

Clarke, Mo
COLOMI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-075238-00007-0000

Fecha: 2011-09-07 15:01:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

P-1628

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **07.075.238**
Solicitud de patente a nombre de **ASTEX PHARMACEUTICS LIMITED**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ASTEX PHARMACEUTICS LIMITED**, domiciliada en Cambridge, Reino Unido, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7555 notificado por fijación en lista el 06 de mayo de 2011, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 22 de julio de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 0803, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 44reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior. Las reivindicaciones se corrigen para subsanar las objeciones presentadas a la claridad y la patentabilidad de la solicitud en estudio.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Excepciones a la Patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 49 – 56, 72 y 76 – 77 por tratarse de métodos de tratamiento. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina las reivindicaciones objetadas.

3. Reivindicaciones relativas al Uso

El examinador objeta las reivindicaciones 58, 68, 70 – 71 y 73 por tratarse de reivindicaciones de uso. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina dichas reivindicaciones.

P-1628

4. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 43, argumentando que la expresión “aproximadamente” no permite distinguir la invención del estado de la técnica. El solicitante corrige el capítulo reivindicatorio para eliminar la expresión en comento.

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 30, argumentando que el valor de solubilidad es un objetivo a alcanzar que no define las sales del compuesto. Con el fin de subsanar dicha objeción, el solicitante elimina la reivindicación 30.

El examinador objeta las reivindicaciones 48, 57, 60 – 67, 74 y 75 por indicar el uso que se le da a la sal reivindicada. Con el fin de superar esta objeción, el solicitante elimina las reivindicaciones mencionadas.

5. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1 y D2, argumentando que “[...] *el experto en la materia enfrentado al problema de ‘cómo modificar el compuesto I, para que tenga mayor actividad contra el cáncer y un mejor índice terapéutico’, incluiría ‘los aniones acetato y metanesulfonato’ que se revelan en D1, de acuerdo al trabajo rutinario del experto en la materia en el campo de las sales, logrando de esta forma las sales, objeto de esta solicitud*”. Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

En primer lugar, el solicitante quisiera aclarar que los compuestos de la anterioridad D1 no tienen actividad anti-cancerígena, como claramente lo establece dicho documento en el aparte titulado “Campo de la Invención”, donde dice:

“This invention relates to novel compounds which are potent and highly selective inhibitors of isolated factor Xa or when assembled in the prothrombinase complex. These compounds show selectivity for factor Xa versus other proteases of the coagulation (e. g. thrombin, fVIIa, fIXa) or the fibrinolytic cascades (e. g. plasminogen activators, plasmin). In another aspect, the present invention relates to novel monoamidino-containing compounds, their pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutically acceptable compositions thereof which are useful as potent and specific inhibitors of blood coagulation in mammals. In yet another aspect, the invention relates to methods for using these inhibitors as therapeutic agents for disease states in mammals characterized by coagulation disorders.”

Lo cual se traduce de la siguiente manera:

*“Esta invención se relaciona con compuestos novedosos que son inhibidores potentes y altamente selectivos del factor Xa aislado o cuando esta ensamblado en el complejo protrombinasa. Estos compuestos muestran selectividad por el factor Xa en comparación con otras proteasas de la coagulación (por ejemplo, trombina, fVIIa, fIXa) o las cascadas fibrinolíticas (por ejemplo los activadores de plasminógeno, palsmina). En otro aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos novedosos que contienen monoamidino, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos que son **útiles como inhibidores potentes y específicos de la coagulación en mamíferos**. En aún otro aspecto, la invención se relaciona con métodos para usar estos inhibidores como agentes terapéuticos para estados de **enfermedades en mamíferos caracterizados por desordenes de la coagulación**.”* (Resaltado fuera del texto)

Como se puede observar, los compuestos de la anterioridad D1 no tienen ninguna actividad anti-cancerígena por lo que no es claro exactamente en que se basa el examinador para afirmar que el problema a resolver es *“cómo modificar el compuesto I, para que tenga mayor actividad contra el cáncer y un mejor índice terapéutico”*.

