



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No 03-68411

54 TITULO 1,6,7,8,9-tetrahidro-5H-Benzociclohepten-2,1 aminas
ariladas y su uso como farmacos,

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL CO3 233/65, A61K 31/166

71 SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland

DOMICILIO Frankfurt am main, Alemania

74 APODERADO Luis Patricio Jeyva
Gustavo holmann Restrepo

22 BOGOTA, D C, 11 agosto 2003

qf

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 068411 00

FORMULARIO ÚNICO D.

PCI

ENTRADA EN FASE NACIONAL

Superindustria y Comercio
Folios: 170
Radicación: 03068411 00000000
Fecha (IMP): 2003-08-11 14:33:50
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTIC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

Dirección: Brünigstrasse 50,
65926 Frankfurt am Main, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main,
Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección: Cra. 11A No. 94-76-Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: STROBEL, Hartmut

Dirección: Erlenweg 22,

Nacionalidad o Domicilio 65835 Liederbach, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/01449

Fecha Febrero 12 de 2002

Publicación Internacional No. NO 02/064546 A2
NO 02/064546 A3

Fecha Agosto 22 de 2002

⑥ Título (54)

"6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTENIL AMINAS ACILADAS Y SU USO COMO FARMACOS".

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 233/65

¡ A61K 31/166

⑧ Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

Europa

(32) Fecha

Febrero 13, 2001

(31) Número de Solicitud

01102853.7

⑨

Comprobante de pago No. 51,723

Fecha Julio 24, 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

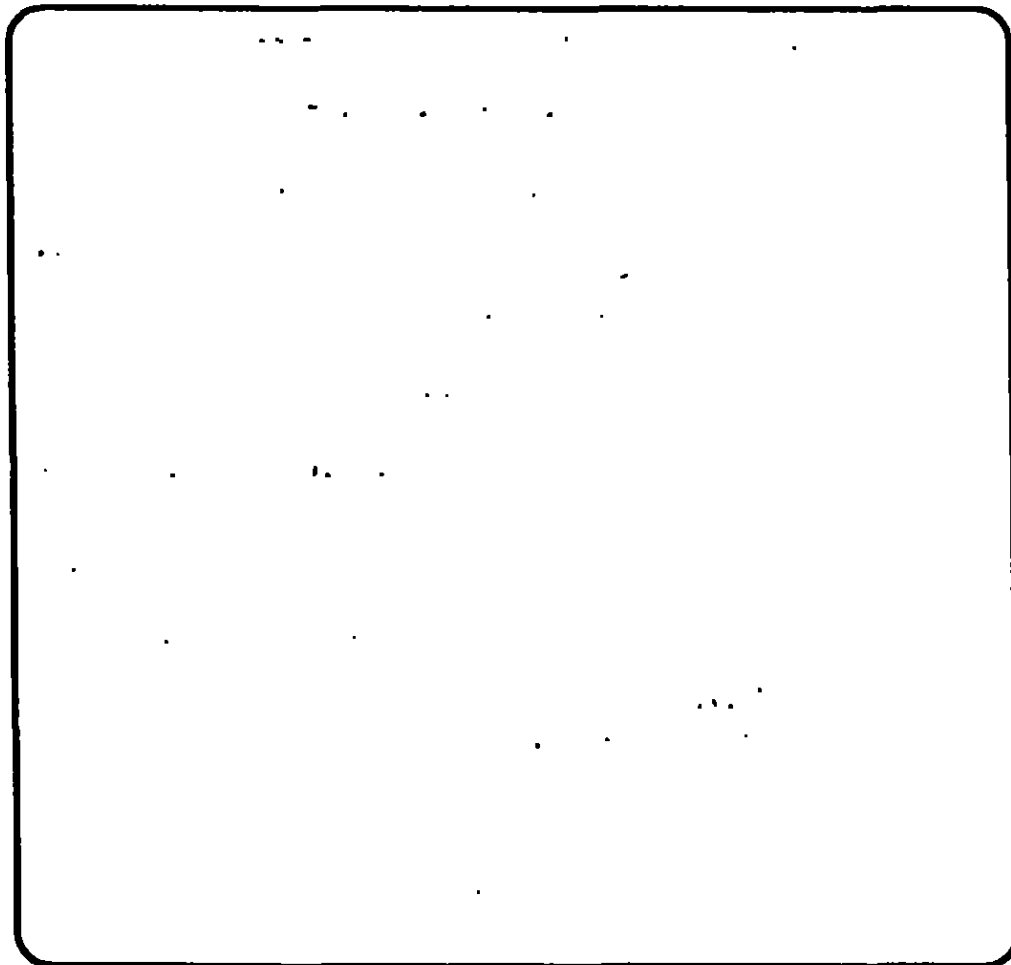
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

[Handwritten signature of Gustavo Hollmann Restrepo]

C.C.2.878.023 B/t.s. T.P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
WOHLFART, Paulus	Bertolt-Brecht-Ring 16c,	64625 Bensheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario de solicitud PCT (Formulario PCT/RO/101

Copia del Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/409)

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03060411 00000000 Folios: 170
Fecha (AMB): 2003-08-11 14:33:50
NIT : 9001 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 51,723
FECHA : JULIO 24 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLNAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	13226021	24/07/2003	5,893,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

Ref. 54908

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

HOLLMANN RESTREP

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtaining and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications; industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, drafting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

To(us/ours)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en
la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y marcas, así como sus traspanes, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualquier clase; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que creyeren convenientes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro(amos) que el(los) poder(es) otorgado(s) es (son) válido(s) y bueno(s) todo cuanto los apoderados o apoderados mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como de recibir, en dactilar, tramitar, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar o apoderar a otros judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATI N

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;

and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschriften
der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accor-
ding to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

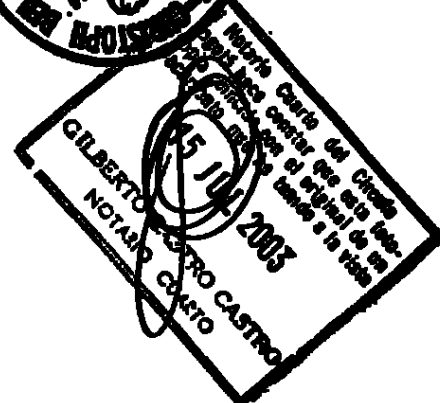
Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

Notary Public
Notar

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40

Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Beil
und die Echtheit des beigefügten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Frankfurt am Main, den 12. 1. 68

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

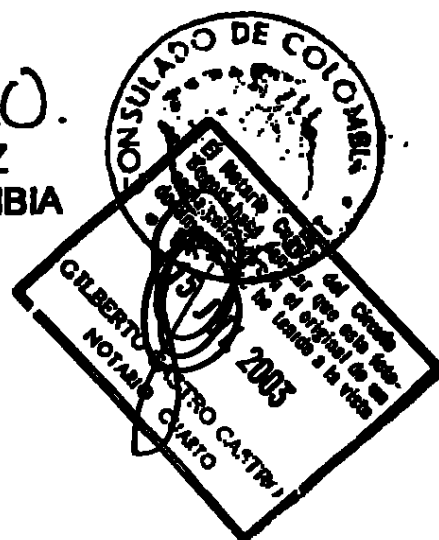
Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



RECEIVED
187357
Weil

PRIMA AFARECE

FIRMA A PARERE DI

EL NOTARIO CUANTO
 SUSCRIBIÓ ESTE DOCUMENTO
 EL 15 DE JULIO DEL AÑO 2003
 EN LA CIUDAD DE GUAYAMA, P.R.
 GILBERTO CASTRO CASTRO
 NOTARIO CUANTO

RESPUESTA AL TEXTO

2009 MAR 21 AM 20

~~Bohemia~~
~~DE LEGAL RACIONES~~
~~DE LEGAL RACIONES~~

8
8

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,

2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

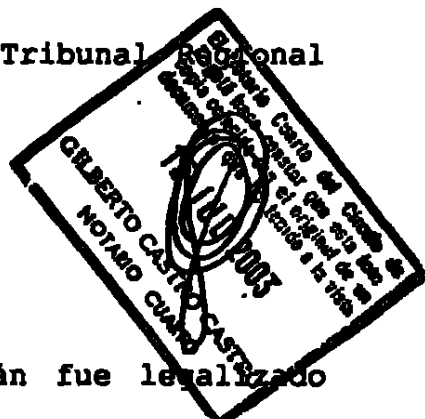
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES

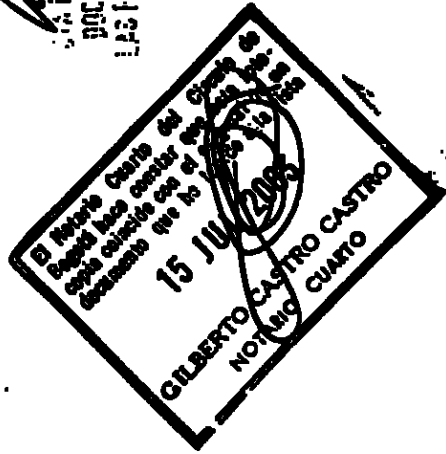
[Signature]
130029

[Signature]
C/ A. FUERZA APARECE EN
DOCUMENTO DE SEGURIDAD
LAS FUNCIONES INDIVIDUALES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 *[Signature]*

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



- 100 -

restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn, or for the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives.

