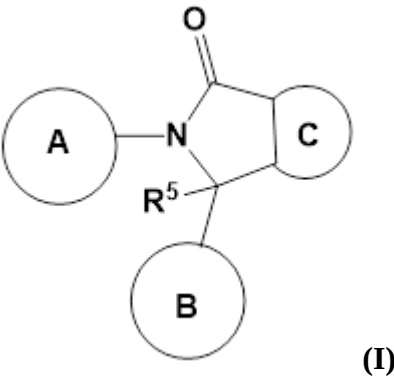
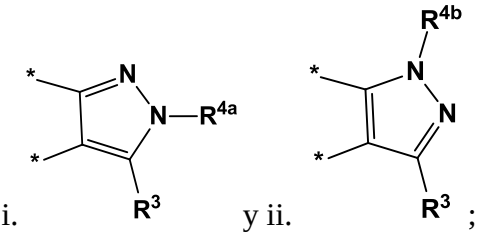


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

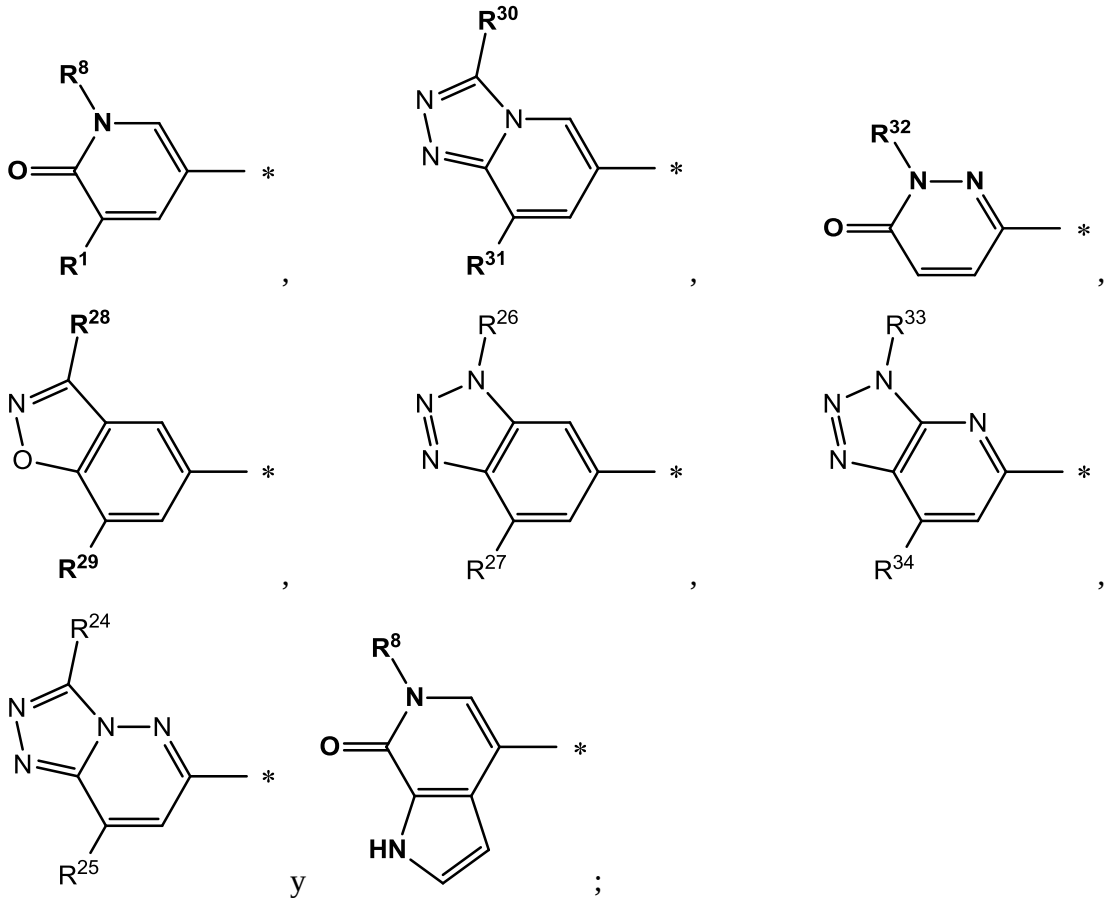
1. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

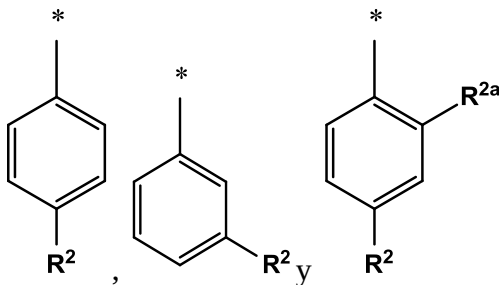


en donde el anillo C se selecciona a partir de



A se selecciona a partir de:

