

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-108716-A-00003-0000
Fecha: 2011-05-24 14:45:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **06.108.716A**

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

"INSAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS"

Solicitante: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 663 notificado el 14 de enero de 2011, estando dentro del término de prórroga, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Ante la observación del examinador:

Reivindicaciones

"El capítulo reivindicatorio es inconsistente con la descripción, respecto al significado de las porciones de estructura que aparecen como (a) y (b). En la descripción, esas porciones de estructura corresponden como sigue: (a) corresponde a una porción indazol y no a una porción 1,3-benzotiazol como aparece en las reivindicaciones, y (b) corresponde a una porción 1,3-benzotiazol y no a una porción 1,2-benzotiazol como aparece en las reivindicaciones.

El capítulo reivindicatorio continúa siendo no claro ni conciso, con falta de claridades por incongruencias, concisión o falta de sustento por la descripción, sobre todo en lo relacionado a los derivados 1,3-benzotiazol"

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se limita la definición de A a la estructura b) únicamente, es decir, la invención a compuestos de bezisotiazoles.

Unidad de invención

"La solicitud no cumplía con el requisito de unidad inventiva y continúa con el mismo inconveniente. La estructura base 1-azabicyclo[2.2.2]octano no es nueva e inventiva, por lo tanto no puede ser el concepto común inventivo ni tampoco ninguno de los grupos citados"

El pliego reivindicatorio presentado limita la invención a las estructuras en que el segmento A se encuentra definido únicamente como b). Por tanto, al tener una sola variante de de A, se conserva un único concepto inventivo.

Novedad

El examinador considera que los compuestos cubiertos por las fórmulas Markush (I), (II), (III), (IV) y (V) carecen de novedad frente a los compuestos comprendidos en las anterioridades D1 (WO02/100858), D2 (US 2003/0073707) Y D3 (WO2004/029050), los cuales se presentan compuestos de la presente solicitud.

El solicitante pone de presente que el documento D1 no sugiere los compuestos de presente solicitud. En cuanto a los compuestos de benzisotiazoles, D1 presenta estructuras de fórmula I, donde W⁰ es la primera de las tres subfórmulas, la cual comprende los compuestos benzisotiazoles cuando W es -CH y V-Y-Z es -S-N=CH- (páginas 2-4, D1). Sin embargo, en este caso, la estructura W⁰ debe estar unida al resto del compuesto por su posición 5 o 6, lo cual se diferencia de la presente solicitud, dado que el sustituyente A solo puede estar unido por su posición 3 a la posición 3 de azabicyclo[2.2.2]octano.

Adicionalmente, D1 no presenta sugerencias que conlleven a los compuestos específicos de la presente solicitud, puesto que D1 no reivindica ningún compuesto específico de bezisotiazol; estando los ejemplos 1-14, 10001, 1002 y 1005 entre otros dirigidos a compuestos de bezoxazoles, benzotiazoles, indanos, bezodioxazoles, oxazolo-piridinas, benzisotiofenos, bezisoxazoles e imidazo-piridinas, nunca a compuestos de bezisotiazoles.

Lo mismo ocurre con el documento D2, el cual es similar a D1, y presenta una estructura de fórmula W^0 (de tres subfórmulas), la cual comprende los compuestos de benzisotiazoles, cuando W es -CH- y V-Y-Z es S-N=CH-. (páginas 2-4, D2). En este caso, se especifica que W^0 debe estar unido al resto del compuesto por su posición 5 o 6, al igual que en D1.

En cuanto al documento D3, pongo de presente que este documento del arte previo no divulga específicamente los compuestos reivindicados por la presente solicitud, y no presenta sugerencia alguna que lleve a una persona versada en la materia técnica a desarrollar tales compuestos.

Con base en los anteriores argumentos, solicito se reconozca la novedad de la presente invención sobre el arte previo señalado por el examinador.

Adicionalmente, el solicitante presenta correcciones a la descripción:

1. Se incluyó la frase "donde tal compuesto se encuentra opcionalmente en su forma de N-óxido" en la última línea de la definición de R^1 . en la página 11, líneas 10-11.
2. Se retiró el último párrafo del procedimiento AA, página 197.
3. Se retiró el último párrafo del procedimiento AB, página 198.

Atentamente, allegamos copia en CD del texto de la descripción modificado, para su referencia.

