

ck



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-118158

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE

N-PIPERIDIN-1 5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/165, 31/4155, A61P 3/04

71 SOLICITANTE

SANOFL-AVENTIS

DOMICILIO

75013 PARIS FRANCIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTA, D C,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118158-00000-0000
Fec: 2006-11-22 16:20:59 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tr. 11 PATENTE CIVIL
Ere: 378 FASE NACIONAL
Act 111 PRESENTACION Folio: 30

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

22/Feb/07

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

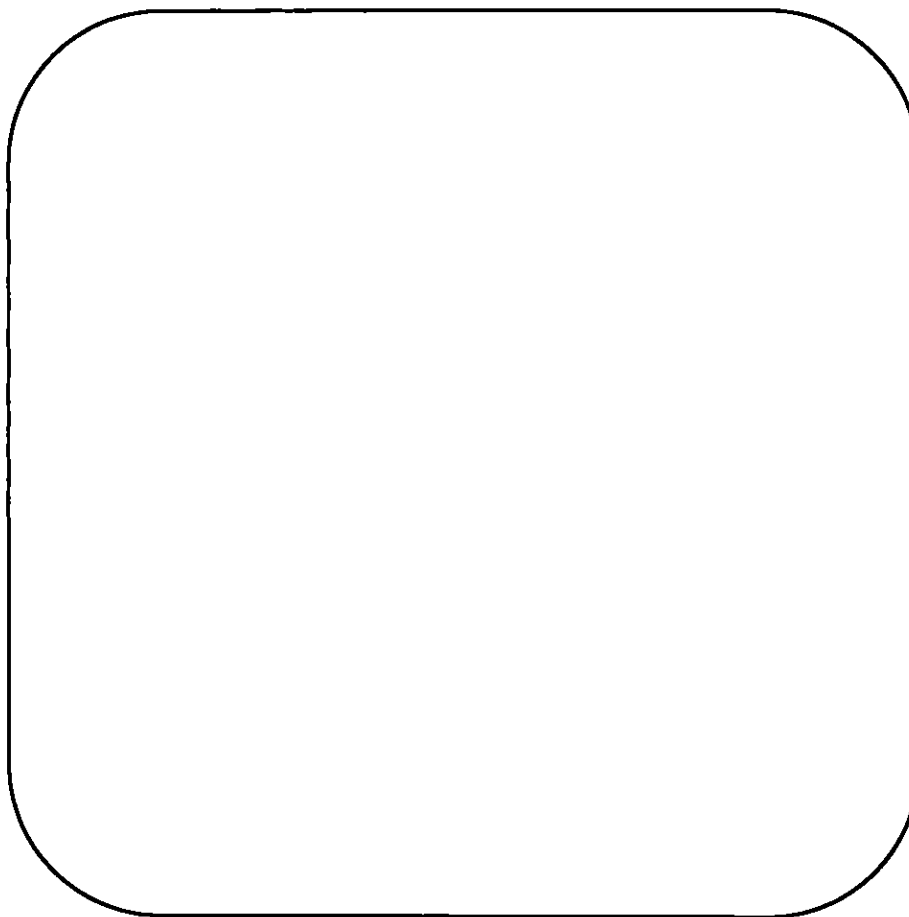
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 avenue de France 75013 Paris Francia Domicilio: 75013 Paris Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: <u>clientes@camvp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Marc DAUMAS 14 lotissement des Magnolias 04700 Oraison Francia 2. Alain DLUBALA 3 Impasse des Chênes 30133 Les Angles Francia 3. Raphaël SOLE 356 Chemin Saint-Roman 30300 Comps Francia 4. Philippe VAYRON Quartier des Ecoles 05300 Chateauneuf de Chabre Francia	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2005/001850</u> Fecha: <u>20 de julio de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/021652 A1</u> Fecha: <u>2 de marzo de 2006</u>		
6 Título (54) PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA		
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 231/14; A61K 31/165; 31/4155; A61P 3/04</u>		
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>22 de julio de 2004</u>
(31) Número de Solicitud <u>0408111</u>		
9 Comprobante de pago No.: <u>06-86,308</u> Fecha: <u>8 de noviembre de 2006</u>		

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 FERREROFIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/021652 A1
2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-85
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

domicilado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 Paris, 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, al 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 cese la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, auxiliados por el solo hecho de ejercerla, cambiando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition. I (we) authorize the said attorneys-at-law to represent me (us) before the authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before the administrative, administrative contentious, and judicial, as well as before the 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, varieties of plants, and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promueven. Y para que en todos los asuntos arriba designados, puedan
sustituir por mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiales.

