

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
ngond
áceres

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-127785- -00009-0000
Fecha: 2012-12-28 16:54:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19 / 1

Re: Expediente No. 09-127.785
Solicitud de patente de invención titulada: “DERIVADOS DE 6-(PIRROLIDIN-3-IL)1H-PIRAZOLO[3,4-d]PIRIMIN-4(5H)-ONA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE PDE9”
Solicitante: PFIZER INC
Nuestra Ref.: P2009/000185

RESPUESTA AL OFICIO No. 14705, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 433
DE FECHA 21 DE AGOSTO DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado el 14 de octubre de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 10 a 15;
- en la Reivindicación 1 se limitó el significado de R, R₁, R₂ y R₃;
- en las Reivindicaciones 2 y 3 se limitó el significado de R de acuerdo con la modificación realizada en la Reivindicación 1;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- la nueva Reivindicación 7 se reenumera y corresponde a la antigua Reivindicación 16, la cual reclama específicamente el compuesto del Ejemplo 111 y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- se eliminaron los compuestos de las Reivindicación 5 y 6 que se encuentran por fuera del alcance de la nueva Reivindicación 1.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 10 a 15 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 10 a 15 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador afirma que las Reivindicaciones son excesivamente amplias. El Examinador argumenta que el Capítulo Descriptivo solo proporciona sustento para los compuestos donde: R es alquilo C₂-C₆, cicloalquilo y heterocicloalquilo; R₁ es hidrógeno y alquilo C₁-C₄; R₂ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄; heteroarilo seleccionado a partir de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y ER₅; R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y haloalquilo C₁-C₄.

El Examinador sugiere limitar las Reivindicaciones a una razonable generalización de los ejemplos.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto que presenta las siguientes limitaciones y modificaciones:

- en la Reivindicación 1, se limitaron los radicales R, R₁, R₂ y R₃, así, ahora, R puede ser alquilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo; R¹ puede ser hidrógeno y alquilo (C₁-C₄); R₂ puede ser alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), heteroarilo seleccionado del grupo que está constituido por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y ER₅; y R³ puede ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y haloalquilo (C₁-C₄);

- en la Reivindicación 2 se limitó el significado de **R**; así **R** ahora se selecciona del grupo que está constituido por etilo, isopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;
- en la Reivindicación 3 se limitó el significado de **R**; así **R** ahora se selecciona del grupo que está constituido por isopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; y
- en las Reivindicaciones 4 a 6 se limitó el grupo de compuestos de acuerdo con las modificaciones realizadas en la Reivindicación 1.

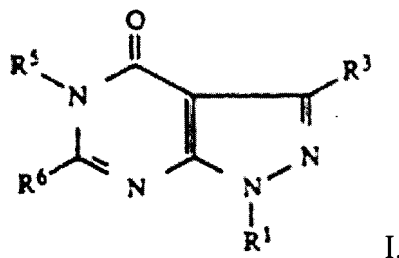
ii) En este punto, vale la pena llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. El Examinador parece compartir lo anterior al sugerir que la limitación solicitada se limite a una generalización razonable de los ejemplos.

En el presente caso, el Capítulo Descriptivo incluye 228 Ejemplos de los compuestos de la invención, los cuales ilustran las distintas modalidades del invento y sustentan el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que las objeciones del Examinador han sido superadas en tanto que la materia del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto delimita de manera clara el alcance de la presente invención y corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos.

4. a- El Examinador afirma que las patentes US5294612 (D1) y US8044060 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador realiza una tabla comparativa entre las características esenciales de la presente invención y aquellas de D1 y D2. Con base en lo anterior, el Examinador argumenta que D1 divulga compuestos derivados de 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-onas, de fórmula:



El Examinador señala que D1 difiere de la presente invención en la fracción pirrolidin-3-il de la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona. Sin embargo, D1 presenta en la misma posición un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno. De otra parte, el Examinador anota que los compuestos de D2 están sustituidos en la posición 6 por un grupo metilo opcionalmente sustituido en lugar de un fragmento pirrolidin-3-il.

El Examinador concluye que cualquier persona del oficio medianamente versada en la materia podría haberse motivado, a partir de D1, a obtener derivados de 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona útiles como inhibidores PDE9, como compuestos alternativos a los divulgados en D2 y por lo tanto, la presente invención es una selección obvia de D1.

