieu réactionnel

A7
17

puis la phase organique est lavée par 20 ml d'eau. On écarte la phase aqueuse. La phase organique est évaporée et l'huile obtenue est chromatographiée sur silice en éluant par un mélange pentane/AcOEt (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le composé attendu sont rassemblées et évaporées à sec. On obtient 6,77 g du composé attendu.

$$ES^+ : [M+Na]^+ = 468,8$$

RMN (DMSO-d₆ 1H à 300 MHz) : 1,31 ppm : t : 3H ; 2,27 ppm : s : 3H ; 4,34 ppm : q : 2H ; 7,72 ppm : dd : 1H ; 7,79 ppm : d : 1H ; 8,04 ppm : d : 1H.

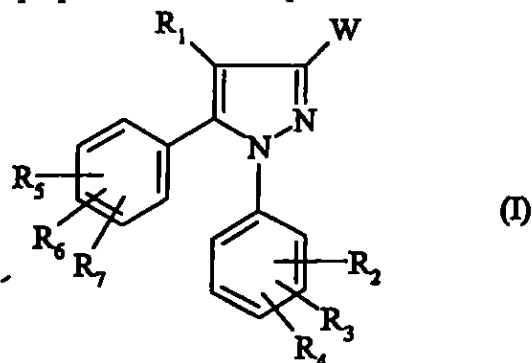
C) 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

Sous azote, on mélange 2,55 g du triflate de pyrazole de l'étape précédente, 1,08 g d'acide 4-chlorophénylboronique et 67 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium ; on ajoute 25 ml de toluène et 7,1 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M. Le milieu réactionnel est agité à 65°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est décanté, la phase aqueuse est écartée puis la phase organique est lavée par 10 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (85/15 ; v/v). On obtient 1,890 g du composé attendu.

RMN (DMSO-d₆ 1H à 300 MHz) : 1,31 ppm : t : 3H ; 2,23 ppm : s : 3H ; 4,32 ppm : q : 2H ; 7,24 ppm : d : 2H ; 7,46 ppm : d : 2H ; 7,57 ppm : dd : 1H ; 7,73 ppm : d : 1H ; 7,77 : d : 1H.

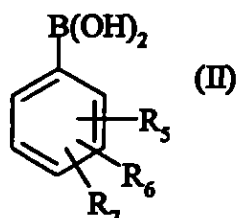
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule :

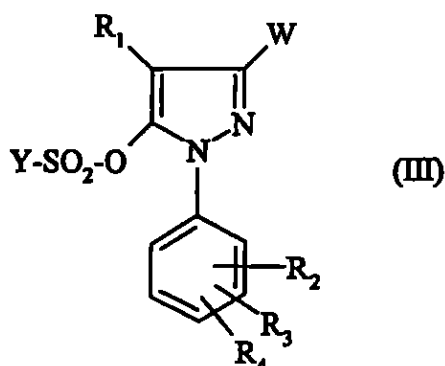


dans laquelle :

- W représente un groupe -COOR ou un radical -CN ;
 - R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle ;
 - R représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou benzyle ;
- caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule :



dans laquelle R₅, R₆, R₇ sont tels que définis ci-dessus pour (I) sur un composé de formule :



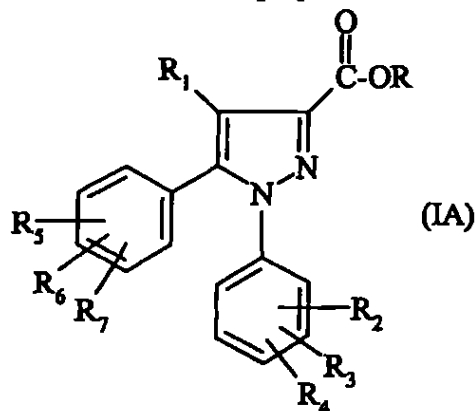
dans laquelle :

78
18

- W, R₁, R₂, R₃, R₄ sont tels que définis ci-dessus pour (I) ;
- Y représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)perfluoroalkyle, phényle non substitué ou substitué par un groupe méthyle, chloro ou nitro.
2. Procédé selon la revendication 1, de préparation d'un composé de formule :

5

10



dans laquelle :

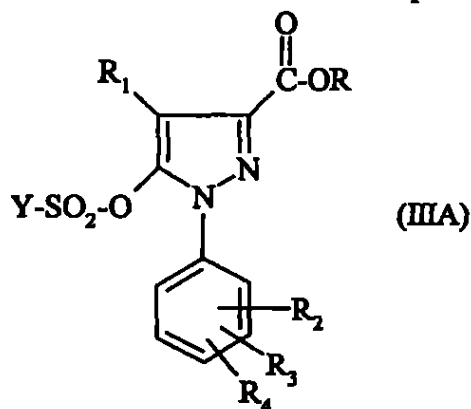
15

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 ;

caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) tel que défini à la revendication 1 sur un composé de formule :

20

25



dans laquelle :

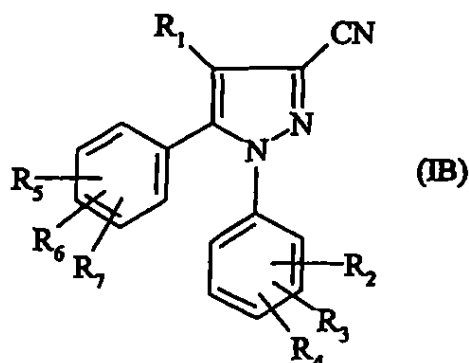
- Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 1.

30

3. Procédé selon la revendication 1, de préparation d'un composé de formule :

35

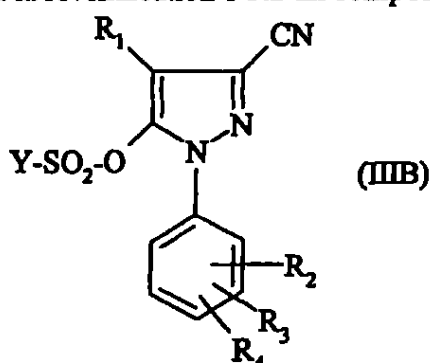
18



dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 ;

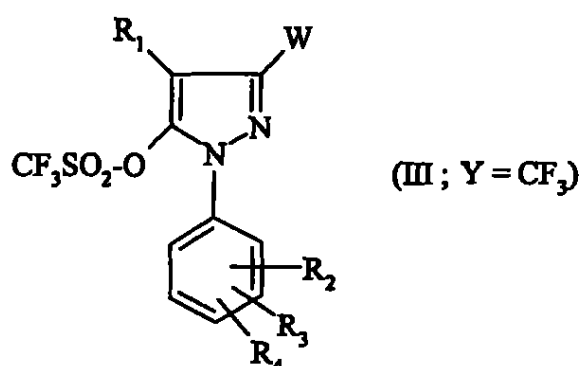
caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) tel que défini à la revendication 1 sur un composé de formule :



dans laquelle :

- Y , R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis à la revendication 1.

4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) tel que défini à la revendication 1 sur un composé de formule :



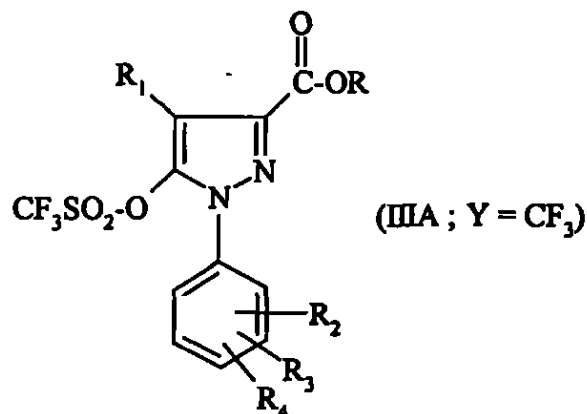
dans laquelle :

- W, R₁, R₂, R₃, R₄ sont tels que définis à la revendication 1.

5. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) tel que défini à la revendication 1 sur un composé de formule :

5

10



dans laquelle :

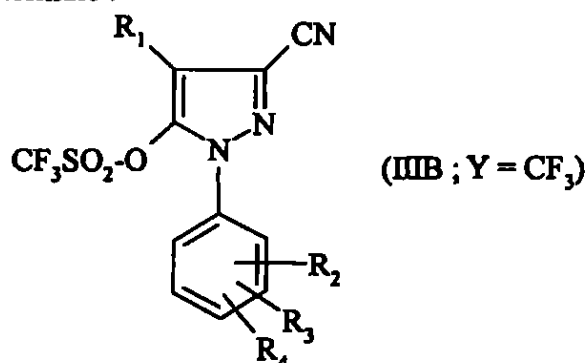
15

- R, R₁, R₂, R₃, R₄ sont tels que définis à la revendication 1.

6. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que on fait réagir un dérivé d'acide phénylboronique de formule (II) tel que défini à la revendication 1 sur un composé de formule :

20

25



dans laquelle :

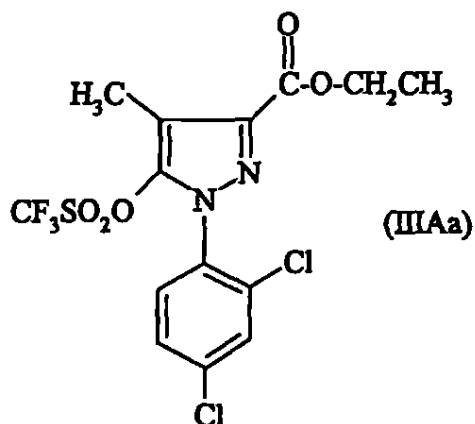
- R₁, R₂, R₃, et R₄ sont tels que définis à la revendication 1.

7. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que on fait réagir l'acide 4-chlorophénylboronique sur un composé de formule :

30

35

5

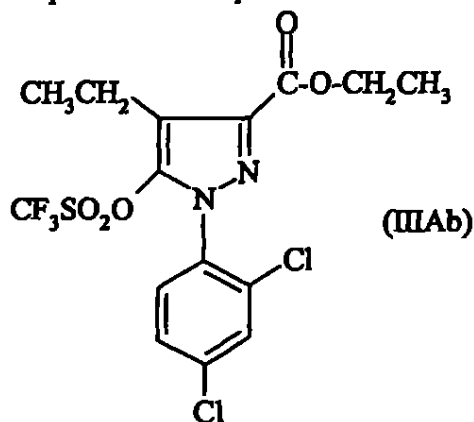


(IIIAa)

10

8. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que on fait réagir l'acide 4-bromophénylboronique sur un composé de formule :

15

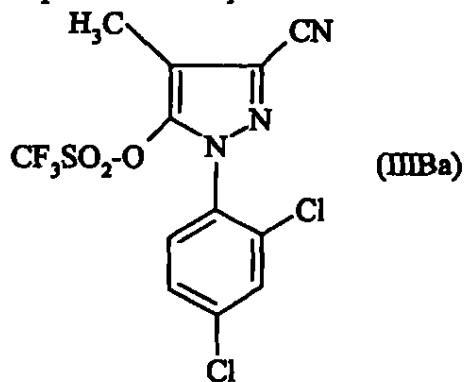


(IIIAb)

20

9. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que on fait réagir l'acide 4-chlorophénylboronique sur un composé de formule :

25



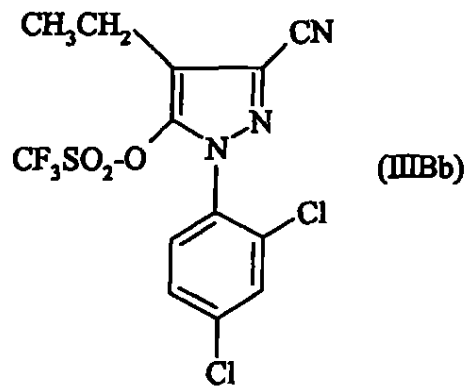
(IIIBa)

30

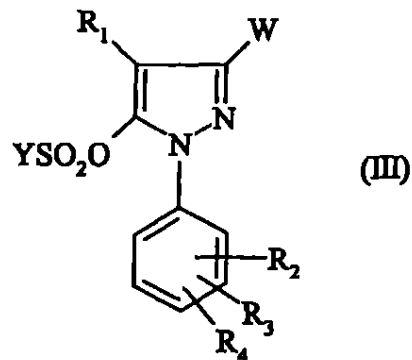
10. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que on fait réagir l'acide 4-bromophénylboronique sur un composé de formule :

35

20



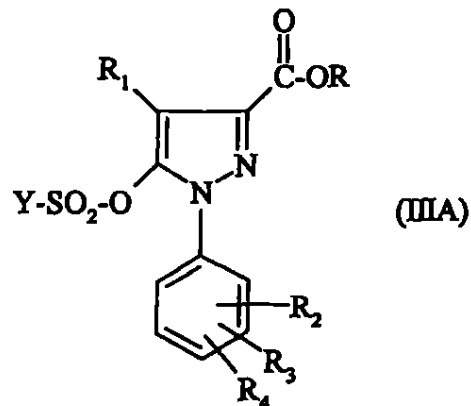
11. Composé de formule :



dans laquelle :

- W représente un groupe -COOR ou un radical CN ;
- Y représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)perfluoroalkyle, phényle non substitué ou substitué par un groupe méthyle, chloro ou nitro ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂, R₃, R₄ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle ;
- R représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou benzyle.

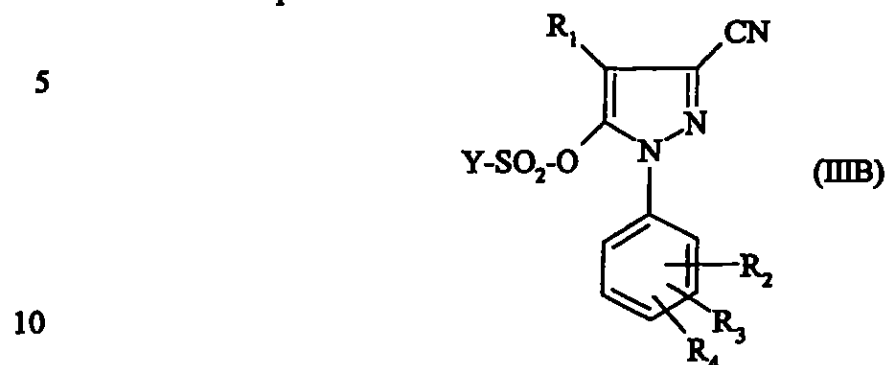
12. Composé selon la revendication 11 de formule :



dans laquelle :

- Y, R, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 11.

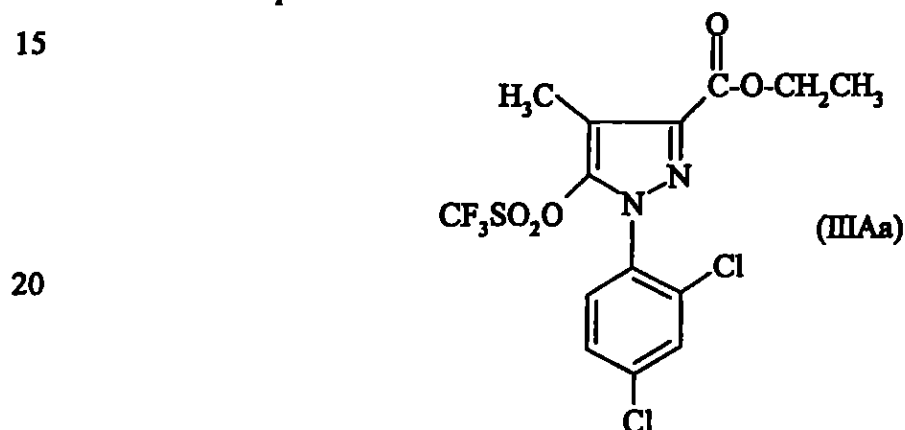
13. Composé selon la revendication 11 de formule :



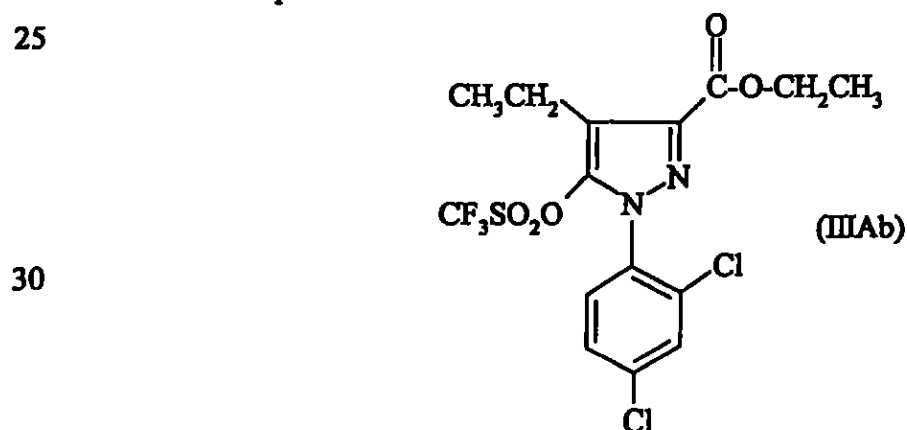
dans laquelle :

- Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 11.

14. Composé selon la revendication 12 de formule :



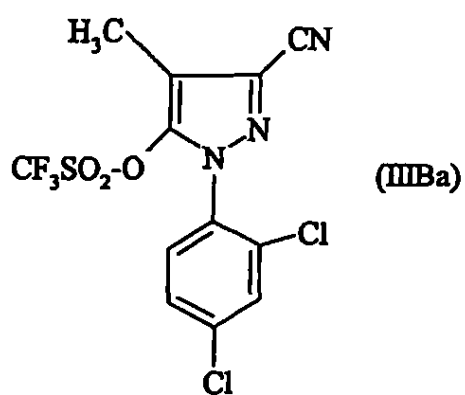
15. Composé selon la revendication 12 de formule :



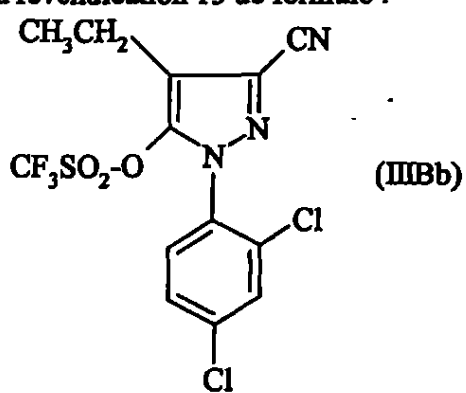
16. Composé selon la revendication 13 de formule :

35

21



10 17. Composé selon la revendication 13 de formule :



20

25

30

35

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2005/115989 A1

(43) Fecha de publicación internacional
8 Diciembre 2005 (08.12.2005)

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 231/16, 231/22, 231/14

(21) Numero de solicitud internacional
PCT/FR2005/001155

(22) Fecha de presentación internacional:
10 Mayo 2005 (10 05 2005)

(25) Idioma de la presentación:
Frances

(26) Idioma de la publicación:
Frances

(30) Datos de prioridad:
0405057 10 Mayo 2004 (10 05 2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE UU) SANOFI-AVENTIS [FR/FR], 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE UU)
DAUMAS, Marc [FR/FR], 14, Lotissement des Magnolias, F-
04700 Oraison (FR) VAYRON, Philippe [FR/FR], Quartier
des Ecoles, FR-05300 Chateauneuf de Chabre (FR)