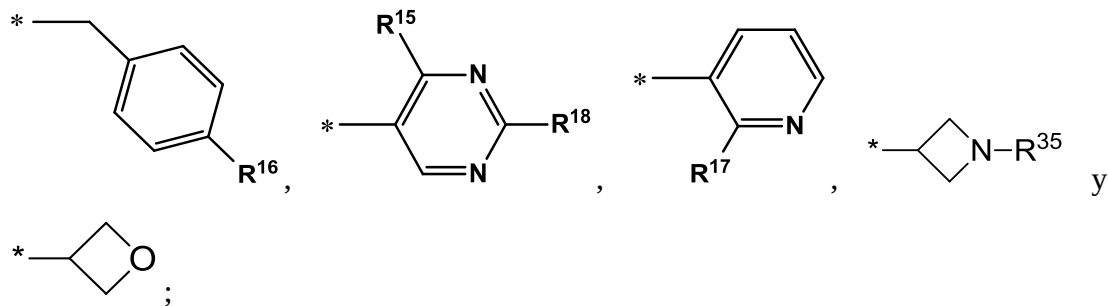




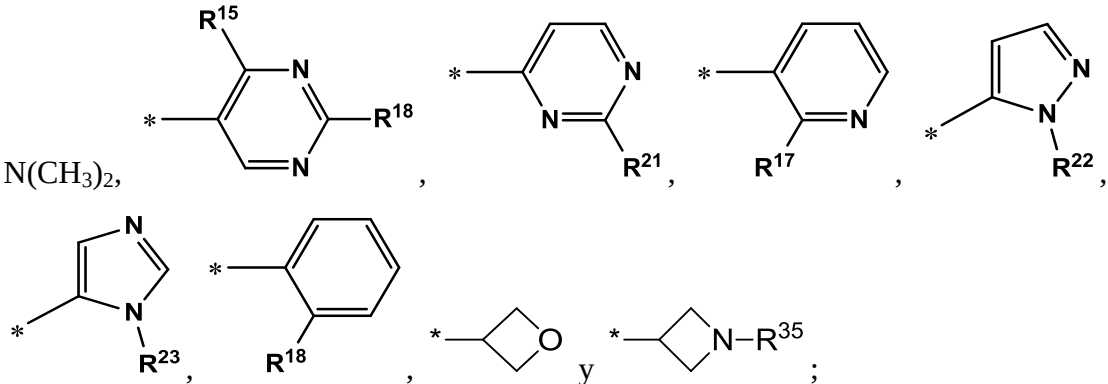
B se selecciona a partir de

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, isopropilo, $-\text{OH}$, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{C(O)-NH(CH}_3)$, $-\text{C(O)-N(CH}_3)_2$,



R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_2\text{-CF}_3$, $-(\text{CH}_2)\text{-CH(OH)-CF}_3$, $-\text{C(O)-NH(CH}_3)$, $-\text{C(O)-}$



R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de bromo, cloro, flúor, $-\text{O-CF}_3$ y $-\text{CF}_3$;

R^{2a} es flúor;

R^8 es metilo;

R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22} , R^{23} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{30} , R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{24} es metilo o $-\text{CHF}_2$;

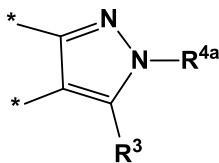
R^{25} es metilo o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^{29} es H o metilo;

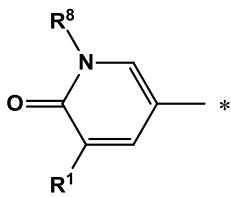
R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

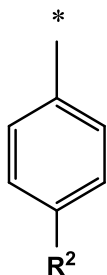
R^9 es H o metilo;
 R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C₁-C₃)alquilo;
 R^{35} es H, metilo, -C(O)CH₃ o-C(O)OCH₂CH₃;
y * indica el punto de unión al resto de la molécula;



con la condición que cuando el anillo C es i: , A es:

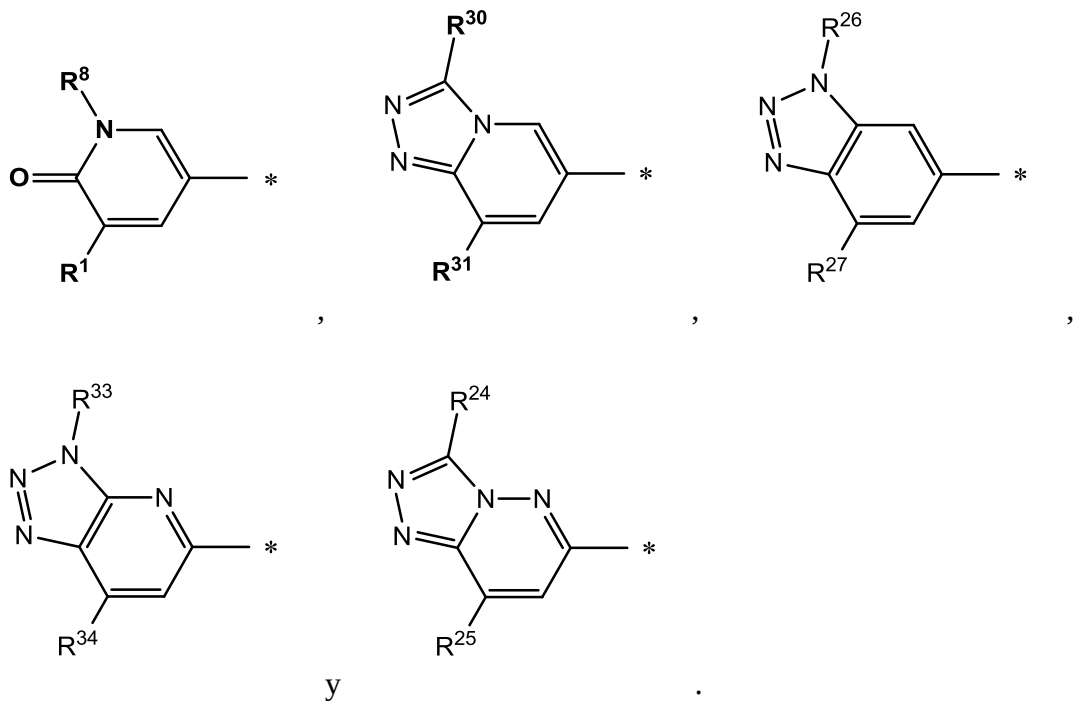


, R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor, B es:

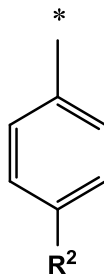


R^2 es cloro, flúor o-CF₃, y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente, luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, -CH₂F, -CF₃, -OH, etoxilo, metoxilo, -CH₂OCH₃ y -CH₂OH.

2. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la Reivindicación 1, en donde A se selecciona a partir de

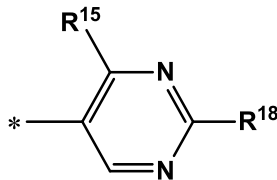


3. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde B es

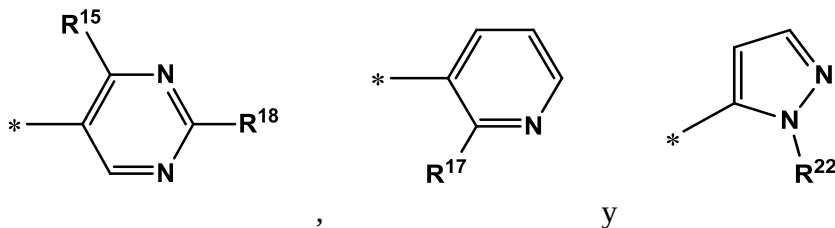


4. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o se selecciona a partir de H, metilo, etilo, -CF₃, -OH, etoxilo y metoxilo.

5. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R^{4a} se selecciona a partir de metilo, isopropilo, ciclopropilo y

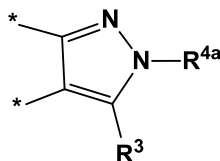


6. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R^{4b} se selecciona a partir de etilo, isopropilo, ciclopropilo, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-O-CH₃,

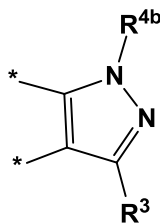


7. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ es metilo o cloro.

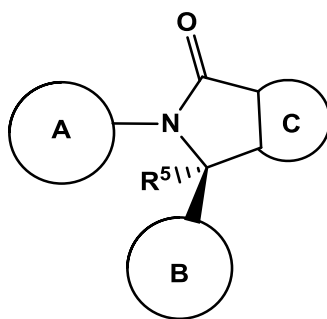
8. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^2 es cloro.
9. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el anillo C es i:



10. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el anillo C es ii:



11. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde la estereoquímica es como se muestra en la fórmula (Ia):



(Ia).

12. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la Reivindicación 1, seleccionado a partir de:

Ejemplo 1: 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 4: 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 7: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 9: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 10: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 11: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 13: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 14: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 16: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 17: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 20: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 23: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 24: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metil-[1,2,4]triazolol[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 26: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 27: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 28: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 30: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 31: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 32: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 34: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 35: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 36: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 37: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 38: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 40: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 42: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 43: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 44: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 45: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 46: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

- Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 52: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 53: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 54: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 55: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 56: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 57: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 58: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 60: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 62: (R)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 65: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 66: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 68: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

- Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 70: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 71: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 72: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 73: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 74: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 76: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 79: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-2-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 81: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 82: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 84: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 86: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 88: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-2-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

- Ejemplo 89: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 91: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 92: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 94: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 96: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 97: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 98: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 102: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 108: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 112: (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo

Ejemplo 113: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 114: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 115: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 117: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 125: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 126: N-(6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida

Ejemplo 128: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 130: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 134: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 135: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 136: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 138: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 139: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 140: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 141: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 142: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 143: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 144: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 145: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 148: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 151: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 152: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 153: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

- Ejemplo 154: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 155: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo
- Ejemplo 156: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo
- Ejemplo 157: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 158: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 159: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(fluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 160: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona
- Ejemplo 161: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 164: (R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 167: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 168: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 169: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 170: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona
- Ejemplo 171: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona
- Ejemplo 172: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 173: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 176: 1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 177: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 178: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 179: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 180: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 181: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 182: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 183: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 184: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 186: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 187: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 188: (S)-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 189: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 190: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 192: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrol-3-il-pirazol-6(1H)-ona

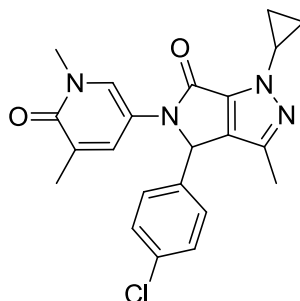
Ejemplo 193: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-3-il-pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 194: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-3-il-pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 195: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-3-il-pirazol-6(1H)-ona
y

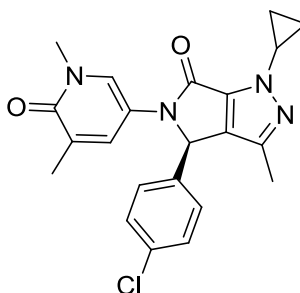
Ejemplo 196: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-3-il-pirazol-6(2H)-ona.

13. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



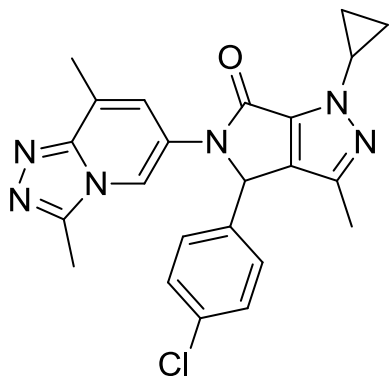
4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-3-il-pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



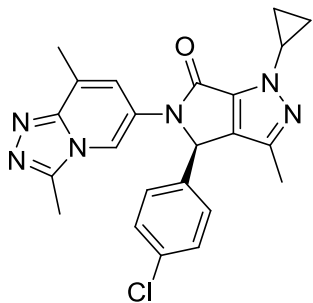
(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-3-il-pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



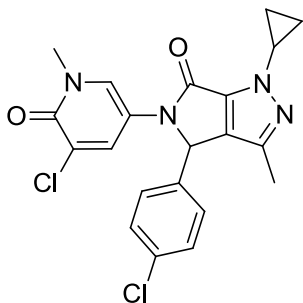
4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



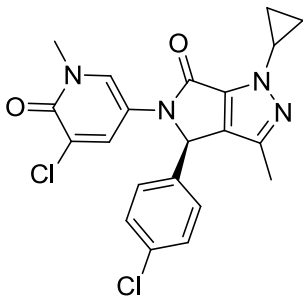
(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



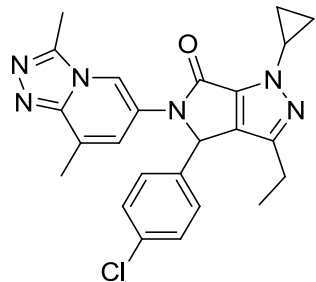
5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



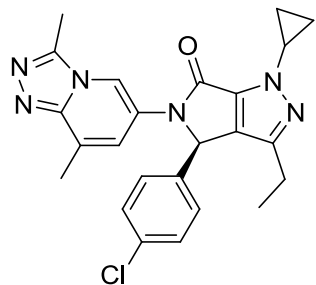
(R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto según la Reivindicación 1, que es:



(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. 15-288.447

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE 5-HETEROARIL-4-FENIL-4,5-DIHIIDROPIRROLO [3,4-C] PIRAZOL-6-ONA COMO INHIBIDORES DE BET”

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2015/000141

RESPUESTA AL OFICIO No. 11122,
NOTIFICADO EL 02 DE AGOSTO DE 2017
(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 al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma, el 22 de marzo de 2016. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la antigua Reivindicación 14;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 13 a 20 que reclaman compuestos específicos que encuentran soporte en el alcance de la

Reivindicación 1 y en los Ejemplos 23, 49, 92, 119, 24, 51, 70 y 107, respectivamente;

- la nueva Reivindicación 21 corresponde a la antigua Reivindicación 13.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el 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 original, por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- La Examinadora considera que el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad y concisión por los siguientes motivos:

- las Reivindicaciones 1 a 11 no se encuentran debidamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo, pues las definiciones de los sustituyentes A, B y C son excesivamente amplias;
- la Reivindicación 13 comprende la expresión “vehículos farmacéuticamente aceptables” que no permite definir el alcance de las reivindicaciones;
- la Reivindicación 14 comprende las expresiones “uno o más” y “co-agentes terapéuticamente activos” que no permite definir correctamente el alcance de las reivindicaciones; adicionalmente el término “combinación” es ambiguo y no permite comprender las características técnicas de la materia que reclama.

Finalmente, la Examinadora agrega que el Capítulo Descriptivo presenta errores de diagramación en la página 197.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre la limitación realizada al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de acuerdo como se indicó en el numeral 1 del presente memorial donde se elimina la Reivindicación 14, por lo que considero superada cualquier objeción al respecto.

ii) Con respecto a la falta de soporte de las Reivindicaciones 1 a 11, respetuosamente me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud del mismo. En el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto

corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle a la Examinadora que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, el inventor está en su derecho de reclamar todo el concepto inventivo.

De este modo, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

En este caso, en el Capítulo Descriptivo de la presente invención se encuentran alrededor de 196 compuestos ejemplificados con sus correspondientes datos físicos y su actividad inhibitoria sobre diferentes BETs que da suficiente soporte al alcance reclamado en las reivindicaciones. Así, lo reclamado en el Capítulo Reivindicatorio es una generalización razonable del tipo de compuestos sintetizados o probados en el Capítulo Descriptivo.

iii) En relación con la falta de claridad de la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 13) porque contiene la expresión “*vehículos farmacéuticamente aceptables*”, respetuosamente me permito aclarar que el concepto inventivo desarrollado y reclamado por el Solicitante corresponde a derivados de 5-heteroaril-4-fenil-4,5-

dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6-ona activos como inhibidores BET, y que dicho concepto incluye variaciones razonables. De hecho, es ampliamente entendido en la práctica mundial de patentes que la patentabilidad de una composición general recae en la novedad y nivel inventivo de los compuestos incluidos en dicha composición. Por ejemplo las composiciones que incluyen dichos compuestos sin importar la naturaleza del vehículo o de si corresponde a uno o más vehículos. De hecho, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC) establece que, cuando los compuestos son novedosos, el inventor está en su derecho de reclamar también las composiciones definidas solo por comprender dichos compuestos, sin estar obligado a divulgar ingredientes o cantidades adicionales.¹ Por consiguiente, el alcance de la nueva Reivindicación 21 no sólo es entendible por una persona medianamente versada en la materia, sino que también los lineamientos de examen de la SIC así lo determinan.

iv) Finalmente, respecto a los “*errores de diagramación*” amablemente me permito aclarar que el hecho de que el Ejemplo 75 se encuentre vacío, no significa que haya un error. La traducción aportada en fase nacional Colombia corresponde a la traducción internacional y a la solicitud internacional tal como se radicó, por lo que no corresponde a un error, sino que simplemente no existe un Ejemplo 75.

v) Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por la Examinadora en su examen de fondo con respecto a falta de claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

3. a- La Examinadora no acepta las prioridades de las reivindicaciones argumentando que el contenido técnico de esta solicitud no corresponde al reclamado en las prioridades. En particular, la Examinadora resalta que la solicitud tal como fue radicada, define anillos y sustituyentes que no hacen parte de las prioridades.