Adicionalmente, el Examinador realiza un análisis de patentabilidad de la Reivindicación 7, dependiente de la Reivindicación 1, concluyendo que cualquier persona medianamente versada en la materia habría seleccionado de las composiciones farmacéuticas conocidas en D1, aquellas que se caracterizan por comprender derivados de 6-(pirrolidin-3-il)1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona, de manera alternativa a las divulgadas en D1, por lo que la materia de la Reivindicación 7 es una selección obvia de D1.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reclama el compuesto de Fórmula I con un alcance francamente restringido, de acuerdo con lo explicado en los puntos 1 y 3.b. del presente memorial.

ii) Ahora bien, la comparación de las enseñanzas de D1 y D2 y la presente invención, permite identificar las siguientes diferencias principales:

- D1 divulga efectivamente derivados de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona, sin embargo, **ninguno** de sus ejemplos ilustran, enseñan o siquiera sugieren la presencia de específicamente un grupo pirrolidina como

- sustituyente en la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona;
- Los ejemplos de D1 enseñan que en la posición 6, los compuestos de núcleo 1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona, se deben sustituir con un grupo **piridilo** (grupo aromático de 6 miembros), **quinolinilo** (Ejemplos 7 a 19 y 12 a 14 de D1, que es un heteroarilo de dos anillos) e imidazopiridilo (Ejemplo 16);
 - Es decir, ningún ejemplo de D1 enseña un grupo pirrolidina como sustituyente en la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona, sino que por el contrario, los ejemplos enseñan núcleos de 6 miembros o incluso de 10 miembros;
 - D2 se refiere a compuestos que tienen un grupo núcleo 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona y que presentan un puente de metileno en la posición 6 unido a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo.
 - Nada en D2 llevaría a la persona medianamente versada en la materia a incluir un grupo pirrolidina en la posición 6 del núcleo de 1H-pirazolo-[3,4-d] pirimidin-4 (5H)-ona.

Teniendo en cuenta las diferencias entre la presente invención y aquello divulgado e ilustrado en D1 y D2, se puede concluir que no hay nada en D1 ni en D2, solos o en combinación, que motive a la persona medianamente versada en la materia a incluir un grupo pirrolidina en la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona como se reclama en la presente invención.

iii) La única manera como una persona medianamente versada en la materia, partiendo de D1 o D2, podría haber llegado a la invención seleccionada sería a través de la combinación arbitraria y accidental de los sustituyentes y sólo después de de innumerables selecciones. Lo anterior porque la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado una enseñanza o sugerencia en D1 o D2 que le permitiera sintetizar los compuestos específicos aquí reclamados. Por el contrario, como ya se explicó, D1 y D2 lo alejarían de los compuestos reclamados en esta solicitud.

Vale la pena anotar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación

aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia habría combinado las enseñanzas de D1 y D2 motivada por alguna enseñanzas específicas en D1 o D2, no simplemente un deseo de modificar moléculas de manera arbitraria y caprichosa. En el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado en D1 y D2 una invitación para probar y usar herramientas conocidas en el arte para investigar la existencia de otras composiciones que pudieran presentar propiedades mejoradas.

En el presente caso, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona el Examinador en su examen de fondo sería como efectivamente lo hizo el Examinador: con el beneficio de conocer ya la invención aquí reclamada. Dicho de otra manera, la única enseñanza que existe para modificar las moléculas divulgadas en D1 y D2 para llegar a la familia reclamada en esta solicitud, es precisamente la presente solicitud.

En este punto, me permito anotar que recientemente la Superintendencia de Industria y Comercio, en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad define, adopta y acepta el concepto de patente de selección en cuanto a invenciones farmacéuticas, de manera que consiste en una patente que “reivindica un solo elemento, o un grupo pequeño de elementos que pertenecen a un grupo extenso de elementos ya conocidos”¹. Así, la SIC define que para la evaluación de novedad de una patente de selección, es importante tener en cuenta que “una fórmula general del estado de la técnica no anula la novedad de un compuesto o subgrupo de compuestos reivindicados incluidos en ella”², concluyendo que “si el grupo específico de compuestos reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre químico, ni por su fórmula química y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos, tal grupo reivindicado es nuevo (selección)”³. Así, para la SIC es claro que si no existe tal divulgación concreta, entonces los compuestos serán considerados como una **selección nueva**, como en el presente caso.