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Signature

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M. Markus Jacobi*

3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*

4. - est revêtu du sceau de *la Cour*

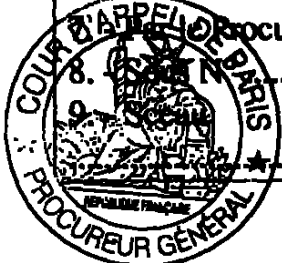
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

8. - *Procureur Général* près la Cour d'Appel

Le *81902/2005*

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 sise 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

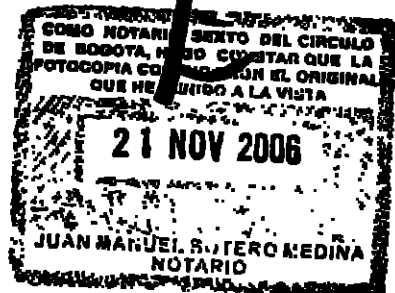
Le 20 / 06 / 05

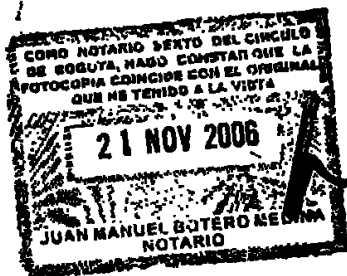
Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	Pays :	
2.	Le présent acte public	
3.	a été signé par	
4.	agissant en qualité de	
	est revêtu du sceau/cachet de/du	
Attesté		
5.	à	6. le
7.	par	
8.	N°	
9.	Sceau/cachet :	10. Signature :



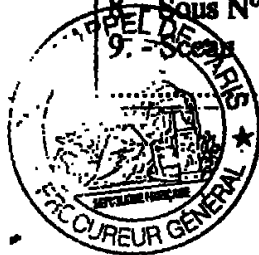


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r Koenig*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ann. ETUDE*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

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

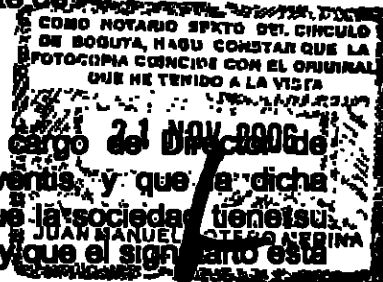
Sello del Notario

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 No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS DEL
5 DE SET. 2005
del Ministerio de Justicia

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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

Certifica

5. En París

6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint

Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
DE SE. DE JUSTICIA
El Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

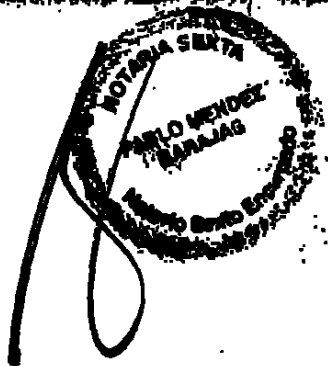
2005 JUL 12 P 1:28

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Juan Manuel
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
Maria Eugenia Samin
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES(SON) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE ME TRAYE A LA VISTA
2 NOV 2006
JUAN MANUEL NOTEPOLVEDINA
NOTARIO

(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
2 mars 2006 (02.03.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/021652 A1

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001850

(22) Date de dépôt international : 20 juillet 2005 (20.07.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0408111 22 juillet 2004 (22.07.2004) 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 lotissement des Magnolias, F-04700
Oraison (FR). DLUBALA, Alain [FR/FR]; 3 Impasse
des Chênes, F-30133 Les Angles (FR). SOLE, Raphaël
[FR/FR]; 356 Chemin Saint-Roman, F-30300 Comps
(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), eurasiatique (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, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
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 PREPARING N-PIPERIDINO-1,5-DIPHENYLPYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE DERIVATIVES

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES N-PIPERIDINO-1,5-DIPHENYLPYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE

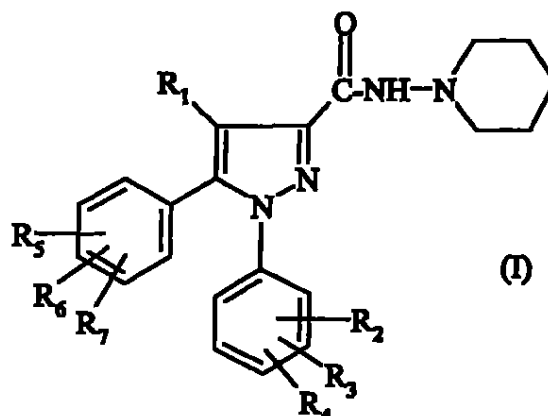
(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing a compound of formula (I) wherein: R₁ represents a hydrogen or halogen atom or a C₁-C₄ alkyl group; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ represent each independently of one another a hydrogen or halogen atom or a C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, trifluoromethyl group; as well as their salts.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation d'un composé de formule (I) : dans laquelle : - 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 ; ainsi que de ses sels.

WO 2006/021652 A1

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES N-PIPERIDINO-1,5-DIPHENYLPYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE.

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



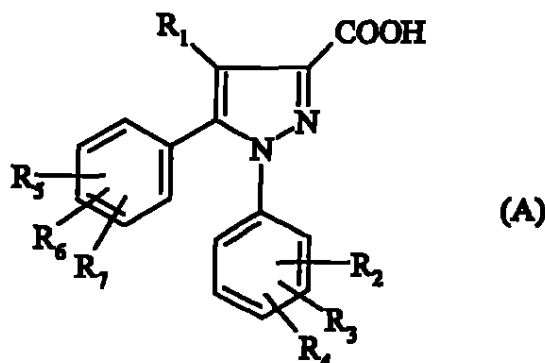
dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 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 ;

ainsi que de ses sels.