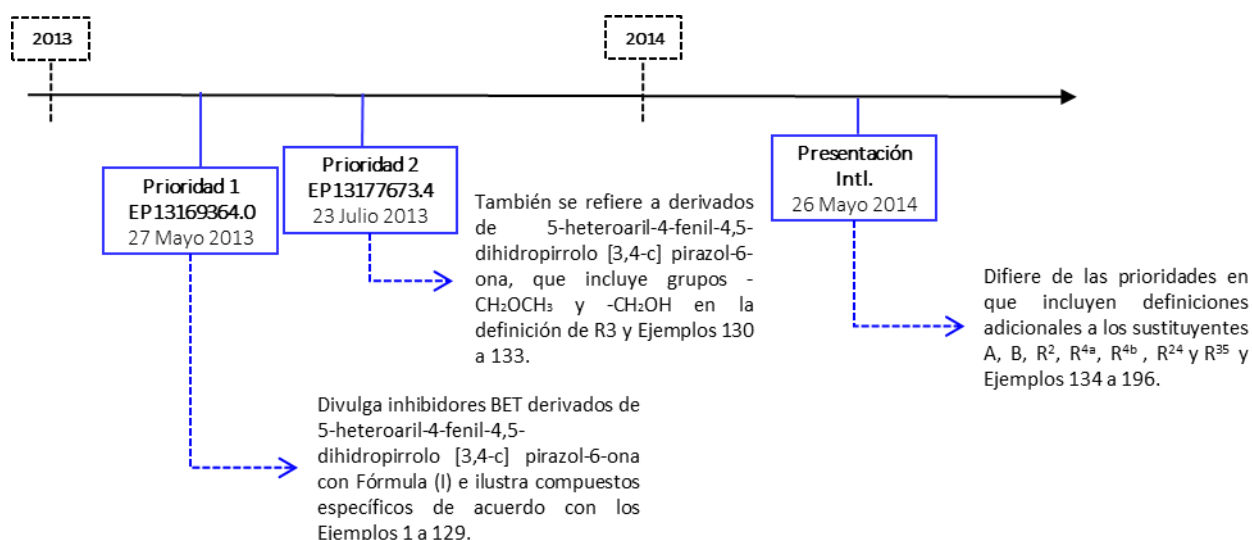
b- Respetuosamente, me permito señalarle a la Examinadora que el Convenio de París en el artículo 4, literal (F) para la Protección de la Propiedad Industrial señala que un solicitante está en su derecho de reivindicar prioridades múltiples y que “*ningún país de la Unión podrá rehusar una prioridad o una solicitud de patente [...] por el motivo de que una solicitud que reivindica una o varias prioridades contiene uno o varios elementos que*

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, Sección 2.6.5.1. Página 94.

no estaban comprendidos en la solicitud o solicitudes cuya prioridad es reivindicada” de esta manera el argumento de la Examinadora según el cual las prioridades se rechazan debido al contenido técnico de la solicitud no corresponde, es incorrecto y va en contravía de lo establecido por el Convenio de París.

Específicamente, la Examinadora hace una apreciación apropiada de que existen algunas modalidades reclamadas en las reivindicaciones de la presente solicitud, particularmente algunas definiciones de los sustituyentes de A, B, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R²⁴ y R³⁵ (que tienen soporte en los Ejemplos 134 a 196) que no se encuentran en los documentos de prioridad. Sin embargo, de acuerdo a lo anterior, esto no puede afectar el reconocimiento de los documentos de prioridad EP13169364.0 y EP13177673.4.

En ese orden de ideas, son únicamente las definiciones de los anteriores sustituyentes que se incluyen en la Solicitud Internacional las que no pueden reclamar prioridad de los documentos EP13169364.0 o EP13177673.4, sin embargo la materia restante descrita y reclamada en la presente solicitud, es decir compuestos inhibidores BET derivados de 5-heteroaril-4-fenil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6-ona con Fórmula (I), sí puede reivindicar prioridad sobre dichos documentos dado que fue en dichos documentos donde fue divulgada por primera vez. A continuación se muestra una línea del tiempo que muestra las prioridades reclamadas, la información divulgada en cada una de ellas y la comparación con la información comprendida en la Solicitud Internacional, que puede ayudar a obtener una mejor comprensión de la anterior información:



Lo que demuestra que el análisis de prioridad de la Examinadora es incorrecto al no aceptar la prioridad reclamada para toda la materia divulgada en la presente solicitud, lo que lleva a la Examinadora a establecer una fecha para establecer el arte previo válido

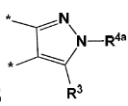
errónea (fecha de Presentación Internacional: 26 de mayo 2014). Amablemente, me permito señalar que un análisis de prioridad correcto debe tener en cuenta (i) la materia reclamada en las reivindicaciones, (ii) la fecha en que dicha materia fue divulgada por primera vez, que en este caso sería: la primera prioridad, la segunda prioridad y la solicitud internacional, y (iii) determinar los documentos disponibles al público que pueden afectar cada porción de las reivindicaciones, de forma que permita establecer el arte previo válido.