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Respetuosamente solicito a ese Despacho que se continúe el trámite de la presente solicitud y, en caso de considerar que las reivindicaciones que presento con este memorial aún presentan defectos en cuanto a los requisitos de patentabilidad, solicito que se emita un segundo oficio de fondo de conformidad con el Título X numeral 1.2.2.3 sobre la notificación de no patentabilidad.

Anexos

1. Datos comparativos
2. Nuevo capítulo reivindicatorio
3. Modificaciones a la descripción y Copia de la memoria descriptiva modificada en CD
4. Formulario de modificaciones
5. Recibo de pago

Del Señor Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 7560770

Bogotá, D.C. 24 JUNIO 2011

Memorial de respuesta a examen de fondo/P2068



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

②

Nombre: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Dirección: 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 756 0770 Fax: 755 0158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39'779.654

TPA

70,819

④

Número de Expediente:

06.108.716 A

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual solicito se continúe el trámite de la solicitud.

⑥

Comprobante de pago No.

11-0028559

Fecha 29 de marzo de 2011

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA

CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - P2068

24 MAR 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0028559
		Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 15:05:27

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	167747904	29/03/2011	5.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00 118.000.00
			\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

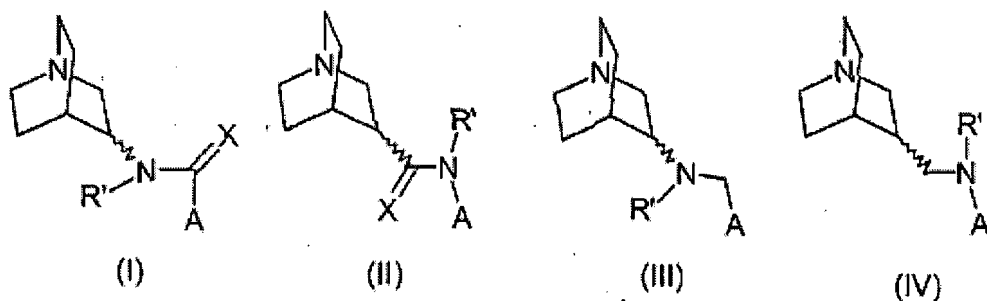
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

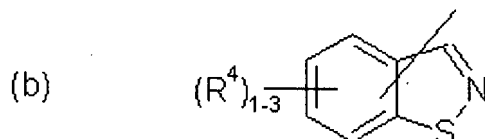
No. 06-108716-A-00003-0000
Fecha: 2011-05-24 14:45:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de azabicyclo-octano CARACTERIZADO porque tiene las fórmulas I, II, III y IV:



donde A es:



X es O ó S;

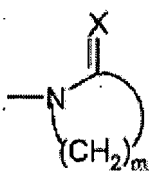
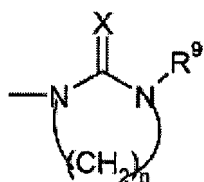
R' es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono;

R³ es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carboxilo, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆alquilo, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C₁₋₆-alcoxilo, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, o -CO-R¹⁰, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de

carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcóxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, o Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; o

R⁴ es COH, carboxilo, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono que está sustituido con Ar o Het, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono que está sustituido con Ar o Het, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con Ar o Het, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con Ar o Het, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcóxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, OAr, OHet, o Het que está sustituido con SO₂R¹¹ o -CXR¹¹, o NR⁶R⁷ donde por lo menos alguno de R⁶ y R⁷ es diferente a alquilo, o se selecciona entre las siguientes fórmulas:

R⁴ tiene una de las siguientes fórmulas:



; o

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de

carbono, un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R^6 y R^7 son juntos un grupo alquileo que contiene entre 4 y 6 átomos de carbono, que forma un anillo con el átomo de N;

R^8 es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, Ar, o Het;

R^9 es Ar, Ar-alquilo, donde la porción de alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, o Het;

R^{10} es un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar, o Het;

Ar es un grupo arilo que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido con uno o más alquilos que tienen entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que

tiene entre 1 y 8 átomos de C, halógeno, dialquilamino, donde cada una de las porciones de alquilo entre 1 y 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcóxido halogenado que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 8 átomos de C, un alquéniloxilo que tiene entre 3 y 8 átomos de C, un alquiltiol que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alquilsulfinilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alquilsulfonilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, cicloalquilamino, donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de C, y está opcionalmente sustituido, ariloxilo, donde la porción de arilo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, ariltiol, donde la porción de arilo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo, donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de C, y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido, aciloxilo, o combinaciones de éstos;

Het es un grupo heterocíclico que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcóxido que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, OH, un alcóxicarbonilalquilo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11} , CXR^{11} , piperidiniletilo, o combinaciones de éstos;