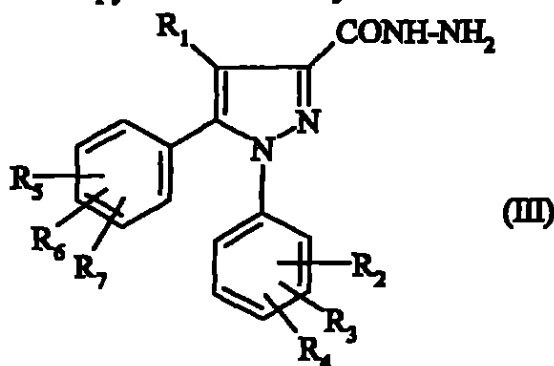
Les composés de formule (I) sont décrits dans différents brevets ou demandes de brevets, EP 0 656 354 B, EP 1 150 961 B, comme antagonistes des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes. Plus particulièrement le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou rimonabant a montré une activité en clinique dans l'obésité et le sevrage tabagique.

Dans l'art antérieur, il est connu de préparer un composé de formule (I) par action de la N-aminopipéridine sur un dérivé fonctionnel de l'acide :



Ce procédé de synthèse est notamment décrit dans le brevet EP 0 656 354 B pour la préparation du rimonabant. Comme dérivé fonctionnel, on utilise par exemple un ester alkylique ou le chlorure d'acide.

Selon la présente invention, on prépare un composé de formule (I) par un procédé caractérisé en ce que on fait réagir un dérivé du pentane de formule $X-(CH_2)_5-X'$ (II) dans laquelle X et X' représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ou un groupe YSO_2O- dans lequel 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, sur un dérivé de pyrazole-3-carbohydrazide de formule :



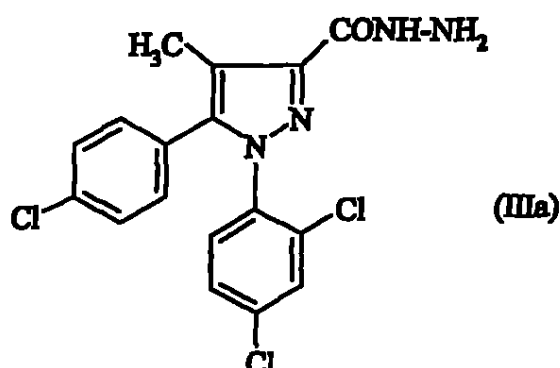
dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ sont tels que définis ci-dessus pour (I).

La réaction est effectuée en présence d'une base dans un solvant et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Particulièrement, dans le procédé selon l'invention, on utilise un composé de formule (II) dans laquelle X et X' représentent chacun indépendamment un atome d'halogène.

Particulièrement aussi, on utilise un composé de formule (II) dans laquelle X et X' représentent chacun indépendamment un groupe YSO_2O- dans lequel Y est tel que défini ci-dessus.

Un mode de réalisation particulier de la présente invention est caractérisé en ce que l'on prépare le rimonabant par action d'un composé de formule (II) sur le 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carbohydrazide de formule :



Selon un mode de réalisation particulier, on fait réagir le 1,5-dihalogénopentane de formule (II) sur le 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazole-3-carbohydrazide (IIIa).

Plus particulièrement, on fait réagir le 1,5-dibromopentane sur le 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazole-3-carbohydrazide (IIIa).

La réaction est réalisée en présence d'une base organique, telle qu'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine, ou d'une base minérale, telle que NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃.

La réaction est effectuée dans un solvant aromatique, par exemple le toluène ou le chlorobenzène, dans un solvant étheré, par exemple le tétrahydrofurane ou le diméthoxyéthane ou dans le dioxane, ou dans un solvant nitrile, tel que l'acétonitrile ou le propionitrile.

Préférentiellement, la réaction est effectuée dans l'acétonitrile, en présence de triéthylamine ou Na₂CO₃ ou K₂CO₃.

De façon tout particulièrement préférée, la réaction est effectuée dans l'acétonitrile chauffé à reflux en présence de Na₂CO₃.

La présente invention a tout particulièrement pour objet un procédé de préparation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide et de ses sels, caractérisé en ce que on fait réagir le 1,5-dibromopentane avec un composé de formule (IIIa), en présence de Na₂CO₃ dans l'acétonitrile chauffé à reflux.

Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore ou d'iode.

Des composés de formule (III) et leur préparation sont connus de l'art antérieur : Canadian J. Chem. 1963, 41(7), 1813-1818 ; J. Chem. Engineering Data, 1977, 22(1), 104-110 ; J. Med. Chem., 2002, 45, 2708-2719.

La publication de J. Med. Chem., 2002, décrit en particulier le 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazole-3-carbohydrazide et sa préparation à partir du chlorure d'acide correspondant.

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

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

DCM : dichlorométhane.

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

5 Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H) sont enregistrés à 200 MHz ou à 300 MHz dans le DMSO-d₆ ou dans CDCl₃. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm).

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 :
10 quadruplet ; m : massif ; mt : multiplet.

Préparation 1

5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazole-3-carbohydrazide.

