

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-127785- -00013-0000

Fecha: 2013-03-12 16:44:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

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

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 1514, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un Capítulo Reivindicatorio con 10 reivindicaciones (capítulo reivindicatorio radicado el 28 de diciembre de 2012, en respuesta al primer examen de fondo expedido el 21 de agosto de 2012). Según la Resolución No. 1514, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. 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 radicado el 28 de diciembre de 2012, en respuesta al primer examen de fondo expedido el 21 de agosto de 2012).

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está conformado por 10 reivindicaciones, en el que en la Reivindicación 1 se introdujeron los grupos específicos a los que se refieren los grupos “heterocicloalquilo”, “arilo”, “ariloxi” y “heteroarilo,” de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, páginas 27 a 29.

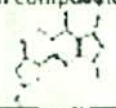
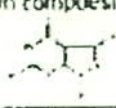
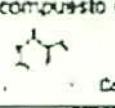
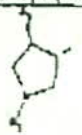
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario,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

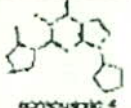
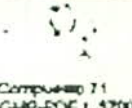
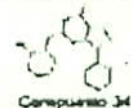
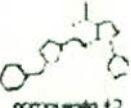
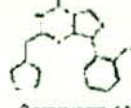
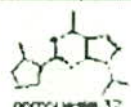
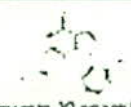
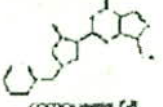
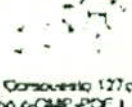
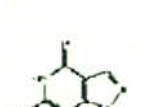
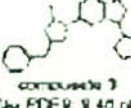
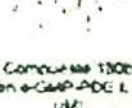
3.2. La SIC insiste en que las patentes US5294612 (D1) y US8044060 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

a- La SIC argumenta nuevamente que D1 divulga compuestos derivados de 6-heterociclil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-onas, las cuales inhiben la actividad enzimática de la fosfodiesterasa (PDE), y son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

De otra parte, D2 enseña compuestos derivados de 6-ciclilmetil y 6-alquilmtil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-onas, inhibidores del efecto de la c-GMP fosfodiesterasa PDE9A, útiles en el tratamiento de la pérdida de percepción, concentración, aprendizaje y/o memoria.

La Resolución aquí recurrida presenta la siguiente tabla comparando las características divulgadas en D1 y D2 y los compuestos aquí reclamados:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula I  Compuesto 1	Un compuesto de fórmula I  Compuesto 1	Un compuesto de fórmula I  Compuesto 1
R	R ¹	R ²
alquilo(C ₁ -C ₃) cicloalquilo heterocicloalquilo	alquilo cicloalquilo(C ₁ -C ₇) anillo y heterociclo	No refiere
R ₁	R ¹	Hidrógeno
hidrógeno, alquilo(C ₁ -C ₄)	Hidrógeno Alquilo inferior	donde R ¹ es
	R ⁵ Es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno	No refiere
R ²	R ⁵ es opcionalmente sustituido	R ¹ es opcionalmente sustituido
alquilo(C ₁ -C ₂) haloalquilo(C ₁ -C ₄) heterociclo seleccionado del grupo que consta de piridino, piridazino, pirimidino, y pirazino, y ER ₃	donde los nitrógenos o 1 o 2 de los átomos de carbono pueden estar sustituido de igual o diferente manera por un grupo seleccionado alquilo inferior halógeno trifluoroacilo heterociclo	alquilo(C ₁ -C ₃) trifluorometilo trifluorometiloxido heterocicloaminocarbonilo cicloalquilo(C ₁ -C ₇)
R ³		
Hidrógeno alquilo cicloalquilo(C ₁ -C ₇) haloalquilo(C ₁ -C ₄)		

