

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- -00014-0000
Fecha: 2011-05-24 14:46:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

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. **06.108.716**

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. 662 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 interesado se ha rehusado a corregir las objeciones realizadas en los dos exámenes de patentabilidad, en las respuestas técnicas se omite la corrección a las objeciones de unidad inventiva; este despacho le indicó cuales eran los grupos inventivos que aparecían...”

El nuevo capítulo reivindicatorio aumentó los defectos con que fue presentada la solicitud, ya que ahora existe inconsistencia entre la reivindicación principal y las dependientes a saber: i) las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 27 y 29-39 son inconsistentes con la reivindicación de la cual son dependientes respecto de la definición de R1, en cada una de las reivindicaciones no es congruente, entonces

no pueden ser dependientes de la reivindicación 1. Por otro lado, el examinador afirma que en la solicitud solo hay sustento técnico para los indazoles unidos por la 3 a la posición 3 de azabicyclo[2.2.2]octano, y las posiciones 4 y 7 son extrapolaciones que aparecen como un sencillo enunciado, el examinador considera que no tienen sustento descriptivo.

ii) Las reivindicaciones 25 y 40 consisten en materia redundante, toda vez que es exactamente la misma materia de la reivindicación 1, sin ninguna característica técnica particular "

El solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio, limitado a las antiguas reivindicaciones 1, 27-29, 31-32 y 33-39.

En cuanto a la objeción del examinador sobre la inconsistencia de las reivindicaciones 2-5, 29-39 y 27, pongo de presente que contrario a lo que se afirma en el oficio 662, las definiciones del radical R1 que aparecen en tales reivindicaciones, se encuentran en la reivindicación principal 1. Aún así, el solicitante ha eliminado las reivindicaciones 2-5 y 30

En cuanto al sustento descriptivo de los compuestos reivindicados en la presente invención, se ha limitado la reivindicación 1, especificando que el sustituyente A se encuentra unido al resto del compuesto a través de las posiciones 3 únicamente.

Unidad de invención

"tal como ya se había indicado en los exámenes de patentabilidad anteriores, la solicitud en estudio no cumplía con el requisito de unidad de invención, y continúa con el mismo inconveniente, retomando el examen 1ero:

- *Compuesto de fórmula (I) donde A es (a) derivados de N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-carboxamida y derivados de N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-tiocarboxamida*
- *Compuesto de fórmula (II) donde A es (a) derivados de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano)-1H-indazol-3-il-carboxamida y derivados de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano)-1H-indazol-3-il-tiocarboxamida*

- *Compuesto de fórmula (II) donde A es (a) derivados de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano)-1H-indazol-3-il-carboxamida y derivados de N--(1-azabicyclo[2.2.2]octano)-1H-indazol-3-il-tiocarboxamida*
- *Compuesto de fórmula (III) donde A es (a) derivados de N-(1H-indazol-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina*
- *Compuestos de fórmula (V) donde A es (a) derivados de -(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-1H-indazol-3-amina*

la estructura 1-azabicyclo[2.2.2]octano no es nueva e inventiva, por lo tanto no puede ser la estructura base de la unidad de invención, ni tampoco ninguno de los grupos indicados con nombre IUPAC, debe aportar una parte que las haga nuevas y esa parte la debe conservar cada grupo inventivo"

Ante estas observaciones, el solicitante ha limitado la invención a los compuestos de fórmula (I) únicamente.

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 (WO/02/100858) y D2 (WO 2004/029050), los cuales se presentan respectivamente compuestos derivados de 3-sustituido-1-azabicyclo[2.2.2]octano con sustituyente indazol (D1: página 20, líneas 3-4, último párrafo; página 21, líneas 30-31, ejemplo 14), y derivados de 1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-sustituido con indazol (D2: Página 6, último párrafo; Página 7, línea 1-pág 8; compuestos Ia a Ig, I'a a I'e, IIa a IIe, II'a a II'e, IIIa a IIIe, III'a a III'e, IVa a IVe, IV'a a IV'e; página 20, último párrafo-página 23; página 28, líneas 21-31; página 29, líneas 5-15, 20-28; página 30, líneas 27-31; página 31, líneas 1-2; página 31, líneas 9-17; páginas 32-44; ejemplos 11-16, 20-23, 45-48, 63-66, 87 y reivindicaciones).

En cuanto a las objeciones del examinador sobre la novedad de la invención, pongo de presente que, realizadas las modificaciones al pliego reivindicatorio, el documento D1 no afecta la novedad la presente invención; toda vez que no sugiere los compuestos reivindicados por la solicitud de la referencia.

