

21



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-127753

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INTERMEDIOS SINTETICOS
UTILES EN LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE PIRAZOL

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

AG. 3. 115

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de diciembre de 2006

P2006/009273

CS

OLARTE RAISBECK

2006/273



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rég: 08-127/53-00000-0000
Reg: 2005-12-20 18:44:22 LOP. 2000 NULCREACIONES
(R. 11) PATENTE IYH
LVR: 3/0 FASE NACIONAL
RCL 411 PRESENTACION Folios: 02

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**S LICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: ROBERT WALTON

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 6NJ. Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002038

Fecha Junio 23, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/003501

Fecha Enero 12, 2006

6

**Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INTERMEDIOS SINTETICOS
UTILES EN LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE PIRAZOL.**

Clasificación Internacional (51) C07C 253/30, 255/23. 461M31/415

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	Julio 2, 2004 /	0414890.4

7

Comprobante de pago No. 06-94.434

Fecha Diciembre 12, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple

☒

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 Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127753-00000-0000
Fec: 2008-12-20 18:44:22 Dep. 2020 NUEVECEATONRES
FOL 11 PATENTE (E) Y
Evo: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION FOLIOS: 62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,434
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2006

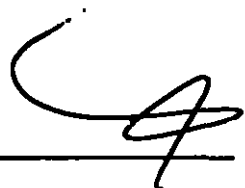
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGC	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAIS3EDR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32747904	11/12/2006	7,734,000.00

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

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de 1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 636-6200
FAX +57-1 636-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

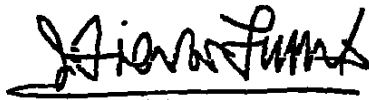
Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 84-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

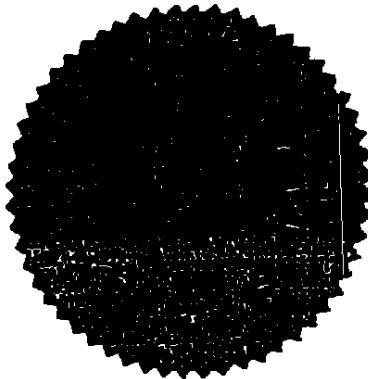
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNENHALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G210434

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

7

Sébase que Yo, GEORGE ANDREW LEWIS, de Westminster House 35 Windsor Road Slough Berkshire Reino Unido un Notario Público debidamente autorizado.

CERTIFICO UNICAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXADO AL PRESENTE LLAMADO:

CESION, firmada por Robert Walton

Ha sido presentado ante mi por los Servicios Consulares de Blair en nombre de Pfizer con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 35 Windsor Road según lo dicho anteriormente, el 29 de noviembre de 2006.

[Firmado y sellado]

GEORGE ANDREW LEWIS
Notario Público

/

Apostilla**(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)****REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: George Andrew Lewis
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 5. en Londres | 6. el 30 de noviembre de 2006 |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H215984 | |
| 9. Sello / Estampilla
[Sellado] | 10. Firma: Jack Milligan
[Firmado] |

Sándwich Kent, England-ROBERT WALTON.

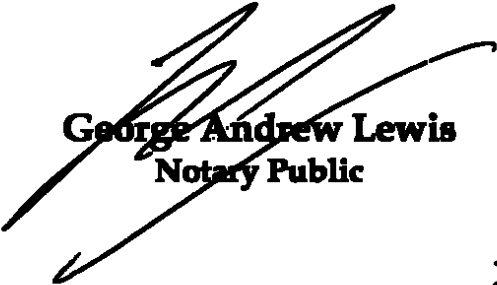
BE IT KNOWN that I, **GEORGE ANDREW LEWIS** of Westminster House 35 Windsor Road Slough Berkshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

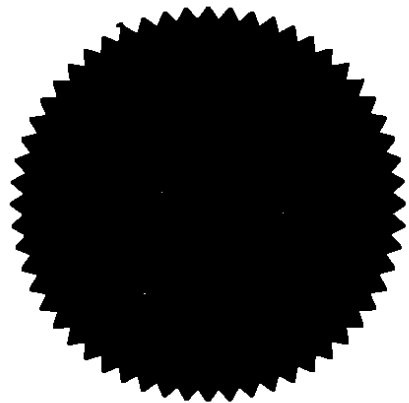
CERTIFY that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT, signed by Robert Walton.

has been presented before me by Blair Consular Services on behalf of Pfizer on the basis that it is an authentic duly signed original document

SIGNED and sealed at 35 Windsor Road aforesaid on 29th November 2006


George Andrew Lewis
Notary Public



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by George Andrew Lewis
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 30 November 2006
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H215984**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: Jack Milligan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PROCESS FOR PREPARING SYNTHETIC INTERMEDIATES USEFUL IN PREPARING PYRAZOLE COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this


Sandwich, Kent, England - Robert WALTON

23 November 2006

13
12

Sépase que Yo, GEORGE ANDREW LEWIS, de Westminster House 35 Windsor Road Slough Berkshire, Reino Unido un Notario Público debidamente autorizado.

CERTIFICO UNICAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXADO AL PRESENTE LLAMADO:

CESION, firmada por Stephane Drouin

Ha sido presentado ante mi por los Servicios Consulares de Blair en nombre de Pfizer con base en un documento original con firmas debidamente auténticas.

Firmado y sellado en 35 Windsor Road según lo dicho anteriormente, el 29 de noviembre de 2006.

[Firmado y sellado]

GEORGE ANDREW LEWIS
Notario Público

1

14 10

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: George Andrew Lewis
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 5. en Londres | 6. el 30 de noviembre de 2006 |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H215985 | |
| 9. Sello / Estampilla
[Sellado] | 10. Firma: Jack Milligan
[Firmado] |

2

15 X

PC32405A

CO-1X

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó **PFIZER INC.**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, de 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada **PFIZER INC.** la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INTERMEDIOS SINTETICOS UTILES EN LA PREPARACION DE CONPUESTOS DE PIRAZOL** en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada **PFIZER INC.** de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos con mi puño y letra el día de hoy.

PFIZER LTD.

28 de noviembre de 2006 (Firmado)

Sándwich Kent, England-**STEPHANE DROUIN**-DIRECTOR EJECUTIVO DE PATENTES
EUROPEAS.

✓

16
X5

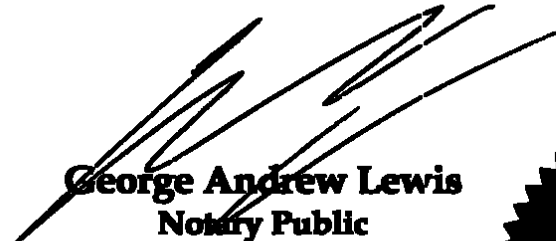
BE IT KNOWN that I, GEORGE ANDREW LEWIS of Westminster House 35 Windsor Road Slough Berkshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

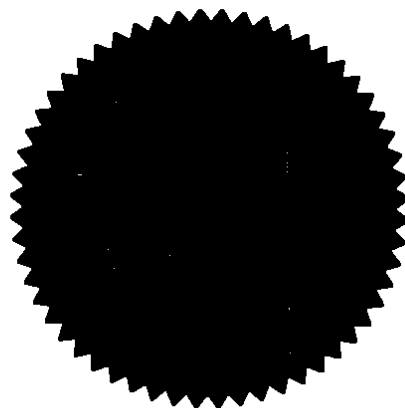
CERTIFY that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT, signed by Stephane Drouin.

has been presented before me by Blair Consular Services on behalf of Pfizer on the basis that it is an authentic duly signed original document

SIGNED and sealed at 35 Windsor Road aforesaid on 29th November 2006


George Andrew Lewis
Notary Public



5949

12

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by George Andrew Lewis
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 30 November 2006

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H215985**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: Jack Milligan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