(74) Agente : KUGEL, Dominique; Sanofi-Aventis, 174, avenue
de France, F-75013 Paris (FR)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible) AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

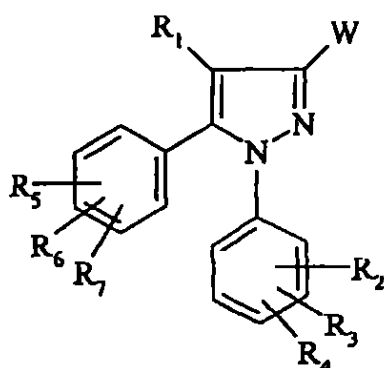
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible) ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de
las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las
modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia
a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada índice regular del Boletín PCT

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXÍLICO



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de un compuesto de fórmula (I): en la que W
representa un grupo -COOR o un radical -CN; R₁ representa un átomo
de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), R₂, R₃, R₄,
R₅, R₆, R₇ representan cada uno independientemente el uno del otro
un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),
alcoxi (C₁-C₄) o trifluorometilo, R representa un grupo alquilo (C₁-C₄)
o bencilo,

WO 2005/115989 A1

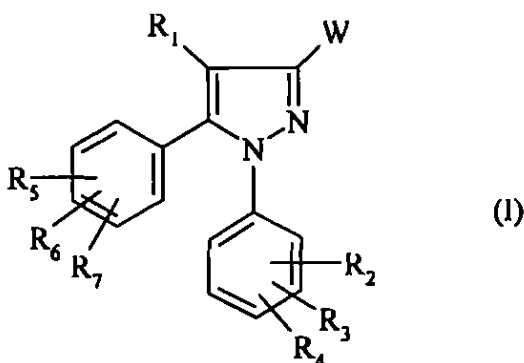
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXÍLICO.

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la preparación de derivados del ácido 1,5-difenilpirazol-3-carboxílico

Los ésteres del ácido 1,5-difenil-4-metilpirazol-3-carboxílico están descritos en particular en la patente europea EP 576 357 y en la patente americana US 5 624 941. Estos ésteres son productos intermedios útiles para la preparación de derivados del ácido 1,5-difenil-4-metilpirazol-3-carboxílico que son antagonistas de los receptores en los cannabinoides CB₁

Más particularmente, el 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxilato de etilo, descrito en la patente europea EP 656 354, es un producto intermedio útil para la preparación de la N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida cuya denominación común internacional es rmonabant.

La presente invención tiene para objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula

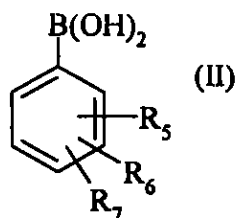


en la que

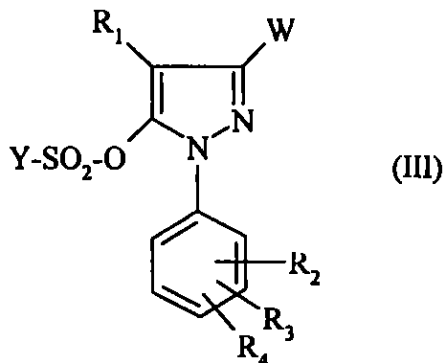
- W representa un grupo -COOR o un radical -CN,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),
- R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ representan cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o trifluorometilo;

- R representa un grupo alquilo (C₁-C₄) o bencilo;

caracterizado por que se hace reaccionar, en un disolvente, en presencia de un catalizador en medio básico, un derivado del ácido fenilbórico de fórmula



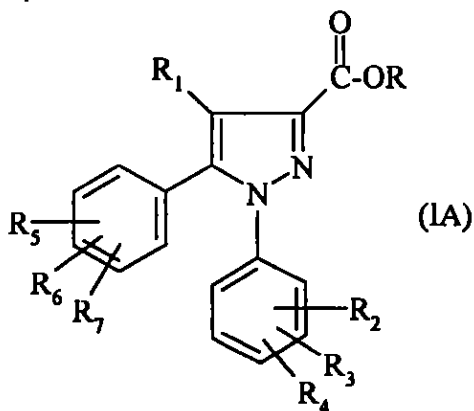
en la que R_5 , R_6 y R_7 son tales como se han definido para (I), en un compuesto de fórmula.



en la que.

- W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son tales como se han definido para (I),
- Y representa un grupo alquilo (C_1 - C_4), perfluoroalquilo (C_1 - C_4), fenilo no sustituido o sustituido por un grupo metilo, cloro o nitro

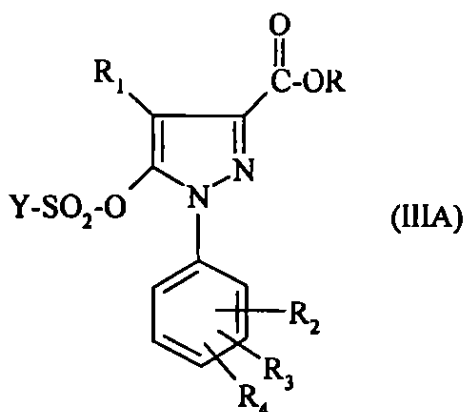
Particularmente, la presente invención tiene para objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:



en la que

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I);

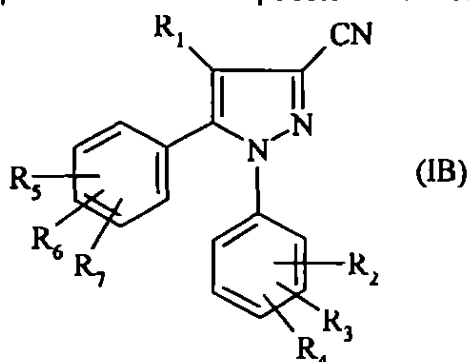
caracterizado por que se hace reaccionar, en un disolvente, en presencia de un catalizador en medio básico, un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) tal como el definido anteriormente en un compuesto de fórmula



en la que.

Y, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como los definidos anteriormente.

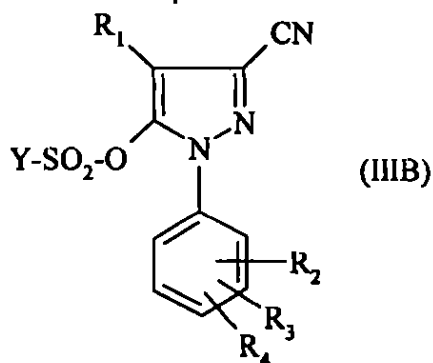
Particularmente también, la presente invención tiene para objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



en la que:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I),

caracterizado por que se hace reaccionar, en un disolvente, en presencia de un catalizador en medio básico, un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) tal como el definido anteriormente en un compuesto de fórmula.



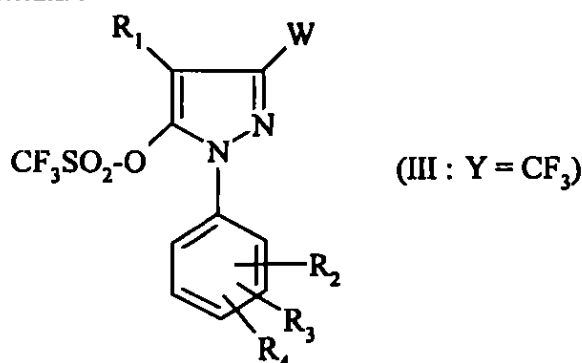
en la que.

- Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como los definidos anteriormente

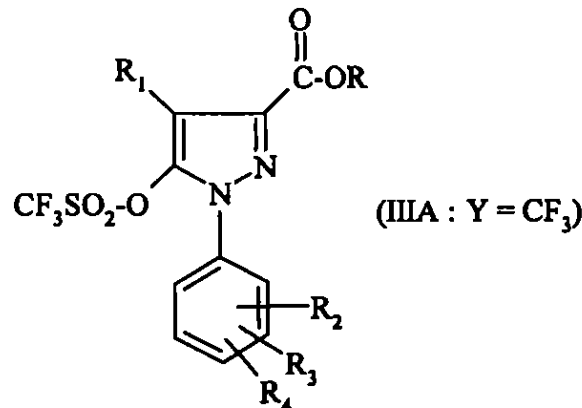
Preferentemente, la reacción de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB) se efectúa en un disolvente aromático, por ejemplo el tolueno, o en un disolvente etéreo, por ejemplo el tetrahidrofurano o el dimetoxietano o en dioxano, en presencia de un complejo de paladio, por ejemplo, el tetrakis(trifenilfosfina)paladio y en un medio básico, por ejemplo en presencia de un carbonato alcalino, tal como el carbonato de sodio o el carbonato de potasio

Según una forma de realización preferida, la reacción se efectúa en medio bifásico, en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, estando constituido el medio básico por carbonato de sodio en solución acuosa

Según un procedimiento preferido para la preparación de un compuesto de fórmula (I), se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) sobre un compuesto de fórmula (III) en la que Y representa un grupo CF_3 , a saber un compuesto de fórmula :

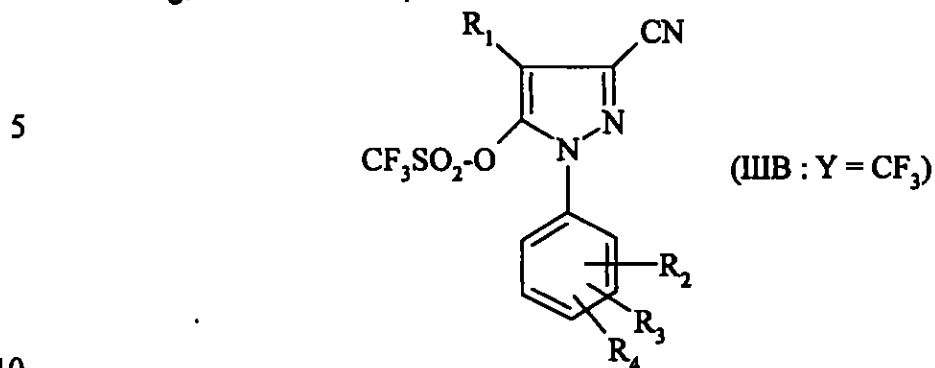


Según, también, un procedimiento preferido para la preparación de un compuesto de fórmula (IA), se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) sobre un compuesto de fórmula (IIIA) en la que Y representa un grupo CF_3 , a saber un compuesto de fórmula :