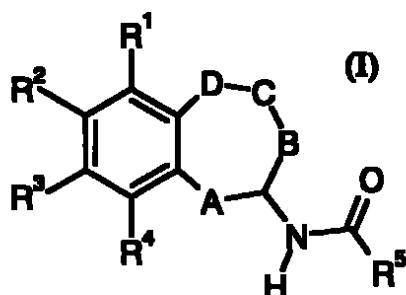
10. A pharmaceutical preparation comprising an effective dose of at least one compound of the formula (I) as defined in any of claims 1 to 6 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A pharmaceutical preparation according to claim 10, which pharmaceutical preparation is in the form of a pill, tablet, lacquered tablet, sugar-coated tablet, granule, hard or soft gelatin capsule, aqueous, alcoholic or oily solution, syrup, emulsion or suspension, suppository, solution for injection or infusion, ointment, tincture, spray, transdermal therapeutic systems, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant or rod.

12. A method for the synthesis of a compound according to any of the claims 1 to 6, which method comprises the coupling reaction of the respective 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine with an appropriate acid or acid chloride in the presence of an appropriate base and/or an appropriate coupling agent, optionally followed by a functionalization of the thus-obtained compound.

amide, and 3-amino-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide.

- 5 7. An acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine according to the general formula (I)



- 10 as defined in any of the claims 1 to 6, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof

for use as pharmaceutical.

- 15 8. The use of a compound as defined in any of claims 1 to 6 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO-synthase.
- 20 9. The use of a compound as defined in any of claims 1 to 6 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis,
- 25 peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis,

pyrid-3-yl, 5-methyl-pyrazine-2-yl, 6-chloro-pyrid-3-yl, 6-cyano-pyrid-3-yl, 6-dimethylamino-pyrid-3-yl, 6-ethynyl-pyrid-3-yl, 6-methoxymethyl-pyrid-3-yl, 6-methoxy-pyrid-3-yl, 6-methyl-2-methylamino-pyrid-3-yl, 6-methylamino-pyrazine-2-yl, 6-methyl-pyrid-3-yl, 6-morpholin-4-yl-pyrid-3-yl, 6-pyrrolidin-1-yl-pyrid-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl, 6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, and pyrimidine-4-yl.

6. An acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of the claims 1 to 5, selected from the group consisting of:

2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 1H-indole-6-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 2-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 2-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 2-amino-6-chloro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzamide, 6-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 6-methyl-2-methylamino-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 3-amino-5,6-dimethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 4-fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamide, 3-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamide, 2,4-dimethyl-thiazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 2-amino-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 2,6-dimethyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 3-amino-5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-

D is selected from the group consisting of CH₂ and CH-CH₃;

R⁵ is selected from the group consisting of: 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-(C₁-C₃-alkoxy)-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-bromo-4-fluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3,4-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, 2-hydroxy-4-methylphenyl, 2-hydroxy-4-ethoxyphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(4-chloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1-(4-fluoro-phenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1H-benzotriazole-5-yl, 1H-indole-4-yl, 1H-indole-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluoromethyl-1H-benzimidazole-5-yl, 1-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-6-yl, 1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 2-(2-hydroxy-pyridin-4-yl)-1H-benzimidazole-5-yl, 2-(4-cyano-phenyl)-1H-benzimidazole-5-yl, 2,4-dimethyl-oxazole-5-yl, 2,4-dimethyl-pyrimidine-5-yl, 2,4-dimethyl-thiazole-5-yl, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrolyl, 2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-yl, 2,6-dichloro-pyrid-3-yl, 2,6-dimethoxy-pyrid-3-yl, 2,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-6-chloro-pyrid-3-yl, 2-amino-pyrid-3-yl, 2-chloro-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-chloro-pyrid-4-yl, 2-cyclopropyl-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-pyrid-4-yl, 2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazole-3-yl, 2-hydroxy-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-1H-benzimidazole-5-yl, 2-methyl-3H-benzimidazole-5-yl, 2-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-thiazole-5-yl, 2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-yl, 2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl, 3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 3-amino-5,6-dimethyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-5-methyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-pyrazine-2-yl, 3-dimethylamino-4-methyl-phenyl, 3-dimethylamino-phenyl, 3H-benzimidazole-5-yl, 1H-benzimidazole-5-yl, 3-methanesulfonylamino-2-methyl-phenyl, 3-methanesulfonylamino-phenyl, 3-methyl-isoxazole-4-yl, 3-morpholin-4-yl-phenyl, 3-piperidin-1-yl-phenyl, 3-pyrrolidin-1-yl-phenyl, 4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl, 4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 4-amino-2-ethylsulfanyl-pyrimidine-5-yl, 4-amino-2-methyl-pyrimidine-5-yl, 4-chloro-3-methanesulfonylamino-phenyl, 4-chloro-3-sulfamoyl-phenyl, 4-methyl-3-methylamino-phenyl, 4-methyl-thiazole-5-yl, pyridine-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinoline-3-yl, 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methanesulfonyl-2-methyl-phenyl, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methyl-isoxazole-3-yl, 5-methyl-

- 96 -

CO; phenyl-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₄-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl; and thiomorpholinyl; and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

heteroaryl is selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, and indazolyl;

the group Hetar is selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, and indazolyl.

5. An acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of the claims 1 to 4, wherein in the formula (I)

R¹ is H, halogene or C₁-C₄-alkyl;

R² and R³ are each H;

R⁴ independently has the same meaning as R¹;

A, B and C are each CH₂;

- 95 -

phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

5 heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

10

m is 0 or 2.

4. An acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of the claims 1 to 3, wherein in the formula (I)

15

R¹ is H, halogene or C₁-C₄-alkyl;

20

R² and R³ are each H;

R⁴ independently has the same meaning as R¹;

25

A, B and C are each CH₂;

D is selected from the group consisting of CH₂ and CH-CH₃;

30

R⁵ is phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: F; Cl; Br; C₁-C₃-alkyl; C₁-C₃-alkoxymethyl; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propyl; CF₃; C₃-C₃-alkandiy; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl; OH; C₁-C₃-alkoxy; phenoxy; trifluoromethoxy; 2,2,2-trifluoroethoxy; (C₁-C₄-alkyl)COO; (C₁-C₃-alkyl)mercapto; phenylmercapto; (C₁-C₃-alkyl)sulfonyl; phenylsulfonyl; NH₂; (C₁-C₄-alkyl)amino; di(C₁-C₄-alkyl)amino; (C₁-C₃-alkyl)-CONH-; (C₁-C₃-alkyl)-SO₂NH-; (C₁-C₃-alkyl)-

35

m is 0 or 2.