18
16

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

PROCESS FOR PREPARING SYNTHETIC INTERMEDIATES USEFUL IN PREPARING PYRAZOLE COMPOUNDS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

28 November 2006
Sandwich, Kent, England - **STEPHANE DROBIN, EXECUTIVE DIRECTOR, EUROPEAN PATENT DEPARTMENT**



(19) World Intellectual Property Organisation
International Bureau(43) International Publication Date
12 January 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/003501 A1

(51) International Patent Classification: C07C 253/38, 255/23

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/002038

(22) International Filing Date: 23 June 2005 (23.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

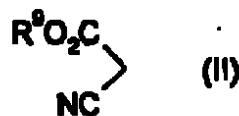
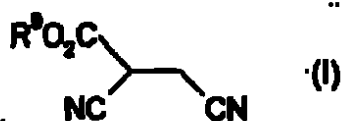
(30) Priority Data:
0414890.4 2 July 2004 (02.07.2004) GB(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED (GB/GB);
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): WALTON, Robert
[GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).(74) Agents: RUDDOCK, Keith, S. et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU
(GB).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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,
FR, GB, GR, 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, P3, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (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, GV, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: PROCESS FOR PREPARING SYNTHETIC INTERMEDIATES USEFUL IN PREPARING PYRAZOLE
COMPOUNDS(57) Abstract: The invention concerns a process for preparing a compound of
formula (I): wherein R^1 is selected from: C_{1-3} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ and
 $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl wherein $n = 0, 1$ or 2 , each of which groups may be optionally
substituted on any carbon atom by one or more groups selected independently
from: halogen, hydroxy, cyano, nitro, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkynoyl,
 C_{1-4} haloalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} haloalkylsulphonyl, C_{1-4} alkylsulphonyl,
 C_{1-4} haloalkylsulphonyl, C_{3-8} cycloalkyl and C_{3-8} halocycloalkyl; and R^2 can be
hydrogen; which process comprises the reaction of a cyanoacetate of formula (II):
wherein R^1 is as defined above, with formaldehyde cyanohydrin and an inorganic
base in a polar solvent at a temperature not exceeding 20°C .

Process For Preparing Synthetic Intermediates Useful In Preparing Pyrazole Compounds

This invention relates to a process for preparing certain cyanomethylpropane derivatives (such as 2,3-dicyanopropionates) and the use of these compounds in the synthesis of pesticides and pesticide intermediates. In particular, the present invention relates to the formation of ethyl-2,3-dicyanopropionate.

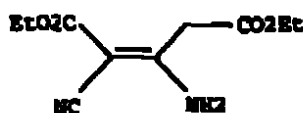
Ethyl-2,3-dicyanopropionate is an intermediate used in the formation of aryl pyrazole rings, many of which are lethal to a wide spectrum of ectoparasites. In particular, 2,3-dicyanopropionate derivatives are particularly useful in the preparation of 1-phenyl pyrazoles and 1-pyridyl pyrazole compounds.

Initially alkylation of ethylcyanoacetate was attempted with chloroacetonitrile using $\text{DMF/K}_2\text{CO}_3$ (D.A.White, Synth. Commun., 7(8), 558, 1977) and DBU/Toluene (N.Cho et al, Bull. Chem. Soc. Jpn., 156, 1716-19, 1979). Both methods are said to give exclusively monoalkylation, however in practice only dialkylation is observed in both cases.

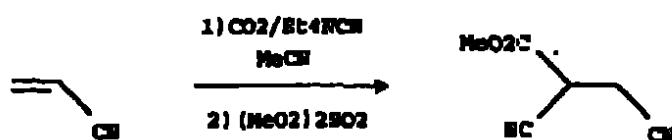
The method of Thorpe and Higson (J.F.Thorpe, A. Higson, JCS, 89, 1455, 1906) involves alkylating ethylcyanoacetate using NaOMe and an ethanolic solution of formaldehyde cyanohydrin (also known as glycolonitrile) at or above room temperature as follows:



Unfortunately glycolonitrile is only available as an aqueous solution which has to be Soxhlet extracted with ether before solvent replacement with ethanol. This method has the disadvantage of giving low and gave variable yields, typically between 20-50% and mostly in the lower end of the range. One problem with this particular reaction is that most of the ethylcyanoacetate self-condenses as identified by H.Junek, W.Wilfinger, Monatsch. Chem., 1970(101), 1208, giving the unsaturated product:

27
19

Another literature method (D.A. White, JCS Perkin I 1926, 1976) illustrated below using acrylonitrile with CO_2 and tetraethyl ammonium cyanide gave some of the desired 2,3-dicyanopropionate product. However this process also had the disadvantage of producing in addition a number of by-products.



The preparation of ethyl 2,3-dicyanopropionate by reaction of formaldehyde cyanohydrin with the sodium salt of ethyl cyanoacetate as reported by Thorpe and Higson suffers from a significant drawback in that it is first necessary to isolate the intermediate formaldehyde cyanohydrin as discussed above. EP 888291 attempts to overcome the disadvantages associated with using formaldehyde cyanohydrin by providing a process for preparing cyanomethyl propane derivatives which avoids completely the use of formaldehyde cyanohydrin and consequently which avoids the dimerisation side reaction associated with formaldehyde cyanohydrin. Unfortunately, this process has the problem that a cyanide salt must be used and thus careful handling is needed at all times and the reaction conditions must always be kept at a basic pH to ensure hydrogen cyanide is not liberated. The reaction also requires a supply of formaldehyde or paraformaldehyde which presents further handling difficulties.

It is an aim of the present invention to provide a process for preparing 2,3-dicyanopropionate derivatives which overcomes the problems occurring in the prior art methods. It is also an aim to provide a process which satisfies one or more of the following objects: avoiding the use of formaldehyde and a cyanide salt, avoiding the

22
8

3

dimerisation side reaction reported in the literature, and providing the desired product directly in high yield and with high purity.

It is also an aim to provide a route to 2,3-dicyanopropionate derivatives which offers an improved yield relative to the existing routes. It is a further aim of the process of the present invention to avoid the use of unnecessary synthetic steps or reagents and/or purification steps. An important aim therefore is to provide a process which minimizes the number of synthetic steps required and which avoids the problem of competing reactions and/or the disposal of hazardous materials. It is also an aim to provide a quick and thus economical route to 2,3-dicyanopropionate derivatives.

It is an also aim of the present invention to provide a convenient route to aryl pyrazole derivatives, preferably in a reaction which can be completed in a relatively short time. It is thus an aim of the present invention to provide a synthetically efficient process for the production of aryl pyrazole derivatives which allows access to novel compounds.

Despite all the literature reports and the problems observed in EP 888281, we have found a novel process in which an 2,3-dicyanopropionate derivative can be prepared in excellent yield using formaldehyde cyanohydrin.

We have found that careful control of the temperature in the reaction between a cyanoacetate and formaldehyde cyanohydrin gave a very clean complete reaction. Furthermore, we have found that it is possible to conduct the reaction using glycolonitrile without the need for purification of the glycolonitrile before use.

In particular, we have found that the reaction between ethylcyanoacetate and aqueous glycolonitrile can be performed in a polar solvent, such as DMF, and in the presence of an inorganic base, such as K_2CO_3 , provided that there is careful control of the temperature. In practice this means ensuring the temperature does not rise above 20°C. The reaction of the present invention works well and produces the desired product in very good yields, with yields of up to 95% being obtained.

There is the further advantage that the process of the present invention uses aqueous glycolonitrile and yet avoids the need for the soxhlet extraction of aqueous glycolonitrile. This fact allows a major saving in time and expense since to date it

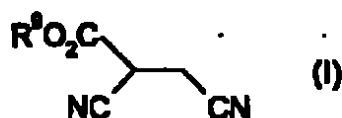
has always been necessary to purify the glycolonitrile before use. This is normally achieved by extracting aqueous glycolonitrile continuously with diethyl ether in a Soxhlet extractor. However, there is the problem that glycolonitrile is heated in this process and consequently it may disproportionate to hydrogen cyanide and formaldehyde. This is a significant problem. In addition, aqueous glycolonitrile normally also contains stabilising agents which are lost when the material is refluxed in a Soxhlet extractor. This too leads to decomposition of the glycolonitrile.

