

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-097093- -00004-0000

Fecha: 2015-02-11 14:55:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 14 097093

“DERIVADOS DE 8-CARBAMOIL-2-(2,3-PIRID-6-ILO DI SUSTITUIDO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA COMO AGENTES INDUCTORES DE LA APOPTOSIS PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER Y ENFERMEDADES INMUNES Y AUTOINMUNES”

Solicitante: **ABBVIE INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **14273** notificado el **18 de noviembre de 2014**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se modificó la reivindicación 1 de tal manera que está sea más concisa, limitando el alcance de la presente solicitud.
- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 2 a 8, 10 y 12.
- Las nuevas reivindicaciones 2, 3 y 5 (anteriores reivindicaciones 9, 11 y 13, respectivamente) se modificaron para mencionar “el compuesto o sal terapéuticamente aceptable” de la reivindicación 1.
- Se incorporó la nueva reivindicación 4 con definiciones para L¹ e Y².

CASTELLANOS & Co. LTDA**A B O G A D O S****Calle 94 A No. 7 A - 09****Bogotá, D.C., COLOMBIA**

- La nueva reivindicación 5 (anterior reivindicación 13) se modificó de conformidad con el alcance de la nueva reivindicación 1. Además, se agregaron dos compuestos, los cuales tienen sustento en la página 182 (Ejemplo 62) y en la página 183 (Ejemplo 63).
- La nueva reivindicación 6 es independiente y menciona los compuestos que fueron eliminados de la nueva reivindicación 5 (anterior reivindicación 13).
- La nueva reivindicación 7 tiene sustento en la memoria descriptiva, por ejemplo, en la página 142 (Ejemplo 13).
- La nueva reivindicación 8 (anterior reivindicación 14) se modificó para referirse a una composición farmacéutica, lo cual tiene sustento en la página 103.
- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 15 a 16.

2. Excepciones a la patentabilidad

El Examinador argumenta que las anteriores reivindicaciones 14 a 16 son materia no patentable debido a que hacen referencia a métodos de tratamiento. Por consiguiente, y siguiendo las amables observaciones del examinador, la nueva reivindicación 8 (anterior reivindicación 14) se modificó para no hacer referencia a enfermedades. Adicionalmente, las reivindicaciones 15 a 16 no fueron incluidas.

Por lo tanto, la objeción por parte del examinador queda superada.

3. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta que la nueva reivindicación 1, tal como se mencionó anteriormente, se limitó para que ésta tuviese el alcance adecuado de la solicitud. El sustento de esta nueva reivindicación 1 se encuentra en la memoria descriptiva de la presente solicitud, en las páginas 39 a 42, donde se el compuesto de dicha reivindicación se caracteriza a partir de su estructura.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

CASTELLANOS & Co. LTDA**A B O G A D O S**

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

4. Análisis de patentabilidad

Para la evaluación de la patentabilidad de la invención se citó el documento D1: WO 2010080503, así como el documento D2: WO 2010080478.

4.1 Nivel inventivo

El Examinador informa que las anteriores reivindicaciones 1 a 12 no están sustentadas en la descripción, debido a que un alto número de compuestos podrían obtenerse a partir de las definiciones de X, Y¹, Y², etc. Por consiguiente, el Examinador sugiere limitar las definiciones a una generalización razonable de los compuestos ensayados, para superar dicha objeción es necesario tener en cuenta lo siguiente.

Como se mencionó en los puntos anteriores, la anterior reivindicación 1 se reemplazó por una nueva reivindicación 1, en donde las definiciones para los sustituyentes X, Y¹, Y², etc., se modificaron y ahora constituyen una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en la memoria descriptiva. Las definiciones de X e Y¹ en la nueva reivindicación 1 son similares a las sugeridas amablemente por el Examinador. Adicionalmente, es de resaltar que la nueva reivindicación 4 menciona los sustituyentes de L¹ e Y², los cuales, como estableció el Examinador, están sustentados en la descripción.