3. An acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1 or 2, wherein in the formula (I)

R^1 is H, halogene or C_1 - C_4 -alkyl;

R^2 and R^3 are each H;

R^4 independently has the same meaning as R^1 ;

A, B and C are each CH_2 ;

D is selected from the group consisting of CH_2 and $CH-CH_3$;

R^5 is phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN ; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_3 -alkoxy, $(C_1$ - C_4 -alkyl)amino, and $di(C_1$ - C_4 -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C_1 - C_3 -alkoxy, $(C_1$ - C_3 -alkyl)mercapto, and NH_2 ; C_3 - C_3 -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C_1 - C_2 -alkyl; CF_3 ; OH; $(C_1$ - C_4 -alkyl)COO; $S(O)_m(C_1$ - C_4 -alkyl); $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CONH-; $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-OCH_2CH_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; $COO(C_1$ - C_6 -alkyl); $-CONH_2$; $-CONH(C_1$ - C_4 -alkyl); $-CON(di(C_1$ - C_4 -alkyl)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_1$ - C_4 -alkyl); $-SO_2NH(phenyl)$; $-SO_2N(di(C_1$ - C_4 -alkyl)); $(C_1$ - C_4 -alkyl)SO₂NH-; $(C_1$ - C_4 -alkyl)SO₂N(C_1 - C_4 -alkyl)-; and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, OH, oxo and CF_3 , and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said phenyl or the said group Hetar; and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said

- 93 -

R^3 is a group Ar or a group Heter both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_8 -alkenyl, C_2 - C_8 -alkynyl, C_1 - C_8 -alkoxy, $(C_1$ - C_8 -alkyl)amino, and $di(C_1$ - C_8 -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C_1 - C_6 -alkoxy, phenoxy, $(C_1$ - C_6 -alkyl)mercapto, NH_2 , $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, and $di(C_1$ - C_6 -alkyl)amino; C_3 - C_5 -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C_1 - C_2 -alkyl; CF_3 ; OH; phenoxy; benzyloxy; $(C_1$ - C_6 -alkyl)COO; $S(O)_m(C_1$ - C_6 -alkyl); $S(O)_m$ -phenyl; $S(O)_m$ -heteroaryl; SH; phenylamino; benzylamino; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CONH-; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-OCH_2CH_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; $COO(C_1$ - C_6 -alkyl); $-CONH_2$; $-CONH(C_1$ - C_6 -alkyl); $-CON(di(C_1$ - C_6 -alkyl)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_1$ - C_6 -alkyl); $-SO_2NH(phenyl)$; $-SO_2N(di(C_1$ - C_6 -alkyl)); $(C_1$ - C_6 -alkyl) SO_2NH -; $(C_1$ - C_6 -alkyl) $SO_2N(C_1$ - C_6 -alkyl)-; phenyl- SO_2NH -; phenyl- $SO_2N(C_1$ - C_6 -alkyl)-; heteroaryl- SO_2NH -; heteroaryl- $SO_2N(C_1$ - C_6 -alkyl)-; and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, OH, oxo and CF_3 , and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Heter, and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Heter, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 ;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Heter is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

- 92 -

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Heter is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2.

2. An acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein in the formula (I)

R¹ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₄-alkyl; C₁-C₄-alkoxy; CF₃; halogens; pseudohalogens; (C₁-C₄-alkyl)-S(O)_m; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, and wherein heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6-membered heterocycles containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O, and S;

R² and R³ are independently from each other selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C₁-C₃-alkyl;

R⁴ independently has the same meaning as R¹;

A is selected from the group consisting of CH₂ and CHOH;

B, C and D are independently from each other selected from the group consisting of: CH₂ and CH-CH₃;

R¹⁵ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₁₀-alkyl; (C₁-C₃-alkoxy)-C₁-C₃-alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁶ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, (C₁-C₈-alkyl)amino and di(C₁-C₈-alkyl)amino; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁷ independently has the same meaning as R⁷;

R¹⁸ independently has the same meaning as R⁸;

R¹⁹ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²⁰ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²¹ independently has the same meaning as R⁶;

R²² independently has the same meaning as R⁷;

R²³ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁴ independently has the same meaning as R⁷;

R²⁵ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁶ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²⁷ independently has the same meaning as R¹⁶;

R⁶ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl, which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; aryl-(C₁-C₄-alkyl) and heteroaryl-(C₁-C₄-alkyl), which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkoxy, and di(C₁-C₈-alkyl)amino;

R⁷ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy, di(C₁-C₈-alkyl)amino and phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F, (C₁-C₄)-alkoxy, di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;

R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

R¹² independently has the same meaning as R⁶;

R¹³ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C₁-C₆-alkyl)-CO, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁴ independently has the same meaning as R¹³;

alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

5

A is selected from the group consisting of CH₂, CHOH and CH-(C₁-C₃-alkyl);

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-(C₁-C₃-alkyl);

10

C independently has the same meaning as B;

D independently has the same meaning as B;

15

R⁵ is a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₁-C₁₀-alkoxy, (C₁-C₁₀-alkyl)amino, and di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; C₃-C₃-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; aryl- or heteroaryl-substituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; NO₂; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₈-alkyl)-; and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, and wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

20

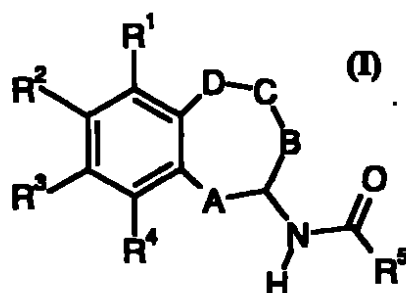
25

30

35

Claims:

1. An acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine according to the general formula (I) in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof



wherein

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of: H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, $(C_1$ - C_8 -alkyl)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; $(C_1$ - C_{10} -alkyl)amino; $di(C_1$ - C_{10} -alkyl)amino; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl- SO_2 -O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH_3 and methoxy; $(C_1$ - C_6 -alkyl) SO_2 -O-; unsubstituted and at least monosubstituted $(C_1$ - C_6 -

aortas (from aortic arch to diaphragm) and is analyzed by oil red O staining. For quantifying the effect of the respective compound on vascular eNOS expression the femoral arteries are used in this experiment. The results obtained in the compound group are compared to those obtained in the placebo group.

5

D Improvement of coronary function in diseased ApoE deficient mice

Old Male wild-type C57BL/6J mice (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), and apoE deficient mice (C57BL/6J background, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) 6 month of age and weighing 28 to 36 g are used in the experiments. Mice are divided into 3 groups (C57BL/6, n=8; apoE control, n=8; apoE with respective compound, n=8) and receive for 8 weeks either a standard rodent chow (containing 4 % fat and 0,001 % cholesterol) or a standard rodent chow + respective compound (30 mg/kg/d p.o.).

Mice are anesthetized with sodium pentobarbitone (100 mg/kg i.p.), and the hearts are rapidly excised and placed into ice-cold perfusion buffer. The aorta is cannulated and connected to a perfusion apparatus (HUGO SACHS ELECTRONICS, Freiburg, Germany) which is started immediately at a constant perfusion pressure of 60 mm Hg. Hearts are perfused in a retrograde fashion with modified Krebs bicarbonate buffer, equilibrated with 95% O₂ and 5 % CO₂ and maintained at 37.5° C.

A beveled small tube (PE 50) is passed through a pulmonary vein into the left ventricle and pulled through the ventricular wall, anchored in the apex by a fluted end, and connected to a tip-micromanometer (Millar 1.4 French). The left atrium is cannulated through the same pulmonary vein and the heart switched to the working mode with a constant preload pressure of 10 mm Hg and an afterload pressure of 60 mm Hg. Aortic outflow and atrial inflow are continuously measured using ultrasonic flow probes (HSE/Transonic Systems Inc.). Coronary flow is calculated as the difference between atrial flow and aortic flow. All hemodynamic data are digitized at a sampling rate of 1000 Hz and recorded with a PC using specialized software (HEM, Notocord).

Hearts are allowed to stabilize for 30 min. All functional hemodynamic data are measured during steady state, and during volume- and pressure loading.

Left ventricular function curves are constructed by varying pre-load pressure. For acquisition of preload curves, afterload is set at 60 mm Hg and preload is adjusted in 5 mm Hg steps over a range of 5 to 25 mm Hg. Hearts are allowed to stabilize at baseline conditions between pressure- and volume-loading.

