

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069300- -00007-0000

Fecha: 2013-04-08 14:01:00

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 16

REF: Expediente No.

11-069.300

Patente de Invención:

"Ácido amida 4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-il)-4-oxobutírico como moduladores de KCNQ2/3"

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/009040**

Clasificación Internacional: **KCNQ2/3**

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO ARTÍCULO 45

OFICIO NO. 354 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 22 DE ENERO DE 2013

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio. 354, notificado por fijación en lista 22 de Enero de 2013, me permito:

Manifestar:

I. En el informe emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

1. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 12 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

2. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque las definiciones de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ conllevan a un

sinnúmero de compuestos que no encuentran sustento en la descripción. Se sugiere restringirse a los compuestos reclamados en la solicitud.

La reivindicación 11 no es clara cuando reclama un producto medicinal que contiene otros ingredientes activos. Esta manera de reclamar el segundo componente no es válida puesto que no define un componente como tal. Se sugiere restringirse a los compuestos y las composiciones sustentadas en la descripción.

La reivindicación 12 indica el uso que puede darse al compuesto el cual no es una característica técnica que defina la invención, la materia objeto de la reivindicación 11 ya se encuentra contemplada en las reivindicaciones 1 a 10. Se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.

3. Determinación de Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 17 de diciembre de 2008.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud.

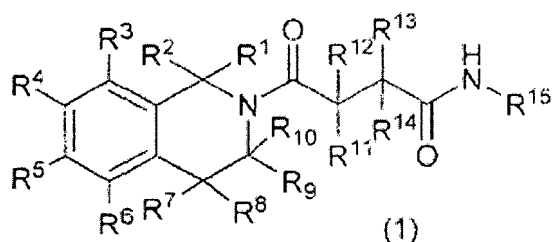
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1 ⁽²⁾	US2008167315	"Substituted Tetrahydropyrrolopyrazine Compounds and the Use Thereof in the Treatment and/or Inhibition of Pain"	10/Julio/2008

El documento D1 divulga un compuesto consistente en una tetrahidropirrolpirazina de la fórmula I (Pág. 1, Párr. [0007] a Pág. 5, Párr. [0067])

4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en las amidas del ácido tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico de fórmula general (1)



(Figs. 77 a 80)

2

2

3

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en que el compuesto reclamado en la solicitud presenta un anillo de tetrahidroisoquinolina en lugar del anillo de tetrahidropirrolpirazina presente en el compuesto divulgado en el documento D1

El efecto que logra incluir el anillo de tetrahidroisoquinolina es que proporciona nuevos compuestos alternativos como moduladores del canal KCNQ2/3K+

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para proporcionar nuevos compuestos alternativos como moduladores del canal KCNQ2/3K+"

Sin embargo, la persona del oficio normalmente versada en la material, esperaría que al reemplazar el anillo de tetrahidroisoquinolina por el anillo nitrogenado bicíclico manteniendo el sustituyente amida se conserve el efecto modulador de KCNQ2/3 K+

En conclusión la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2- 11 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

En consecuencia las reivindicaciones 1-11 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art 18).

5. Conclusión:

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2008167315	1 -11	Nivel Inventivo

II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

a). De las reivindicaciones relativas a uso

La reivindicación 12 se refiere a un uso el cual no es una característica técnica que defina la invención, siguiendo la sugerencia del examinador se ha eliminado esta reivindicación.

3

9

b). De las Reivindicaciones

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-6), todas sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, y por lo tanto es permitida según el Artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

La reivindicación 11 no es clara puesto que reclama un producto medicinal, teniendo en cuenta lo anterior se ha eliminado esta reivindicación, subsanando la objeción del examinador.

Con respecto a las objeciones del Examinador de falta de concisión y claridad relacionadas porque las definiciones de las variables no están sustentadas en los compuestos ejemplificados, en primer lugar queremos aclarar que si bien no nos parece apropiado esta observación que solo persigue restringir el alcance de la solicitud a las realizaciones particulares que se ejemplifican, pues el concepto inventivo es mucho más amplio y su restricción solo perjudicaría el derecho que podría ejercer el solicitante frente a terceros, con el fin de superarlas y por consiguiente acelerar la concesión de la solicitud, se han eliminado las reivindicaciones 4, 5 y 7.

c). Nivel Inventivo

El examinador reconoce la novedad, pero niega el nivel inventivo en vista de D1 (EE.UU. 20081673315).

De acuerdo con el análisis del examinador con relación al D1, este es el estado de la técnica más cercano. Si bien es cierto que la diferencia entre los compuestos de la presente solicitud de patente y los compuestos de acuerdo con D1 es un anillo tetrahidroisoquinolina en lugar del anillo tetrahidropirrolpirazina de D1; no estamos de acuerdo con la definición del problema técnico. El problema técnico objetivo de la presente solicitud de patente en vista de D1 no es proporcionar un compuesto alternativo para modular el canal KCNQ 2/3, como alega el examinador. En cambio, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es proporcionar compuestos que exhiben una mayor acción agonista en el canal KCNQ 2/3.