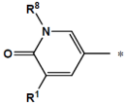
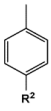
Teniendo en cuenta lo anterior, las dos prioridades reclamadas sí corresponden con el contenido técnico de la presente solicitud y la diferencia en la materia reclamada no es suficiente para que no se reconozca la prioridad reclamada de acuerdo al requerimiento determinado en el Artículo 4(F) del Convenio de Paris cumpliendo con la condición de que haya unidad de invención. Por lo tanto, considero superada la objeción del Examinador respecto a la prioridad.

4. a- La Examinadora afirma que WO2013/080141 (D1) y “*The bromodomain: From epigenome reader to druggable target*”² (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 14 de la presente solicitud.

Particularmente, la Examinadora selecciona D1 como el estado del arte más cercano a la invención porque divulga compuestos de Fórmula I, sus sales y composiciones, útiles en el tratamiento de un desorden o una enfermedad mediada por la actividad de MDM2 y/o MDM4, basadas en la desregulación del ciclo de la célula como un cáncer o un tumor.

Para la Examinadora, las diferencias entre D1 y el compuesto reclamado en la

Reivindicación 1 de la presente solicitud, es cuando el anillo C es  donde el sustituyente R³ es H, metilo, etilo, -CH₂F, -CF₃, -OH, etoxilo, metoxilo, -CH₂OCH₃ y -

CH₂OH, el anillo A es , el anillo B es  y R₂ es cloro, flúor o -CF₃. Adicionalmente, la Examinadora afirma que los compuestos reclamados en la presente invención actúan como inhibidores de proteínas BET mientras que D1 no menciona dichas proteínas.

² Sanchez *et al. Biochimica et Biophysica Acta*. Vol. 1839, No. 8, Pág. 676-685

Por otro lado, D2 divulga una revisión sobre pequeñas moléculas inhibidoras dirigidas a bromodominios y la importancia funcional de los mismos en la unión con lisinas acetiladas como mecanismo clave de las interacciones moleculares y la regulación en la biología de la cromatina y la transcripción génica.

Según la Examinadora, no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha limitación del sustituyente R³ dado que no proporciona datos comparativos con los compuestos del estado de la técnica que presentan un grupo distinto.

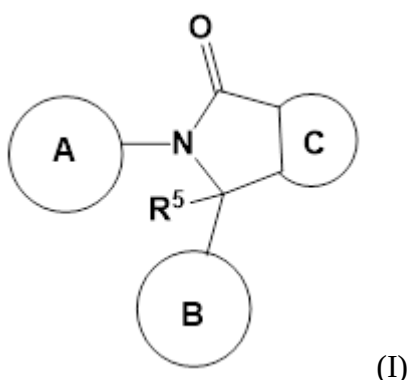
Por lo tanto, para la Examinadora el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es *“cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para obtener compuestos inhibidores de BET”*.

Como los compuestos que presentan un anillo fusionado de pirazol sustituido con un grupo etilo se encuentran divulgados en D2, que se refiere al estudio de inhibidores de la interacción de bromodominios con lisinas acetiladas, la persona medianamente versada en la materia incluiría dicho sustituyente etilo sobre el anillo C de D1 en los compuesto de D2 para llegar al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Por lo cual, la Examinadora considera la presente invención obvia, más aun teniendo en cuenta la acción dual de pequeñas moléculas sobre dichas clases de proteínas, según lo divulgado en *Privileged Diazepine Compounds and Their Emergence as Bromodomain Inhibitors*³.

b- i) En primer lugar, vale la pena recordar que la presente invención proporciona compuestos derivados de pirazolopirrolidina de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útiles como inhibidores de BET para el tratamiento de condiciones o enfermedades como el cáncer.

³ Smith et al. Chemistry & Biology. 2014. Vol. 21, No. 5, Págs. 573-583, ver pág. 574, Fig. 1.



ii) Ahora bien, asumiendo que el análisis de prioridad realizado por la Examinadora es correcto (que no es el caso), me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁴. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método Problema-Solución*” (subrayado fuera de texto).

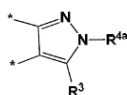
A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Con el fin de mostrar las fallas en el análisis realizado por la Examinadora, tomaré D1 como el documento más cercano a la invención reivindicada. Particularmente, D1 divulga compuestos de pirazolopirrolidina y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, capaces de inhibir la interacción entre p53, o variantes de la misma, y MDM2 y/o MDM4. De esta manera, los ejemplos de dicho documento están dirigidos a métodos para obtener los compuestos de la invención, sus intermediarios y su actividad antitumoral sobre los objetivos farmacéuticos ya mencionados.

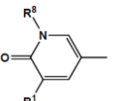
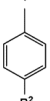
B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

La diferencia estructural entre los compuestos de D1 y los reclamados en la presente invención es, como bien señala la Examinadora, que el anillo C de la presente invención es

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134



donde el sustituyente R^3 es H, metilo, etilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, etoxilo, metoxilo,

$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OH}$, que el anillo A es  y que el anillo B es  donde el sustituyente R^2 es cloro, flúor o $-\text{CF}_3$. Por su parte, D1 tiene en la posición 3 del núcleo un isopropil, ciclopropil, isobutil, terbutil, ciclobutil, ciclopentil o grupos $\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{R}^{14}$, además no divulga las definiciones específicas de A, B, R^2 , R^{4a} , R^{4b} , R^{24} y R^{35} incluidos en la Solicitud Internacional.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

El efecto técnico causado por el elemento estructural diferencial, que no reconoce la Examinadora, es que los compuestos reclamados por la presente invención actúan como inhibidores de proteína BET, mientras que la actividad de los compuestos de D1 está dirigida a MDM2 y/o MDM4.