Posteriormente, la SIC determina que “una invención de selección [...] que se considera nueva, tiene nivel inventivo si todos los compuestos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica sorprendente no descrita en el estado de la técnica y además inesperada”. Más adelante señala

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.5.1 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

² Ibídem. Sección 3.5.4.

³ Ibídem.

que “si el solicitante aporta datos comparativos, se aceptarán como evidencia experimental de que los compuestos de la selección tienen ventajas respecto a los conocidos en el estado de la técnica.”⁴

Teniendo en cuenta los parámetros de la SIC, cuando una invención dada se encuentra de manera general incluida en una divulgación más amplia e inespecífica, pero la invención presenta una limitación que no se encuentra explícitamente revelada o sugerida en el arte previo y además proporciona un efecto técnico inesperado, su novedad y su nivel inventivo deben ser reconocidas.

En el caso de los compuestos aquí reivindicados, el Examinador pasa por alto las páginas 165 y 166 del Capítulo Descriptivo, en las que de manera clara se evidencia la actividad inhibitoria sobre la fosfodiesterasa de 114 Ejemplos, que se encuentran dentro de la materia aquí reivindicada al mostrar los resultados de un ensayo realizado específicamente sobre PDE9. Así entonces, y en cuanto al nivel inventivo de la presente invención me permito señalar que nada en D1 y/o D2, le habría permitido prever a la persona medianamente versada en la materia, con alguna expectativa de éxito, que los compuestos de la presente invención podrían presentar tal actividad como inhibidores de la actividad de PDE9. Los efectos sorprendentes e inesperados de los compuestos aquí reivindicados **no** podían predecirse de la información divulgada en el arte previo, puesto que en D1, por ejemplo, se presentan los datos de actividad inhibitoria sobre GMP-PDE1, y no sobre PDE9 como en el presente caso. Así, la materia aquí reivindicada cumple a todas luces con el criterio de la SIC y por lo tanto consiste en una selección ventajosa frente al arte previo.

iv) Por último, y en cuanto a las objeciones del Examinador sobre la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 7), la cual reclama una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, me permito señalar respetuosamente que la novedad y nivel inventivo de dicha reivindicación recae sobre la novedad y nivel inventivo de la Reivindicación 1. Como el Examinador debe saber, reivindicaciones de este tipo pretenden proteger el concepto inventivo desarrollado por el inventor, que en el presente caso son los compuestos reclamados y cualquier composición que los contenga. Así, y ya que se ha demostrado anteriormente la novedad y el nivel inventivo de los compuestos reclamados, cualquier composición que los contenga será igualmente novedosa e inventiva.

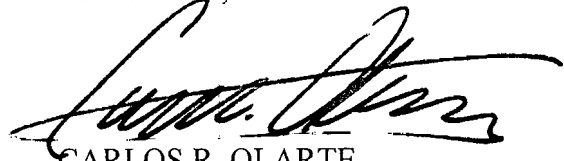
⁴ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.5.5.3. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



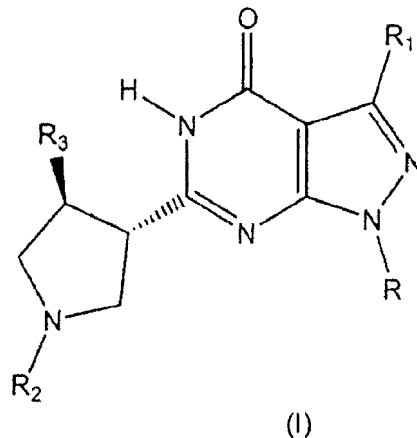
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

9

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R se selecciona del grupo que está constituido por alquilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo;

R₁ se selecciona del grupo que está constituido por hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R₂ se selecciona del grupo que está constituido por alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), heteroarilo seleccionado del grupo que está constituido por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y ER₅;