Características esenciales	D1	D2
Realizaciones preferidas	Realizaciones preferidas	Realizaciones preferidas
 Compuesto 4 (C ₁₆ PDE9: 624 nM)	 Compuesto 71 (C ₁₆ o-GMP-PDE1: 5700nM)	 Compuesto 34 (C ₁₆ PDE9: 12 nM)
 Compuesto 12 (C ₁₆ PDE9: 368 nM)	 Compuesto 83 (C ₁₆ o-GMP-PDE1: 310)	 Compuesto 11 (C ₁₆ PDE9: 6 nM)
 Compuesto 32 (C ₁₆ PDE9: 6.19 nM)	 Compuesto 77c (% inhibición o-GMP-PDE1: 13% ± 0.01 μM)	 Compuesto 30 enantiómero 1 (C ₁₆ PDE9: 30 nM)
 Compuesto 18 (C ₁₆ PDE9: 334 nM)	 Compuesto 127c (% inhibición o-GMP-PDE1: 72% ± 0.01 μM)	 Compuesto 98 (C ₁₆ PDE9: 15 nM)
 Compuesto 3 (C ₁₆ PDE9: 8.45 nM)	 Compuesto 130b (% inhibición o-GMP-PDE1: 51% ± 0.01 μM)	

El Despacho concluye, a partir de la anterior tabla que la única diferencia entre los compuestos reclamados y D1 consiste en la presencia del grupo pirrolidin-3-il en la posición 6 del anillo 1H-pirazolo[3,4d]pirimidin-4(5H)-ona, el cual es definido en D1 como un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, particularmente ilustrando el grupo piridin-4-il en los ejemplos. De manera similar, los compuestos de D1 muestran en la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo[3,4d]pirimidin-4(5H)-ona un grupo metilo opcionalmente sustituido.

El Despacho argumenta que una persona medianamente versada en la materia estaría motivada para seleccionar el grupo pirrolidin-3-il a partir de las enseñanzas de D1 y D2, esperando que los compuestos resultantes presenten actividad sobre la fosfodiesterasa, particularmente la PDE9, por lo que la presente invención es obvia.

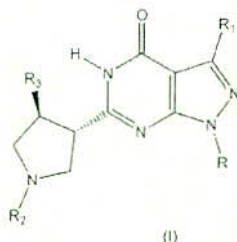
En relación a mis argumentos presentados en mi respuesta al único examen de fondo, la SIC señala lo siguiente:

- las realizaciones preferidas de D1 enseñan como sustituyente preferido de la posición 6 el grupo piridin-4-il y de la posición 1 los grupos tert-butil y ciclopentil. Sin embargo, el mismo documento indica que los ejemplos son de carácter ilustrativo sin delimitar el objeto de la invención;
- cualquier persona medianamente versada en la materia “concluiría sin ninguna dificultad que por medio de una razonable restricción soportada por sus ejemplos el documento incluye inequívocamente el sustituyente pirrolidin-3-il y otras series bioisósteras del mismo dentro del grupo *heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de carbono*¹”;
- respecto a los datos del Capítulo Descriptivo, la SIC señala que no toda la materia reclamada en la Reivindicación 1 posee el efecto técnico atribuido (Ejemplos 42 y 58);
- el efecto técnico **no** es derivado de las selecciones en los sustituyentes de las posiciones 1, 3 y 6, ya que al compararse los resultados de las pruebas biológicas, los compuestos de núcleo 6-(pirrolidin-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona sustituidos por hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos pueden o no poseer el efecto técnico descrito (Ejemplos 3, 4, 32, 42 y 58).

¹ Resolución No. 1514, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013, página 12, último párrafo, líneas 13-16.

b- De manera más detallada que el análisis presentado por la SIC, me permito puntualizar las diferencias que alejan los compuestos de la presente invención de aquellos compuestos divulgados en D1 y D2.

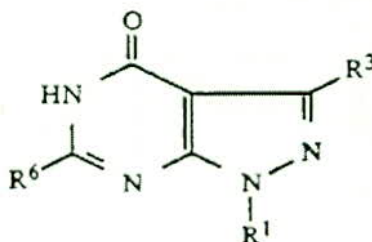
i) La presente invención reclama compuestos derivados del núcleo 6-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona, que presentan la siguiente fórmula (I) Markush:



Es decir, los compuestos de la presente invención, presentan un núcleo pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona sustituido específicamente en la posición 6 por un grupo pirrolidin-3-il, que se encuentra necesariamente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y ER₅, en donde R₅ es cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, ariloxy y heteroarilo (grupos que se encuentran plenamente definidos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto).