Carbo es un grupo carbocíclico parcialmente no saturado que tiene entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcóxido que tiene entre 1 y 8 átomos de C, hidroxilo, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de éstos; y

R^{11} es un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquénilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo halogenado,

alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, o Ar; o

una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

Donde A se encuentra unido al resto del compuesto por su posición 3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R' es H o CH₃.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es carboxilo, un alcóxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, alquilo sustituido con Ar o Het, alquenilo sustituido con Ar o Het, alquinilo sustituido con Ar o Het, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, OAr, OHet, o Het que está sustituido con SO₂R¹¹ o -CXR¹¹;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R⁶ y R⁷ son juntos un grupo alquilenilo que contiene entre 4 y 6 átomos de carbono que forma un anillo con el átomo de N;

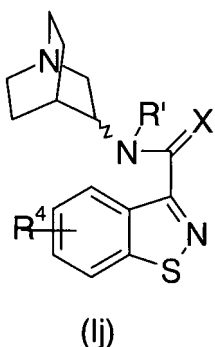
R⁹ es Ar o Het; y

Het es un grupo heterocíclico, que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1

átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, o combinaciones de éstos.

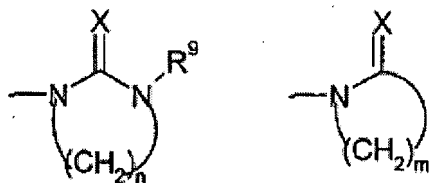
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, o Ar-alquinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula Ij:



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es COH , NR^6R^7 , donde al menos uno de R^6 y R^7 es distinto de alquilo, o NR^2COOR .

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^4 se selecciona entre las siguientes fórmulas:



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho

compuesto tiene 2 ó 3 de los sustituyentes R^3 o R^4 .

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^6 y R^7 es un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene al menos un grupo R^9 que es Ar-alquilo, donde la porción de alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene al menos un Het que es un grupo heterocíclico, que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo; en el que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y que está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre OH, un alcoxicarbonilalquilo que tiene 3 y 8 átomos de carbono, y piperidiniletilo

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula I y A está unido al resto del compuesto a través de su posición 3.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula II y A está unido al resto del compuesto a través de su posición 3.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula III y A está unido al resto del compuesto a través de su posición 3.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula IV y A está unido al resto del compuesto a través de su posición 3.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el alquilo en cada caso es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el alcoxilo en cada caso es metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, isobutoxilo y sec-butoxilo.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el cicloalquilo en cada caso es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el Ar en cada caso es fenilo, naftilo o bifenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxilo, carboxilo, ciano, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, fenoxilo o aciloxilo.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE Het en cada caso es dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, isoxazolino, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolino, isoquinolino, o naftiridino, que en cada caso no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos halógeno, arilo, alquilo, alcoxilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino o dialquilamino.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE Het en cada caso es 2-furilo, 3-furilo, 2-quinolino, 1,3-benzodioxilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1,3-tiazolil-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-benzofurano, 2-benzotiofeno, 3-tienilo, 2,3-dihidro-5-benzofurano, 4-indolilo, 4-piridilo, 3-quinolino, 4-quinolino, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 3-indolilo, 2-pirrolilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-cumarino, 5-benzofurano, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo o 3-carbazolilo, que en cada caso no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos halógeno, arilo, alquilo, alcoxilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino o dialquilamino.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto es de la Fórmula (I).

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es Het.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, CARACTERIZADO PORQUE X es O.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se selecciona entre:

N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

Y sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

26. Un compuesto seleccionado entre:

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil] amino]-1,2-
 benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[3-cianofenil]amino]carbonil]amino]-1,2-benzisotiazol-3-
 carboxamida,
 N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[1[2-(4-florofenil)etil]amino]carbonil] amino]-1,2-
 benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl]-6-[[[(-ildimetilfenil)amino]carbonil]amino]-1,2-benzisotiazol-3-
 carboxamida,
 N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[2-(5-dimetilfenil)amino]carbonil]amino]-1,2-benzisotiazol-
 3-carboxamida,
 N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[4-metilbencil]amino]carbonil]amino]-1,2-benzisotiazol-3-
 carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[2-(4-metilfenil)etil]amino]carbonil] amino]-1,2-
 benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[2-(3-metoxifenil)etil]amino]carbonil] amino]-1,2-
 benzisotiazol-3-carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopentilamino)carbonil]amino-1,2-benzisotiazol-3-
 carboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilamino)carbonil]amino]-1,2-benzisotiazol-3-
 carboxamida,
 formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilamino)carbonil] amino]-1,2-
 benzisotiazol-3-carboxamida,
 formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)-l, 2-benzisotiazol-3-
 carboxamida, y
 sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