B Inhibition of neointima formation and atherogenesis (femoral artery cuff)

After 3 day treatment of ApoE deficient mice with the respective compound, (10mg/kg/d pressed in chow), animals are anesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital (60 mg/kg) followed by an intramuscular injection of xylazin (2 mg/kg) and a cuff is placed around the femoral artery as described in Moroi et al.(J Clin Invest. 101:1225-32, 1998). Briefly, the left femoral artery is dissected. A non-occlusive 2,0 mm polyethylene cuff made of PE-50 tubing (inner diameter 0,56 mm, outer diameter 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) is placed around the artery and tied in place with two 7-0 sutures. The right femoral artery is isolated from the surrounding tissues but a cuff is not placed. Treatment with the respective compound is continued for 14 days after surgery. Then the animals are sacrificed. The aorta are taken for determination of vascular eNOS expressions by quantitative western blotting. Both femoral arteries are harvested, fixed in formalin and embedded in paraffin. 20 cross sections (10 μ m) are cut from the cuffed portion of the left femoral artery and from the corresponding segment of the right artery. Sections are subjected to standard hematoxylin and eosin staining. Morphometric analyses are performed using an image analysis computer program (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). For each cross section the area of the lumen, the neointima and the media are determined. To this end, the neointima is defined as the area between the lumen and the internal elastic lamina and the media is defined as the area between the internal and the external elastic lamina. The ratio between the area of the neointima and the area of the media is expressed as the neointima/media ratio. The results obtained in the compound group are compared to those obtained in the placebo group.

C Prevention of atherosclerotic plaque formation in chronic treatment

ApoE deficient mice are treated for 16 weeks with the respective compound pressed in chow and finally sacrificed. Aortas are removed from each mouse, fixed in formalin and embedded in paraffin. Plaque formation is measured via lipid lesions formation in the

- 85 -

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
145	3.8	1.6
146	2.4	2.9
149	3.4	3

The effect of the compounds according to the invention can also be investigated in the following animal models. (Animal experiments are performed in accordance to the German animal protection law and to the guidelines for the use of experimental animals as given by the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health.)

Animals and Treatment (Experiments A - C)

10 ApoE and eNOS deficient mice (C57BL/6J background, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) are used. All animals are 10 – 12 weeks of age and weigh 22 to 28 g. Three days before surgery mice are divided into 4 groups (apoE control, n=10-12; apoE with test compounds, n=10-12; eNOS control, n=10-12; eNOS with test compounds, n=10-12) and receive either a standard rodent chow (containing 4 % fat and 0,001 % cholesterol; in the following designated as placebo group) or a standard rodent chow + test compound (10 or 15 30 mg/kg/d p.o.).

20 A Anti-hypertensive effect in ApoE knockout mice

Blood-pressure is determined in conscious mice using a computerized tail-cuff system (Visitech Systems, Apex, Nc). After treatment of ApoE deficient mice and eNOS deficient mice with the test compounds the blood pressure is compared to the results obtained with a placebo treatment. 25

- 84 -

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
119	0.230	3
120	0.041	3.1
122	0.015	2.85
123	0.260	2.9
124	0.006	2.9
125	0.040	3
126	0.351	2.9
127	4.9	2.7
128	0.002	3.1
129	0.100	3.1
130	0.110	3.1
131	0.440	3.1
132	0.050	3.1
133	0.128	3.1
134	3.0	3.5
135	0.589	3
137	0.090	3
138	10	3
139	1.9	3
140	1.3	3
141	0.250	3.2
142	3.0	2.5
143B	28	2.5
144	0.010	2.9

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
70	2.0	3.1
72	0.071	3.1
74	34	3.1
76	0.572	3.1
81	0.053	3.3
82	0.283	3.2
85	15	3
91	2.3	2.9
96	0.020	3
97	1.0	2.5
98	0.574	2.6
99	2.8	2.5
101	6.0	3.1
102	0.083	2.9
106	4.8	2.5
108	14	3.1
109	1.8	2.8
110	1.0	3.1
112	0.040	3.1
114	0.030	2.9
115	0.020	3
116	0.150	2.9
117	0.136	3
118	0.140	3

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
26	1.8	3.1
28	0.049	3.4
29	9.6	3.4
30	0.020	3.5
31	5.0	2.8
32	0.047	3
33	3.3	2.6
34	0.060	2.8
35	3.3	3.5
36	0.050	3.3
37	0.283	2.9
39	0.496	2.9
43	0.080	3.2
45	0.060	2.9
47	0.020	3.4
48	0.590	3.4
49	0.040	3
50	1.8	3
54	0.042	3.2
56	0.168	3
58	19	2.5
59	0.019	3.2
61	2.3	3.4
64	16	3.1

The results are shown in the table below.

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
1	0.02	3.3
1a	0.001	3.2
1b	6.0	2.9
2	6.0	2.2
3	<0.08	2.2
4	<0.08	2.8
5	<0.08	3.0
6	<0.08	3.0
7	0.075	3.3
10	0.256	3
11	2.1	2.0
12	0.136	3.0
13	8.8	2.0
14	1.2	1.7
15	0.779	3.1
16	0.038	2.9
20	0.016	3.1
21	8.2	2.6
22	0.083	3.1
24	0.030	3.1
25	0.031	3.1

Measurement of activation of eNOS transcription

5 Activation of eNOS transcription was measured as described in detail in Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 1998; 53: 630-637.

Briefly, a 3,5kB long fragment 5' of the starting codon of the eNOS gene was cloned, sequenced and cloned in firefly luciferase expression plasmids to monitor activation of the
10 eNOS promoter by reporter gene activity. A human endothelial cell line stable transfected and expressing this promoter-reporter construct was used for compound testing. Cells were incubated for 18h with compounds.

All compounds were dissolved before in sterile DMSO. A final concentration of 0.5%
15 DMSO in complete medium was allowed. Induction of reporter gene expression in these cells was measured using a standard luciferase assay system (Promega, Cat. No E150) according to the manufacturer's instructions. Luciferase induction in cells incubated with compounds were compared to those incubated with solvent alone. The ratio of both activities (transcription induction ratio, TIR) was plotted as a function of compound
20 concentration. Typically, TIR values started at low concentrations at a ratio of 1, indicating no compound effect, and extended up to a maximum TIR value TIR(max) which indicates the increase of the eNOS transcription. EC₅₀ values of transcription induction ratios as a function of compound concentration were determined graphically.

The effect of compounds on eNOS-transcription was confirmed in a second assay based on
25 eNOS protein detection. Primary human umbilical vein cord endothelial cells (HUVEC) were isolated and cultivated according to standard procedures. Confluent cells were incubated with compounds for 18h and the effect on eNOS protein expression determined by a quantitative Westernblotting procedure. After compounds incubation, HUVEC were lysed in ice-cold lysis buffer containing 10mM Tris-HCl, pH 8.0, 1% SDS and protease
30 inhibitors. The lysate was subjected to a standard denaturing polyacrylamid gel electrophoresis and blotted to nitrocellulose membranes. Using a specific primary monoclonal antibody (Transduction Laboratories, UK) and alkaline phosphatase labelled secondary antibody (Jackson Labs), a specific eNOS protein band was visualized and quantified based on a chemifluorescence detection method.

- 79 -

retention time: 6.22

condition: b

5

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS (HPLC) FOR EXAMPLES 3-152

condition a	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitril:isopropanol:n-heptane = 50:3:4, 1ml/min
condition b	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitril, 1ml/min
condition c	Merck Porospher 55x2mm, 5 μ , gradient: 95% H ₂ O (0,05%TFA) to 95% acetonitrile, 4 min, 95% acetonitrile 1,5min, 0,5 ml/min)
condition d	YMC J'Sphere ODS H80, 33x2.1 mm, 3 μ , gradient: 90% H ₂ O (0,05%TFA) to 95% acetonitrile, 2.5 min, 95% acetonitrile 0.8 min, 1 ml/min)
condition e	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitril:methanol = 95:5, 1ml/min
condition f	LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18 e (MERCK), solvent A: acetonitril/water (90:10) + 0.5% formic acid; solvent B: acetonitril/water (10:90) + 0.5% formic acid; gradient: 95% B 0,5 min, 95% B to 5% B in 1,75 min, 5% B 2,5 min; 1ml/min
condition g	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), n-heptane:ethanol/methanol = 50:1:1, 1ml/min

retention times are given in minutes (for each condition)

- 78 -

EX 149: (+)-2-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-ISONICOTINAMIDE

prepared according to the procedure described for example 148 and subsequent separation of the enantiomers by chiral HPLC

5 [M+H⁺] measured: 336

retention time: 6.60

condition: b

EX 150: (-)-2-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-ISONICOTINAMIDE

10

prepared according to the procedure described for example 148 and subsequent separation of the enantiomers by chiral HPLC

[M+H⁺] measured: 336

retention time: 8.15

15 condition: b

EX 151: (-)-2-MORPHOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-ISONICOTINAMIDE

prepared according to the procedure described for example 148 and subsequent separation of the enantiomers by chiral HPLC

20

[M+H⁺] measured: 352

retention time: 5.25

condition: b

EX 152: (+)-2-MORPHOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-ISONICOTINAMIDE

25

prepared according to the procedure described for example 148 and subsequent separation of the enantiomers by chiral HPLC

[M+H⁺] measured: 352

- 77 -

EX 146: 4-AMINO-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)- AMIDE

Debenzylation of the compound of the example 142 according to the procedure described for the compound of example 144, using methanol / formic acid (23:1) as solvent delivered the title compound as a colourless solid.