Por otra parte, el Examinador argumenta que las reivindicaciones del anterior pliego reivindicatorio carecían de nivel inventivo en cuanto menciona que D1 es el arte previo más cercano a la materia de la reivindicación 1. Sin embargo, se resalta que el Examinador reconoce que los compuestos de la presente Fórmula (I), definidos respecto a Y¹-L¹-Y², como se define en la nueva reivindicación 1, no están ejemplificados en el D1. El Examinador sostiene que D2 divulga compuestos con sustituyentes que sugerirían modificar los compuestos del D1 para llegar al objeto de la presente reivindicación 1.

Se considera que la nueva reivindicación 1 es inventiva con respecto a los documentos D1 y D2 por las razones que se exponen a continuación:

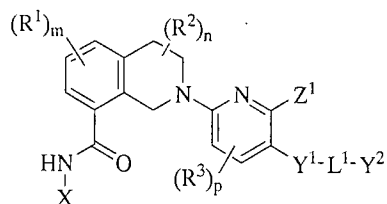
- La nueva reivindicación 1 se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (I):

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

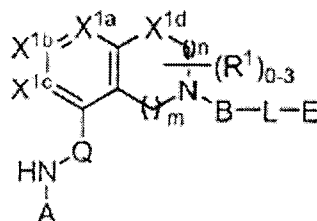
Bogotá, D.C., COLOMBIA



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en donde, entre otras cosas, Y¹ es pirrolilo, pirazolilo o triazolilo, L¹ es un conector que debe estar presente e Y² es C₈₋₁₄ cicloalquilo, o C₈₋₁₄ heterocicloalquilo.

El documento D1 no divulga, sugiere, o enseña un compuesto que tenga la combinación de características de la Fórmula (I), como se menciona en la nueva reivindicación 1.

Adicionalmente, el examinador afirma que D1 describe moduladores de la proteína Bcl-2 derivados de la fórmula (I) general:



Con respecto a este aspecto, es de resaltar que debido a que "B" corresponde en posición al piridinilo de la Fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, la porción L-E del compuesto de D1 corresponde en posición al Y¹-L¹-Y², que se encuentra en los compuestos de la presente solicitud. En la Fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, Y¹ (pirrolilo, pirazolilo o triazolilo) está directamente unido al piridinilo. Se evidencia que ninguno de los compuestos pirrolilo, pirazolilo o triazolilo corresponde a los compuestos ejemplificados en D1 que une directamente al piridinilo.

Asimismo, se hace notar que Y² de la Fórmula (I) en la nueva reivindicación 1, tiene entre 8 y 14 átomos de carbono en un grupo cíclico. El documento D1 no enseña, divulga o sugiere compuestos que tengan un C₈₋₁₄ cicloalquilo, o C₈₋₁₄ heterocicloalquilo, correspondiente al Y² de la Fórmula (I) en la nueva reivindicación 1.

En consecuencia, por los argumentos previamente mencionados, respetuosamente se señala que no hay argumento alguno en la divulgación de D1 que hubiese motivado a una persona versada en la materia a modificar la estructura de cualquiera de los compuestos de D1 con las modificaciones químicas específicas y en las posiciones específicas necesarias, para llegar al

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

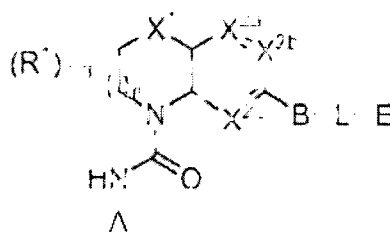
Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

compuesto de la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, dado el gran número de modificaciones estructurales disponibles para aquellos conocedores de la técnica.

- El Examinador argumenta una falta de actividad inventiva de la anterior reivindicación 1 en vista del D2. La nueva reivindicación 1 es inventiva con respecto a este documento, por las razones que se exponen a continuación:

Según el Examinador, D2 describe moduladores de la proteína Bcl-2 derivados de la fórmula general (I):



Nuevamente, "B" corresponde a la posición del piridinilo de la Fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, de manera similar que con D1, por lo tanto, la posición L-E del compuesto de D2 corresponde en posición al Y¹-L¹-Y² que se encuentra en los compuestos de la presente solicitud. La Fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, Y¹ (pirrolilo, pirazolilo o triazolilo) está directamente unido al piridinilo e Y² tiene entre 8 y 14 átomos de carbono en un grupo cíclico.