D1 presenta una estructura de fórmula W^0 (de tres subfórmulas), la cual comprende los compuestos de indazol, cuando W es $-CH-$ y $V-Y-Z$ es $-N-N=CH-$ (páginas 2-4, D1), y se especifica que W^0 debe estar unido al resto del compuesto por su posición 5 o 6, de manera contraria a la presente solicitud, en la cual se especifica que el sustituyente A solo puede estar unido por su posición 3 a la posición 3 de azabicyclo[2.2.2]octano.

Por otro lado, los compuestos de indazol que aparecen en D1 (página 20, líneas 3-4, página 20, último párrafo, página 21, líneas 30-31, y ejemplo 14) todos presentan el grupo indazol de estructura W^0 sin sustituciones de ningún tipo, a diferencia de la presente solicitud, en la cual el grupo indazol se encuentra sustituido por R^1 .

Adicionalmente, la estructura base comprendida por D1 es diferente a la reivindicada por la presente invención.

En cuanto al documento D2, el solicitante ha limitado las definiciones de R^1 en la reivindicación 1, de modo que los compuestos comprendidos por la presente solicitud no se encuentran divulgados o sugeridos por el arte previo.

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 tener objeciones adicionales sobre los requisitos de patentabilidad, solicito que se emita un oficio de fondo de conformidad con el Título X numeral 1.2.2.3 sobre la notificación de no patentabilidad.

Anexos

1. Nuevo capítulo reivindicatorio
2. Modificaciones a la descripción
3. Formulario de modificaciones
4. 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/P2007



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

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual solicito se le otorgue el privilegio de patente.

Presento modificaciones a la descripción:

1. Modificación, última línea de la definición de R'. 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.

⑥

Comprobante de pago No.

11-0045102

Fecha

11 de mayo 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

Margarita Castellanos A.

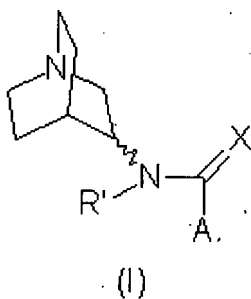
CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - P2007

24 MAY 2011

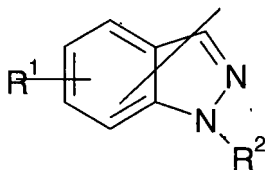
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto aza-biciclo octano que tiene fórmula seleccionada de la fórmula I.



Caracterizado porque

A es



X es O o S;

R' es H;

R¹ es NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono sustituido por Ar o Het, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono sustituidos por Ar o Het, alqueno con 2 a 6 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido por Ar o Het, alquino con 2 a 6 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido por Ar or Het, cicloalqueno con 5 a 8 átomos de carbono, cicloalquenalquilo de 6 a 9 átomos de carbono, hidroxialquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo fluorado con 2 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, o OAr;

R² es 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;

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

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 alqueno que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquino que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alqueno o alquino están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalqueno que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenalquilo 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 ó 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 alqueno que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquino que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alqueno o alquino están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalqueno que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenalquilo 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 alcóxido que tiene entre 1 y 8 átomos de C, halógeno, dialquilamino, donde cada una de las porciones de alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, amino, ciano, hidróxido, nitró, 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 hidroxialcoxido que tiene entre 2 y 8 átomos de C, un alquenoóxido 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, cicloalquilo, 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 dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfilinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolilo, o naftiridinilo, que está no 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 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} CXR^{11} , 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 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 halogenado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Aro 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 farmacéuticamente aceptable de este,

donde A está unida al resto del compuesto a través de la posición 3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es seleccionado de:

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(pent-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(prop-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto está en la forma de una sal de clorhidrato, una sal de formhidrato o una sal de hidrotrifluoroacetato.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es seleccionado de:

Formhidrato de N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida

Clorhidrato de N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

Formhidrato de N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

Formhidrato de N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida

Formhidrato de N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(pent-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

Formhidrato de N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida,

Formhidrato de N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

Formhidrato de N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

Formhidrato de N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(prop-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

y

Formhidrato de N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(Pent-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(prop-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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,

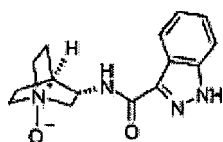
Procedimiento Z

En el procedimiento Z se provee un método para la oxidación de quinuclidincarboxamidas 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-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



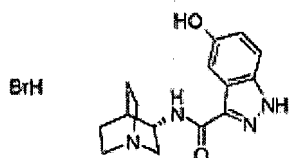
Preparado usando el procedimiento Z con 58% de rendimiento. ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,21 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,59 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,42 (dt, $J_t = 7,5$, $J_d = 1,0$, 1H), 7,26 (dt, $J_t = 7,5$, $J_d = 1,0$, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 5H), 2,37 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (m, 2H),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

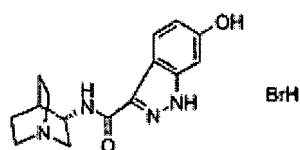
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

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-[[diethylamino]carbonil]amino]-1H-indazol-3-carboxamida.