[M+H⁺] measured: 282

retention time: 1.69

condition: d

10

EX 147: (R)-(+)-4-BROMO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7 starting with (R)-6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-ylamine .

15 [M+H⁺] measured: 344

retention time: 5.42

condition: c

20

EX 148: 2-(4-METHYL-PIPERAZIN-1-YL)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-ISONICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

200mg (0,67mmoles) 2-chloro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-isonicotinamide (example 42) and 2ml N-methylpiperazine were heated for 8 h to 180 °C in an autoclave . The resulting mixture was evaporated to dryness and purified using preparative HPLC (RP18, acetonitril/water, 0,1% TFA). Yield: 170 mg (70%)

25

[M+H⁺] measured: 365

retention time: 3.75

condition: c

- 76 -

**EX 143B: 6-BENZYLAMINO-3-CHLORO-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described in example 143A

[M+H⁺] measured: 406

5 retention time: 5.46

condition: c

**EX 144: 3-AMINO-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-
5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

10 255 mg (0,63 mmol) of the compound of example 143A were dissolved in 15 ml methanol and 1 ml dichloromethane. After adding a catalytical amount of Pd/C (10 %), the reaction mixture was stirred under H₂-atmosphere for 3 h at room temperature. The reaction mixture was filtered over celith and the filtrate concentrated i. vac..

[M+H⁺] measured: 282

15 retention time: 2.58

condition: d

**EX 145: 3-METHANESULFONYLAMINO-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

20 To a solution of compound of example 144 (113 mg, 0,40 mmol) in 3 ml pyridine was added a catalytical amount of DMAP and a solution of 50,4 mg (0,44 mmol) of methanesulfonyl chloride in 0,5 ml of dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 5 h at room temperature. After the reaction was kept at room temperature over night, another 1,2 equivalents of methanesulfonyl chloride were added and the
25 reaction mixture was stirred at 50 °C for 10 h. After removing the solvent i. vac., the crude product was dissolved in ethyl acetate and washed three times with H₂O and dried over Na₂SO₄. Silicagel chromatography furnished 138 mg of the title compound as crystalline solid.

[M+H⁺] measured: 360

30 retention time: 2.68

condition: d

EX 141: 3,6-DICHLORO-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)- AMIDE

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 336

retention time: 5.19

condition: c

EX 142: 4-BENZYLAMINO-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)- AMIDE

The title compound was obtained starting from 4-chloro-pyridine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)- amide using benzyl amine as solvent at 130 °C. After 4 h the solvent was removed i. vac. The residue was stirred with ethyl acetate and H₂O. Filtration of the crystalline solid furnished the substitution product in 52 % yield.

15 [M+H⁺] measured: 372

retention time: 2.00

condition: d

EX 143A: 3-BENZYLAMINO-6-CHLORO-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H- BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

A solution of the compound of example 141 (383 mg, 1,14 mmol) in 6 ml benzylamine was stirred for 4 h at 130 °C. After cooling down to room temperature, the solvent was removed i. vac.. The residue was dissolved in ethyl acetat and washed with H₂O and 1 N HCl. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated i. vac.. Purification by
25 silicagel chromatography furnished the title compounds as crystalline solids in 56 % (example 143 A) and 35 % (example 143B) yield, respectively.

[M+H⁺] measured: 406

retention time: 6.20

condition: c

30

- 74 -

EX 137: 2-AMINO-6-CHLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 316

retention time: 2.91

condition: f

EX 138: 4-CHLORO-3-SULFAMOYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 379

retention time: 2.75

15 condition: f

EX 139: 3-METHANESULFONYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7

20 [M+H⁺] measured: 344

retention time: 2.74

condition: f

EX 140: 5-METHANESULFONYL-2-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

25

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 358

retention time: 2.77

condition: f

EX 133: (S)-6-METHOXYMETHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 311

5 retention time: 2.00

condition: d

EX 134: 5,6,7,8-TETRAHYDRO-QUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

10

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 321

retention time: 1.83

condition: f

15

EX 135: 4-METHYL-3-METHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 309

20 retention time: 2.15

condition: f

EX 136: 2-CHLORO-5-METHANESULFONYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

25 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 393

retention time: 2.78

condition: f

- 72 -

**EX 129: (S)-2-DIMETHYLAMINO-4-METHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC
ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-
AMIDE**

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 330

retention time: 1.91

condition: d

**EX 130: (S)-6-METHOXY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
10 BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 297

retention time: 2.34

condition: d

15

**EX 131: (S)-3-DIMETHYLAMINO-4-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 323

20 retention time: 1.85

condition: d

**EX 132: (S)-3-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE**

25 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 335

retention time: 2.71

condition: d

- 71 -

retention time: 9.88

condition: g

EX 125: (S)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETHOXY)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 364

EX 126: (S)-3H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 306

retention time: 3.81

condition: d

EX 127: 1-METHYL-3-OXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-QUINOXALINE-6-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 350

EX 128: (S)-2-AMINO-6-CHLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 316

retention time: 2.52

condition: d

condition: d

**EX 121: (S)-2,5-DIMETHYL-1-PHENYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

5 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 359

retention time: 2.83

condition: d

10 **EX 122: (S)-2,5-DIMETHYL-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 284

retention time: 2.28

15 condition: d

**EX 123: 6-METHYL-2-METHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)**

20 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate

[M+H⁺] measured: 310

retention time: 9.35

condition: g

25 **EX 124: 6-METHYL-2-METHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate

[M+H⁺] measured: 310

- 69 -

condition: d

EX 117: (S)-6-DIMETHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE

5 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 310

retention time: 1.75

condition: d

10 **EX 118: (S)-6-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 336

retention time: 1.82

15 condition: d

EX 119: (S)-3-METHANESULFONYLAMINO-4-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7

20 [M+H⁺] measured: 373

retention time: 2.26

condition: d

25 **EX 120: (S)-2-CYCLOPROPYL-4-METHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 327

retention time: 2.52

condition: b

EX 113: 2,6-DIMETHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)

5 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 295

retention time: 10.41

condition: b

10

EX 114: (S)-3-AMINO-5-METHYL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 297

15 retention time: 2.52

condition: d

EX 115: (S)-3-AMINO-5,6-DIMETHYL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

20 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 311

retention time: 2.60

condition: d

EX 116: (S)-6-METHYLAMINO-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 297

retention time: 2.28

- 67 -

EX 109: 4-METHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)- AMIDE

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 287

EX 110: 4,6-DIMETHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)

10 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 295

retention time: 10.32

condition: b

15

EX 111: 4,6-DIMETHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

20 [M+H⁺] measured: 295

retention time: 17.01

condition: b

EX 112: 2,6-DIMETHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)

25

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 295

retention time: 6.37

27

- 66 -

**EX 105: 2-(4-CYANO-PHENYL)-1H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC
ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-
AMIDE**

5 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 407

retention time: 5.02

condition: f

10 **EX 106: 3-PIPERIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 349

retention time: 4.73

15 condition: f

**EX 107: 3-(4-METHYL-PIPERAZIN-1-YL)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE**

prepared as described for example 7

20 [M+H⁺] measured: 364

retention time: 3.49

condition: f

25 **EX 108: 3-MORPHOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 351

retention time: 5.11

condition: f

- 65 -

EX 101: 6-MORPHOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 352

retention time: 4.40

condition: f

EX 102: 6-METHOXY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 297

retention time: 4.9

condition: f

EX 103: 2,6-DI-MORPHOLIN-4-YL-PYRIMIDINE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