15 On place sous azote 20 g de chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans 100 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On laisse revenir la température à 20-25°C puis on ajoute 50 g d'hydrate d'hydrazine et on chauffe à nouveau à reflux pendant 3 heures et demie. Le milieu réactionnel est filtré à chaud puis l'éthanol est évaporé. Le milieu réactionnel est concentré puis repris par 150 ml de DCM et décanté. La phase aqueuse
20 est éliminée, la phase organique est lavée 2 fois par 100 ml d'eau puis le DCM est évaporé. Après séchage sous vide, on obtient 16,9 g du composé attendu.

ES⁺ : [M+Na]⁺ = 417, 419, 421, 423

ES⁻ : [M-H]⁻ = 393, 395, 397, 399

25 RMN (CDCl₃ 1H à 300 MHz) : 2.35 ppm : s : 3H ; 4,0 ppm : d : 2H ; 7,04 ppm : m : 2H ; 7.25 ppm : bm : 4H ; 7,41 ppm : d : 1H ; 8.04 ppm : m : 1H.

EXEMPLE 1

N-Pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

30 On place sous azote 10 g de composé obtenu à la Préparation 1 et 5,3 g de carbonate de sodium dans 100 ml d'acétonitrile. On chauffe le milieu réactionnel à reflux de l'acétonitrile et l'on ajoute un total de 6,9 ml de 1,5-dibromopentane puis on maintient le chauffage à reflux pendant 45 heures. Le milieu est hydrolysé par addition de 50 ml d'eau, on laisse décanter puis on élimine la phase aqueuse. La phase organique est lavée 2 fois par 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl.
35 L'acétonitrile est évaporé à sec et l'on obtient 18,4 g de produit brut. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétone : 75/25 ; v/v). On

reprend le produit obtenu dans 100 ml de méthylcyclohexane et on le recritallise. On obtient 5,7 g du composé attendu pur.

RMN (DMSO-d6 1H à 200 MHz) : 1.31 ppm : bm : 2H ; 1.55 ppm : bm : 4H ; 2.22 ppm : s : 3H ; 4,0 ppm : d : 2H ; 7,22 ppm : d : 2H ; 7.43 ppm : d : 2H ; 7.56 ppm : dd : 1H ; 7.71 ppm : d : 1H ; 7.76 ppm : d : 1H ; 9.02 ppm : s : 1H.

5

10

15

20

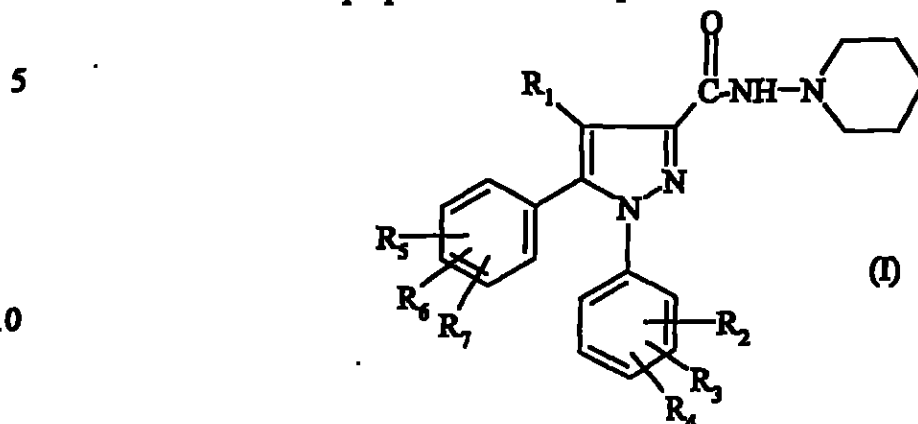
25

30

35

REVENDICATIONS

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



dans laquelle :

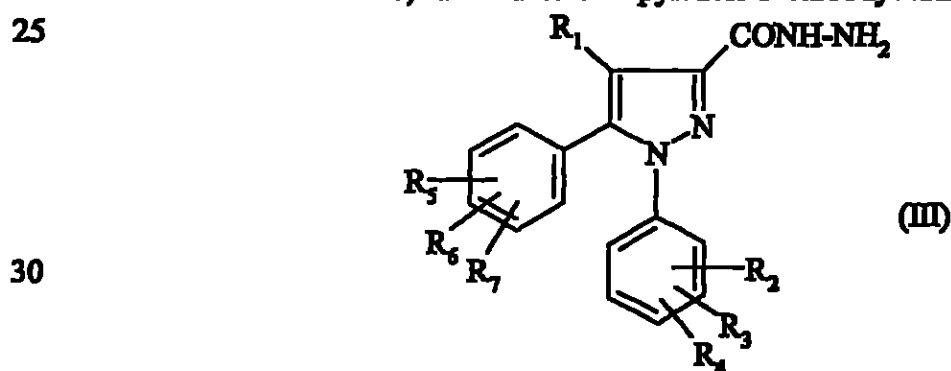
- 15
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
 - $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy, trifluorométhyle ;

et de ses sels, caractérisé en ce que :

on fait réagir un dérivé du pentane de formule :