Adicionalmente, y tal y como lo demuestran las páginas 165-205 del Capítulo Descriptivo, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 9 (PDE9). En dichas páginas se enseña la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) de algunos de los compuestos ejemplificados en un ensayo (ensayo de proximidad de centelleo de fosfodiesterasa) en el cual se utilizó la enzima PDE9 recombinante humana. La concentración inhibitoria demostró que los compuestos de la presente invención son inhibidores específicos de dicha enzima.

ii) Ahora bien, D1 enseña compuestos derivados del núcleo 1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona, que presentan la siguiente fórmula estructural:



Particularmente, los compuestos de D1 se encuentran sustituidos en posición 6 (R⁶) por un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o un anillo bicíclico de

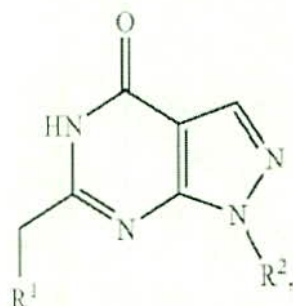
9 o 10 átomos miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, como se define en la columna 4, líneas 34 y 37 de dicho documento. Dicho sustituyente R⁶ se encuentra adicionalmente sustituido, en cualquier átomo de carbono disponible, por uno o dos grupos seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, cicloalquilo, 4-morfolinilo, alcoxi inferior-alcoxi inferior, hiroxilo, imidazolilo, oxo y 4-morfolinilo-alcoxi inferior, y en cualquier nitrógeno disponible está sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo inferior, alcanilo inferior o trifloroacetilo. Los compuestos de D1, tal y como lo demuestran las columnas 68 a 71, son inhibidores selectivos de la GMP-fosfodiesterasa 1 (PDE 1).

Un análisis de los ejemplos de D1 (138 Ejemplos) demuestra que los compuestos allí ilustrados presentan una sustitución en la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona por los grupos: piridin-4-il (mayoritariamente), 3-metil-2-piridil y 4-quinolinil. Por lo tanto, D1 divulga derivados de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona que difieren de los compuestos aquí reivindicados en el grupo que sustituye la posición 6 del núcleo, pues allí se divulgan grupos heterociclos de 6 miembros (piridin-4-il) o anillos bicíclicos de 10 miembros (quinolinil), mientras que los compuestos de la presente invención están sustituidos únicamente por un grupo pirrolidin-3-il (de 5 miembros) sustituido, tal como acertadamente lo señala el Despacho.

El análisis de las enseñanzas de D1, permite concluir directamente que la divulgación de dicho documento sólo resulta suficiente para habilitar o permitir a la persona medianamente versada en la materia sintetizar compuestos de núcleo 1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona sustituidos con un grupo heterociclo de 6 miembros y un átomo de nitrógeno (piridin-4-il) o para sintetizar compuestos en los que dicha posición esté ocupada por grupos de 10 átomos de carbono, como la quinolina.

A la luz de las diferencias estructurales entre los compuestos ilustrados en D1 y aquellos aquí reivindicados, y contrario a lo argumentado por el Despacho, nada en D1 guía o motiva inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a sustituir la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona con un grupo pirrolidin-3-il, que se encuentra en con una estereoquímica particular, ya que los ejemplos de dicho documento sólo enseñan grupos heterocíclicos o bicíclicos con un número mayor de miembros como piridin-4-il o quinolin.

iii) De otra parte, D2 se refiere a compuestos que tienen un grupo núcleo 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona, que presentan la siguiente estructura:



Como se evidencia, la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona está sustituida por un puente metileno unido a R¹, que representa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo. Así, D2 ni siquiera divulga compuestos que en posición 6 estén sustituidos por un grupo heterociclilo, sino por el contrario, en dicha posición se encuentran grupos hidrocarbonados lineales, ramificados o cíclicos.