La Examinadora se equivoca al indicar que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia estructural dado que no proporciona datos comparativos. En primer lugar el Solicitante no está en obligación de presentar datos comparativos con otros compuestos con el fin de demostrar el nivel inventivo de una invención. El requisito principal para definir si un producto o procedimiento es inventivo es que no sea obvio a partir del arte previo citado, como lo señala el artículo 18 de la Decisión 486. Igualmente, tanto la Guía de la SIC como el MAP establecen que una invención en el campo de la química es inventiva si cumple uno de los siguientes: corresponde a una estructura no obvia o presenta efectos inesperados⁵. Es decir, la existencia de un efecto inesperado es meramente opcional, lo cual es confirmado por la Guía de la SIC pues considera los efectos sorprendentes como indicios de nivel inventivo⁶, más no requisitos.

En segundo lugar, la Examinadora comete un error al mencionar que existe un supuesto solapamiento de forma al asumir que por el solo hecho de que D1 mencione agentes anticancerígenos, hace que estos puedan ser inhibidores de proteína BET. Una persona medianamente versada en la materia conoce que existe una gran cantidad de maneras para tratar diferentes tipos de cáncer, entre los cuales se encuentra el tratamiento con compuesto

⁵ Ibídem, sección 3.2.4, página 158

⁶ Ibídem Sección 2.13.5.3.1

farmacéuticos. Entre estos, existe igualmente un sinnúmero de compuestos que tratan el cáncer de distintas formas, por ejemplo, por medio del bloqueo de rutas enzimáticas intercelulares, acción extracelular, acción intracelular, entre otros. Así, en el campo farmacéutico se desarrollan constantemente distintos fármacos para una misma enfermedad, pues no todos los pacientes responden igualmente al mismo fármaco debido a alteraciones metabólicas, existencia de otros tratamientos que afectan los mismos objetivos que dicho fármaco, etc. Así, para una persona medianamente versada en la materia sería claro que el mecanismo de acción de un compuesto que afecta un objetivo particular no es necesariamente comparable con el mecanismo de acción de otro compuesto que afecta un mecanismo diferente, por el simple hecho de tratar la misma enfermedad. Para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia comprende claramente que un inhibidor de MDM2 o MDM4, como es el caso de los compuestos de D1, es significativamente diferente al mecanismo de acción de un inhibidor de proteína BET, como los de la presente invención.

En tercer lugar, y de acuerdo con el hecho de que existen diferentes blancos farmacéuticos entre los compuestos de D1 y los de la presente invención como señalé anteriormente, la persona medianamente versada en la materia comprendería sin mayor dificultad que una comparación entre dos compuestos que se dirigen a objetivos biológicos distintos no es comparable. Como ya lo indiqué en el párrafo anterior, diferentes objetivos biológicos implican diferentes rutas metabólicas y enzimáticas para el tratamiento de una enfermedad, por lo que un químico farmacéutico comprendería que los eventos que ocurren dentro del organismo no permiten hacer comparable los efectos de los compuestos de la presente invención con los del arte previo citado.

Finalmente, me permito resaltar que los compuestos de la invención exhiben una eficacia inhibidora frente a proteínas diferentes BET (como BRD4, BRD2, BRD3, CREBBP) de acuerdo con las Tablas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo donde se enseñan valores IC_{50} bioquímicos y celulares evaluados mediante ensayos bioquímicos y celulares (como ensayo in vitro de unión a TR-FRET para BRD2, BRD3 y BRD4, ensayo in vitro AlphaScreen vinculante para CREBBP, ensayos de inhibición de crecimiento celular, ensayo de formación de focos Nut). Diferente a los resultados de D1 donde los valores IC_{50} presentados para los compuestos reclamados se dan para p53-MDM2 y p53-MDM4, como se resume en las páginas 344 a 354.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

A partir de la diferencia y el efecto técnico resaltado anteriormente, me permito definir el problema técnico de la presente invención de la siguiente manera: “¿cómo proporcionar compuestos alternativos como inhibidores BET?”

En este punto, la Examinadora nuevamente se equivoca al proponer como problema técnico: ¿cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D1 para obtener compuestos inhibidores de BET? El problema técnico seleccionado por la Examinadora es incorrecto al seleccionar compuestos anticancerígenos como el campo técnico de la presente invención, pues esto sugiere que todos los compuestos anticancerígenos solucionan el mismo problema técnico, haciendo que el campo de la invención sea excesivamente amplio de tal manera que incluso seleccionar un punto de partida fuera inventivo por sí mismo.