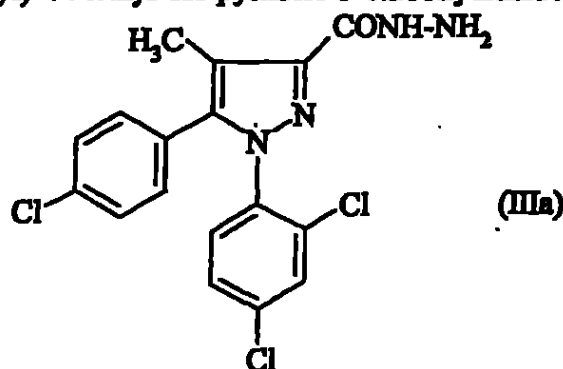
dans laquelle X et X' représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ou un groupe YSO_2O- dans lequel Y représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) perfluoroalkyle, phényle non substitué ou substitué par un groupe méthyle, chloro ou nitro, sur un dérivé de pyrazole-3-carbohydrazide de formule :



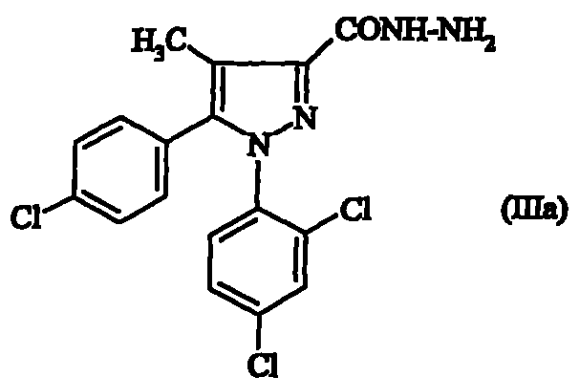
35

dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ sont tels que définis ci-dessus pour (I) en présence d'une base, dans un solvant et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que dans le composé de formule (II) X et X' représentent chacun indépendamment un atome d'halogène.
3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que dans le composé de formule (II) X et X' représentent chacun indépendamment un groupe Y-SO₂-O- dans lequel Y est tel que défini dans la revendication 1.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide et de ses sels, caractérisé en ce que :
- on fait réagir un composé de formule (II) avec le 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carbohydrazide de formule :



5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on fait réagir un 1,5-dihalogénopentane sur le composé de formule (IIIa).
6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on fait réagir un 1,5-dibromopentane sur le composé de formule (IIIa).
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que la base est choisie parmi la triéthylamine, NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, CS₂CO₃.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que le solvant est choisie parmi le toluène, le chlorobenzène, le tétrahydrofurane, le diméthoxyéthane, le dioxane, l'acétonitrile ou le propionitrile.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence de triéthylamine, de Na₂CO₃ ou de K₂CO₃ dans l'acétonitrile.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence de Na₂CO₃ dans l'acétonitrile chauffé à reflux.
11. Procédé de préparation de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide et de ses sels, caractérisé en ce que on fait réagir le 1,5-dibromopentane avec un composé de formule :



10 en présence de Na_2CO_3 dans l'acétonitrile chauffé à reflux.

10

15

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



(43) Fecha de publicación Internacional
2 Marzo 2006 (02.03.2006)

(10) Número de publicación Internacional
WO 2006/021652 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 231/14
- (21) Número de solicitud Internacional:
PCT/FR2005/001850
- (22) Fecha de presentación Internacional:
20 Julio 2005 (20.07.2005)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0408111 22 Julio 2004 (22.07.2004) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 París (FR).
- (72) Inventores; o
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): DAUMAS, Marc [FR/FR]; 14 lotissement des Magnolias, F-04700 Oraison (FR). DLUBALA, Alain [FR/FR]; 3 Impasse des Chênes, F-30133 Les Angles (FR). SOLE, Raphaël [FR/FR]; 356 Chemin Saint-Roman, F-30300 Comps (FR). VAYRON, Philippe [FR/FR]; Quartier des Ecoles, FR-05300 Châteauneuf de Chabre (FR).

(74) Agentes: KUGEL, Dominique; sanofi-aventis, 174 avenue de France, F-75013 París (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, 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) 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, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional.

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.

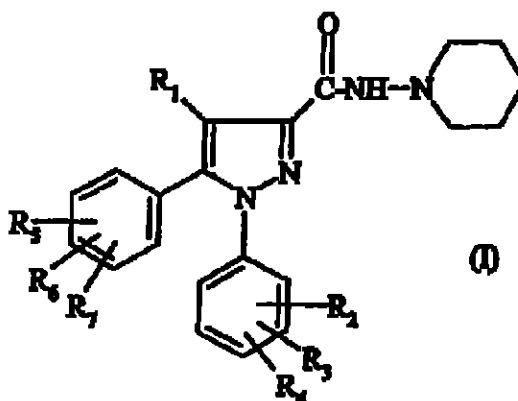
(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I): en la que: -R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄); -R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ representa cada uno independientemente del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), alcohol (C₁-C₄), trifluorometilo, así como sus sales.

1

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5-DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA.

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



5

en la que:

- 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), alcoxí (C_1-C_4), trifluorometilo;

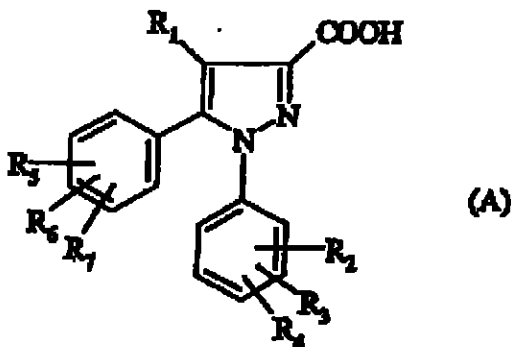
10

así como sus sales.