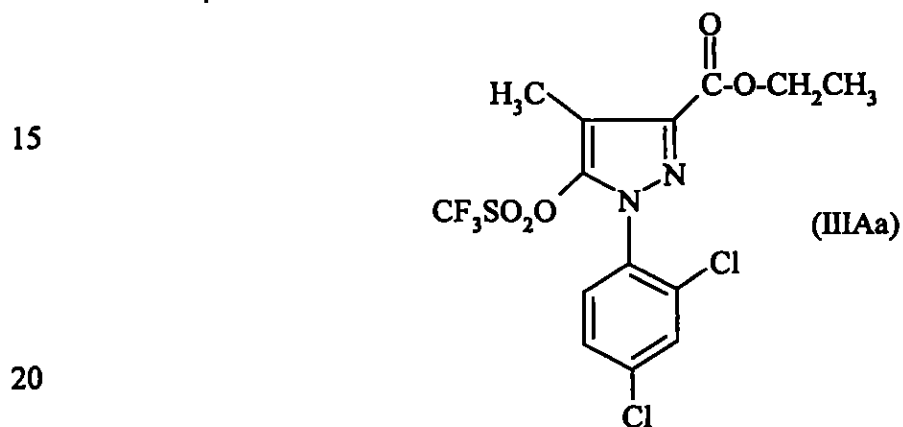


Según, por último, un procedimiento preferido para la preparación de un compuesto de fórmula (IB), se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de

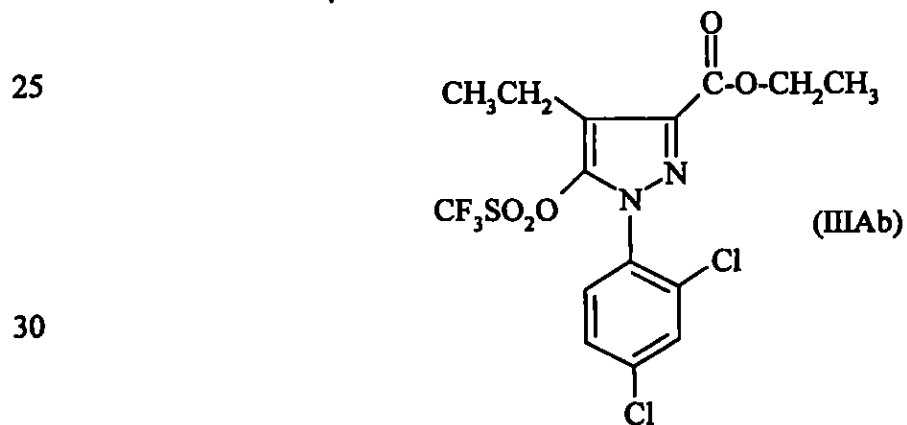
fórmula (II) sobre un compuesto de fórmula (IIIB) en la que Y representa un grupo CF_3 , a saber un compuesto de fórmula.



Más preferentemente, se hace reaccionar el ácido 4-clorofenilbórico sobre un compuesto de fórmula.

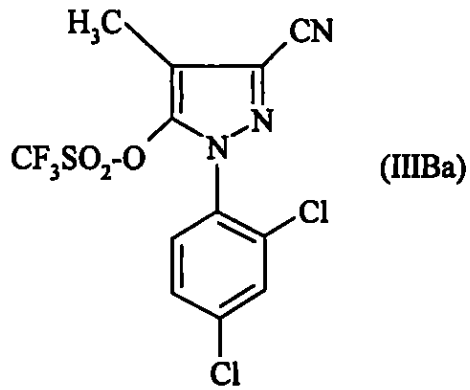


Más preferentemente también, se hace reaccionar el ácido 4-bromofenilbórico sobre un compuesto de fórmula

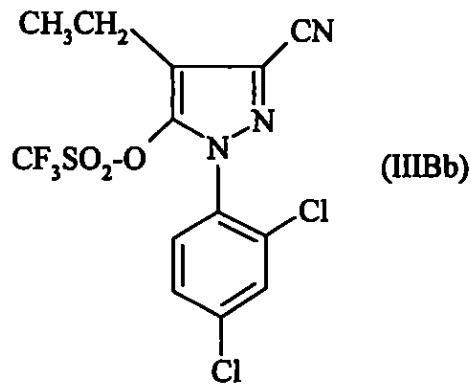


Más preferentemente aún, se hace reaccionar el ácido 4-clorofenilbórico sobre un compuesto de fórmula

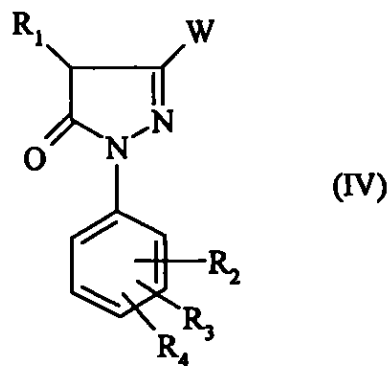
35



10 Más preferentemente por último, se hace reaccionar el ácido 4-bromofenilbórico sobre un compuesto de fórmula:

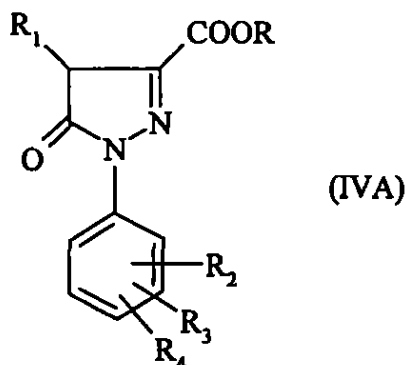


20 El compuesto de fórmula (III) se obtiene a partir de un derivado de pirazolona de fórmula:

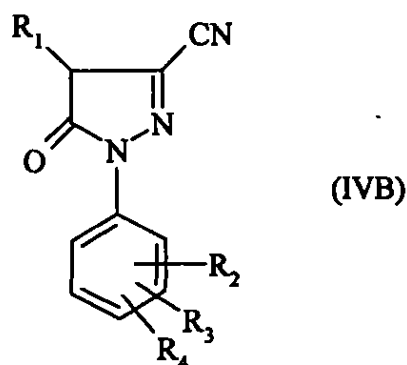


30 Particularmente, el compuesto de fórmula (IIIA) se obtiene a partir de un derivado de pirazolona de fórmula.

35

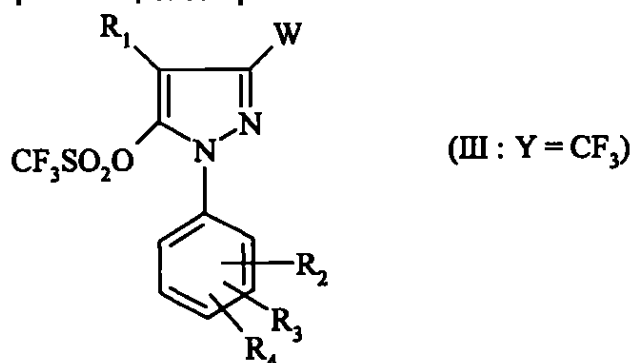


Particularmente, también, el compuesto de fórmula (IIIB) se obtiene a partir de un derivado de pirazolona de fórmula:

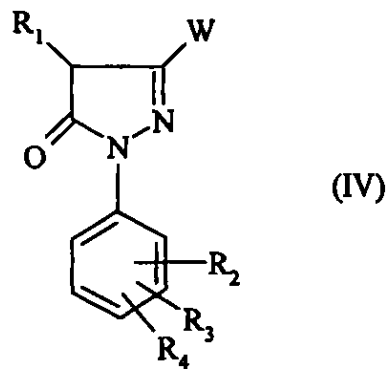


Para preparar un compuesto de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB), se hace reaccionar sobre un compuesto de fórmula (IV), (IVA) o (IVB), un anhídrido de fórmula $(\text{YSO}_2)_2\text{O}$ o un cloruro de fórmula YSO_2Cl ; efectuándose la reacción en presencia de una base, preferentemente amina terciaria.

De manera particular, el compuesto de fórmula.

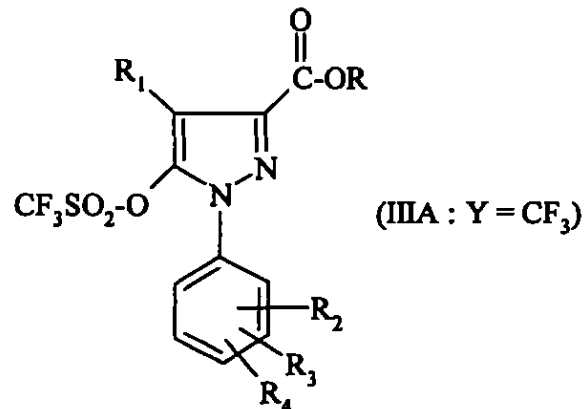


se obtiene por reacción del anhídrido triflico sobre un derivado de pirazolona de fórmula :

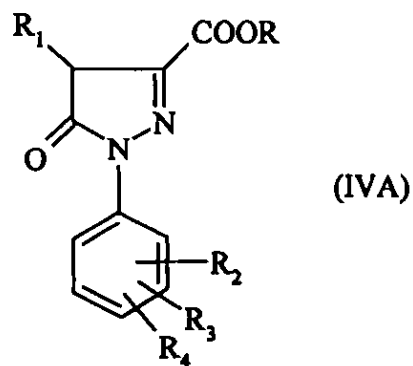


en presencia de una base, tal como una amina terciaria, y en un disolvente, tal como el diclorometano.