De otro lado, la anterioridad D2 no enseña ni sugiere como modificar inhibidores de coagulación como los de D1 para conferirles actividad anti-cancerígena, como los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, es evidente que la presente invención solo resulta obvia cuando se estudia de manera retrospectiva ya que las modificaciones van más allá de simplemente incluir *“los aniones acetato y metanesulfonato que se revelan en D1”* como lo propone el examinador.

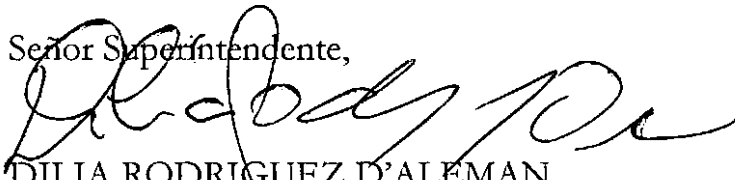
Para el solicitante no resulta claro exactamente de qué forma la anterioridad D2 enseña o sugiere que las sales de acetato y metanesulfonato de los anticoagulantes de D1 dejan de ser anticoagulantes para convertirse en anti-cancerígenos como los de la presente solicitud. Las líneas 15 a 30 de la página 5 de la anterioridad D1 solo mencionan la definición de “sales farmacéuticamente aceptables”, “sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables” y “sales de adición básica farmacéuticamente aceptables”, en ninguna parte se enseña o sugiere que dichas sales pueden modificar la actividad biológica de los compuestos allí reclamados para convertirlos en agentes anti-cancerígenos.

Por otro lado, en la página 40 se establece que R es un compuesto de fórmula $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ o $-\text{SO}_2\text{Me}$, lo cual hace imposible derivar los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud, ya que para ello sería necesario que R fuera hidrógeno, lo cual no sucede.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, patentabilidad y nivel inventivo respecto a los compuestos expuestas en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, formándose la sal con un ácido seleccionado a partir de ácido metansulfónico y ácido acético, y mezclas de los mismos.

2. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una sal de adición de ácido formada con ácido metansulfónico.

3. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una sal de adición de ácido formada con ácido acético.

4. Una sal de adición de ácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es cristalina.

5. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 2, la cual es cristalina, y:

(a) tiene una estructura de cristal como se estipula en las Figuras 1 y 2; y/o

(b) tiene una estructura de cristal como se define por las coordenadas del Ejemplo 2 de la presente; y/o

(c) tiene parámetros de la celosía del cristal en 93 K $a=8.90(10)$, $b=12.44(10)$, $c=38.49(4)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; y/o

(d) tiene una estructura de cristal que pertenece a un grupo de espacio orto-rómbico, tal como *Pbca* (# 61).

6. Una sal de adición de ácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual es amorfa.

7. Una sal de adición de ácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es anhidra.

8. Una sal de ácido metansulfónico sustancialmente cristalina de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X caracterizado por la presencia de picos mayores en los ángulos de difracción (2θ) y espacios interplanares (d) estipulados en la Tabla A, y opcionalmente en la Tabla B; por ejemplo, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos-X se caracteriza por la presencia de picos mayores en los ángulos de difracción (2θ), espacios interplanares (d), e intensidades estipulados en la Tabla C de la presente.

9. Una sal de ácido metansulfónico sustancialmente cristalina de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 11, la cual exhibe picos en los mismos ángulos de difracción que aquéllos del patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 3, y de preferencia en donde los picos tienen la misma intensidad relativa que los picos de la Figura 3.

10. Una sal de ácido metansulfónico sustancialmente cristalina de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 12, la cual tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

11. Una sal de ácido acético sustancialmente cristalina de la piperidin-4-

ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, la cual tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que exhibe picos en los mismos ángulos de difracción que aquéllos del patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 4.

