

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-108716-B-00004-0000

Fecha: 2011-05-24 14:43:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

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. **06.108.716B.**

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. 664 notificado el 14 de enero de 2011, estando dentro del término de prórroga, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Ante las observaciones del examinador:

Reivindicaciones

“El interesado se ha rehusado a corregir apropiadamente las objeciones de unidad inventiva, en la solicitud madre quedaron los derivados de N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-indazol-3-carboxamida, con sustituyentes en 5 y 6 de la porción indazol, y en esta divisional quedaron los mismos derivados pero como listado de compuestos específicos que están comprendidos en la materia reclamada en la solicitud madre.

Las reivindicaciones 1, 2 y 3 son inconsistentes respecto al compuesto “hidrofomato del ácido 3-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)carbonil)-1H-indazol-6-carboxílico”

Novedad

"El examinador considera que los compuestos cubiertos por la presente solicitud carecen de novedad frente a los compuestos comprendidos en la anterioridad D2.

Adicionalmente, la presente divisional no corresponde a una división real de la materia de la solicitud madre, ya que en esta última quedaron las reivindicaciones generales que corresponden a la materia particular de la presente divisional."

El solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio limitado a una sola reivindicación, dirigida al compuesto N-[1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1H-indazole-3-carboxamide y sus isómeros (S) y (R). Este compuesto no es divulgado dentro del arte previo, y por tanto es nuevo.

De este modo, solicito se tengan por superadas las objeciones del examinador en cuanto a la claridad y novedad de la invención.

En conclusión, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que las objeciones planteadas por su Despacho han sido claramente superadas.

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 MAR 2011**
Memorial de respuesta a examen de fondo/P2066



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 B

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.

11-0045104

Fecha

Mayo-11-2011

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

Margarita Castellanos
CÓ 39'779.654 Usaquéen - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - P2066

24 MAYO 2011

REIVINDICACIONES MODIFICADA

1. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es

N-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida,
N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida,
N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo halogenado, alquenilo o alquinilo 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 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; 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,

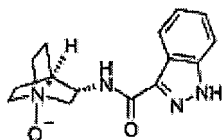
Procedimiento Z

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.



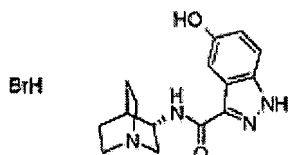
Preparado usando el procedimiento Z con 58% de rendimiento. ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,21 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,59 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,42 (dt, $J_t = 7,5$, $J_d = 1,0$, 1H), 7,26 (dt, $J_t = 7,5$, $J_d = 1,0$, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 5H), 2,37 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 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.

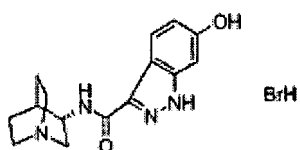
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

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.