A further disadvantage of the prior art processes is that the process of purification is also time consuming. Thus this adds complexity to the process making the process less economical to run. The process of the present invention surprisingly can be effected without the need for this purification step provided that the conditions are carefully controlled. This represents a significant time and cost saving.

The process of the present invention also has the advantage over the prior art processes that the reagents are in liquid form whereas in the prior art processes solid reagents are required. The handling of solid or gaseous reagents is far more problematical than handling liquids, particularly when the materials involved are toxic or hazardous. There is also the advantage that additions of liquid reagents are much more controllable than is the case for solid or gaseous additions.

Allowing the temperature to rise above 20°C results in significantly reduced yield and gives rise to a major impurity; it is speculated that this impurity may be the one reported by Thorpe and Higson.

According to one aspect of the present invention, there is provided a process for preparing a compound of formula (I):



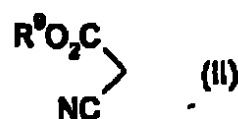
wherein

R^n is selected from: C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ and $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl wherein $n = 0, 1$ or 2 , each of which groups may be optionally substituted on any carbon atom

5

by one or more groups selected independently from: halogen, hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄ haloalkanoyl, C₁₋₄ alkylsulphonyl, C₁₋₄ haloalkylsulphonyl, C₁₋₄ alkylsulphonyl, C₁₋₄ haloalkylsulphonyl, C₃₋₆ cycloalkyl and C₃₋₆ halocycloalkyl; and R⁹ can be hydrogen;

which process comprises the reaction of a cyanoacetate of formula (II):



wherein R⁹ is as defined above, with formaldehyde cyanohydrin and an inorganic base in a polar solvent at a temperature not exceeding 20°C.

Preferably, R⁹ is H; C₁₋₃ alkyl, CH₂Ph or Ph, each being optionally substituted by one or more groups independently selected from: halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, and C₁₋₄ haloalkoxy halogen atoms which may be the same or different.

Most preferably R⁹ is methyl or ethyl.

In the above definitions, halo means fluoro, chloro, bromo or iodo. Alkyl and alkoxy groups containing the requisite number of carbon atoms, except where indicated, can be unbranched or branched-chain. Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

Suitable inorganic bases include alkali metal carbonates and hydroxides.

The product may conveniently be isolated once the reaction mixture is acidified, for example with a mineral acid such as sulphuric acid or hydrochloric acid, to give the compound of formula (I) in high yield. In one embodiment, high yields can be obtained when the reaction mixture is acidified without the addition of water.

The reaction is generally performed using about 1 molar equivalent of a compound of formula (II); about 0.95 to 1.0 molar equivalents of the inorganic base, and about 1

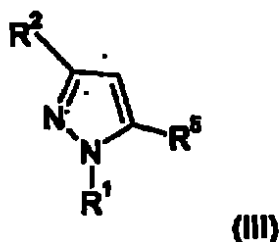
molar equivalent of formaldehyde cyanohydrin.

The reaction may be carried out in the presence of a solvent. Preferably, the reaction is performed in a polar solvent. The solvent should, in a preferred embodiment, be water miscible. The solvent is usually an alcohol such as methanol, ethanol, or propanol; or may be selected from dimethyl formamide (DMF); DMSO (dimethyl sulphoxide); DMAC (dimethyl acetamide); MeCN; N-methyl pyrrolidone (NMP); dioxan; tetrahydrofuran (THF); or dimethoxyethane. Especially preferred solvents are C₁-C₃ alcohols such as methanol or ethanol.

The temperature of the reaction is critical and the reaction must be performed at a temperature not exceeding 20°C. Generally best results are obtained by introducing the inorganic base after the other reactants have been combined.

The compound of formula (I) is useful in the preparation of pesticidally active compounds, for example as described in European Patent Publication Nos. 0295117 and 0234119, and W063/06089.

In particular, the process of the invention may form part of an in situ preparation of another pesticidal intermediate. Thus, in a further aspect the present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (III):



wherein

R¹ is aryl or heteroaryl optionally substituted by one or more groups independently selected from: hydrogen; halo; C₁₋₆ alkyl and C₁₋₆ alkoxy each of which may be optionally substituted with one or more independently selected halo atoms; -S(O)_nC₁₋₆ alkyl; and pentafluorothio; cyano; C₁₋₆ alkanoyl which may be optionally substituted with one or more independently selected halo atoms;

26

R^2 is selected from: hydrogen; halo; C_{1-6} alkyl; $-S(O)_n C_{1-6}$ alkyl; $-(CH_2)_m C_{2-6}$ cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from: halo and C_{1-6} alkyl; cyano; nitro; $-(CH_2)_m NR^a R^b$; C_{1-6} alkanoyl which may be optionally substituted by one or more groups independently selected from halo and C_{1-6} alkoxy; phenyl; oxadiazole; $-C(O)NR^a R^b$; $-NR^a C(O)R^b$; C_{2-6} alkenyl; and C_{2-6} alkynyl;

R^3 is selected from: hydrogen; hydroxy; C_{1-6} alkyl; $NR^a R^b$; halo and C_{1-6} alkoxy;

each n is independently 0, 1 or 2;

each m is independently 0, 1, 2 or 3;

and wherein

het represents a four- to seven-membered heterocyclic group, which is aromatic or non-aromatic and which contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulfur and mixtures thereof, and wherein said heterocyclic ring is optionally substituted and/or terminated where the valence allows with one or more substituents selected from: halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, $O C(O) C_{1-6}$ alkyl, $C(O)C_{1-6}$ alkyl, $C(O)OC_{1-6}$ alkyl, and $NR^a R^b$;

each C_{1-6} alkyl group can independently be branched or unbranched and optionally substituted by one or more groups selected independently from: cyano; halo; hydroxy; nitro; C_{1-6} alkoxy; $NR^a R^b$; $S(O)_n C_{1-6}$ alkyl; $S(O)_m C_{2-6}$ cycloalkyl; $S(O)_n C_{1-6}$ alkylhet; C_{2-6} cycloalkyl; and phenyl;

each phenyl may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from: cyano; halo; hydroxy; nitro; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl; and C_{1-6} alkoxy; and

each R^a and R^b are independently selected from hydrogen; C_{1-6} alkyl; and C_{2-6} cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from: halo and C_{1-6} alkyl; or R^a and R^b may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4 to 7-membered ring;

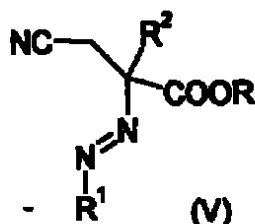
27
90

which process comprises:

- (a) reacting a cyanoacetate of formula (II) as defined above, with a cyanide salt and formaldehyde or a source thereof, to give a compound of formula (I) as defined above; and
- (b) reacting the compound of formula (I) thus obtained with the diazonium salt of a compound of formula (IV):



wherein R¹ is as defined above, to give a compound of formula (V):



wherein R, R¹, and R² are as defined above, followed by the cyclisation of said compound of formula (V).

In an embodiment, it is preferred that R¹ is phenyl or pyridyl, and it is more preferred that R¹ is phenyl.

Preferably, the R¹ group when it is phenyl is tri-substituted, and more preferably it is substituted at the 2-, 4-, and 6- positions with an optional substituent selected from the group comprising: halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, SF₅ and -COOC₁₋₄ alkyl, wherein each of these optional substituent groups may itself be substituted where chemically possible by one or more halogen atoms selected independently.