20 [M+H⁺] measured: 438

retention time: 5.56

condition: f

EX 104: 2-METHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 287

retention time: 4.63

condition: f

- 64 -

EX 97: 3-METHANESULFONYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 359

5 retention time: 4.68

condition: f

EX 98: 4-CHLORO-3-METHANESULFONYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

10 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 393

retention time: 4.90

condition: f

EX 99: 3-METHANESULFONYLAMINO-2-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 373

retention time: 4.61

20 condition: f

EX 100: 4-AMINO-2-METHYL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

25 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 297

retention time: 2.07

condition: f

- 63 -

EX 93: 4-METHYL-[1,2,3]THIADIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

 $[M+H^+]$ measured: 288

5 retention time: 2.85

condition: f

EX 94: 3-METHYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

10 prepared as described for example 7

 $[M+H^+]$ measured: 271

retention time: 2.28

condition: f

EX 95: 1-(4-FLUORO-PHENYL)-3,5-DIMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

 $[M+H^+]$ measured: 378

20 retention time: 2.60

condition: f

EX 96: 2,5-DIMETHYL-1-PHENYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

25 prepared as described for example 7

 $[M+H^+]$ measured: 359

retention time: 2.87

condition: f

- 62 -

[M+H⁺] measured: 284

retention time: 2.64

condition: f

5

EX 90: CINNOLINE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

10 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 318

retention time: 2.76

condition: f

15 **EX 91:** 5-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 281

retention time: 2.65

20 condition: f

EX 92: 2-ETHYL-5-METHYL-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

25 [M+H⁺] measured: 298

retention time: 2.90

condition: f

- 61 -

condition: f

EX 86: 2-METHYL-1-PHENYL-1H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC
ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-
AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 396

retention time: 2.75

condition: f

EX 87: 1-ISOPROPYL-2-TRIFLUOROMETHYL-1H-BENZOIMIDAZOLE-5-
CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 416

retention time: 3.06

condition: f

EX 88: N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-4-
TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-
ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 335

retention time: 2.83

condition: f

EX 89: 3,5-DIMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE.

prepared as described for example 7

- 60 -

EX 82: 6-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 336

retention time: 2.64

condition: f

**EX 83: 5-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
10 YLCARBAMOYL)-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTER;
SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 453

retention time: 2.81

15 condition: f

**EX 84: 4-AMINO-2-(4,4-DIMETHYL-2-OXO-IMIDAZOLIDIN-1-YL)-
PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
20 BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 281

retention time: 2.67

condition: f

**EX 85: IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-
25 TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 306

retention time: 2.91

- 59 -

[M+H⁺] measured: 336

retention time: 2.56

condition: f

5 **EX 79: 5-(4-METHYL-PIPERAZIN-1-YL)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 365

retention time: 2.51

10 condition: f

EX 80: 5-MORPHOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

15 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 352

retention time: 2.57

condition: f

20 **EX 81: 6-DIMETHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 310

25 retention time: 2.44

condition: f

- 58 -

condition: f

EX 75: 6-PYRROLIDIN-1-YL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 337

retention time: 3.03

condition: f

EX 76: 6-METHYLAMINO-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 297

retention time: 2.80

condition: f

EX 77: 6-(4-METHYL-PIPERAZIN-1-YL)-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 365

retention time: 2.59

condition: f

EX 78: 5-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

- 57 -

EX 71: 2-METHYL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 282

5 retention time: 2.86

condition: f

EX 72: 3-AMINO-5,6-DIMETHYL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

10

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 311

retention time: 3.05

condition: f

15

EX 73: 2,6-BIS-DIMETHYLAMINO-PYRIMIDINE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

20 [M+H⁺] measured: 354

retention time: 3.07

condition: f

EX 74: 4-AMINO-2-ETHYLSULFANYL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

25

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 343

retention time: 2.89

- 56 -

condition: f

EX 68: 2-(2-HYDROXY-PYRIDIN-4-YL)-1H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 399

retention time: 2.62

condition: f

EX 69: PYRIMIDINE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 268

retention time: 2.80

condition: f

EX 70: 2,6-DICHLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 335

retention time: 2.96

condition: f

- 55 -

EX 64: 2-MORPHOLIN-4-YL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 353

retention time: 1.75

condition: f

EX 65: 2-PHENYLAMINO-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 359

retention time: 1.84

15 condition: f

EX 66: 4-AMINO-2-PYRIDIN-2-YL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

20 [M+H⁺] measured: 360

retention time: 2.71

condition: f

EX 67: 3-METHYL-2-PYRIDIN-4-YL-1H-INDOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 396

retention time: 2.57

- 54 -

EX 60: 6-ETHYNYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 291

5 retention time: 1.79

condition: f

EX 61: 5-AMINO-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

10

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 347

retention time: 1.80

condition: f

15

EX 62: 4-AMINO-2-PYRIDIN-3-YL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 360

20 retention time: 2.86

condition: f

EX 63: 4-AMINO-2-PYRIDIN-4-YL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

25 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 360

retention time: 2.82

condition: f

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 310

retention time: 8.13

5 condition: b

EX 57: 2-AMINO-4,6-DIMETHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)

10 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 310

retention time: 13.88

condition: b

15 **EX 58: 2,4-DIMETHYL-OXAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 285

retention time: 1.75

20 condition: f

EX 59: 3-AMINO-5-METHYL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

25 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 297

retention time: 1.86

condition: f

- 52 -

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 296

retention time: 1.99

condition: d

5

EX 53: 6-PYRROLIDIN-1-YL-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 336

10

EX 54: 6-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

15 [M+H⁺] measured: 281

retention time: 8.96

condition: b

20

EX 55: 6-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 281

retention time: 14.54

25 condition: b

EX 56: 2-AMINO-4,6-DIMETHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)

- 51 -

condition: b

EX 49: (+)-2,5-DIMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE
(ENANTIOMER I)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

$[M+H^+]$ measured: 283

retention time: 3.63

10 condition: e

EX 50: (-)-2,5-DIMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE
(ENANTIOMER II)

15 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

$[M+H^+]$ measured: 283

retention time: 4.02

condition: e

20

EX 51: 5-METHYL-ISOXAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

$[M+H^+]$ measured: 271

25 retention time: 2.41

condition: d

EX 52: 2,4-DIMETHYL-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

- 50 -

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 283

retention time: 5.05

5 condition: b

EX 46: 3-AMINO-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER II)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

10

[M+H⁺] measured: 283

retention time: 5.60

condition: b

EX 47: (+)-2,5-DIMETHYL-1-PYRIDIN-4-YLMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER I)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

20

[M+H⁺] measured: 374

retention time: 7.42

condition: b

EX 48: (-)-2,5-DIMETHYL-1-PYRIDIN-4-YLMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER II)

25

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 374

30 retention time: 9.07

- 49 -

retention time: 1.72

condition: d

5 **EX 42: 2-CHLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
YL)-ISONICOTINAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 301

retention time: 2.40

condition: d

10

**EX 43: 3-DIMETHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE (ENANTIOMER I)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate15 [M+H⁺] measured: 309

retention time: 6.17

condition: b

20

**EX 44: 3-DIMETHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE (ENANTIOMER II)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate[M+H⁺] measured: 309

retention time: 7.71

25 condition: b

**EX 45: 3-AMINO-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-
5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER I)**

- 48 -

EX 38: N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

5 [M+H⁺] measured: 335

retention time: 5.96

condition: a

EX 39: 2-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)

10

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 349

retention time: 3.29

15 condition: a

EX 40: 2-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

20

[M+H⁺] measured: 349

retention time: 3.82

condition: a

EX 41: 2-DIMETHYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-ISONICOTINAMIDE; SALT WITH TRIFLUOROACETIC ACID

25

prepared as described for example 148

[M+H⁺] measured: 310

- 47 -

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 400

retention time: 3.64

5 condition: a

EX 35: 1-PHENYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER II)

10 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 400

retention time: 3.81

condition: a

15

EX 36: (S)-2-METHYL-1H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE HYDROCHLORIDE

the compound was prepared from the compound of example 7 according to the procedure of example 25

20

[M+H⁺] measured: 320

EX 37: N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)