Los compuestos de fórmula (I) se describen en diferentes patentes o solicitudes de patente, EP 0 856 354 B, EP 1 150 961 B, como antagonistas de los receptores CB_1 de los cannabinoides. Más particularmente, la N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida o rimonabant ha mostrado una actividad en clínica en la obesidad, y el síndrome de abstinencia tabáquico.

15

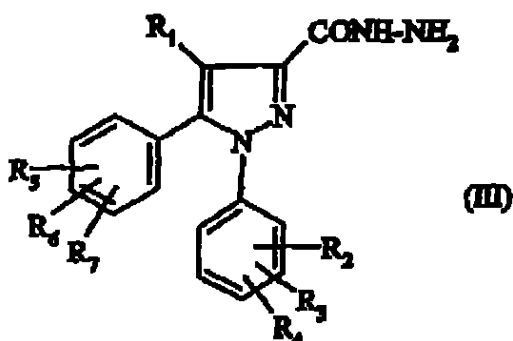
En la técnica anterior, se conoce la preparación de un compuesto de fórmula (I) por acción de la N-aminopiperidina sobre un derivado funcional del ácido:



20

Este procedimiento de síntesis se describe especialmente en la patente EP 0658 354 B para la preparación de rimonabant. Como derivado funcional, se utiliza por ejemplo un éster alquílico o el cloruro de ácido.

Según la presente invención, se prepara un compuesto de fórmula (I) por un procedimiento caracterizado por que se hace reaccionar un derivado de pentano de
5 fórmula $X-(CH_2)_5-X'$ (II) en la que X y X' representan cada uno independientemente un átomo de halógeno o un grupo YSO_2O- en el que Y representa un grupo alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), fenilo no sustituido o sustituido con un grupo metilo, cloro o nitro, sobre un derivado de pirazol-3-carbohidrazida de fórmula:



10

en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ son tal como se definen anteriormente para (I).

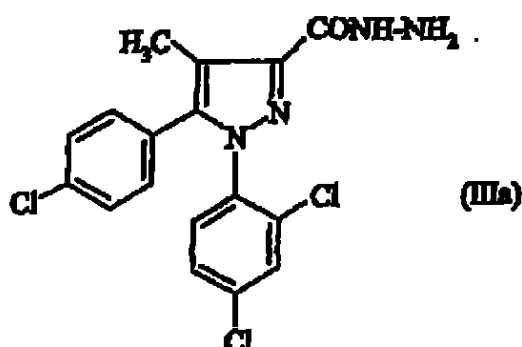
La reacción se efectúa en presencia de una base en un disolvente y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

15 Particularmente, en el procedimiento según la invención, se utiliza un compuesto de fórmula (II) en la que X y X' representan cada uno independientemente un átomo de halógeno.

Particularmente también, se utiliza un compuesto de fórmula (II) en la que X y X' representan cada uno independientemente un grupo YSO_2O- en el que Y es tal
20 como se define anteriormente.

Un modo de realización particular de la presente invención se caracteriza por que se prepara el rimonabant por acción de un compuesto de fórmula (II) sobre el 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida de fórmula :

3



Según un modo de realización particular, se hace reaccionar el 1,5-dihalógenopentano de fórmula (II) sobre el 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida (Hla).

- 5 Más particularmente, se hace reaccionar el 1,5-dibromopentano sobre el 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida (IIIa).

La reacción se realiza en presencia de una base orgánica tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, o de una base mineral, tal como NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃.

- 10 La reacción se efectúa en un disolvente aromático, por ejemplo tolueno o clorobenceno, en un disolvente de éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dimetoxietano o en dioxano, o en un disolvente de nitrilo, tal como acetonitrilo o proplonitrilo.

Preferentemente, la reacción se efectúa en acetonitrilo, en presencia de trietilamina o Na₂CO₃ o K₂CO₃.

- 15 De forma más particularmente preferida, la reacción se efectúa en acetonitrilo calentado a reflujo en presencia de Na₂CO₃.

- La presente invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento de preparación de N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida y de sus sales, caracterizado por que se hace reaccionar 1,5-dibromopentano con un compuesto de fórmula (IIIa), en presencia de Na₂CO₃ en acetonitrilo calentado a reflujo.
- 20

Por átomo de halógeno se entiende un átomo de bromo, cloro o yodo.

- En la técnica anterior se conocen los compuestos de fórmula (III) y su preparación: Canadian J. Chem. 1963, 41(7), 1813-1818 ; J. Chem. Engineering Data, 1977, 22(1), 104-110 ; J. Med. Chem., 2002, 45, 2708-2719.
- 25

La publicación de J. Med. Chem., 2002, describe en particular el 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida y su preparación a partir del cloruro de ácido correspondiente.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, no obstante, sin limitarla.

En estos ejemplos y en la descripción, se utilizan las abreviaturas siguientes:

DCM: diclorometano.