12. Una sal de ácido acético sustancialmente cristalina de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde los picos tienen la misma intensidad relativa que los picos de la Figura 4.

13. Una sal de ácido acético sustancialmente cristalina de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 15, la cual tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

14. Una sal de mesilato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es anhidra y exhibe un pico endotérmico a 379-380°C, por ejemplo a 379.8°C, cuando se somete a calorimetría de exploración diferencial.

15. Una sal de ácido acético de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es anhidra y exhibe picos exotérmicos a 231-232°C (por ejemplo 232.50°C) y 292-293°C (por ejemplo 292.88°C) cuando se somete a calorimetría de exploración diferencial.

16. Una sal de adición de ácido sustancialmente cristalina (por ejemplo, una sal de mesilato o acetato, como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores) de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, la cual contiene una sola forma cristalina de la sal de adición de ácido, y no más del 5 por ciento en peso de cualesquiera otras formas cristalinas de la sal de adición de ácido.

17. Una sal de adición de ácido sustancialmente cristalina, en donde la única forma cristalina está acompañada por menos del 4 por ciento, o menos del 3 por ciento, o menos del 2 por ciento de otras formas cristalinas, y en particular contiene menos o igual a aproximadamente el 1 por ciento en peso de otras formas cristalinas.

18. Una sal de adición de ácido de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 5 y 7 – 17, la cual es sustancialmente cristalina, y en donde los cristales de las sales de adición de ácido (por ejemplo, las sales de metan-sulfonato o acetato) de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, son cristales que contienen menos del 10 por ciento en peso de solvente residual (por ejemplo, agua o un solvente orgánico), por ejemplo, menos del 5 por ciento de solvente residual, por ejemplo, menos del 4 por ciento, o menos del 3 por ciento, o menos del 2 por ciento, o menos del 1 por ciento, o menos del 0.5 por ciento de solvente.

19. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la única forma cristalina está acompañada por menos del 0.9 por ciento, o menos del 0.8 por ciento, o menos del 0.7 por ciento, o menos del 0.6 por ciento, o menos del 0.5 por ciento, o menos del 0.4 por ciento, o menos del 0.3 por

ciento, o menos del 0.2 por ciento, o menos del 0.1 por ciento, o menos del 0.05 por ciento, o menos del 0.01 por ciento en peso de otras formas cristalinas, por ejemplo, el 0 por ciento en peso de otras formas cristalinas.

20. Una sal de ácido metansulfónico de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 4 – 10 y 14 y 16 – 19, que exhibe un espectro infrarrojo, cuando se analiza empleando el método de disco de KBr, que contiene picos característicos en 3233, 3002, 2829, 1679, 1632, 1560, 1430, 1198, 1037, 909, y 784 cm^{-1} , en donde la sal es de preferencia sustancialmente cristalina.

21. Una sal de ácido metansulfónico de la sal de mesilato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 4 – 10 y 14 y 16 – 20, la cual es cristalina y se caracteriza por cualquiera o más (o cualquier combinación) o todos los siguientes parámetros, es decir, que la sal:

(a) tiene una estructura de cristal como se estipula en las Figuras 1 y 2; y/o

(b) tiene una estructura de cristal como se define mediante las coordenadas del Ejemplo 2 de la presente; y/o

(c) tiene parámetros de celosía de cristal en 93 K $a=8.90(10)$, $b=12.44(10)$, $c=38.49(4)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; y/o

(d) tiene una estructura de cristal que pertenece a un grupo de espacio orto-rómbico, tal como *Pbca* (# 61); y/o

(e) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X caracterizado por la presencia de picos mayores en los ángulos de difracción (2θ) y en los espacios interplanares (d) estipulados en la Tabla A, y opcionalmente en la Tabla B; por ejemplo, en donde el patrón de difracción en polvo de rayos-X se caracteriza por la presencia de picos mayores en los ángulos de difracción (2θ), espacios interplanares (d), e intensidades, como se estipulan en la Tabla C de la presente; y/o