R₃ se selecciona del grupo que está constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y haloalquilo (C₁-C₄);

E se selecciona del grupo que está constituido por -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -C(O)-;

R₅ se selecciona del grupo que está constituido por cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, ariloxy y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, seleccionándose independientemente tales sustituyentes del grupo que está constituido por alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), halo, ciano, fenilo, morfolinilo, alquil (C₁-C₄)-amino, pirazolilo, triazolilo e imidazolilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R se selecciona del grupo que está constituido por etilo, isopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R₁ es hidrógeno o metilo;

R₂ es metilo, trifluoroetilo, trifluorobutilo, pirimidinilo, trifluorometilpirimidinilo o ER₅;

R₃ es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo o ciclopropilo;

E es -CH₂- o -C(O)-;

R₅ se selecciona del grupo que está constituido por ciclopentilo, morfolinilo, fenilo, naftilo, benciloxi, pirimidinilo, piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, pirazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, cinolinilo, naftidrinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, benzotiadiazolilo, tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, dihidrobenzodioxinilo, imidazolilo, dihidrobenzofuranilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzodioxinilo, tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tetrahidrobenzotiazolilo, dihidrobenzoxazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirazolo[1,5-a]azepinilo y dihidropirrol[1,2-b]pirazolilo sustituido o sin sustituir.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R se selecciona del grupo que está constituido por isopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R₁ es hidrógeno;

R₂ es ER₅;

R₃ es metilo o etilo;

E es -CH₂-; y

R₅ se selecciona del grupo que está constituido por fenilo, pirimidin-2-ilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo y 5-metilpirazin-2-ilo.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que está constituido por:

6-[(3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinoxalin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-{(3S,4S)-4-metil-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-{(3S,4S)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-4-metilpirrolidin-3-il}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-{(3S,4S)-4-metil-1-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-1-(cinolin-3-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; y

1-ciclopentil-6-[(3S,4S)-1-[[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metil]-4-metilpirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que está constituido por:

6-[(3S,4S)-1-bencil-4-etilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinoxalin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinoxalin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-metilpirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(1,5-naftiridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(1,8-naftiridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; y

1-isopropil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(pirido[2,3-b]pirazin-8-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que está constituido

12

por:

6-[(3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-4-metil-1-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-4-metil-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-metilpirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinolin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-4-metil-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-4-metil-1-[(6-metilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-4-metil-1-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}pirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-4-metil-1-[(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-4-metilpirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-1-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinoxalin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-4-metil-1-(quinolin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il]-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-1-(3-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(3S,4S)-1-(3,5-difluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-{(3S,4S)-4-metil-1-[4-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-3-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

3-metil-6-[(3S,4S)-4-metil-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-



piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
3-metil-6-((3S,4S)-4-metil-1-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirrolidin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-((3S,4S)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-metilpirrolidin-3-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-((3S,4S)-4-metil-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-(4-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-bencil-4-etilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-(2-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-((3S,4S)-4-metil-1-[2-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-(2,4-difluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-(4-metoxibencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-(2-metoxibencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-(3-metoxibencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-((3S,4S)-4-metil-1-[3-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-1-(2,6-difluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-((3S,4S)-4-etil-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]pirrolidin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-((3S,4S)-4-etil-1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-4-etil-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-4-etil-1-(quinoxalin-2-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
6-[(3S,4S)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-

il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

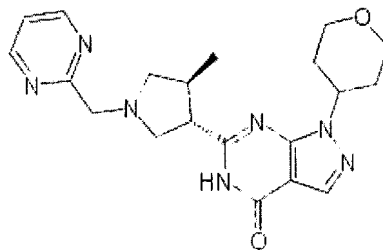
2-((3S,4S)-3-etil-4-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]pirrolidin-1-il}metil)benzonitrilo;

3-((3S,4S)-3-etil-4-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]pirrolidin-1-il}metil)benzonitrilo; y

4-(((3S,4S)-3-etil-4-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]pirrolidin-1-il}metil)benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto que es:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición de la Reivindicación 8, que comprende además un segundo agente farmacéutico.

10. La composición de la Reivindicación 9, en la que el segundo agente farmacéutico se selecciona del grupo que está constituido por donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina y tacrina.