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

5 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN¹H) de protón se registran a 200 MHz ó 300 MHz en DMSO-d₆ o en CDCl₃. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm).

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: 10 cuadruplete; m: masivo; mt: multiplete.

Preparación 1

5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida.

Se colocan en nitrógeno 20 g de cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxílico en 100 ml de etanol y se calientan a reflujo 15 durante 2 horas. Se deja que la temperatura alcance 20-25°C, a continuación se añaden 50 g de hidrato de hidrazina y se calienta de nuevo a reflujo durante 3 horas y media. El medio de reacción se filtra en caliente y a continuación se evapora el etanol. El medio de reacción se concentra y a continuación se recoge con 150 ml de DCM y se decanta. La fase acuosa se elimina, la fase orgánica se lava 2 veces con 100 ml de 20 agua, a continuación se evapora el DCM. Se obtienen 16,9 g del compuesto esperado después de secado a vacío.

ES⁺: [M+Na]⁺= 417, 419, 421, 423

ES⁻: [M-H]⁻= 393, 395, 397, 399

RMN (CDCl₃, 1H a 300 MHz) : 2,35 ppm: s: 3H; 4,0 ppm: d: 2H; 7,04 ppm: m: 25 2H; 7,25 ppm: bm : 4H; 7,41 ppm: d: 1H; 8,04 ppm: m: 1H.

EJEMPLO 1

N-Piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida.

Se colocan en nitrógeno 10 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 y 5,3 g de carbonato de sodio en 100 ml de acetonitrilo. Se calienta el medio de reacción a 30 reflujo del acetonitrilo y se añade un total de 6,9 ml de 1,5-dibromopentano, a continuación se mantiene el calentamiento a reflujo durante 45 horas. El medio se hidroliza por adición de 50 ml de agua, se deja decantar, a continuación se elimina la fase acuosa. La fase orgánica se lava 2 veces con 50 mL de una disolución saturada de NaCl. El acetonitrilo se evapora a sequedad y se obtienen 18,4 g de producto bruto. 35 El producto bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente

23

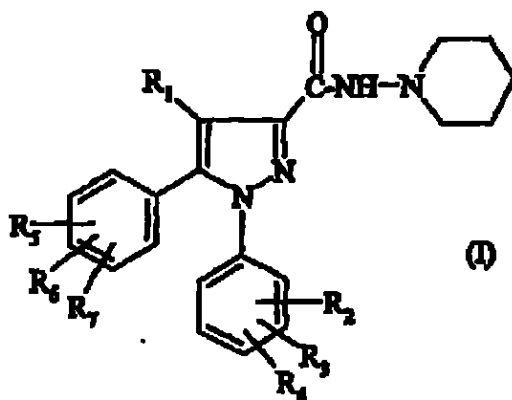
5

ciclohexano/acetona : 75/25; v/v). Se recoge el producto obtenido en 100 ml de metilciclohexano y se recristaliza. Se obtienen 5,7 g del compuesto esperado puro.

RMN (DMSO-d₆ 1H a 200 MHz) : 1,31 ppm: bm : 2H; 1,55 ppm: bm : 4H; 2,22 ppm: s: 3H; 4,0 ppm: d: 2H; 7,22 ppm: d: 2H; 7,43 ppm: d: 2H; 7,56 ppm: dd: 1H; 7,71 ppm: d: 1H; 7,76 ppm: d: 1H; 9,02 ppm: s: 1H.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:



en la que:

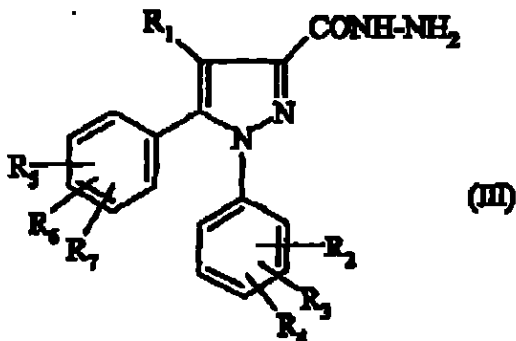
- 5
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);
 - $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ representan cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo;

10 y de sus sales, caracterizado por que:

se hace reaccionar un derivado de pentano de fórmula:

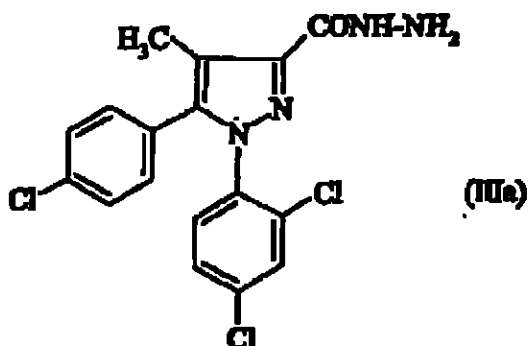


en la que X y X' representan cada uno independientemente un átomo de halógeno o un grupo YSO_2O- en el que Y representa un grupo alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), fenilo no sustituido o sustituido con un grupo metilo, cloro o nitro, sobre un derivado de pirazol-3-carbohidrazida de fórmula:



en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ son tal como se definen anteriormente para (I) en presencia de una base, en un disolvente y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