De manera particular asimismo, el compuesto de fórmula

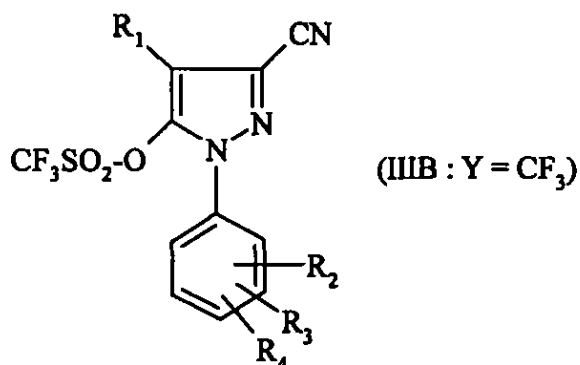


se obtiene por reacción del anhídrido triflico sobre un derivado de pirazolona de fórmula

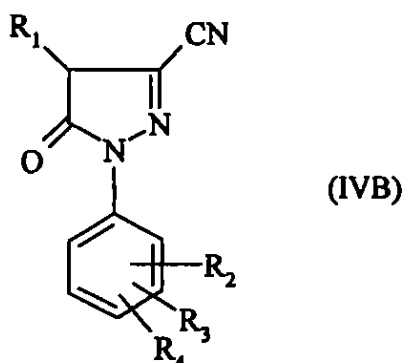


en presencia de una base, tal como una amina terciaria, y en un disolvente, tal como el diclorometano.

De manera particular por último, el compuesto de fórmula.



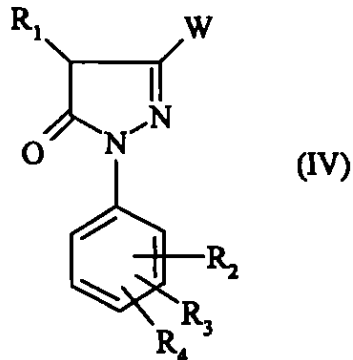
se obtiene por reacción del anhídrido triflico sobre un derivado de pirazol de fórmula:



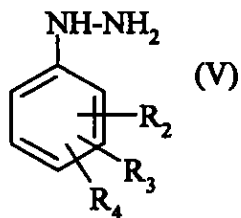
en presencia de una base, tal como una amina terciaria, y en un disolvente, tal como el diclorometano.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB), en la que Y representa CF₃ se obtiene por acción del anhídrido triflico y de la trietilamina en mezcla equimolecular, en el diclorometano, a una temperatura comprendida entre -5°C y +5°C.

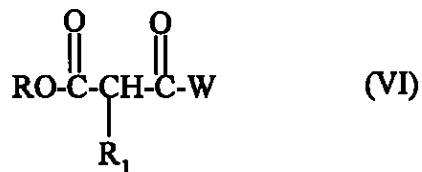
El compuesto de fórmula:



se obtiene por una reacción de un derivado de hidrazina de fórmula:

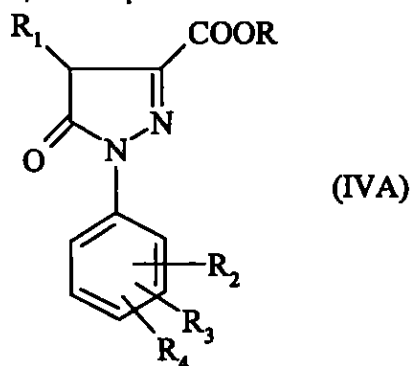


en la que R_2 , R_3 y R_4 son tales como se han definido para (I) sobre un derivado de fórmula:

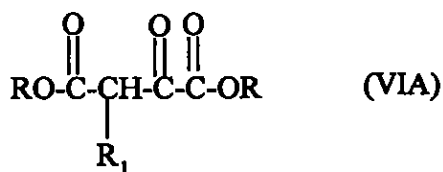


en la que R , R_1 y W son tales como las definidas anteriormente para (I).

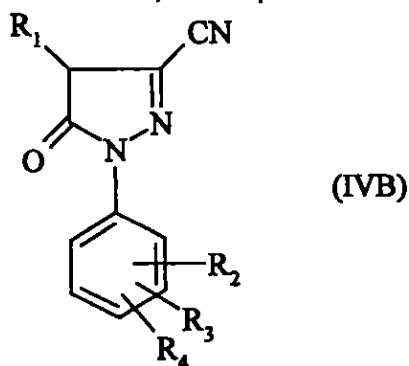
De manera particular, el compuesto de fórmula:



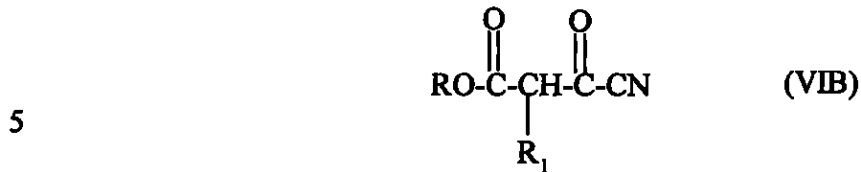
se obtiene por reacción de un derivado de hidrazina de fórmula (V) sobre un derivado de fórmula:



De manera particular asimismo, el compuesto de fórmula:



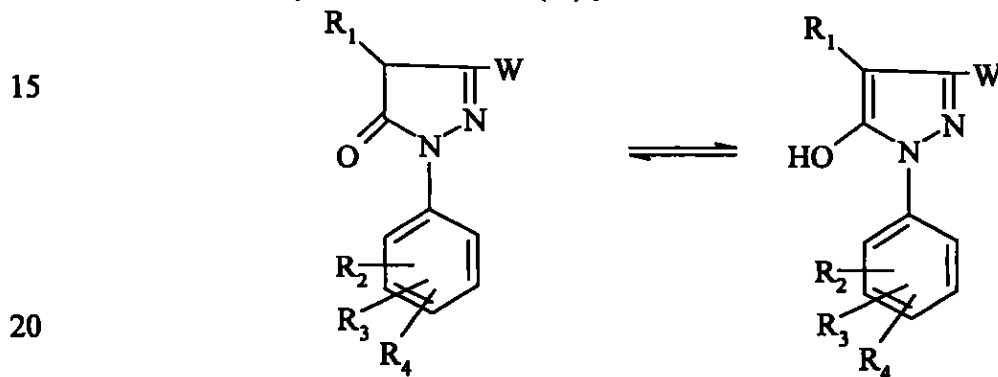
se obtiene por reacción de un derivado de hidrazina de fórmula (V) sobre un derivado de fórmula:



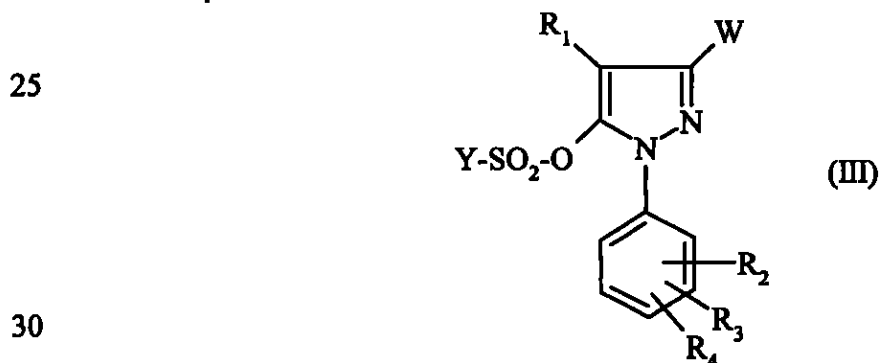
Preferentemente, se utiliza un clorhidrato de hidrazina de fórmula (V), en un disolvente, en medio ácido, por ejemplo en ácido acético, o en tolueno en presencia de ácido clorhídrico, acético o trifluoroacético

10 Los derivados 3-oxosuccinato de fórmula (VI), (VIA) o (VIB) se conocen o preparan por métodos conocidos tales como la condensación de Claisen de un enolato de éster en un éster de ácido oxálico

El compuesto de fórmula (IV) puede existir en 2 formas tautómeras,



Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula:

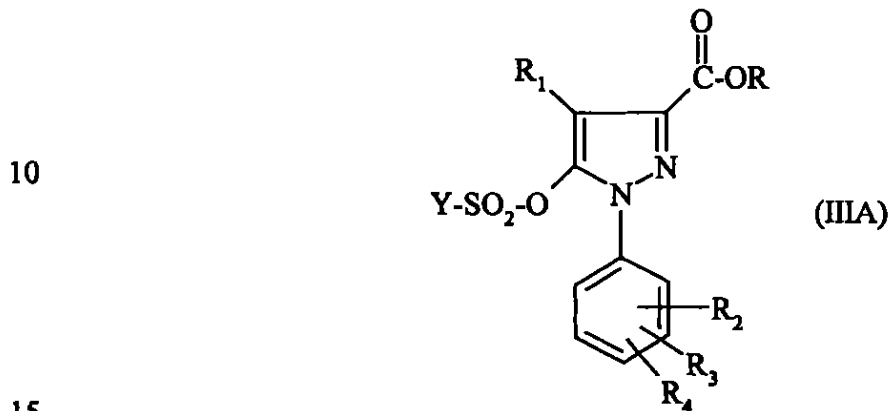


en la que:

- W representa un grupo -COOR o un radical -CN;
 - Y representa un grupo alquilo (C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₄), fenilo no sustituido o sustituido por un grupo metilo, cloro o nitro;
 - R₁ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄);
- 35

- R_2 , R_3 , R_4 representan cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4) o trifluorometilo;
- R representa un grupo alquilo (C_1 - C_4) o bencilo;

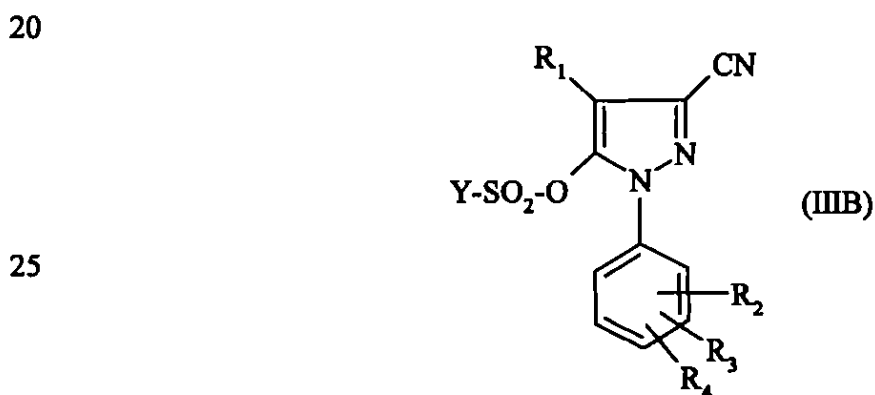
5 Preferentemente, la presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula:



en la que:

Y , R , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tales como los definidos anteriormente.