More preferably, R¹ is 2,4,6-trisubstituted phenyl wherein the 2- and 6-substituents are each independently selected from: hydrogen and halo; and the 4-substituent is selected from: C₁₋₄ alkyl which may be optionally substituted with one or more independently selected halo atoms, C₁₋₄ alkoxy which may be optionally substituted

28 28

with one or more independently selected halo atoms; $S(O)_n C_{1-4}$ alkyl which may be optionally substituted with one or more independently selected halo atoms; halo and pentafluorothio;

More preferably, R^1 is a phenyl group which bears substituents at the 2-, 4-, and 6-positions, the substituents at those positions being independently selected from chloro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and pentafluorothio.

Still more preferably, R^1 is a phenyl group in which the 2- and 6- substituents are chloro and the 4- substituent is selected from: trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and pentafluorothio.

It is also preferred that R^1 is 3,5-disubstituted pyridin-2-yl wherein the 3-substituent is selected from: hydrogen and halo; and the 5-substituent is selected from: C_{1-4} alkyl optionally substituted as defined above; C_{1-4} alkoxy which may be optionally substituted with one or more independently selected halo atoms; $S(O)_n C_{1-4}$ alkyl; halo and pentafluorothio.

Preferably het represents a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1, 2 or 3 heteroatoms, which are independently selected from 1 N atom, 1 or 2 O atoms and 1 or 2 S atoms.

More preferably, het is preferably selected from pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, and pyridyl wherein the aforementioned groups may be optionally substituted by one or more groups independently selected from C_{1-4} alkyl and halogen.

More preferably, het is selected from: pyridyl, pyrazolyl, oxazolyl and isoxazolyl.

Most preferably, het is selected from: pyridyl and oxazolyl.

Preferably, R^2 is selected from cyano; C_{1-4} alkyl; and C_{3-6} cycloalkyl which may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from: halo and C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkanoyl which may be optionally substituted by one or more groups independently selected from halo and C_{1-4} alkoxy; and halo.

More preferably R^2 is selected from C_{1-4} alkyl; and cyano.

Still more preferably R^2 is selected from trifluoromethyl and cyano.

Most preferably R^2 is cyano.

Preferably, R^5 is $-(CH_2)_m NR^a R^b$ where R^a and R^b are as defined above, more preferably where $m=0$, and most preferably R^5 is amino.

Compounds of formula (V) above possess a chiral centre giving rise to different enantiomers, and also may exist as different geometric isomers or mixtures thereof. All such forms are embraced by the present invention.

In this process, the product of reaction step (a) is generally acidified with an alcoholic solution of a mineral acid, preferably an ethanolic solution of hydrogen chloride. This also ensures that any acid by-product of the reaction step (a) (leading to the corresponding compound of formula (I) in which R is replaced by hydrogen) is re-esterified.

Reaction step (b) is generally performed in the presence of an inert solvent, for example water, acetonitrile, dichloromethane or DMF, or more preferably an alcoholic solvent (e.g. methanol or ethanol) and is optionally buffered (e.g. with sodium acetate).

The diazonium salt of a compound of formula (IV) may be prepared using diazotising agents known in the literature and is conveniently prepared with a molar equivalent of sodium nitrite and a mineral acid (e.g. hydrochloric or sulphuric acid), at a temperature of from about -10°C to about 50°C , more preferably from about 0°C to about 5°C . The diazonium salt of the compound of formula (IV) is generally prepared in situ as solvents such as alcohols tend to reduce diazonium salts quickly. In the present reaction, the reaction of the diazonium salt of the compound of formula (IV) to give a compound of formula (V) above generally occurs faster than the reduction of the diazonium salt.

Subsequent hydrolysis, preferably using mild conditions with a base such as aqueous sodium hydroxide, sodium carbonate or ammonia, may be necessary to

30

H

effect the cyclisation of the compound of formula (V) to a compound of formula (III).

The molar ratio of the compounds of formula (II):(IV) is generally from about 1.5:1 to about 1:4, preferably from about 1.3:1 to about 1:1, more preferably about 1.1:1.

The following non-limiting examples illustrate the invention.

Example 1

Process for the preparation of ethyl- α -dicyanopropionate

Ethylcyanoacetate was stirred in 5ml/g of DMF and 1equivalent of the glycolonitrile added dropwise maintaining the temperature below 20°C. This was followed by addition of the K_2CO_3 in portions again controlling the temperature as a slight exotherm is observed on addition of the base. The reaction was left to stir overnight at room temperature. Excess K_2CO_3 was filtered off and the filtrate acidified to pH4 with 4N HCl. Solvents were stripped under medium vacuum and the residue dissolved in CH_2Cl_2 , dried with $MgSO_4$ and stripped to an orange/red oil in a 95% yield. The superiority of the process of the present invention is thus clearly evident relative to the prior art.

Example 2

Ethyl cyanoacetate (511.7g; 4.52mol) was dissolved in DMF (1.81L) and the solution stirred at ambient temperature. The glycolonitrile was then added to the above solution over a 5 minute period maintaining a reaction temperature of not more than 20°C with ice/water cooling. Potassium carbonate (625.3g, 4.52mol) was then added portionwise to the reaction mixture over 30 minutes, maintaining the reaction temperature between 15 and 25°C with ice/water cooling and once addition was complete the reaction was left to stir for 16 hours. The reaction mixture was then filtered to remove the inorganic components and the pH of the reaction mixture was adjusted to pH4 with concentrated HCl. The resulting orange/ yellow slurry was evaporated under reduced pressure at 80°C to remove DMF. Ethyl acetate (4.25ml/g) was added and the reaction mixture stirred for 10 minutes, after which time the reaction mixture was filtered. The cake obtained was washed with ethyl acetate (0.21ml/g) and the filtrate was washed with dilute brine (3.2ml/g) followed by two saturated brine washes (2.1ml/g). The end filtrate was then evaporated under

31
P

12

reduced pressure to obtain 527.7g of the product representing a yield of 77% of a dark brown / black oil. NMR (CDCl₃) data was consistent with the structure.

The methods exemplified above are applicable to the preparation of other α -dicyanopropionate derivatives.

Example 3

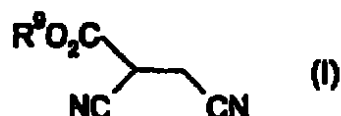
Process for the preparation of 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)pyrazole.

5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl) pyrazole can be prepared from 2,6-dichloro-4-trifluoromethyl aniline and ethyl-2,3 dicyanopropionate as described in reference example 2 of EP 0295117. This compound is a useful starting material for the synthesis of 4-substituted -1- aryl pyrazoles which can be obtained by conventional synthetic methods from this material as described in, for example, EP 0948515.

12

Claims

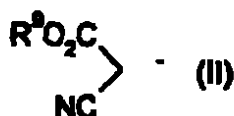
1. A process for preparing a compound of formula (I):



wherein

R^9 is selected from: C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ and $(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl wherein $n = 0, 1$ or 2 , each of which groups may be optionally substituted on any carbon atom by one or more groups selected independently from: halogen, hydroxy, cyano, nitro, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} haloalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} haloalkylsulphonyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} haloalkylsulphonyl, C_{3-6} cycloalkyl and C_{3-6} halocycloalkyl; and R^9 can be hydrogen;

which process comprises the reaction of a cyanosuccinate of formula (II):



wherein R^9 is as defined above, with formaldehyde cyanohydrin and an inorganic base in a polar solvent at a temperature not exceeding 20°C .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2005/002038A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C253/30 C07C255/23

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 C07C

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DICKINSON, C. L., JR. ET AL: "Cyanocarbon chemistry. XVII. Tricyanoethylene and tricyanovinyl chloride" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 82, 6132 -6 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1960, XP008052218 page 6134, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 2	1
A	WO 97/32843 A (RHONE-POULENC AGROCHIMIE; HAWKINS, DAVID, WILLIAM; ROBERTS, DAVID, ALA) 12 September 1997 (1997-09-12) examples 1,2	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in series.