(f) exhibe picos en los mismos ángulos de difracción que aquéllos del patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 3, y opcionalmente, en donde los picos tienen la misma intensidad relativa que los picos de la Figura 3; y/o

(g) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 3; y/o

(h) es anhidra y exhibe un pico endotérmico a 379-380°C, por ejemplo a 379.8°C, cuando se somete a calorimetría de exploración diferencial; y/o

(i) exhibe un espectro infrarrojo, cuando se analiza empleando el método de disco de KBr, que contiene picos característicos en 3233, 3002, 2829, 1679, 1632, 1560, 1430, 1198, 1037, 909, y 784 cm^{-1} .

22. Un método para la preparación de una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 21, cuyo método comprende formar una solución de la base libre de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico en un solvente (típicamente un solvente orgánico) o una mezcla de solventes, y tratar la solución

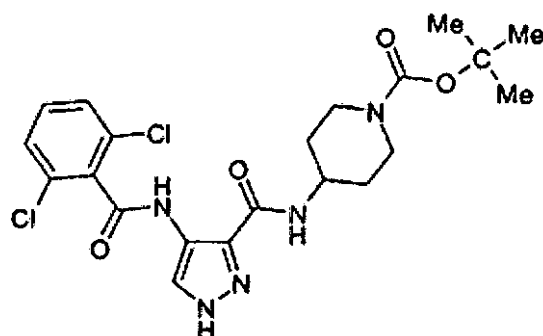
con un ácido para formar un precipitado de la sal de adición de ácido.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la sal de adición de ácido es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

24. Un método para preparar una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuyo método comprende disolver la base libre de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico en un solvente que comprende un ácido volátil y opcionalmente un co-solvente, para formar de esta manera una solución de la sal de adición de ácido con el ácido volátil, y luego concentrar y evaporar la solución para aislar la sal.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la sal de adición de ácido es la sal formada con ácido acético.

26. Un método para formar una sal de adición de ácido de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuyo método comprende tratar un compuesto de la fórmula (X):



(X)

con un ácido orgánico o inorgánico como se define en la presente, diferente de ácido clorhídrico, en un solvente orgánico, para remover el grupo terbutiloxi-carbonilo y formar una sal de adición de ácido de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico con el ácido orgánico o inorgánico, y opcionalmente después aislar la sal de adición de ácido así formada, y recrystallizar la sal de adición de ácido para dar una forma cristalina, por ejemplo, una forma cristalina de una sal de adición de ácido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

27. Una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa que contiene una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en una concentración mayor a 15 miligramos/mililitro, típicamente mayor a 20 miligramos/mililitro, de preferencia mayor a 25 miligramos/mililitro, y de una manera muy preferible mayor a 30 miligramos/mililitro.

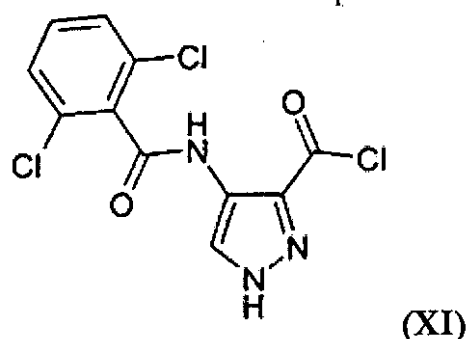
28. Una solución acuosa de una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la solución acuosa tiene un pH de 2 a 12, por ejemplo de 2 a 9, y más particularmente de 4 a 7.

29. Una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 28, la cual

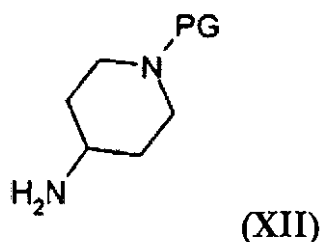
tiene el pH regulado.

30. Una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la sal de adición de ácido es una sal formada con ácido metansulfónico, y el regulador del pH es un regulador formado a partir de ácido acético y acetato de sodio, por ejemplo en una solución a un pH de aproximadamente 4.6.