Preferentemente, la presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula:



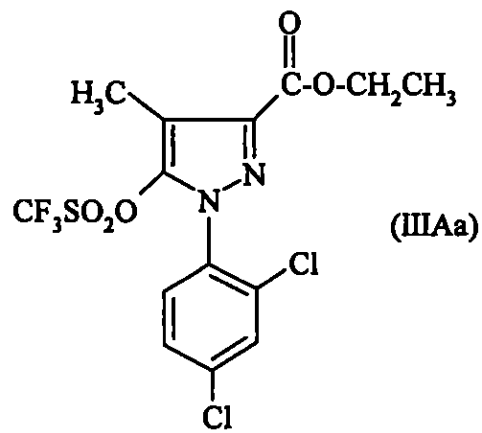
en la que:

- 30
- Y , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tales como los definidos anteriormente

Más preferentemente, la presente invención tiene por objeto el compuesto de fórmula:

35

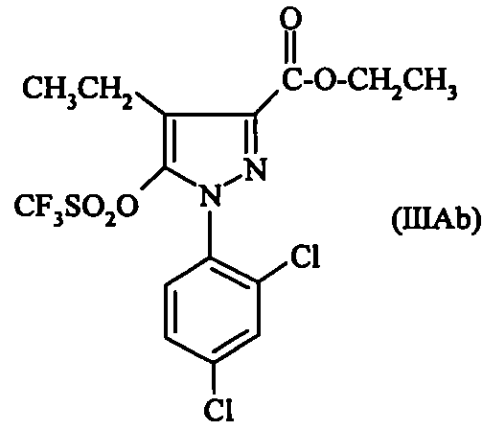
5



10

Más preferentemente también, la presente invención tiene por objeto el compuesto de fórmula:

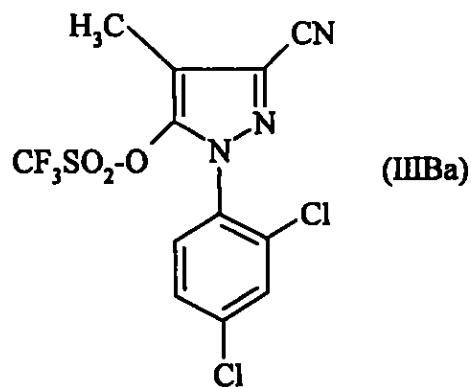
15



20

Más preferentemente aún, la presente invención tiene por objeto el compuesto de fórmula:

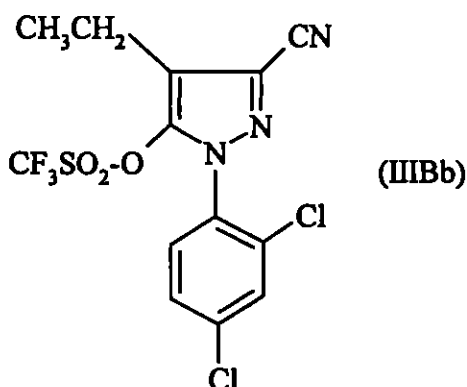
25



30

Más preferentemente por último, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula:

35



El ejemplo que sigue no es limitativo, ilustra un modo de realización de la invención.

Los espectros de masa se miden en modo de ionización denominado Electroatomización (ES).

Las señales observadas en RMN se expresan así. s: singlete; se: singlete ancho; d: doblete; d.d: doblete desdoblado; t: triplete; td: triplete desdoblado, q: cuádruplete; m: masivo, mt: multiplete.

EJEMPLO1

Preparación del 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A) 1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo.

Se colocan en nitrógeno 12,6 g de clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina en 100 ml de tolueno; después de agitación, se añaden 10 g de 2-metil-3-oxosuccinato de dietilo, después se calienta y se añade 5 ml de TFA a 55°C. Se deja en agitación, a reflujo el disolvente durante 4 horas y media. Se deja que llegue a TA, después se calienta a 75°C y se hidroliza el medio de reacción por 30 ml de agua. Se decanta, se descarta la fase acuosa, después se evapora la fase orgánica para eliminar el TFA residual. Se recupera la fase orgánica por 10 ml de tolueno después cristaliza el producto obtenido, m = 10,2 g.

ES-: [M-H]⁺ = 313,0

RMN (DMSO-d₆ 1H a 300 MHz): 1,26 ppm: t: 3H; 2,11 ppm: s: 3H, 4,23 ppm: q: 2H; 7,57 ppm: m: 2H, 7,87 ppm: se: 1H; 11,04 ppm: se: 1H.

B) 1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo.

En nitrógeno, se ponen en suspensión 5 g de pirazolona obtenida en la etapa anterior en 25 ml de DCM y se enfría a 0°C en agitación. Se añaden 2,4 ml de TEA después 3 ml de anhídrido triflico y se mantiene la agitación a 0°C durante 15

37

minutos El medio de reacción se hidroliza con 20 ml de DCM. Se decanta el medio de reacción después se lava la fase orgánica con 20 ml de agua. Se separa la fase acuosa. La fase orgánica se evapora y el aceite obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla pentano/AcOEt (90/10; v/v). Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan en seco. Se obtienen 6,77 g del compuesto esperado.

ES⁺ : [M+Na]⁺ = 468,8

RMN (DMSO-d₆ 1H a 300 MHz). 1,31 ppm: t: 3H; 2,27 ppm: s: 3H; 4,34 ppm: q: 2H; 7,72 ppm: dd: 1H, 7,79 ppm: d: 1H; 8,04 ppm d: 1H

C) 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

En nitrógeno, se mezclan 2,55 g de triflato de pirazol de la etapa anterior, 1,08 g de ácido 4-clorofenilbórico y 67 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio; se añaden 25 ml de tolueno y 7,1 ml de una disolución acuosa de carbonato sódico 2 M El medio de reacción se agitó a 65°C durante 6 horas. Se decanta el medio de reacción, se separa la fase acuosa después se lava la fase orgánica con 10 ml de agua. Tras la decantación, se evapora la fase orgánica El producto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/AcOEt (85/15; v/v). Se obtienen 1,890 g del compuesto esperado.

RMN (DMSO-d₆ 1H a 300 MHz) . 1,31 ppm: t: 3H, 2,23 ppm s: 3H; 4,32 ppm q: 2H, 7,24 ppm: d: 2H; 7,46 ppm: d: 2H; 7,57 ppm: dd: 1H; 7,73 ppm: d: 1H; 7,77: d: 1H.

25

30

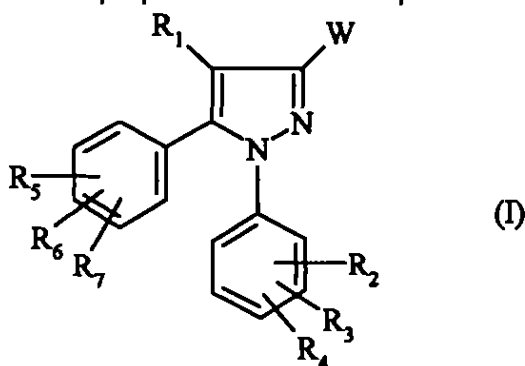
35

REIVINDICACIONES

1 Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:

5

10



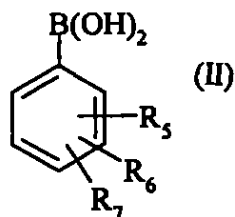
en la que:

15

20

- W representa un grupo $-COOR$ o un radical $-CN$;
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4),
- $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ representan cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo;
- R representa un grupo alquilo (C_1-C_4) o bencilo, caracterizado por que se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula:

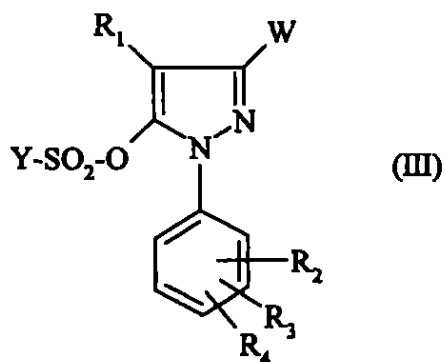
25



en la que R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido para (I), en un compuesto de fórmula:

30

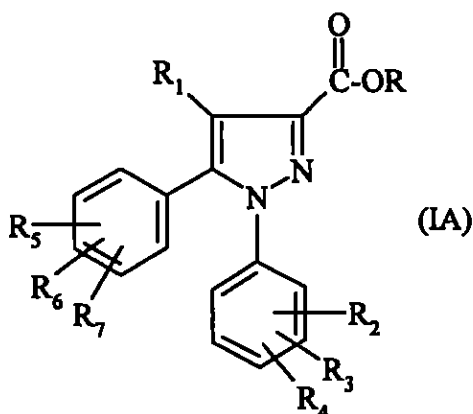
35



en la que:

- W, R₁, R₂, R₃, R₄ son tales como se han definido para (I);
- Y representa un grupo alquilo (C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₄), fenilo no sustituido o sustituido por un grupo metilo, cloro o nitro

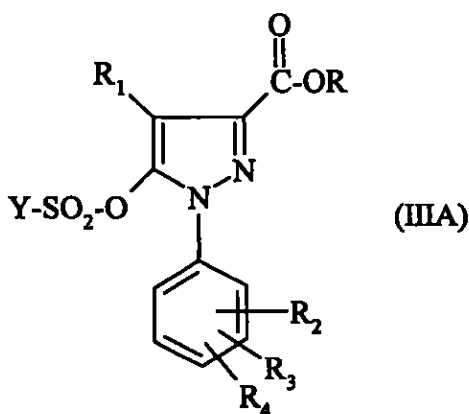
2 Procedimiento según la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de fórmula:



en la que:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R son tales como se define para el compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

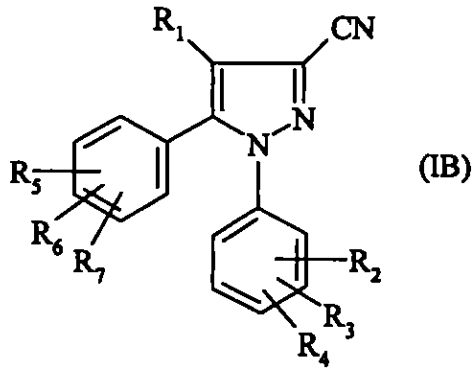
caracterizado por que se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 sobre un compuesto de fórmula.



en la que:

- Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como se define en la reivindicación 1.

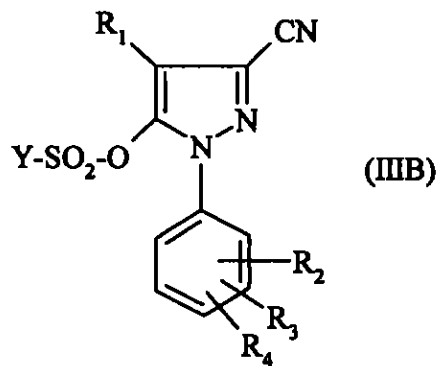
3. Procedimiento según la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de fórmula:



en la que:

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son tales como se define para el compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

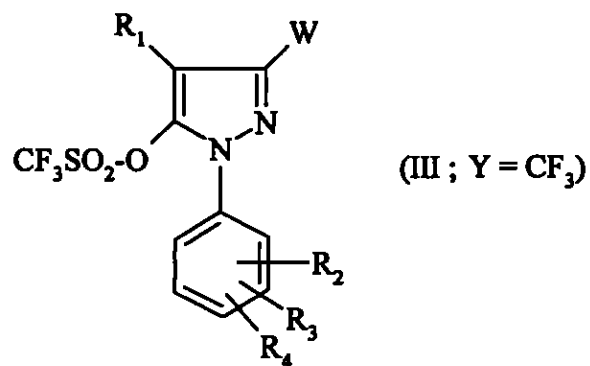
caracterizado por que se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 sobre un compuesto de fórmula:



en la que:

- Y , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tales como se define en la reivindicación 1.

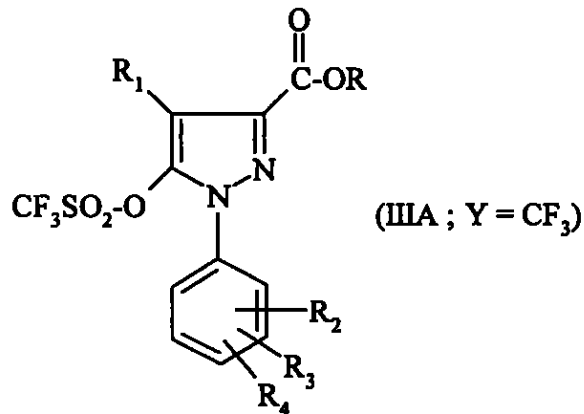
4. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por que se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 sobre un compuesto de fórmula:



en la que.

- Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como se define en la reivindicación 1.

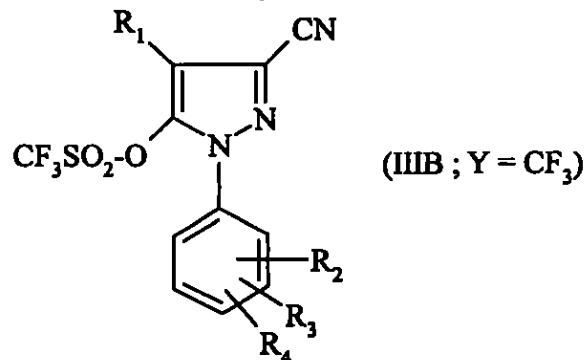
5. Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado por que se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 sobre un compuesto de fórmula:



en la que:

- Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como se define en la reivindicación 1.

6. Procedimiento según la reivindicación 3 caracterizado por que se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbórico de fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 sobre un compuesto de fórmula:

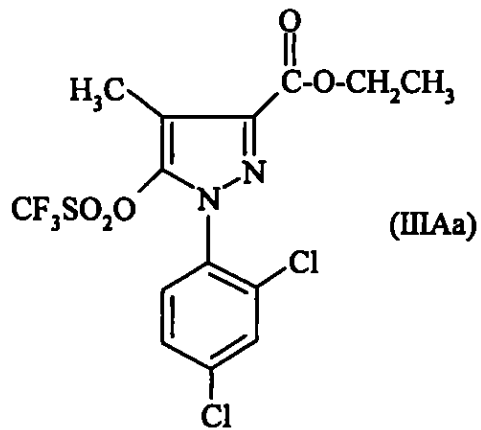


en la que.

- R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como se define en la reivindicación 1.

7. Procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado por que se hace reaccionar el ácido 4-clorofenilbórico sobre un compuesto de fórmula:

5

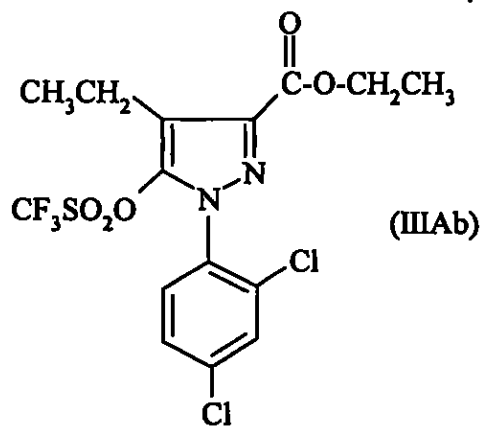


(IIIAa)

10

8. Procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado por que se hace reaccionar el ácido 4-bromofenilbórico sobre un compuesto de fórmula:

15

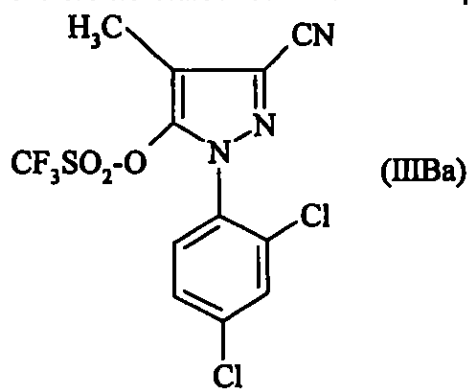


(IIIAb)

20

9. Procedimiento según la reivindicación 6 caracterizado por que se hace reaccionar el ácido 4-bromofenilbórico sobre un compuesto de fórmula:

25

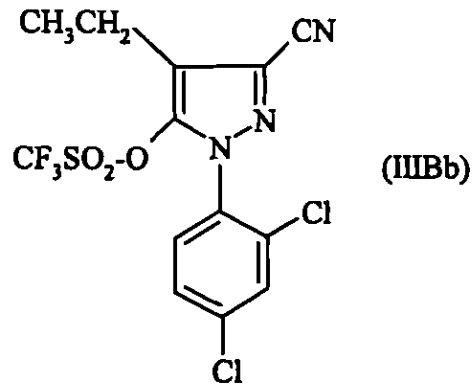


(IIIBa)

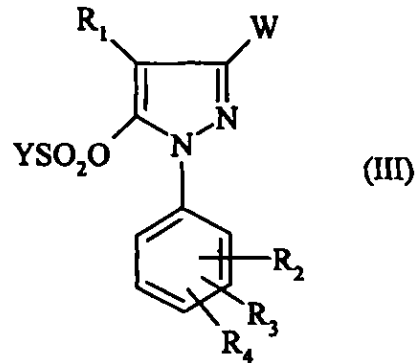
30

35

- 10 Procedimiento según la reivindicación 6 caracterizado por que se hace reaccionar el ácido 4-bromofenilbórico sobre un compuesto de fórmula.



11. Compuesto de fórmula:

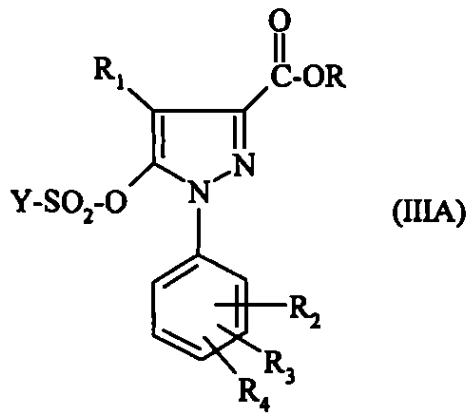


en la que:

- W representa un grupo -COOR o un radical -CN;
- Y representa un grupo alquilo (C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₄), fenilo no sustituido o sustituido por un grupo metilo, cloro o nitro;
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄);
- R₂, R₃, R₄ representan cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o trifluorometilo;
- R representa un grupo alquilo (C₁-C₄) o bencilo.