25 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 335

retention time: 4.06

condition: a

30

**EX 31: 5-METHYL-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE
(ENANTIOMER II)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
5 resulting racemate

[M+H⁺] measured: 346

retention time: 6.28

condition: a

10 **EX 32: 5-METHYL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE
(ENANTIOMER I)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate

15 [M+H⁺] measured: 282

retention time: 6.17

condition: b

20 **EX 33: 5-METHYL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE
(ENANTIOMER II)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate

[M+H⁺] measured: 282

25 retention time: 7.53

condition: b

30 **EX 34: 1-PHENYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC
ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-
AMIDE (ENANTIOMER I)**

- 45 -

EX 28: 2,4-DIMETHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER I)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 301

retention time: 5.26

condition: b

EX 29: 2,4-DIMETHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER II)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 301

retention time: 5.99

condition: b

EX 30: 5-METHYL-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE (ENANTIOMER I)

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 346

retention time: 5.44

condition: a

[M+H⁺] measured: 282

retention time: 5.90

condition: a

5 **EX 25: 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
YL)-NICOTINAMIDE HYDROCHLORIDE**

223 mg (0.79 mmoles) of the compound of example 24 were dissolved in 20 ml of methanol, treated with 0.5 ml of 2N HCl and partially evaporated. The title compound crystallized from the remaining solution and was collected by filtration. Yield: 183 mg (73%).

10 [M+H⁺] measured: 282

**EX 26: 2-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)**

15 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 281

retention time: 4.27

condition: b

20

**EX 27: 2-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

25 [M+H⁺] measured: 281

retention time: 6.94

condition: b

- 43 -

retention time: 4.77

condition: c

5 **EX 21: 6-CYANO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
YL)-NICOTINAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 292

retention time: 4.86

condition: c

10

**EX 22: BENZO[1,2,3]THIADIAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID-N-(6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)- AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 324

15 retention time: 5.12

condition: c

**EX 23: 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER I)**

20 prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate

[M+H⁺] measured: 282

retention time: 5.21

condition: a

25

**EX 24: 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-
YL)-NICOTINAMIDE (ENANTIOMER II)**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the
resulting racemate

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064546 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07C 233/65
- (21) International Application Number: PCT/EP02/01449
- (22) International Filing Date: 12 February 2002 (12.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
01102853.7 13 February 2001 (13.02.2001) EP
- (71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Inventors: STROBEL, Hartmut; Erlenweg 23, 65835 Liederbach (DE). WOHLFART, Paulus; Bertoli-Brecht-Ring 16c, 64625 Bensheim (DE).
- (74) Agent: ISENBRUCK, Günter; Patent- und Rechtsanwältin, Bardehle Pagenberg Dost Altenburg Geissler Isenbruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/064546 A2

(54) Title: ACYLATED 6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTENYL AMINES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL

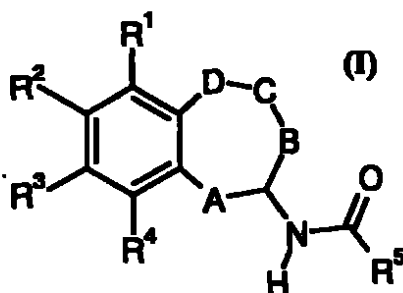
(57) Abstract: The present invention relates to compounds according to the general formula (I) wherein R¹-R⁴ have the meanings given in the description, A is CH₂, CHOH or CH(C₁-C₃-alkyl), B, C and D are independently CH₂ or CH-(C₁-C₃-alkyl), and R⁵ is an aryl or heteroaryl group, possibly substituted by the substituents listed in the description. These compounds are useful for the manufacture of medicaments for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, or restricted memory performance or for a restricted ability to learn, or the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives.

**Acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amines
and their use as pharmaceutical**

5

The present invention relates to acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amines of the general formula (I) with the definitions of R¹ to R⁵ and A to D given below in the text, in any of their stereoisomeric forms or mixtures thereof in any ratio or the pharmaceutically acceptable salts thereof, and their use as pharmaceutical agents.

10



15

Endothelial NO synthase (eNOS, NOS-III) belongs to a group of three isoenzymes which produce nitric oxide (NO) by oxidation of arginine. Endothelially released NO is of central importance in a number of key cardiovascular mechanisms. It has a vasodilating effect and inhibits the aggregation of platelets, the adhesion of leukocytes to the endothelium and the proliferation of intimal smooth muscle cells.

20

Endothelial NO synthase is subject to physiological and pathophysiological regulation both at the transcriptional and at the post-transcriptional level. Enzyme already present in the endothelium may undergo calcium-dependent and calcium-independent activation through phosphorylation of specific amino acids, but also by direct interactions with specific proteins. Stimulators of this, usually transient, NO release are, extracellular arginine, 17 β -estrogen and the mechanical stimulus exerted on the luminal surface of the endothelium by the blood flow (shear stress). The latter additionally leads to regulation of eNOS at the transcriptional level. Thus, for example, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994)

25

349-353) were able by means of exercise training and the increase in shear stress associated therewith to obtain a marked increase in eNOS.

5 Whether regulation at the post-transcriptional level is relevant in vivo, is often not unambiguously proved. Thus, for example, administration of a high arginine dose is followed by only a transient improvement in the endothelium-dependent vasorelaxation in patients with coronary heart disease.

10 On the other hand, the significance of the upregulation of the eNOS protein is scientifically accepted. Thus, there are findings which show that the protective properties of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin can be attributed, besides the lipid lowering, also in part to an increase in eNOS expression in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885). It is additionally known that single point mutations in the 5'-flanking region of the eNOS gene ("eNOS promoter"), and the reduction in the rate of
15 eNOS gene transcription associated therewith, in the Japanese population is associated with an increase in the risk of coronary spasms (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864-2870).

20 The current assumption therefore is that the transcriptional and post-transcriptional mechanisms of eNOS regulation are seriously disturbed in a large number of disorders, especially in cardiovascular disorders. Even in very early stages of a wide variety of cardiovascular disorders it is possible for a dysfunction of this type in the endothelium lining the blood vessels to lead to a deficiency of bioactive NO, which is manifested as the disorder progresses in the form of measurable pathophysiological and morphological
25 changes. Thus, critical steps in early atherogenesis are speeded up by a decrease in endothelial NO release, such as, for example, the oxidation of low density lipoproteins, the recruitment and deposition of monocytes in the intima of vessels, and the proliferation of intimal cells. A consequence of atherogenesis is the formation of plaques on the inside of the blood vessels, which may in turn lead, through a diminution in the shear stress, to a
30 further decrease in endothelial NO release and a further deterioration in the pathology. Since endothelial NO is also a vasodilator, a decrease thereof frequently also leads to hypertension, which may, as an independent risk factor, cause further organ damage:

- 3 -

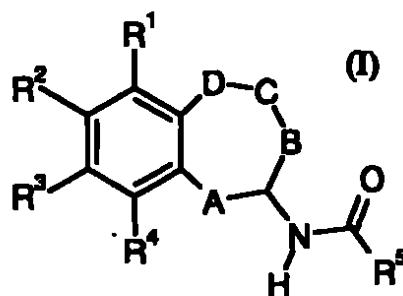
The aim of a therapeutic approach to the treatment of these disorders must accordingly be to interrupt this chain of events by increasing the endothelial NO expression. Gene transfer experiments which lead in vitro to overexpression of NO synthase in previously damaged vessels are in fact able to counteract the described processes and are thus evidence of the correctness of this approach (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

Some low molecular weight compounds which, in cell cultures, may lead to a direct effect on eNOS transcription and expression are disclosed in the literature. The statins which have already been mentioned are, however, the only substances for which it has been possible to date to show such an increase in eNOS in vivo as a side effect. In view of the known range of side effects of this class of substances, however, it is unclear how far this effect is present in a toxicologically unproblematic dose.

Liao et al. claim in WO 99/47153 and WO 00/03746 the use of rhoGTPase inhibitors and agents which influence the organization of the actin cytoskeleton for increasing eNOS in endothelial cells and for the therapy of various disorders such as, for example, strokes or pulmonary hypertension, without, however, indicating a specific way of achieving this.

Thus, there exists a strong need for compounds which upregulate eNOS-expression in endothelial cells. The object of the present invention is to provide compounds showing this ability.