En contraste, D2 no enseña, divulga o sugiere compuestos que tengan un C₈₋₁₄ cicloalquilo, o C₈₋₁₄ heterocicloalquilo correspondiente al Y² de la Fórmula (I), como se recita en la nueva reivindicación 1. En particular, D2 no ejemplifica compuesto alguno en el cual un pirrolilo, pirazolilo o triazolilo esté unido directamente al piridinilo (correspondiente al Y¹ de la Fórmula (I) de la nueva reivindicación 1) el cual también tenga un sustituyente seleccionado entre C₈₋₁₄ cicloalquilo, y C₈₋₁₄ heterocicloalquilo (correspondiente al Y² de la Fórmula (I) de la nueva reivindicación 1).

En consecuencia, por las razones previamente expuestas, respetuosamente se señala que no hay argumento alguno en la divulgación de D2 que hubiese motivado a una persona versada en la materia a modificar la estructura de cualquiera de los compuestos de D1 o de D2 con las modificaciones químicas específicas y en las posiciones específicas necesarias para llegar al compuesto de la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, dado el gran número de modificaciones estructurales disponibles para aquellos conocedores de la técnica.

CASTELLANOS & Co. LTDA**ABOGADOS****Calle 94 A No. 7 A - 09****Bogotá, D.C., COLOMBIA**

Adicional a los argumentos anteriores, como se describe en la descripción en las páginas 126 y 127, los compuestos de la presente solicitud generalmente exceden los rangos recomendados en relación al peso molecular (al ser mayores que 500 g/mol) y en relación a la lipofilidad (al tener una relativamente alta lipofilidad expresada como cLogP mayor que 5) que de otra manera predice una pobre absorción o permeabilidad para compuestos administrados por vía oral. Por lo tanto, es de destacar que los compuestos de la presente solicitud tienen una biodisponibilidad oral aceptable en ratas tal como se demuestra en los resultados proporcionados en la Tabla 3 de la presente solicitud.

Por lo tanto, no hay argumentos el arte previo citado por el Examinador que hubiese llevado a una persona versada en la materia a modificar los compuestos de los documentos D1 o D2 con las modificaciones específicas de los compuestos de las presentes reivindicaciones modificadas (por ejemplo, en donde Y^2 es C_{8-14} cicloalquilo, o C_{8-14} heterocicloalquilo) con una razonable expectativa de que los compuestos tengan una biodisponibilidad oral aceptable. Por estas razones adicionales, las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas con respecto a los documentos D1 y/o D2.

En conclusión, la presente invención provee un efecto inesperado sobre el arte previo y por lo tanto, tiene nivel inventivo.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
 C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
 T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
 Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
 Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/ik

P3389

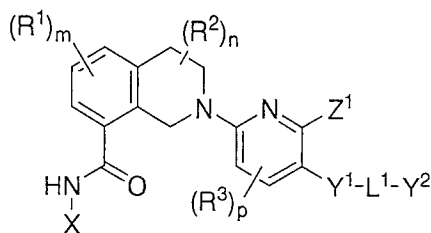
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

11 FEB. 2015

REIVINDICACIONES MODIFICADAS RESPUESTA A

EXAMEN DE FONDO

1. Un compuesto caracterizado porque es de la fórmula (I)



Fórmula (I),

o una sal aceptable para terapia del mismo, donde

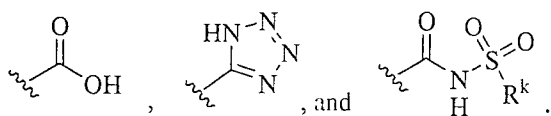
X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo;

Y¹ es pirrolilo, pirazolilo o triazolilo, donde Y¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en R⁵, CN, F, Cl, Br y I;