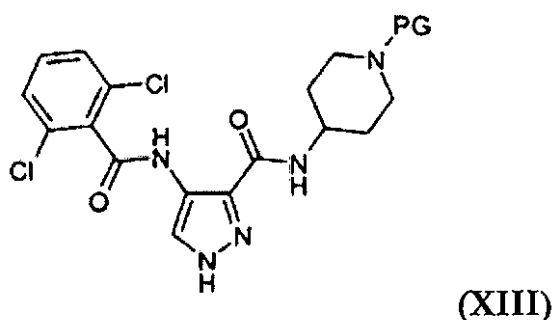
31. Un proceso para la preparación de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o una sal de la misma, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (XI):



con un compuesto de la fórmula (XII):



en donde PG es un grupo protector de amina, en un solvente orgánico, en la presencia de una base que no interfiera, tal como trietil-amina, para dar un compuesto de la fórmula (XIII):



y posteriormente remover el grupo protector PG para dar la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o la sal de la misma; y opcionalmente recrystallizar la sal para dar una forma cristalina, por ejemplo, una forma cristalina de una sal de adición de ácido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 y 7 – 21 y 27.

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el grupo protector PG es terbutiloxi-carbonilo, y la remoción del grupo protector se efectúa con un ácido.

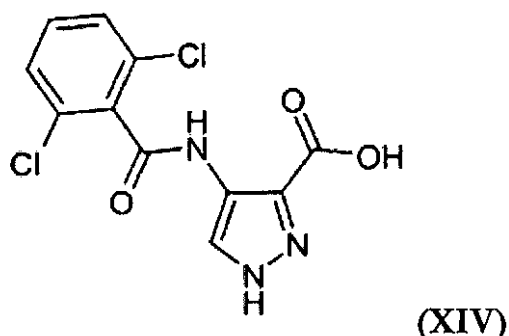
33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el ácido es un ácido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 3.

34. Un método para preparar un intermediario químico de la fórmula (XIII), mediante la reacción del compuesto de la fórmula (XI) con el compuesto de la fórmula (XII) como se define en la reivindicación 32.

35. Un intermediario químico novedoso de la fórmula (XI), como se define en la reivindicación 32.

36. Un proceso para la preparación de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o una sal de la misma, cuyo proceso comprende:

(i) tratar un compuesto de la fórmula (XIV):



(XIV)

con cloruro de tionilo en un solvente orgánico no prótico, opcionalmente con calentamiento;

(ii) hacer reaccionar el producto del paso (i) con un compuesto de la fórmula (XII) en la presencia de una base que no interfiera, tal como trietilamina, opcionalmente con calentamiento, para dar un compuesto de la fórmula (XIII); y

(iii) remover el grupo protector PG del compuesto de la fórmula (XIII), para dar la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o una sal de la misma; y opcionalmente,

(iv) recristalizar la sal para dar una forma cristalina, por ejemplo una forma cristalina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 y 7 – 21.

37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36, en donde, en el paso (i), la reacción con cloruro de tionilo se lleva a cabo con calentamiento, a una temperatura en el intervalo de 80°C a 100°C.

38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36 o con la reivindicación 37, en donde el solvente en el que se lleva a cabo el paso (i) es un solvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

39. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en donde el paso (ii) se lleva a cabo con calentamiento a una temperatura de hasta 55°C, más típicamente hasta 50°C, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de 45°C a 50°C.

40. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, en donde, en el paso (ii), la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano.

41. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, en donde, en el paso (iii), el grupo protector es uno que se puede remover mediante el tratamiento con un ácido, seleccionándose el ácido para dar lugar a una sal deseada de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico.

42. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el grupo protector es un grupo terbutiloxi-carbonilo.

43. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 41 o con la

reivindicación 42, en donde el ácido es un ácido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6, y 7.

44. Una composición farmacéutica, la cual comprende una sal de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.