* 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 (see specification)
- "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
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2005

Date of mailing of the international search report

20/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911
NL - 3200 HP Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3500, Tx. 31 651 spa nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

creation on patent family members

Int. Appl. No.
PCT/IB2005/002038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732843	A	12-09-1997	AT 212332 T 15-02-2002
		AU 725472 B2 12-10-2000	
		AU 1924897 A 22-09-1997	
		BG 63664 B1 30-08-2002	
		BG 102788 A 31-05-1999	
		BR 9707811 A 27-07-1999	
		CA 2257825 A1 12-09-1997	
		CN 1495168 A 12-05-2004	
		CN 1213366 A , C 07-04-1999	
		CZ 9802809 A3 16-12-1998	
		DE 69710052 D1 14-03-2002	
		DE 69710052 T2 14-11-2002	
		DK 868291 T3 25-03-2002	
		EA 955 B1 28-08-2000	
		WO 9732843 A1 12-09-1997	
		EP 0888291 A1 07-01-1999	
		ES 2166977 T3 01-05-2002	
		HR 970128 A1 30-04-1998	
		HU 9902473 A2 29-11-1999	
		ID 17221 A 11-12-1997	
		IL 126054 A 31-07-2003	
		IN 186421 A1 01-09-2001	
		JP 2000511879 T 12-09-2000	
		NZ 331670 A 28-02-2000	
		PL 328778 A1 15-02-1999	
		PT 888291 T 28-06-2002	
		RO 118534 B1 30-06-2003	
		SI 888291 T1 30-06-2002	
		TR 9801751 T2 21-12-1998	
		TW 574185 B 01-02-2004	
		US 6133432 A 17-10-2000	
		ZA 9701855 A 23-06-1998	

34
20
35

1
1

1
1

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INTERMEDIOS SINTÉTICOS ÚTILES
EN LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE PIRAZOL

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar ciertos
5 derivados de cianometilpropano (tales como 2,3-dicianopropionatos) y el uso
de estos compuestos en la síntesis de pesticidas e intermedios de pesticida.
En particular, la presente invención se refiere a la formación de etil-2,3-
dicianopropionato.

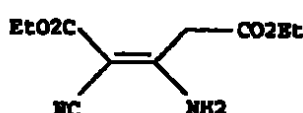
El etil-2,3-dicianopropionato es un intermedio usado en la formación de
10 anillos de aril pirazol, muchos de los cuales son letales para un amplio
espectro de ectoparásitos. En particular, los derivados 2,3-dicianopropionato
son particularmente útiles en la preparación de 1-fenil pirazoles y compuestos
1-piridil pirazol.

Inicialmente, la alquilación de etilcianoacetato se intentó con
15 cloroacetónitrilo usando DMF/K₂CO₃ (D. A. White, Synth. Commun., 7(8), 559,
1977) y DBU/Tolueno (N. Cho et al, Bull. Chem. Soc. Jpn., 156, 1716-19,
1979). Se dice que ambos procedimientos dan exclusivamente la
monoalquilación, sin embargo en la práctica sólo se observa dialquilación en
ambos casos.

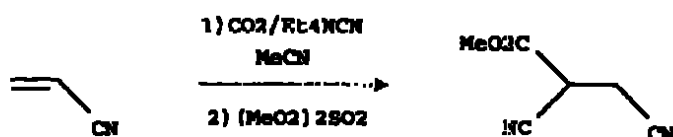
20 El procedimiento de Thorpe y Higson (J. F. Thorpe, A. Higson, JCS, 89,
1455, 1906) implica alquilar etilcianoacetato usando NaOMe y una solución
etanólica de formaldehído cianhidrina (conocida también como glicolonitrilo) a
o por encima de temperatura ambiente de la siguiente manera:



Desafortunadamente, el glicolnitrilo sólo está disponible como solución acuosa que tiene que extraerse mediante soxhlet con éter antes de sustituir el disolvente con etanol. Este procedimiento tiene la desventaja de dar rendimientos bajos y variables, típicamente entre 20-50% y fundamentalmente en el extremo inferior del intervalo. Un problema con esta reacción particular es que la mayor parte del etilcianoacetato auto-condensa como identificó H. Junek, W. Wilfinger, Monatsch. Chem., 1970 (101), 1208, dando el producto insaturado:



Otro procedimiento de la bibliografía (D. A. White, JCS Perkin 1 1926, 1976) ilustrado a continuación que usa acrilonitrilo con CO_2 y cianuro de tetraetil amonio dio algo del producto 2,3-dicianopropionato deseado. Sin embargo este procedimiento tenía también la desventaja de producir además numerosos subproductos.



La preparación de 2,3-dicianopropionato de etilo por reacción de formaldehído cianhidrina con la sal sódica de cianoacetato de etilo como informan Thorpe y Higson tiene el inconveniente significativo de que primero es necesario aislar el intermedio formaldehído cianhidrina como se ha analizado anteriormente. El documento EP 888291 intenta superar las desventajas asociadas con el uso de formaldehído cianhidrina proporcionando un procedimiento para preparar derivados cianometil propano que evita completamente el uso de formaldehído cianhidrina y, en consecuencia, que

/ *ah* *ah*

evita la reacción secundaria de dimerización asociada con formaldehído cianhidrina. Desafortunadamente, este procedimiento tiene el problema de que debe usarse una sal cianuro y, por lo tanto, es necesario un manejo cuidadoso en todo momento y las condiciones de reacción deben mantenerse

5 siempre a un pH básico para asegurar que no se libera cianuro de hidrógeno. La reacción requiere también un suministro de formaldehído o paraformaldehído que presenta dificultades de manejo adicionales.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar derivados 2,3-dicianopropionato que superen los problemas

10 encontrados en los procedimientos de la técnica antecedente. También es un objetivo proporcionar un procedimiento que satisfaga uno o más de los siguientes objetos: evitar el uso de formaldehído y una sal cianuro, evitar la reacción secundaria de dimerización mostrada en la bibliografía, y proporcionar el producto deseado directamente con un alto rendimiento y con

15 una alta pureza.

También es un objetivo proporcionar una ruta para los derivados 2,3-dicianopropionato que ofrezca un rendimiento mejorado respecto a las rutas existentes. Otro objetivo del procedimiento de la presente invención es evitar el uso de etapas o reactivos de síntesis y/o etapas de purificación

20 innecesarios. Un objetivo importante, por lo tanto, es proporcionar un procedimiento que minimice el número de etapas de síntesis necesarias y que evite el problema de las reacciones competitivas y/o la evacuación de materiales peligrosos. También es un objetivo proporcionar una ruta rápida y económica para los derivados 2,3-dicianopropionato.

25 También es un objetivo de la presente invención proporcionar una ruta conveniente para derivados aril pirazol, preferiblemente en una reacción que pueda completarse en un tiempo relativamente corto. Por lo tanto, un objetivo

38 26

4

de la presente invención es proporcionar un procedimiento sintéticamente eficaz para la producción de derivados aril pirazol que de acceso a nuevos compuestos.

5 A pesar de todos los informes bibliográficos y de los problemas observados en el documento EP 888291, se ha descubierto un nuevo procedimiento en el que un derivado 2,3-dicianopropionato puede prepararse con un rendimiento excelente usando formaldehído cianhidrina.

10 Se ha descubierto que el control cuidadoso de la temperatura en la reacción entre un cianoacetato y formaldehído cianhidrina daba una reacción completa muy limpia. Además, se ha descubierto que es posible realizar la reacción usando glicolnitrilo sin necesidad de purificación del glicolnitrilo antes de su uso.

15 En particular, se ha descubierto que la reacción entre etilcianoacetato y glicolnitrilo acuoso puede realizarse en un disolvente polar, tal como DMF, y en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , con la condición de que se controle cuidadosamente la temperatura. En la práctica, esto significa asegurar que la temperatura no suba por encima de 20°C. La reacción de la presente invención funciona bien y produce el producto deseado con muy buenos rendimientos, obteniéndose rendimientos de hasta el 95%.