En concordancia con lo anterior, los ejemplos de D2 (43 Ejemplos) enseñan en posición 6 grupos ciclopentilmetilo, ciclopentenmetilo, metilbutilo, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo, etilbutilo y ciclohexilmetilo. D2 **no** enseña un anillo unido directamente a la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona, pues no los comprende en su fórmula Markush. Así, dicho documento no podría motivar o guiar a la persona medianamente versada en la materia a incluir en tal posición un grupo pirrolidin-3-il como el que encuentra en los compuestos de la presente invención.

iv) En conclusión, el arte previo **no** motiva o guía a la persona medianamente versada en la materia a incluir en la posición 6 del núcleo 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona un grupo pirrolidin-3-il como el que aquí se reivindica. Por el contrario, las enseñanzas del arte previo motivan a la persona medianamente versada en la materia a producir compuestos estructuralmente diferentes. De hecho, si la misma persona siguiera las enseñanzas combinadas de los documentos D1 y D2, sintetizaría compuestos de núcleo 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona que en posición 6 están sustituidos por un grupo piridin-4-il o quinolina (D1) a través de un puente metileno (D2), esperando que resultaran activos como inhibidores selectivos de la GMP-PDE 1 (como los compuestos de D1). Así, la estructura de los compuestos de la presente invención no se encuentra motivada por ninguna enseñanza del arte previo, y mucho menos su actividad como inhibidores específicos y selectivos de la fosfodiesterasa 9 (PDE 9).

Como lo señalé en mi respuesta al primer y único examen de fondo, la presente invención corresponde a una selección nueva de D1, ya 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. Es decir, la SIC al aceptar la novedad de la presente invención está concluyendo que en el arte previo no existe una divulgación concreta del grupo pirrolidin-3-il en posición 6 del núcleo, y que nada en D1 y D2, particularmente sus ejemplos, enseña la estructura particular de los compuestos aquí reivindicados.

En adición a lo anterior, la SIC en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad determinar 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”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.

No se entiende entonces el criterio de la SIC aplicado al presente caso ya que si nada en D1 y/o D2 divulga explícitamente el grupo pirrolidin-3-il en posición 6 del núcleo y además, los compuestos de la presente invención muestran una actividad farmacológica que no presentan ninguno de los compuestos del arte previo (inhibición específica de la PDE9), estamos ante una selección novedosa que presenta un efecto farmacológico sorprendente, por lo que a la luz de las secciones citadas de su Instructivo se debería llegar a la conclusión, sin lugar a dudas, de que la presente invención reviste nivel inventivo.

3.3. La SIC pretende desvirtuar el efecto farmacológico de los compuestos de la presente invención a través de un análisis en retrospectiva, parcializado e infundado que demostraré a continuación.

a- Respecto a la actividad de los compuestos divulgados en D1, la SIC señala lo siguiente:

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.5.4. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

³ Ibídem.

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)

“en los resultados de evaluación biológica refiere (D1) que la fosfodiesterasa empleada en la evaluación inhibe la hidrólisis, preferentemente en cGMP frente a cAMP y que la misma fue aislada de tejido vascular (corazón y aorta)”⁵ (mi subrayado)

“El documento D1 refiere de manera explícita en su resumen que los derivados 6-heterociclil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-onas [...] poseen actividad inhibitoria cGMP-PDE de manera preferente frente cAMP-PDE, característica de la fosfodiesterasa 9, tal y como lo indica el solicitante”⁶ (mi subrayado, mi negrilla)

Las conclusiones a las que llega la SIC a partir de la información relacionada con la actividad farmacológica de los compuestos de D1 no son ciertas. Efectivamente, las columnas 68 a 71 de D1 muestran los resultados de un ensayo de actividad estándar. Particularmente, en D1 se señala lo siguiente:

In standard biological test procedures, the compounds of Formula I have been found to possess c-GMP-PDE I inhibitory activity and are thus useful in the treatment of heart failure and hypertension. The compounds of Formula I, in combination with nitrates, have also been found to be useful in reversing or reducing nitrate-induced tolerance and thus would be useful in the treatment of angina pectoris and congestive heart disease.

No se entiende a partir de tal divulgación, cómo la SIC concluye que la actividad de los compuestos de D1 “*inhibitoria cGMP-PDE de manera preferente frente cAMP-PDE*” es “*característica de la fosfodiesterasa 9*”, pues claramente el párrafo de D1 citado anteriormente señala que los compuestos de Fórmula I allí divulgados “poseen actividad inhibitoria c-GMP-PDE I” (mi traducción). De hecho, los compuestos allí divulgados son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el corazón, como angina de pecho y enfermedad cardíaca congestiva, mientras que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de Alzheimer.