Los ejemplos comparativos en las páginas 39/40 de la presente solicitud demuestran que los compuestos 1 y 3 tienen significativamente más bajos valores de EC50 en el ensayo de fluorimetría en comparación con los compuestos análogos de WO 2008/046582 (correspondiente a D1, US 20081673315). Por lo tanto, el problema técnico objetivo de la presente solicitud de patente ha sido claramente resuelto.

Para la persona experta en la técnica, podría esperarse que modificaciones estructurales de los compuestos de D1 también puedan funcionar como moduladores

4

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 11-069300

Pagina 5 de 5

5

del canal KCNQ 2/3. Es, sin embargo, no previsible que la modificación estructural de compuestos según la presente invención actúen de manera aún mejor como moduladores de canales KCNQ 2/3.

Habiéndose demostrado que estamos frente a una invención de selección, que no solo satisface el requisito de novedad, sino también el de nivel inventivo, solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486, por tanto debe concederse el privilegio de invención de la presente solicitud de patente.

Anexo:

- i. Nuevo capítulo reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

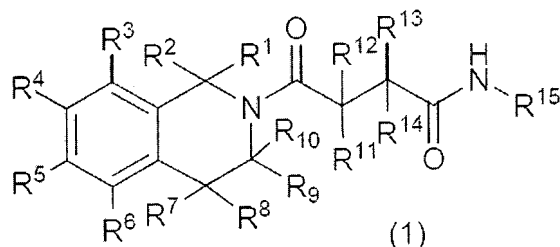
**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

5

REIVINDICACIONES

1. Amidas del ácido tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico de fórmula general (1).



5

caracterizado porque

R^0 representa C_{1-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede en cada caso ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; o C_{1-8} alquilo-unido arilo o heteroarilo, cada una no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida;

15

20

R^1 representa C_{1-10} alquilo ramificado o no ramificado, no sustituido; C_{3-7} cicloalquilo no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

R^2 representa a H;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; I;

R^0

7

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} cada uno mutua e independientemente representa H; C_{1-10} alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

R^{11} representa H;

R^{12} representa H;

5 R^{13} representa H;

R^{14} representa H;

R^{15} representa C_{3-10} alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono- o polisustituido; C_{1-8} alquilo unido a arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono- o polisustituido, donde la
10 cadena alquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono- o polisustituida.

en que "alquilo-sustituido", "heteroalquilo-sustituido", "heterociclilo-sustituido" y "cicloalquilo-sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de
15 hidrógeno cada uno mutua e independientemente, con F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; =O; =NH; $=C(NH_2)_2$; NO_2 ; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; O- $(C_{1-8}$ alquilo)-O; O- $C(=O)-R^0$; O- $C(=O)-O-R^0$; O- $C(=O)-NH-R^0$; O- $C(=O)-N(R^0)_2$; O- $S(=O)_2-R^0$; O- $S(=O)_2OH$; O- $S(=O)_2OR^0$; O- $S(=O)_2NH_2$; O- $S(=O)_2NHR^0$; O- $S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$;
20 $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; $S(=O)_2N(R^0)_2$;

en que "arilo-sustituido" y "heteroarilo-sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno mutua e independientemente, con F; Cl; Br;

7



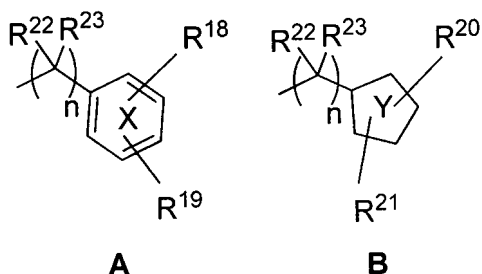
I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰;
 C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; O-(C₁₋₈ alquilo)-O; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-
 NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂;
 O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-
 5 R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-
 C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH;
 NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂;
 NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰;
 NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰;
 10 S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂;

En la forma de compuestos libres o sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

15 2. Amida del ácido 4-oxobutírico, tal como en la reivindicación 1, caracterizado porque:
 R¹ representa C₁₋₁₀ alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o
 polisustituido; C₃₋₇ cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o
 polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;
 R² representa H.

20 3. Amida del ácido 4- oxobutírico según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado
 porque:
 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ cada uno mutua e independientemente representan H; C₁₋₁₀ alquilo,
 ramificado o no ramificado, no sustituido.

25 4. Amida del ácido 4- oxobutírico según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado
 porque:
 R¹⁵ es seleccionado desde las siguientes sub estructuras **A** o **B**,



en que

$n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ ó 8 ;

$m = 0, 1, 2$ ó 3 ;

5

el anillo X puede contener uno o dos átomos de N como miembro(s) del anillo;

el anillo Y contiene por lo menos 1 heteroátomo seleccionado desde N O ó S y

puede contener hasta 3 heteroátomos mutua e independientemente seleccionados

desde N O ó S; y/o puede contener uno o dos doble uniones;

10

R^{18} y R^{19} mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN;

R^0 ; OH; OR^0 ; O-(C₁₋₈ alquilo)-O; O-(C₁₋₈ alquilo)-O-C₁₋₈ alquilo;

o R^{18} y R^{19} juntos con el átomo de carbono o nitrógeno uniéndolos como miembros

del anillo forman un arilo o heteroarilo fusionado al anillo fenilo o heteroarilo, cada