20 Está la ventaja adicional de que el procedimiento de la presente invención use glicolnitrilo acuoso y evita así la necesidad de extracción mediante soxhlet de glicolnitrilo acuoso. Este hecho permite un mayor ahorro de tiempo y gastos ya que hasta la fecha siempre había sido necesario purificar el glicolnitrilo antes de usarlo. Esto normalmente se consigue
25 extrayendo el glicolnitrilo acuoso continuamente con dietil éter en un extractor Soxhlet. Sin embargo, está el problema de que el glicolnitrilo se calienta en este procedimiento y en consecuencia, puede descomponerse en

3A 3B

6

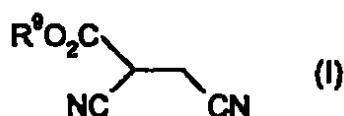
cianuro de hidrógeno y formaldehído. Esto es un problema significativo. Además, el glicolnitrilo acuoso normalmente contiene también agentes estabilizadores que se pierden cuando el material se calienta a reflujo en un extractor Soxhlet. Esto conduce también a la descomposición del glicolnitrilo.

5 Otra desventaja de los procedimientos de la técnica antecedente es que el procedimiento de purificación también consume tiempo. Por lo tanto, esto añade complejidad al procedimiento, haciendo al procedimiento menos económico de llevar a la práctica. El procedimiento de la presente invención sorprendentemente puede realizarse sin necesidad de esta etapa de
10 purificación con la condición de que las condiciones se controlen cuidadosamente. Esto representa un ahorro significativo de tiempo y costes.

El procedimiento de la presente invención tiene también la ventaja respecto a los procedimientos de la técnica antecedente de que los reactivos están en forma líquida, mientras que en los procedimientos de la técnica
15 antecedente se necesitan reactivos sólidos. El manejo de reactivos sólidos o gaseosos es más problemático que el manejo de líquidos, particularmente cuando los materiales implicados son tóxicos o peligrosos. Está también la ventaja de que las adiciones de reactivos líquidos son mucho más controlables que en el caso de adiciones de sólidos o gases.

20 Permitiendo que la temperatura suba por encima de 20°C se obtiene como resultado un rendimiento significativamente reducido y da lugar a una impureza principal; se especula que esta impureza puede ser la mencionada por Thorpe y Higson.

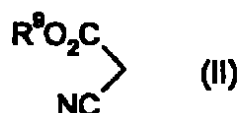
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un
25 procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



en la que

R^9 se selecciona entre: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo en las que $n = 0, 1$ o 2 , pudiendo estar cada uno de los grupos
 5 opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanolio C_{1-4} , haloalcanolio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} y halocicloalquilo C_{3-8} ; y R^9 puede ser hidrógeno;

10 comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un cianoacetato de fórmula (II):



en la que R^9 es como se ha definido anteriormente, con formaldehído cianhidrina y una base inorgánica en un disolvente polar a una temperatura
 15 que no supere los 20°C .

Preferiblemente, R^9 es H; alquilo C_{1-8} , CH_2Ph o Ph, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} , pudiendo ser los átomos de halógeno iguales o diferentes.

20 Más preferiblemente R^9 es metilo o etilo.

En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos alquilo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono, excepto cuando se indica, pueden ser de cadena ramificada o no

✓

ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Las bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonatos e hidróxidos de metal alcalino.

El producto puede aislarse convenientemente una vez se haya acidificado la mezcla de reacción, por ejemplo con un ácido mineral tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, para dar el compuesto de fórmula (I) con un alto rendimiento. En una realización, pueden obtenerse altos rendimientos cuando la mezcla de reacción se acidifica sin añadir agua.

La reacción generalmente se realiza usando aproximadamente 1 equivalente molar de un compuesto de fórmula (II); aproximadamente de 0,95 a 1,0 equivalentes molares de la base inorgánica, y aproximadamente 1 equivalente molar de formaldehído cianhidrina.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente polar. El disolvente debe ser, en una realización preferida, miscible con agua. El disolvente normalmente es un alcohol tal como metanol, etanol, o propanol; o puede seleccionarse entre dimetil formamida (DMF); DMSO (dimetilsulfóxido); DMAC (dimetil acetamida); MeCN; N-metil pirrolidona (NMP); dioxano; tetrahidrofurano (THF); o dimetoxietano. Los disolventes especialmente preferidos son alcoholes C₁-C₈ tales como metanol o etanol.

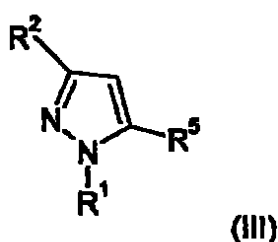
La temperatura de la reacción es crítica y la reacción debe realizarse a una temperatura que no supere los 20°C. Generalmente, los mejores resultados se obtienen introduciendo la base inorgánica después de haber combinado los otros reactivos.

42
40

8

El compuesto de fórmula (I) es útil en la preparación de compuestos pesticidamente activos, por ejemplo como se describe en las Publicaciones de Patente Europea N° 0295117 y 0234119, y WO 93/06089.

En particular, el procedimiento de la invención puede formar parte de una preparación *in situ* de otro intermedio pesticida. Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III):



en la que

10 R^1 es anilo o heteroanilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados independientemente; $-S(O)_n$ alquilo C_{1-6} ; y pentafluorotio; ciano; alcanofilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido
15 con uno o más átomos de halógeno seleccionados independientemente;

R^2 se selecciona entre: hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} ; $-S(O)_n$ alquilo C_{1-6} ; $-(CH_2)_m$ cicloalquilo C_{3-6} que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo y alquilo C_{1-6} ; ciano; nitro; $-(CH_2)_m$ NR^aR^b ; alcanofilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente
20 sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo y alcoxi C_{1-4} ; fenilo; oxadiazol; $-C(O)NR^aR^b$; $-NR^aC(O)R^b$; alquenilo C_{2-6} ; y alquinilo C_{2-6} ;

R^5 se selecciona entre: hidrógeno; hidroxí; alquilo C_{1-6} ; NR^aR^b ; halo y alcoxi C_{1-6} ;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3;

5 y en la que

het representa un grupo heterocíclico de cuatro a siete miembros, que es aromático o no aromático y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y mezclas de los mismos, y en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido y/o terminado
10 cuando la valencia lo permite con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $OC(O)$ alquilo C_{1-6} , $C(O)$ alquilo C_{1-6} , $C(O)O$ alquilo C_{1-6} , y NR^aR^b ;

cada grupo alquilo C_{1-6} puede estar independientemente ramificado o no ramificado y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
15 independientemente entre: ciano; halo; hidroxí; nitro; alcoxi C_{1-6} ; NR^aR^b ; $S(O)_n$ alquilo C_{1-6} ; $S(O)_n$ cicloalquilo C_{3-6} ; $S(O)_n$ alquil C_{1-6} het; cicloalquilo C_{3-6} ; y fenilo;

cada fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: ciano; halo; hidroxí; nitro; alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; y alcoxi C_{1-6} ; y
20

cada R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo y alquilo C_{1-6} ; o R^a y R^b pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que
25 están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros;

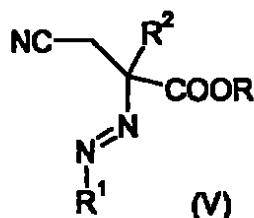
comprendiendo dicho procedimiento:

(a) hacer reaccionar un cianoacetato de fórmula (II) como se ha definido anteriormente, con una sal cianuro y formaldehído o una fuente del mismo, para dar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente; y

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) obtenido de esta manera con la sal diazonio de un compuesto de fórmula (IV):



en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (V):



10

en la que R , R^1 , y R^2 son como se han definido anteriormente, seguido de la ciclación de dicho compuesto de fórmula (V).