Lo anterior es evidencia clara del análisis parcializado y sesgado de la SIC, pues de ninguna manera en D1 se menciona la fosfodiesterasa 9, y mucho menos que los compuestos allí divulgados presenten actividad sobre dicha enzima. Sin embargo, el Despacho realiza el anterior

⁵ Resolución No. 1514, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013, página 6, tercer párrafo.

⁶ Resolución No. 1514, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013, página 12, segundo párrafo, líneas 1, 2, 5, 6 y 7.

análisis con el fin de desvirtuar la actividad sorprendente de los compuestos de la presente invención, que de manera inesperada, y como efecto de las diferencias estructurales con los compuestos de D1, presentan actividad inhibitoria sobre la fosfodiesterasa 9 (PDE9), lo cual no estaba siquiera mencionado en D1.

b- Respecto a la actividad de los compuestos divulgados en D2, la SIC señala lo siguiente:

“D2 una serie de compuestos 6-cicilimetil y 6-alquilmetil pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-onas inhibidores del efecto de la c-GMP fosfodiesterasa PDE9A y por lo tanto, útiles para el tratamiento de la pérdida de percepción, concentración, aprendizaje y/o memoria⁷” (mi subrayado, mi negrilla)

Ningún aparte de D2 se refiere a la actividad de los compuestos allí divulgados. La sección introductoria de dicho documento se refiere a información general de las fosfodiesterasas, las cuales modula los niveles de cAMP y cGMP. Particularmente, dicha sección se refiere al aislamiento e identificación de la fosfodiesterasa A9 (PDE9A), así como conocidos inhibidores de su actividad. Sin embargo, no se entiende a partir de qué sección de D2 o qué apartes específicos, la SIC llega a la conclusión de que los compuestos allí divulgados son “inhibidores del efecto de la c-GMP fosfodiesterasa PDE9A” pues en dicho documento no hay información farmacológica relacionada con dicha actividad. De hecho, la columna 2 de D2, citada en la Resolución aquí recurrida se refiere precisamente a diferentes artículos donde se caracteriza la actividad de la PDEA9, más no a que los compuestos allí divulgados presenten tal actividad.

De nuevo, la SIC, analiza apartes no relacionados de manera acomodada para concluir que la actividad de los compuestos de la presente invención ya se presentaba en otros compuestos y que por lo tanto la misma no es sorprendente. Sin embargo, no existe información técnica farmacológica que permita llegar a la conclusión de que los compuestos de D2 son inhibidores de la c-GMP fosfodiesterasa PDE9A. Por el contrario, la presente invención, en las páginas 165-205 del Capítulo Descriptivo, presenta información técnica obtenida en ensayos farmacológicos que demuestra que los compuestos de la presente invención son **potentes inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 9 (PDE9)**, lo cual no podía ser esperado a partir de la información contenida en D1 y/o D2.

⁷ Resolución No. 1514, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013, página 6, último párrafo.

c- La SIC pretende desvirtuar la contundente información farmacológica respecto a la actividad específica sobre la PDE9 de los compuestos de la presente invención mediante análisis acomodados de la información en D1, o peor aún, de la inexistente información al respecto en D2.

La SIC no puede fundamentar sus objeciones sobre la actividad de los compuestos de la presente invención a partir de un análisis de datos especulativo. Es decir, las conclusiones a las que debe llegar la SIC a partir de la comparación de datos y actividades farmacológicas debe ser basado en hechos reales y concretos. En el presente caso, no existe razón técnica alguna proveniente de un análisis concienzudo de los datos presentados en D1 que le permita a la persona medianamente versada en la materia esperar razonablemente que pirazolo[3,4-d] pirimidin-4(5H)-onas sustituidas en posición 6 por grupo pirrolidin-3-il (no divulgadas ni sugeridas por D1 y menos D2) presentarían actividad específica sobre PDE9 y serían útiles en el tratamiento de Alzheimer. A lo sumo, dicha persona esperaría que presenten actividad inhibitoria sobre c-GMP-PDE I lo que las haría útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas.