12. Compuesto según la reivindicación 11, de fórmula:

5



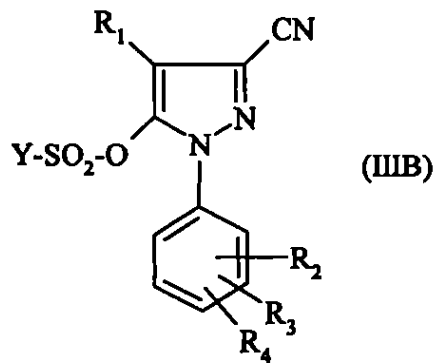
10

en la que:

- Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como se define en la reivindicación 11.

13. Compuesto según la reivindicación 11, de fórmula:

15



20

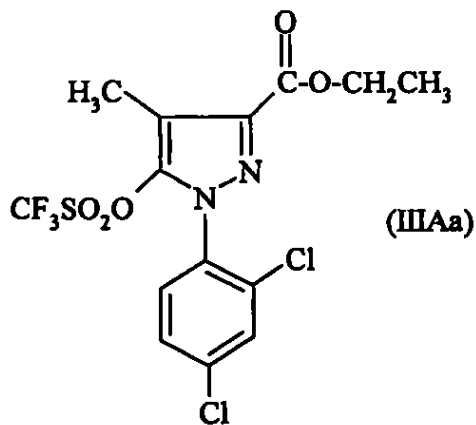
en la que:

- Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como se define en la reivindicación 11.

25

14 Compuesto según la reivindicación 12, de fórmula:

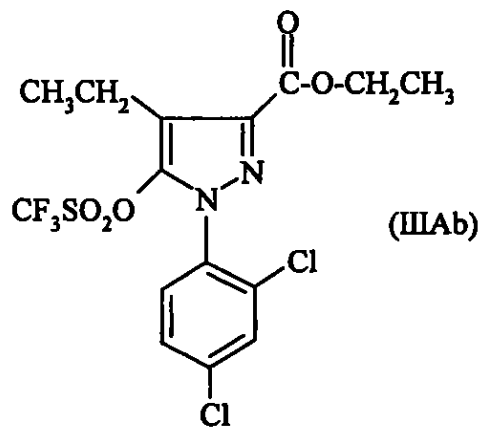
30



35

15. Compuesto según la reivindicación 12, de fórmula:

5

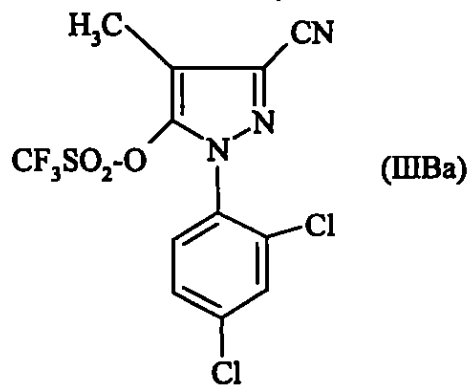


(IIIAb)

10

16. Compuesto según la reivindicación 13, de fórmula:

15

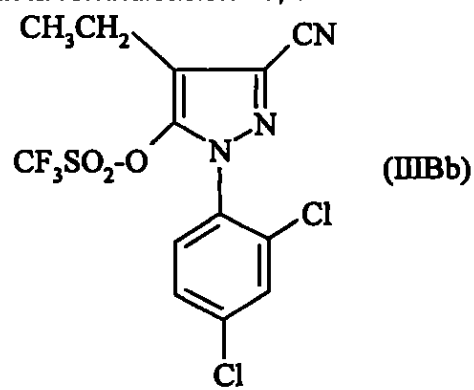


(IIIBa)

20

17. Compuesto según la reivindicación 13, de fórmula:

25



(IIIBb)

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/001155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/16 C07D231/22 C07D231/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WANG X-J ET AL: "Cross-coupling of 1-aryl-5-bromopyrazoles: regioselective synthesis of 3,5-disubstituted 1-arylpyrazoles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 24, June 2000 (2000-06), pages 4713-4716, XP004205605 ISSN: 0040-4039 the whole document	1-17
Y	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002310652 reaction ID 9056190; 9007797; 9007899; 9007844 abstract -/-	1-17



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2005

Date of mailing of the international search report

21/10/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Gavrilliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001155

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& B.COTTINEAU, J.CHENAULT: SYN. LETT., vol. 5, 2002, pages 769-770, -----	
Y	REGAN J ET AL: "Pyrazole urea-based inhibitors of p38 MAP kinase: from lead compound to clinical candidate" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 45, no. 14, 25 May 2002 (2002-05-25), pages 2994-3008, XP002243050 ISSN: 0022-2623 scheme 3-page 2996	1-17
Y	R. D'ALESSIO ET ALL: "Syntesis and Immunosuppressive Activity of Novel Prodigiosin Derivatives" J.MED:CHEM:., vol. 43, no. 13, 2000, pages 2557-2565, XP002348043 scheme 1; table 1-example 2 -----	1-17
A	EP 0 576 357 A (SANOFI ELF) 29 December 1993 (1993-12-29) cited in the application the whole document -----	1-17
A	WO 01/40195 A2 (AVENTIS CROPS SCIENCE SA, FR.) 7 June 2001 (2001-06-07) compound with rn: 343347-64-8claims -----	1-17
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NORO, MASAKI: "Silver halide photographic material containing polymethyne pyrazolone dye" XP002348184 retrieved from STN Database accession no. 1998:198072 compounds with rn: 205499-56-5, 205499-57-6, 205499-58-7 abstract & JP 10 083041 A2 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD., JAPAN) 31 March 1998 (1998-03-31) -----	1-17
P,Y	RAIMUNDO, BRIAN C. ET ALL: "Integrating Fragment Assembly and Biophysical in the Chemical Advancement of Small-Molecule Antagonists of IL-2. An Approach for Inhibiting Protein-Protein Interaction" J.MED.CHEM., vol. 47, no. 12, 2004, pages 3111-3130, XP002348124 the whole document -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/001155

47
47

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0576357	A	29-12-1993	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
			ES 2101258 T3 01-07-1997
			FI 932891 A 24-12-1993
			FR 2692575 A1 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
			TW 494096 B 11-07-2002
			ZA 9304511 A 22-02-1994
WO 0140195	A2	07-06-2001	AU 2839301 A 12-06-2001
			BR 0015945 A 12-11-2002
			CA 2393197 A1 07-06-2001
			CN 1402713 A 12-03-2003
			CZ 20021898 A3 16-04-2003
			EP 1237873 A2 11-09-2002
			HU 0300357 A2 28-07-2003
			JP 2003516941 T 20-05-2003
			PL 364874 A1 27-12-2004
			ZA 200204336 A 20-03-2003
JP 10083041	A2	—	—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—
			—

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patient family members

International Application No

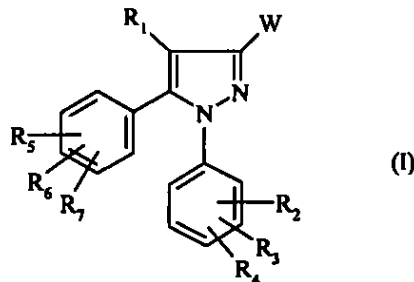
PCT/FR2005/001155

[illegible]

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 06-090489 (22) Fecha de solicitud. 08/09/2006 (30) Prioridad (31) 0405057 (32) 10/05/2004 (33) FR	(51) Int Cl C07D 231/016, 231/22, 231/14 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) MARC DAUMAS PHILIPPE VAYRON (74) Apoderado EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional 10/12/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 10/05/2005 No de solicitud PCT/FR2005/001155	(87) Publicación internacional Fecha 08/12/2005 N° publicación WO 2005/115989 A1
(54) Título PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXÍLICO	

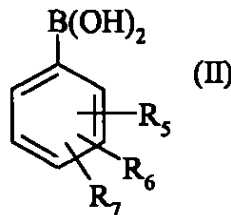
Reivindicación(es)

1 Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula

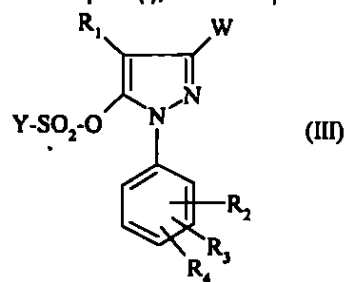


- en la que
- W representa un grupo -COOR o un radical -CN,
 - R₁ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),
 - R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ representan cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo;
 - R representa un grupo alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

caracterizado por que se hace reaccionar un derivado del ácido fenilbónico de fórmula



en la que R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido para (I), en un compuesto de fórmula



- en la que:
- W, R₁, R₂, R₃, R₄ son tales como se han definido para (I),
 - Y representa un grupo alquilo (C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₄), fenilo no sustituido o sustituido por un grupo metilo, cloro o nitro.

Expediente No		06090489	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones: *Sobre Con Arte final*

49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-090469- -00000-0000
Fec 2006-09-08 17 15 26 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 50

50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 67,624
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PSO	Vr. PASO
CAVALIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	48872307	04/09/2006	44,412,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Go 14775-891-0244

51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-090489- -00000-0000
Fec: 2006-09-08 17:15:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE(Y)
Eve 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION

Folios 50

Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha Sept. 08/06

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

52

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

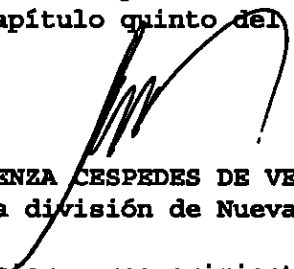
REFERENCIA	Radicación No.	6 90489
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/001155
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14682

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

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

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 DIC. 2006
a alvarado

12

1

1

1