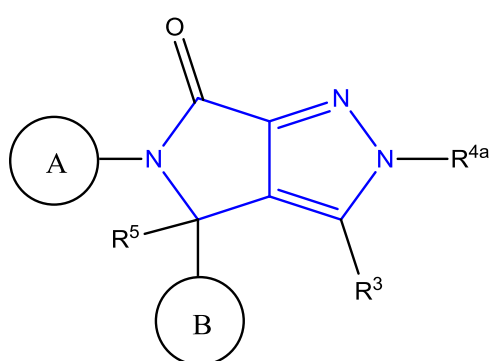
E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En primer lugar, me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, en el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

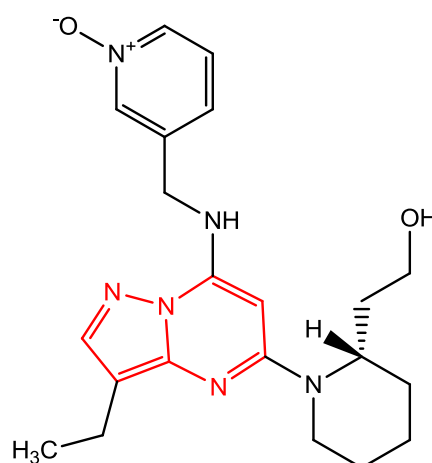
Así, D1 no proporciona enseñanzas y guía suficiente para que una persona medianamente versada en la materia desarrolle de manera obvia inhibidores BET, pues D1 está dirigido a inhibidores MDM2 y/o MDM4, por lo que dicha persona ni siquiera se vería motivada a seleccionar dicho documento como un punto de partida para obtener inhibidores BET.

Así, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a consultar un segundo documento, que en el presente caso es D2 citado por la Examinadora.

D2 divulga una revisión de bromodominio como objeto susceptible de ser un medicamento, donde se divulgan 24 compuestos estructuralmente diferentes entre ellos, donde ninguno de los 24 compuestos divulga derivados de dihidropirrol[3,4-c] irazol-6-ona. Para la Examinadora, el compuesto más cercano es dinaciclib que tiene un núcleo de pirazolopirimidina (con un anillo de 5 miembros fusionado a un anillo de 6 miembros). Sin embargo dicho documento no proporciona una guía o enseñanza que le permita a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar de manera obvia y evidente el compuesto R (dinaciclib) sobre los demás compuestos allí divulgados como punto de partida, lo que haría que dicha persona buscando información en dicho documento no sepa qué sustituciones son útiles y debería combinarse con las enseñanzas de D1 para llegar de manera obvia a la presente invención. Aunque dicho compuesto tiene un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ en el núcleo pirazol, dicho grupo es estructuralmente diferente de $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$.



Presente invención



D2

En resumen, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del estado del arte no llegaría de manera obvia y evidente a derivados de pirazolopirrolidina, como los de la Fórmula (I) con un grupo $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$ y las definiciones específicas de A, B, R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{24} y R^{35} incluidas en la solicitud internacional. Incluso, dicha persona a partir de D1 y D2 no podría predecir razonablemente que dicha estructura inesperada proporcionaría actividad inhibidora sobre BET (ni siquiera con los conocimientos generales del documento “*Privileged Diazepine Compounds and Their Emergence as Bromodomain Inhibitors*” citados como nota al pie).

Por lo tanto, incluso si la persona medianamente versada en la materia por alguna razón hubiera considerado combinar las enseñanzas de D1 y D2 (siendo documentos que buscan solucionar otro tipo de problema técnico) no llegaría a los compuestos de la presente invención para solucionar el problema técnico objetivo. A lo sumo, una persona medianamente versada en la materia habría llegado a un compuesto con un anillo fusionado de pirazol sustituido con un grupo etilo sin conocer los otros sustituyentes y sin indicio alguno de que sea útil como inhibidor BET.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁷. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo químico/farmacéutico (es decir, la composición de la formulación oftálmica) tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁸, como lo indiqué anteriormente.

Teniendo en cuenta que evidentemente el arte previo seleccionado por la Examinadora no se encuentra relacionado con la presente invención, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia pudiera llegar a los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos de la Examinadora, sería al realizar un análisis en retrospectiva conociendo la invención aquí reclamada.

iii) considera su vez, respetuosamente considero importante señalar que la Autoridad Internacional de Búsqueda (ISA, correspondiente a la Oficina Europea de Patentes) consideró D1 en su Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad (IPRP) como un documento tipo A, es decir, que define el estado del arte y no se considera de particular relevancia para determinar la patentabilidad de la presente invención. Tal como menciona la ISA en su Opinión Escrita, los compuestos descritos en D1 no están estructuralmente relacionados con los presentes compuestos y las definiciones para el anillo A difieren de la lista correspondiente de definiciones de D1.

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *Óp. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

⁸ *Ibíd.*, Sección 10.8.1.

iv) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Examinador no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el método aquí reclamado, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la Examinadora, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la composición de la presente invención siguiendo los argumentos de la Examinadora, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, una persona medianamente versada no sería capaz de derivar a partir de D1 o D2 la estructura de los compuestos aquí reclamados con la actividad de inhibir proteínas BET. Adicionalmente, al no encontrarse compuestos divulgados como inhibidores BET en el arte previo estructuralmente relacionados con la presente solicitud, no hay enseñanza o sugerencia alguna en los documentos citados por la Examinadora que lleven a los compuestos aquí reclamados (incluyendo la materia reclamada únicamente en la Solicitud Internacional) así como sus efectos inesperados por lo que la presente invención reviste nivel inventivo. Por todo lo anterior, el nivel inventivo de la presente invención debería ser reconocido.

5. Adicionalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el derecho de patente ha sido concedido en Estados Unidos (US 8975417), Australia (AU 2014272776) y Japón (JP 6181862).

Si bien es cierto que 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, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio

aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Examinadora 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.

7. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago por 11 reivindicaciones adicionales
- Recibo de pago por examen adicional