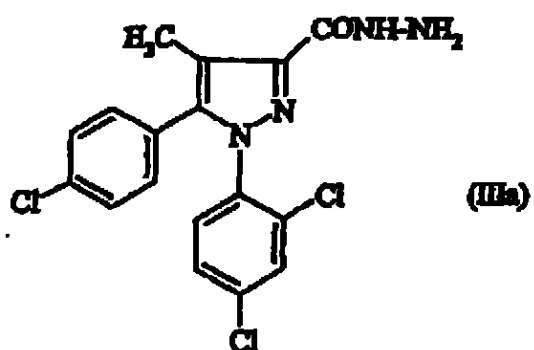
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en el compuesto de fórmula (II), X y X' representan cada una independientemente un átomo de halógeno.
 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en el compuesto de fórmula (II), X y X' representan cada una independientemente un grupo $Y-SO_2-O-$ en el que Y es tal como se define en la reivindicación 1.
 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida y de sus sales, caracterizado por que:
- se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida de fórmula:



5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que se hace reaccionar un 1,5- dihalógenopentano sobre el compuesto de fórmula (IIIa).
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que se hace reaccionar un 1,5- dibromopentano sobre el compuesto de fórmula (IIIa).
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la base se elige entre trietilamina, NaOH, KOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 .
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el disolvente se elige entre tolueno, clorobenceno, tetrahydrofurano, dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo o propionitrilo.
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la reacción se efectúa en presencia de trietilamina, de Na_2CO_3 o de K_2CO_3 en acetonitrilo.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la reacción se efectúa en presencia de Na_2CO_3 en acetonitrilo calentado a reflujo.
11. Procedimiento de preparación de N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-

8

diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida y de sus sales, caracterizado por que se hace reaccionar el 1,5-dibromopentano con un compuesto de fórmula :



en presencia de Na_2CO_3 en acetonitrilo calentado a reflujo.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/001850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
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)

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.
A	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application claim 8	1-11

☐ 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

23 November 2005

Date of mailing of the international search report

01/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Palatinen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

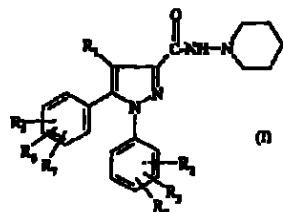
PCT/FR2005/001850

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0656354	A	07-06-1995	
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B2	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		CA 2136893 A1	21-06-1995
		CN 1110968 A	01-11-1995
		CZ 9403016 A3	14-06-1995
		DE 69403614 D1	10-07-1997
		DE 69403614 T2	22-01-1998
		DK 656354 T3	29-12-1997
		ES 2105575 T3	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		FR 2713225 A1	09-06-1995
		GR 3024470 T3	28-11-1997
		HK 1000599 A1	09-04-1998
		HU 71498 A2	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 3137222 B2	19-02-2001
		JP 7309841 A	28-11-1995
		JP 2001026541 A	30-01-2001
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A1	12-06-1995
		RU 2141479 C1	20-11-1999
		SG 68570 A1	20-06-2000

PC 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: 06118158		(51) Int Cl: C07D 231/14	
22) Fecha de solicitud: 22/11/2006		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad (31) 0408111 (32) 22/07/04 (33) FR		(72) Inventor(es) MARC DAUMAS Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22/02/2006		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 02/03/2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 20/07/2005		N° publicación: WO 2006/021852 A1	
No. de solicitud PCT/FR2005/001850			
(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE N-PIPERIDIN-1,5- DIFENILPIRAZOL-3-CARBOXAMIDA.			

Reivindicación(es):

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:



en la que:

- 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;

y de sus sales, caracterizado por que:

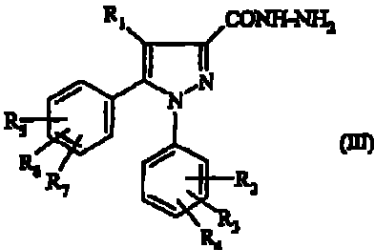
se hace reaccionar un derivado de pentano

de fórmula:



en la que X y X' representan cada uno independientemente un átomo de halógeno o un grupo YSO₂O- en el que Y representa un grupo alquilo (C1-C4), perfluoroalquilo (C1-C4), fenilo no sustituido o sustituido con un grupo metilo, cloro o nitró, sobre un derivado de pirazol-3-carbohidrazida

de fórmula:



en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 son tal como se definen anteriormente para (I) en presencia de una base, en un disolvente y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en el compuesto de fórmula (II), X y X' representan cada una independientemente un átomo de halógeno.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en el compuesto de fórmula (II), X y X' representan cada una independientemente un grupo Y-SO₂O- en el que Y es tal como se define en la reivindicación 1.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida y de sus sales, caracterizado por que:
se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con

30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118158- -00000-0000
Fec: 2005-11-22 18:20:59 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYS
Eje: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folio: 30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 06,300
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739450	07/11/2006	47,091,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

00LO 14775 841 030 1.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 **22 NOV. 2006**

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

32

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	6 118158
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/001850
	Fecha inicio fase nacional	22/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	00001869

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 Única 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 09 FEB. 2007 lerazo

10

11

12