L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en (CR⁶R⁷)_q, (CR⁶R⁷)_s-O-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}C(O)-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-C(O)NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r y (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r;

Y² es C₈₋₁₄ cicloalquilo o C₈₋₁₄ heterocicloalquilo, donde Y² está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en R⁸, OR⁸, SO₂R⁸, CO(O)R⁸, OH, F, Cl, Br y I;

Z¹ se selecciona entre el grupo que consiste en



R^1 , está ausente;

R^2 , en cada caso, es en forma independiente deuterio o C_{1-6} alquilo;

R^3 , está ausente;

R^5 , en cada caso, es en forma independiente C_{1-6} alquilo;

R^{6A} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

R^6 y R^7 , en cada caso, son cada uno en forma independiente hidrógeno;

R^8 , en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, heterociclilo y cicloalquilo donde R^8 C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en R^{16} , OR^{16} , SO_2R^{16} , y NHR^{16} ;

R^k , en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{1-6} haloalquilo;

R^{16} , en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, fenilo y heterocicloalquilo; donde R^{16} C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en OCH_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1 o 2;

s es 0 o 1;

r es 0 o 1;

donde la suma de s y r es 0 o 1;

m es 0;

n es 0, 1 o 2, y

p es 0.

2. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, caracterizado porque

L^1 es $(CR^6R^7)_q$; y

Y^2 se selecciona entre el grupo que consiste en C_{8-14} cicloalquilo, y C_{8-14} heterocicloalquilo; donde

R^6 y R^7 , en cada caso, son hidrógeno; y

q es 1 o 2.

3. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, caracterizado porque

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$;

Y^2 se selecciona entre el grupo que consiste en C_{8-14} cicloalquilo, y C_{8-14} heterocicloalquilo;

s es 0; r es 0 o 1;

R^{6A} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y C_{1-6} alquilo; y

R^6 y R^7 , en cada caso, son hidrógeno.

4. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, caracterizado porque

L^1 se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, metilenoxi, oxi, amino, metilenoamino, carbamoilo, sulfanilo, sulfamoilo y sulfonilo; e

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en triciclo[3.3.1.^{1,3,7}]decilo, spiro[3.5]nonilo, ciclooctilo, spiro[2.5]octilo y azabicyclo[3.2.1]octilo.

5. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona entre el grupo que consiste en

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3,5-dimetil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(espiro[3,5]non-7-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3,5-dimetiltríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-hidroxitríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-metoxitríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,5,7-trimetiltríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-bromotríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(propan-2-iloxi)tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-oxatríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(morfolin-4-il)tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-metoxitriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(metilsulfonil)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-1-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3,5-dimetiltríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-2-metil-1-[2-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)etil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-2-metil-1-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-2-metil-1-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-{[3-metoxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-metoxi-5,7-dimetiltríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-{[3-metoxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(morfolin-4-ilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-{[3-metoxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(trifluorometil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-5-(1-{[3-metoxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-cloro-1-[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)(1,1-²H₂)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)ciclooctil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(2-metoxietil)tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[3-metoxitriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[[3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-([1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclooctil]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(2-oxatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-[(3-metil-2-oxatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

2-{6-[(metilsulfonil)carbamoil]-5-[5-metil-1-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

ácido 6-[8-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(5-metoxiespiro[2,5]oct-5-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{[3-(metilsulfonil)triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{[3-(2-{2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi}triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({8-[(benciloxi)carbonil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; y

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3,5-dimetil-7-(2-{2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi}triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico.

6. Un compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque se selecciona entre el grupo que consiste en

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-4-[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-iloxi]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilamino]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilsulfanil]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilsulfamoil]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilcarbamoil]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilmetil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclooctil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il]carbamoil}fenil)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[metil(2-oxatricíclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il]sulfamoil}fenil)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilsulfonil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilsulfanil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilamino)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; y

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-6'-oxo-1'-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1',6'-dihidro-3,3'-bipiridin-2-carboxílico.

7. Un compuesto caracterizado porque es ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.