27. Un compuesto seleccionado entre:

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(2-metoxietoxi) propoxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-etilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(3-furoyl) piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de {2-[(3-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il)amino]etil} propilcarbamato de ter-butilo,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[2-(dietilamino)-2-oxoetil] amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dimetilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dietilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de 6-(acetilamino)-N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[dimetilamino)sulfonyl] amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[[[ciclopropilmetil]amino] carbonotioil]amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilmetilamino) carbonotioil]amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ter-butilamino) carbonotioil] amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[2-(propilamino)etil]amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisotiazol-3-

carboxamida,

formhidrato de 6-[aceti(metil)amino]-N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[metil(propionil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, y

sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto está en forma de una sal de clorhidrato, un formhidrato o un hidrot trifluoroacetato.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

átomos de carbono, un alquínilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo halogenado, alquénilo o alquínilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen $C_6H_5-C \equiv C-$), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquénilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquénilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, o Ar; y

sales de éstos aceptables para el uso farmacéutico, donde tal compuesto se encuentra opcionalmente en su forma de N-óxido

En la fórmula I, cuando A es un grupo indazolilo de subfórmula (a), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzisoxazolilo de subfórmula (d), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3.

De forma similar, en la fórmula II, cuando A es un grupo indazolilo de subfórmula (a), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzisoxazolilo de subfórmula (d), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3.

También, en la fórmula III, cuando A es un grupo indazolilo de subfórmula (a), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7,

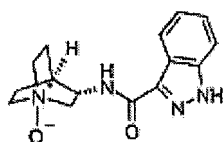
Procedimiento Z

En el procedimiento Z se provee un método para la oxidación de quinuclidincaboxamidas para formar derivados de N-óxido.

Una solución de ácido m-cloroperbenzoico (6,66 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C se agregó por goteo a una solución de la quinuclidinamida (4,44 mmol) en diclorometano (40 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en alúmina neutra, usando un gradiente de 100/0 a 90/10 de diclorometano/metanol, para proporcionar el producto con 58% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 286: N-[(3S)-1-oxido-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl]-1H-indazol-3-carboxamida.



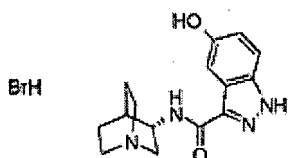
Preparado usando el procedimiento Z con 58% de rendimiento. ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,21 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,59 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,42 (dt, $J_t = 7,5$, $J_d = 1,0$, 1H), 7,26 (dt, $J_t = 7,5$, $J_d = 1,0$, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 5H), 2,37 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 12,4 [la HPLC analítica se efectuó en columnas YMC ODS-AQ S-5 120m de 4,6 mm x 250 mm, usando un gradiente de 05/95 a 95/05 de acetonitrilo (0,05% de ácido trifluoroacético)/agua (0,05% de ácido trifluoroacético) durante 35 minutos], m/z 287 ($M^+ + 1$).

Procedimiento AA

En el procedimiento AA se provee un método para la desmetilación de quinuclidincaboxamidas sustituidas con metoxilo para formar derivados de fenol.

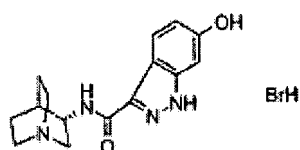
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 287: bromhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AA con 32% de rendimiento. ^1H NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 13,43 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,9$, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 6,5$, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,33-3,18 (m, 7H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,09-2,08 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,75-1,70 (M, 1H). LC/MS (EI) t_R 10,72, m/z 287 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 288: bromhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AA con 39% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 10,32 [la HPLC analítica se efectuó en columnas YMC ODS-AQ S-5 120 m de 4,6 mm x 250 mm, usando un gradiente de 05/95 a 95/05 de acetonitrilo (0,05% de ácido trifluoroacético)/agua (0,05% de ácido trifluoroacético) durante 35 minutos], m/z 287 ($M^+ + 1$).

Procedimiento AB

En el procedimiento AB se provee un método para la preparación de derivados de urea usando equivalentes de fosgeno.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 289: formhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[[di(etilamino)carbonil]amino]-1H-indazol-3-carboxamida.