En una realización, se prefiere que R^1 sea fenilo o pirídilo, y se prefiere aún más que R^1 sea fenilo.

- 15 Preferiblemente, el grupo R^1 cuando es fenilo está tri-sustituido, y más preferiblemente está sustituido en las posiciones 2, 4, y 6 con un sustituyente opcional seleccionado entre el grupo comprendido por: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , SF_5 y $-COO$ alquilo C_{1-6} , en la que cada uno de estos grupos sustituyentes opcionales puede estar sustituido a su vez cuando sea
- 20 químicamente posible con uno o más átomos de halógeno seleccionados independientemente.

Más preferiblemente, R^1 es fenilo 2,4,6-trisustituido en el que cada uno de los sustituyentes 2 y 6 se selecciona independientemente entre: hidrógeno

it

y halo; y el sustituyente 4 se selecciona entre: alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados independientemente, alcoxi C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados independientemente;
5 S(O)_nalquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados independientemente; halo y pentafluorotio;

Más preferiblemente, R¹ es un grupo fenilo que lleva sustituyentes en las posiciones 2, 4 y 6, seleccionándose los sustituyentes en estas posiciones independientemente entre cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, y
10 pentafluorotio.

Aún más preferiblemente, R¹ es un grupo fenilo en el que los sustituyentes 2 y 6 son cloro y el sustituyente 4 se selecciona entre: trifluorometilo, trifluorometoxi, y pentafluorotio.

También se prefiere que R¹ sea piridin-2-ilo 3,5-disustituido en el que el
15 sustituyente 3 se selecciona entre: hidrógeno y halo; y el sustituyente 5 se selecciona entre: alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente; alcoxi C₁₋₆ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados independientemente; S(O)_nalquilo C₁₋₆; halo y pentafluorotio.

20 Preferiblemente het representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, que se seleccionan independientemente entre 1 átomo de N, 1 o 2 átomos de O y 1 o 2 átomos de S.

Más preferiblemente, het se selecciona preferiblemente entre pirazolilo, 25 imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, y piridilo donde los grupos mencionados anteriormente pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halógeno.

Más preferiblemente, het se selecciona entre: piridilo, pirazolilo, oxazolilo e isoxazolilo.

5 Más preferiblemente aún, het se selecciona entre: piridilo y oxazolilo.

Preferiblemente, R² se selecciona entre ciano; alquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo y alquilo C₁₋₆; alcanollo C₁₋₆ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos
10 seleccionados independientemente entre halo y alcoxi C₁₋₄; y halo.

Más preferiblemente R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆; y ciano.

Aún más preferiblemente R² se selecciona entre trifluorometilo y ciano.

Más preferiblemente aún R² es ciano.

Preferiblemente, R⁵ es -(CH₂)_m NR^aR^b en la que R^a y R^b son como se
15 han definido anteriormente, más preferiblemente donde m = 0, y más preferiblemente aún R⁵ es amino.

Los compuestos de fórmula (V) anteriores poseen un centro quiral que da lugar a diferentes enantiómeros, y también pueden existir como diferentes isómeros geométricos o mezclas de los mismos. Todas estas formas las
20 abarca la presente invención.

En este procedimiento, el producto de la etapa de reacción (a) generalmente se acidifica con una solución alcohólica de un ácido mineral, preferiblemente una solución etanólica de cloruro de hidrógeno. Esto asegura también que cualquier subproducto ácido de la etapa de reacción (a) (que
25 conduce al compuesto de fórmula (I) correspondiente en la que R está reemplazado por hidrógeno) está re-esterificado.

La etapa de reacción (b) generalmente se realiza en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo agua, acetonitrilo, diclorometano o DMF, o más preferiblemente un disolvente alcohólico (por ejemplo, metanol o etanol) y opcionalmente está tamponado (por ejemplo, con acetato sódico).

- 5 La sal diazonio de un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse usando agentes de diazotación conocidos en la bibliografía y se prepara convenientemente con un equivalente molar de nitrito sódico y un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico), a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 50°C, más preferiblemente de
10 aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. La sal diazonio del compuesto de fórmula (IV) generalmente se prepara *in situ* ya que disolventes tales como alcoholes tienden a reducir sales diazonio rápidamente. En la presente reacción, la reacción de la sal diazonio del compuesto de fórmula (IV) para dar un compuesto de la fórmula (V) anterior generalmente ocurre
15 más rápido que la reducción de la sal diazonio.

La hidrólisis posterior, usando preferiblemente condiciones moderadas con una base tal como hidróxido sódico acuoso, carbonato sódico o amoníaco, puede ser necesaria para realizar la ciclación del compuesto de fórmula (V) a un compuesto de fórmula (III).

- 20 La proporción molar de los compuestos de fórmula (II):(IV) es generalmente de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:4, preferiblemente de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 1:1, más preferiblemente de aproximadamente 1,1:1.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención.

25 Ejemplo 1

Procedimiento para la preparación de etil- $\alpha\beta$ -dicianopropionato

Se agitó etilcianoacetato en 5 ml/g de DMF y 1 equivalente del glicolonitrilo se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. A esto le siguió la adición de K_2CO_3 en porciones de nuevo controlando la temperatura puesto que una ligera exotermia se observa con la adición de la base. La reacción se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. El exceso de K_2CO_3 se retiró por filtración y el filtrado se acidificó hasta pH 4 con HCl 4 N. Los disolventes se destilaron a vacío medio y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó con $MgSO_4$ y se destiló dando un aceite naranja/rojo con un rendimiento del 95%. La superioridad del procedimiento de la presente invención es por lo tanto claramente evidente respecto a la técnica antecedente.

Ejemplo 2

Se disolvió cianoacetato de etilo (511,7 g; 4,52 mol) en DMF (1,81 l) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió el glicolonitrilo a la solución anterior durante un periodo de 5 minutos manteniendo una temperatura de reacción de no más de 20°C enfriando con hielo/agua. Después se añadió carbonato potásico (625,3 g, 4,52 mol) en porciones a la mezcla de reacción durante 30 minutos, manteniendo la temperatura de reacción entre 15 y 25°C enfriando con hielo/agua y una vez completada la adición la reacción se dejó agitar durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró después retirando los componentes inorgánicos y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con HCl concentrado. La suspensión de color naranja/amarillo resultante se evaporó a presión reducida a 80°C retirando la DMF. Se añadió acetato de etilo (4,25 ml/g) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después de este tiempo la mezcla de reacción se filtró. La torta obtenida se lavó con acetato de etilo (0,21 ml/g) y el filtrado se lavó con salmuera diluida (3,2 ml/g) seguido de dos lavados con

49 42

15

salmuera saturada (2,1 ml/g). El filtrado final se evaporó después a presión reducida obteniéndose 527,7 g del producto, lo que representa un rendimiento del 77% de un aceite de color pardo oscuro/negro. Los datos de RMN (CDCl₃) fueron consistentes con la estructura.

- 5 Los procedimientos ejemplificados anteriormente son aplicables a la preparación de otros derivados $\alpha\beta$ -dicianopropionato.

Ejemplo 3

Procedimiento para la preparación de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)pirazol.

10

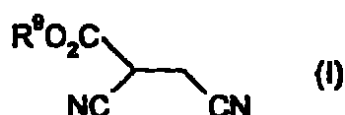
Puede prepararse 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)pirazol a partir de 2,6-dicloro-4-trifluorometil anilina y etil-2,3-dicianopropionato como se describe en el ejemplo de referencia 2 del documento EP 0295117. Este compuesto es un material de partida útil para la

15 síntesis de 1-aril pirazoles 4-sustituidos que pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos convencionales a partir de este material como se describe, por ejemplo, en el documento EP 0946515.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

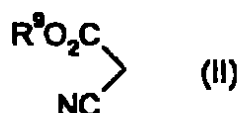
REVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



en la que

- R^9 se selecciona entre: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo en la que $n = 0, 1$ o 2 , pudiendo estar cada uno de estos grupos
- 10 opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, nitrilo, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanolio C_{1-4} , haloalcanolio C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} y halocicloalquilo C_{3-8} ; y R^9 puede ser hidrógeno;
- 15 comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un cianoacetato de fórmula (II):



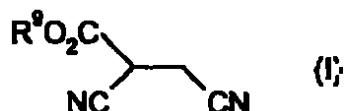
- en la que R^9 es como se ha definido anteriormente, con formaldehído cianhidrina y una base inorgánica en un disolvente polar a una temperatura
- 20 que no supere los 20°C .