A todas luces, la actividad de los compuestos de la presente invención es sorprendente e inesperada a partir de la información relacionada con los compuestos del arte previo, por lo que de acuerdo con los lineamientos establecidos por la misma SIC en su Instructivo citado anteriormente, su novedad y su nivel inventivo deben ser reconocidas.

3.4. a- La SIC pretende desestimar las diferencias estructurales entre los compuestos ilustrados en los Ejemplos de D1 y los compuestos de la presente invención, sin prestar la debida importancia a la comparación estructural y dándole más crédito a supuestos no fundamentados en el arte previo. Particularmente la SIC señala:

“Adicionalmente, divulga (D1) a través de sus realizaciones preferidas como sustituyentes seleccionados los grupos piridin-4-il en la posición 6 y tert-butil o ciclopentil en la posición 1 del núcleo central pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (Folio. 3, columna 2, resumen de la invención) e indica de manera explícita que los ejemplos son de carácter ilustrativo pero de ninguna manera limitan el objeto de la invención (Folio. 8, columna 2, líneas 18-19), de lo cual una persona del oficio normalmente versada en la materia concluiría sin ninguna dificultad que por medio de una razonable restricción soportada por sus ejemplos el documento incluye inequívocamente el sustituyente pirrolidin-3-il y otras series

bioisósteras del mismo dentro del grupo heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de carbono máxime cuando se excluyen como sustituyentes en esta posición del núcleo central pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona los anillos estructuralmente cercanos como los compuestos heterocíclicos saturados o no que 1.) sean menores a 4 miembros, 2.) posean 7 o 8 miembros, 3.) sean bicíclicos con 11 o más miembros y/o 4.) posean más de tres átomos de carbono⁸ (mi subrayado, mi negrilla)

b- El análisis en retrospectiva señalado anteriormente se aplica en este caso. En primera medida, la SIC reconoce que los ejemplos más cercanos de D1 solamente enseñan un sustituyente piridin-4-il, a pesar de que solo se enseñe tal radical en D1, la SIC considera que la persona medianamente versada en la materia “concluiría sin ninguna dificultad”, a través de una “razonable restricción” de los ejemplos, que D1 incluye el sustituyente pirrolidin-3-il. Sin embargo, la cuestión a analizar no es si la definición “heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de carbono” en D1 comprende el grupo pirrolidin-3-il, pues la respuesta a esa pregunta es inequívocamente sí, ya que la presente invención corresponde a una selección, y para que sea una selección, se debe contener en la materia del arte previo. Por el contrario, la cuestión a determinar en una invención de selección es si la selección particular era motivada por el arte previo.

En el presente caso, tal selección no es motivada por el arte previo, pues como se ha repetido, la materia ilustrada en D1 sólo permitiría a la persona medianamente versada en la materia incluir un grupo piridin-4-il y no un grupo pirrolidin-3-il como en el presente caso. Tan alejado del grupo pirrolidin-3-il están las enseñanzas de D1, que no se muestra en sus ejemplos ningún heterociclo de 5 miembros. De hecho, la pregunta que surge a partir del análisis de la SIC es ¿por qué la persona medianamente versada en la materia seleccionaría particularmente el grupo pirrolidin-3-il entre todos los heterociclos de 5 miembros con 1 o 2 átomos de carbono? Dentro de los heterociclos con 5 miembros y 1 o 2 átomos de carbono se tienen: pirrol, imidazol, pirazol, imidazolina, pirazolidina, y pirrolidina, así, ¿a partir de qué enseñanza de D1 la persona medianamente versada en la materia seleccionaría la pirrolidin-3-il y no otro grupo de 5 miembros con 1 o 2 átomos de carbono? Así como no existen enseñanzas que lleven a la misma persona a seleccionar un grupo de 5 miembros, menos aún lo llevaría a seleccionar particularmente el grupo pirrolidin-3-il de la presente invención.

⁸ Resolución No. 1514, notificada por edicto desfilado el 05 de marzo de 2013, página 12, segundo párrafo, líneas 7 a 19 y página 13, primer párrafo, líneas 1 a 3.