15

uno no sustituido o mono o polisustituido; o un C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo

fusionado al anillo fenilo o heteroarilo, cada uno saturado o no saturado, no

sustituido o mono o polisustituido;

R^{20} y R^{21} mutua e independientemente representan H o C₁₋₁₀ alquilo, saturado o no

20

saturado; ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado no sustituido o

mono o polisustituido;

10

o R^{20} y R^{21} juntos con el átomo de carbono o heteroátomos uniéndolos como miembros del anillo forman un arilo o heteroarilo fusionado al anillo Y, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

5 R^{22} y R^{23} mutua e independientemente representan H; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido;

5. Amida del ácido 4- oxobutírico segun la reivindicación 1, caracterizado porque es seleccionado desde el grupo que comprende:

10

1 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico;

2 Amida del ácido 4-(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida;

15 3 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-tien-2-il-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico;

4 Amida del ácido 4-Oxo-4-[1-(4-piridil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;

5 Amida del ácido 4-(7-Fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico;

20

6 Amida del ácido 4-(5-Fluoro-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;

7 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;

25 8 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;

10

- 9 Amida del ácido 4-(4-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;
- 10 Amida del ácido 4-(4,4-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidroisoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;
- 5 11 Amida del ácido 4-(7-Metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;
- 12 Amida del ácido -(5-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;
- 13 Amida del ácido 4-(3-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;
- 10 14 Amida del ácido N-(2-Clorofenil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 15 15 Amida del ácido N-(2,1,3-Benzotiadiazol-4-il)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 16 16 Amida del ácido N-(1-metil-6-indazolil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 17 Amida del ácido N-(2-furilmetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 18 Amida del ácido del ácido N-benzil-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 20 19 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2- piridilmetil) butírico;
- 20 Amida del ácido N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 25 21 Amida del ácido 4-Oxo-N-fenetil-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;

- 22 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-piridilmetil) butírico;
- 23 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(3-fenilpropil) butírico;
- 5 24 Amida del ácido N-[2-(1H-Indol-3-il)etil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 25 Amida del ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-metoxifenil)-4-oxobutírico;
- 10 26 Amida del ácido N-(2-Clorofenil)-4-(5,7-dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 27 Amida del ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(1-metil-6-indazolil)-4-oxobutírico;
- 28 Amida del ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-furilmetil)-4-oxobutírico;
- 15 29 Amida del ácido N-benzil-4-(5,7-dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 30 Amida del ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilmetil) butírico;
- 20 31 Amida del ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxobutírico;
- 32 Amida del ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico;
- 33 Amida del ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilpropil) butírico;
- 25 34 Amida del ácido N-(4-metoxifenil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;



- 35 Amida del ácido N-(2-Clorofenil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 36 Amida del ácido N-(1-metil-6-indazolil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 5 37 Amida del ácido N-(2-furilmetil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 38 Amida del ácido N-benzil-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 10 39 Amida del ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilmetil) butírico;
- 40 Amida del ácido N-[(4-metoxifenil)metil]-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 41 Amida del ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico;
- 15 42 Amida del ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilpropil) butírico;
- 43 Amida del ácido N-(4-metoxifenil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 44 Amida del ácido N-(2-clorofenil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 20 45 Amida del ácido N-(1-metil-6-indazolil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 46 Amida del ácido N-(2-furilmetil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 25 47 Amida del ácido N-benzil-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;

- 48 Amida del ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilmetil) butírico;
- 49 Amida del ácido N-[(4-metoxifenil)metil]-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico;
- 5 50 Amida del ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico;
- 51 Amida del ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(4-piridilmetil) butírico;
- 52 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-tienilmetil) butírico;
- 10 53 Amida del ácido N-[(2-clorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 54 Amida del ácido N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 15 55 Amida del ácido N-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 56 Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(p-tolilmetil) butírico;
- 57 Amida del ácido N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 20 58 Amida del ácido N-[(3-Fluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 59 Amida del ácido N-[(2-fluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 25 60 Amida del ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;

- **61** Amida del ácido N-[(2,5-difluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 62** Amida del ácido N-(1-naftilmetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico;
- 5 **63** Amida del ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico;
- 64** Amida del ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico;
- 10 **65** Amida del ácido 4-(5,7-dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico;
- 66** Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-propilbutírico;
- 67** Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[3-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico;
- 68** Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[4-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico;
- 15 **69** Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[2-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico;
- 70** Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-6-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[3-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico;
- 20 **71** Amida del ácido 4-(1-(2-metil-prop-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;
- 72** Amida del ácido 4-(1-Ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico;
- 73** Amida del ácido 4-Oxo-4-(1-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico;
- 25 o las sales fisiológicamente compatibles de ellos.

16

6. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos una amida del ácido tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque es seleccionado en la forma de un estereoisómero individual o una mezcla de ellos, los compuestos libres y/o las sales fisiológicamente compatibles de ellos.

16