77

RESUMEN

Procedimiento para preparar intermediarios sintéticos útiles en la preparación de compuestos de pirazol

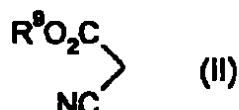
- 5 La invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



en la que

- R^9 se selecciona entre: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo en la que $n = 0, 1$ o 2 , pudiendo estar cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , haloalcanoilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} y halocicloalquilo C_{3-8} ; y R^9 puede ser hidrógeno;

comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un cianoacetato de fórmula (II):



- en la que R^9 es como se ha definido anteriormente, con formaldehído cianhidrina y una base inorgánica en un disolvente polar a una temperatura que no supere los 20°C .

5052

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT 13 9NJ
GRAN BRETAÑA

Sello de Recibido 21 de julio de 2006, Departamento de Patentes

Fecha de expedición: 18.07.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32405A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002038
Fecha de presentación internacional: 23.06.2005
Fecha de prioridad: 02.07.2004
Solicitante: PFIZER LIMITED

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

453

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Autorizado: Cardenas, C
Tel: + 31 70 340-3370

254

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32405A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002038
Fecha de presentación internacional: 23.06.2005
Fecha de prioridad: 02.07.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07C 253/30 C07C 255/23
Solicitante: PFIZER LIMITED

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) _____, que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

SS 27

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 05.08.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 18.07.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas

Tel: +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Autorizado: Fitz, W

Tel: + 31 70 340-

56

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 12 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

SA

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1
	No:	Reivindicaciones	-
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1
	No:	Reivindicaciones	-
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1
	No:	Reivindicaciones	-

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

Ítem V

Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(iii) con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

D1: DICKINSON, C. L., JR. ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY, 82, 6132 -6 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863,
1960, XP008052218
D2: WO 97/32843 A

1.) Cada uno de los documentos D1 y D2 pueden considerarse en ser el estado de la técnica más cercano a la materia expuesta en la reivindicación 1 puesto que divulgan procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) iniciando a partir de un cianoacetato y cianohidrina formaldehído (compare con el antecedente D1, página 6134, columna 1, último párrafo – columna 2, segundo párrafo; D2, página 6, línea 34 – página 7, línea 12).

La materia de la reivindicación 1 difiere principalmente de estos procesos conocidos en que una base inorgánica es usada (mientras que en el antecedente D1, se usa metóxido de sodio y en D2 se usa etóxido de sodio). De manera que la materia de la reivindicación 1 es novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

2.) La diferencia surge el efecto en que el producto es obtenido con un mayor rendimiento (95% en el ejemplo 1 de la presente solicitud en comparación con un 55% en D1 y un 40% en D2). Por lo tanto, puede afirmarse que el problema planteado por la presente solicitud es intentar proporcionar un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) a partir de un cianoacetato y cianohidrina formaldehído con un mejor rendimiento.

Los antecedentes D1 o D2, solos o en combinación con otro documento del estado de la técnica anterior, no sugeriría a aquella persona experta que el problema pudiera resolverse usando una base inorgánica, a una temperatura no mayor a 20°C.

De manera que la materia de la reivindicación 1 es considerada en tener nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT).

3.) Los compuestos de la fórmula (I) son útiles como intermedios pesticidas. De manera que la materia de la reivindicación 1 es considerada industrialmente aplicable.

Ítem VIII

El término “base inorgánica” es más amplio de lo que está justificado por el capítulo descriptivo puesto que queda claro a partir de la descripción que la naturaleza de la base es crucial. Por ende es dudoso que cualquier base inorgánica realmente pudiera resolver el problema del invento, es decir, que mejorara el rendimiento.

De manera que la reivindicación 1 no está soportada por el capítulo descriptivo según lo requiere el Artículo 6 del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

21 JUL 2006

59

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

PCT PASS TO
FOREIGN FILING

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 18.07.2006

Applicant's or agent's file reference
P/C32405A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2005/002038

International filing date (day/month/year)
23.06.2005

Priority date (day/month/year)
02.07.2004

Applicant
PFIZER LIMITED

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/001).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING	☒
DEBIT NOTF	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 346 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorised signatory

Card No. 3370
Tel. +31 70 346-3370



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

60
20

Applicant's or agent's file reference PC32405A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/18
International application No. PCT/IB2005/002038		International filing date (day/month/year) 23.06.2005		Priority date (day/month/year) 02.07.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C253/80 C07C255/23				
Applicant PFIZER LIMITED				
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☒ Box No. VIII Certain observations on the International application				
Date of submission of the demand 05.08.2005		Date of completion of this report 18.07.2006		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5815 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 346 - 2040 Tx: 31 861 apo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized officer Fitz, W Telephone No. +31 70 340- 		

67
89

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/002038

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-12 as originally filed

Claims, Numbers

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

62
60

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/002038

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1
	No: Claims	-

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/002038

Item V

D1: DICKINSON, C. L., JR. ET AL: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 82, 6132 -6 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1960, XP008052218
D2: WO 97/32843 A

1.) Each of the documents D1 and D2 can be regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1 since they disclose processes for the preparation of a compound of formula (I) starting from a cyanoacetate and formaldehyde cyanohydrin (cf. D1, page 6134, column 1, last paragraph - column 2, second paragraph; D2, page 6, line 34 - page 7, line 12).

The subject-matter of claim 1 mainly differs from these known processes in that an inorganic base is used (whereas in D1 sodium methoxide and in D2 sodium ethoxide is used). Accordingly, the subject-matter of claim 1 is new (Article 33(2) PCT).

2.) The difference has the effect that the product is obtained in a higher yield (95% in example 1 of the present application as compared to 55% in D1 and 40% in D2).

The problem underlying the present application can therefore be seen in the provision of a process for the preparation of a compound of formula (I) starting from a cyanoacetate and formaldehyde cyanohydrin with improved yield.

D1 or D2, alone or in combination with another document of the prior art, would not suggest to the skilled person that the problem could be solved by using an inorganic base, at a temperature not exceeding 20°C.

Accordingly, the subject-matter of claim 1 is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

3.) The compounds of formula (I) are useful as pesticide intermediates. Accordingly, the subject-matter of claim 1 is considered as industrially applicable.

Item VIII

The term "inorganic base" of claim 1 is broader than justified by the description since it is clear from the description that the nature of the base is crucial. Thus it is doubtful that any inorganic base would actually solve the problem of the invention, i.e. would improve the

6462

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/002038

yield.

Accordingly, claim 1 is not supported by the description as required by Article 6 PCT.

Industria y 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 []

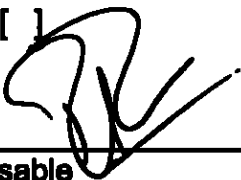
INCOMPLETA []

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 _____

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

66

Folio 64

2020
Bogotá D.C.,

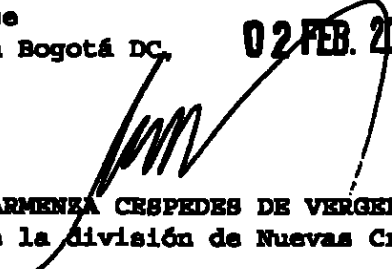
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 127753
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/002038
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2441
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007


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

adpa10