13

3.5. Si la SIC hubiera realizado un análisis como el realizado anteriormente, sobre hechos concretos y técnicos de las divulgaciones del arte previo así como de su actividad, habría concluido que la selección de la presente invención no solo es novedosa, sino que no podía ser motivada por el arte previo, como tampoco los efectos farmacológicos derivados de la misma, por lo que también reviste nivel inventivo.

Sin embargo, la SIC realiza un análisis en retrospectiva, y aplica un estándar de “posibilidad de alcanzar” que hace inviable el sistema de patentes pues ninguna invención es susceptible de patentarse. Sin embargo, el análisis de 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. 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, y sin embargo, ni combinando los elementos estructurales allí divulgados, se llegaría inequívocamente a la presente invención como se demostró anteriormente.

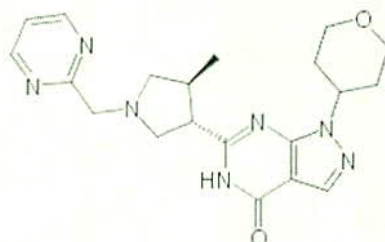
De hecho, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona la SIC en la Resolución aquí recurrida sería como efectivamente lo hizo el Despacho: con el beneficio de conocer ya la invención aquí reclamada. Dicho de otra manera, la única 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. Este tipo de análisis es conocido en la doctrina y jurisprudencia internacional como análisis en retrospectiva o “hindsight”, el cual se proscribe en el Manual Andino de Patentes (MAP), conforme al cual “...la búsqueda de anterioridades se efectúa *a posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que

ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención⁹ (mi subrayado).

Como bien se reconoce en la doctrina y jurisprudencia internacional, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, incertidumbre, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, la selección particular de los compuestos de la presente invención no solo no es motivada por el arte previo citado, sino que i) se aleja de los compuestos ilustrados en D1, y ii) si la persona medianamente versada en la materia siguiera tales enseñanzas produciría compuestos diferentes estructuralmente a los aquí reclamados. Adicionalmente, la actividad que presentan los compuestos aquí reivindicados no podía ser derivada del arte previo, pues los compuestos allí divulgados presentan actividad diferente (D1) o no se tiene información respecto a la misma (D2) por lo que la inhibición de la PDE9 por los compuestos de la presente invención es completamente inesperada y sorprendente. Así, a todas luces la presente solicitud cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

3.6. Ahora bien, la Reivindicación 7 de la presente solicitud reclama de manera particular el compuesto del Ejemplo 111, que presenta la siguiente estructura:



Dicho compuesto, de nombre [(3S,4S)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4d]pirimidin-4-ona, presentó un IC₅₀ en el ensayo de inhibición específica sobre la PDE9 de 12.5nM. Dicho compuesto presenta de manera específica el siguiente patrón de sustitución: en posición 1 un grupo pirano y en posición 6 un grupo pirrolidin-3-il sustituido a su vez por un radical pirimidin-2-ilmetil y un grupo metilo en posición 4.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente respecto a D1 y D2, si se comparan las enseñanzas generales de dichos documentos, con el compuesto del Ejemplo 111, reclamado en la

⁹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

5

Reivindicación 7, es aún más evidente que dicho patrón de sustitución no podía ser derivado de manera obvia o motivado siquiera por el arte previo, pues nada en D1 ni D2 motivaría a la persona medianamente versada en la materia a sustituir el núcleo 4H-pirazolo[3,4d]pirimidin-4-ona con un grupo pirano en posición 1 y un grupo pirrolidin-3-il sustituido a su vez por un radical pirimidin-2-ilmetil y un grupo metilo en la posición 6. Adicionalmente, su potente actividad sobre la fosfodiesterasa 9 (PDE9) no era predecible a partir de la actividad de D1 como se analizó para la materia más amplia aquí reclamada (Reivindicación 1-6).

Teniendo en cuenta lo anterior, la novedad y el nivel inventivo debe ser reconocido por lo menos para el compuesto de la Reivindicación 7, pues corresponde a una selección nueva y presenta una actividad farmacológica completamente sorprendente e inesperada.

3.7. Finalmente, me permito señalar que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de las Oficinas de Patentes en Albania, Argentina, Armenia, Aruba, Australia, Austria, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bélgica, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Canadá, China, Croacia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, España, Eslovaquia,, Estados Unidos, Convención de Patentes Euroasiática, Europa, Finlandia, Francia, Georgia, Alemania, Gran Bretaña, Grecia, Honduras, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Japón, Kazajistán, Corea del Sur, Kosovo, Kirguistán, Letonia, Libia, Lituania, Luxemburgo, República de Macedonia, Malta, México, Moldavia, Mongolia, Montenegro, Marruecos, Holanda, Nueva Zelanda, Nigeria, Noruega, Organización Africana de la Propiedad Intelectual (OAPI), Panamá, Perú, Polonia, Portugal, Rumania, Federación Rusa, Serbia, Singapur, Suráfrica, Suecia, Suiza, Taiwán, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán.

Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

Llamo particularmente la atención del Despacho sobre la decisión de la Oficina de Patentes en Perú (INDECOPI), que comparte con Colombia el mismo marco legal para la Propiedad Intelectual, que concluyó que la materia de la presente invención cumple con los requisitos de

patentabilidad impuestos bajo el Régimen Andino de Propiedad Industrial: novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. De hecho, las reivindicaciones concedidas en Perú tienen un alcance más amplio que el alcance de la presente invención. Es decir, el INDECOPI consideró que la presente invención, con un alcance más amplio, corresponde a una selección novedosa, y determinó que los datos aportados en el Capítulo Descriptivo evidencian sin lugar a dudas su nivel inventivo.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso (en particular 3.1 a 3.7) sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

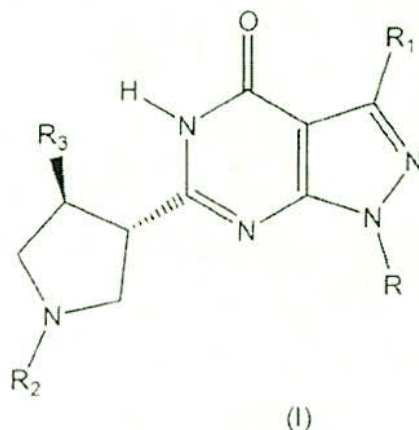
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.



CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (Recurso de Reposición)

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, ariloxi 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;

en donde los siguientes grupos se definen como sigue:

“heterocicloalquilo” se refiere a un grupo azetidínilo, dioxaciclohexilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidínilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo y tiazoinilo;

“heteroarilo” se refiere a un grupo furanilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, oxadiazolilo, oxazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo,

pirazilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiofuranilo, tiopiranilo, triazinilo, triazolilo, benzodioxinilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, tetrahidrobenzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, benzoxazolilo, cromanilo, isocromanilo, cromenilo, cinnolinilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, naftiridinilo, oxotiolopirrolilo, teridinilo, talazinilo, purinilo, piranopirrolilo, pirazoloazepinilo, tetrahidropirazoloazepinilo, pirazolopiridinilo, tetrahidropirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridinilo, pirrolopirazolilo, dihidropirrolopirazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, ditianaftalenilo, tienofuranilo, acridinilo, diazaantrilo, triazafenantreno, carbazolilo, carbolinilo, furocinnolinilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxathiinilo, fenoxazinilo, tiantrenilo y xantenilo;

“arilo” se refiere a antracenilo, bencilo, fluorenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo y fenilo;

“ariloxi” se refiere a un radical arilo unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura central.

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 dihidropirrolilo[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:

16

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 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;

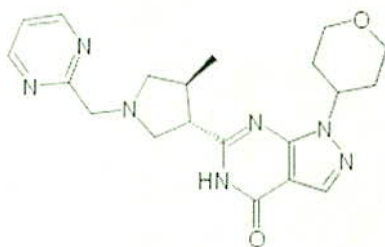
6-[(3S,4S)-4-metil-1-[(6-metilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-

19

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

21

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0024651
		Bogotá D.C., Marzo 12 de 2013 - 11:41:12

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	62866	21/06/2012		120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	62874	21/06/2012		150.000.00
RECIBO DE CA	999999999	143072	27/12/2012		490.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO	125.000.00	125.000.00
	SOLICITANTE POR CESION		\$125.000.00
		=====	=====

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-127785- -00013-0000

Fecha: 2013-03-12 16:44:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21