This object is attained by acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amines according to the general formula (I) in any of their stereoisomeric forms or mixtures thereof in any ratio or the pharmaceutically acceptable salts thereof.



- 4 -

In the above formula,

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, $(C_1$ - C_8 -alkyl)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; $(C_1$ - C_{10} -alkyl)amino; $di(C_1$ - C_{10} -alkyl)amino; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl- SO_2 -O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH_3 and methoxy; $(C_1$ - C_6 -alkyl) SO_2 -O-; unsubstituted and at least monosubstituted $(C_1$ - C_6 -alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, $di(C_1$ - C_3 -alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl, halogens and methoxy;

A is selected from the group consisting of CH_2 , CHOH and $CH-(C_1$ - C_3 -alkyl);

B is selected from the group consisting of CH_2 and $CH-(C_1$ - C_3 -alkyl);

C independently has the same meaning as B;

D independently has the same meaning as B;

R^5 is a group Ar or a group Heter both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl,

- 5 -

C₁-C₁₀-alkoxy, (C₁-C₁₀-alkyl)amino, di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; C₃-C₅-alkandiy; phenyl; heteroaryl; aryl- or heteroaryl-substituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; NO₂; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

20

R⁶ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl, which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; aryl-(C₁-C₄-alkyl) and heteroaryl-(C₁-C₄-alkyl), which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkoxy, and di(C₁-C₈-alkyl)amino;

25

R⁷ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy, di(C₁-C₈-alkyl)amino and phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

30

R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

35

- 6 -

R^9 is selected from the group consisting of: C_1 - C_{10} -alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F, $(C_1$ - C_4)-alkoxy, di(C_1 - C_3 -alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF_3 ;

R^{10} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{11} independently has the same meaning as R^8 ;

R^{12} independently has the same meaning as R^6 ;

R^{13} is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_6 -alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CO, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{14} independently has the same meaning as R^{13} ;

R^{15} is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_{10} -alkyl; $(C_1$ - C_3 -alkoxy)- C_1 - C_3 -alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{16} is selected from the group consisting of: C_1 - C_{10} -alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, aryloxy, $(C_1$ - C_8 -alkyl)mercapto, $(C_1$ - C_8 -alkyl)amino and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; CF_3 ; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{17} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{18} independently has the same meaning as R^8 ;

- 7 -

R^{19} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{20} independently has the same meaning as R^{16} ;

5 R^{21} independently has the same meaning as R^6 ;

R^{22} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{23} independently has the same meaning as R^8 ;

10

R^{24} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{25} independently has the same meaning as R^8 ;

15 R^{26} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{27} independently has the same meaning as R^{16} ;

20 heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

25 aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2.

30

If, in the compounds of formula (I), groups or substituents such as, for example, aryl, heteroaryl, alkyl etc., can be present several times, they all independently from each other have the meanings indicated and can hence, in each individual case, be identical with or different from each other. One example is the di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino group in which the

35 alkyl substituents can be identical or different.

Alkyl, alkenyl and alkynyl residues can be linear or branched, acyclic or cyclic. This also applies when they are part of other groups, for example in alkoxy groups, alkoxycarbonyl groups or amino groups, or when they are substituted.

5

Examples for alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, the n-isomers of these residues, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, 3,3-dimethylbutyl. The term alkyl here also expressly includes cycloalkyl residues and cycloalkyl-alkyl-residues (alkyl substituted by cycloalkyl) containing at least three carbon atoms. Examples for such cycloalkyl residues are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. All cycloalkyl groups can be substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyl residues, in particular by methyl. Examples for substituted cycloalkyl residues are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl. Furthermore, unless stated otherwise, the term alkyl here also includes unsubstituted alkyl residues as well as alkyl residues which are substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different residues, for example aryl groups. In substituted alkyl residues, for example arylalkyl, hydroxyalkyl such as -(C₁-C₃)-alkyl-OH or alkoxyalkyl such as -(C₁-C₃)-alkyl-O-(C₁-C₄)-alkyl, the substituents can be present in any desired position.

20

Examples for alkenyl and alkynyl groups are the vinyl residue, the 1-propenyl residue, the 2-propenyl residue (allyl residue), the 2-butenyl residue, the 2-methyl-2-propenyl residue, the 3-methyl-2-butenyl residue, the ethynyl residue, the 2-propynyl residue (propargyl residue), the 2-butylnyl residue or the 3-butylnyl residue. The term alkenyl here also expressly includes cycloalkenyl residues and cycloalkenyl-alkyl-residues (alkyl substituted by cycloalkenyl) containing at least three carbon atoms. Examples for cycloalkenyl residues are cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl. All cycloalkenyl groups can be substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyl residues, in particular by methyl. Furthermore, unless stated otherwise, the term alkenyl and alkynyl here also includes unsubstituted alkenyl and alkynyl residues as well as alkenyl and alkynyl residues which are substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different residues, for example aryl groups. In substituted alkenyl and alkynyl residues, for example arylalkenyl, hydroxyalkenyl such as -(C₂-C₃)-alkenyl-OH or alkoxyalkenyl such as (C₁-C₃-alkyl)-O-(C₂-C₄-alkenyl)-, the substituents can be present in any desired position.

35

Examples for C₃-C₅-alkandiyl are -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- groups.

- 5 If not stated otherwise, the above-mentioned phenyl residues, naphthyl and indanyl residues and heterocyclic residues (including heteroaryl residues) can be unsubstituted or can carry one or more, for example one, two, three or four, of the substituents indicated in the above definition which can be in any desired position. If in compounds of the formula (I) nitro groups are present as substituents, in total only up to two nitro groups are preferably present in the molecule. In monosubstituted phenyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position or the 4-position, in disubstituted phenyl residues the substituents can be in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl residues the substituents can be in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. In fourfold substituted phenyl residues, the substituents can be in the 2,3,4,5-position, the 2,3,4,6-position, or the 2, 3,5,6-position. Tolyl (= methylphenyl) can be 2-tolyl, 3-tolyl or 4-tolyl. Naphthyl can be 1-naphthyl or 2-naphthyl. In monosubstituted 1-naphthyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position, in monosubstituted 2-naphthyl residues in the 1-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position. In higher substituted naphthyl radicals, for example 1-naphthyl radicals or 2-naphthyl radicals which carry two or three substituents, the substituents can also be situated in all possible positions. Indanyl residues include indan-1-yl residues and indan-2-yl residues which can be unsubstituted or carry one or more of the substituents indicated.
- 25 In case the indanyl residues are substituted, the substituent or substituents can be in any of the positions possible.

- The above definitions as well as the following definitions relating to monovalent residues equally apply to the divalent residues phenylene, naphthylene and heteroarylene. Those divalent residues can be attached to the adjacent groups by any ring carbon atom. In the case of a phenylene residue, these can be in 1,2-position (ortho-phenylene), 1,3-position (meta-phenylene) or 1,4-position (para-phenylene). In the case of a naphthylene residue the free bonds can be in 1,2-position (= 1,2-naphthylene or 1,2-naphthalinediyl) or in 1,3-position, 1,4-position, 1,5-position, 1,6-position, 1,7-position, 1,8-position, 2,3-position, 2,6-position or 2,7-position. In the case of 5-membered ring aromatics containing one
- 35

heteroatom such as, for example, thiophene or furan, the two free bonds can be in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position or 3,4-position. A divalent residue derived from pyridine can be a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-pyridinediyl residue. In the case of unsymmetrical divalent residues the present invention includes all positional isomers, i. e.,
5 in the case of a 2,3-pyridinediyl residue, for example, it includes the compound in which the one adjacent group is present in the 2-position and the other adjacent group is present in the 3-position as well as the compound in which the one adjacent group is present in the 3-position and the other adjacent group is present in the 2-position.

10 Unless stated otherwise, heteroaryl residues, heteroarylene residues, heterocycliyl residues and rings which are formed by two groups bonded to a nitrogen are preferably derived from heterocycles which contain one, two, three or four heteroatoms which can be identical or different; more preferably they are derived from heterocycles which contain one, two, or three, in particular one or two, heteroatoms which can be identical or different.
15 Unless stated otherwise, the heterocycles can be monocyclic or polycyclic, for example monocyclic, bicyclic or tricyclic. Preferably they are monocyclic or bicyclic. The rings preferably are 5-membered rings, 6-membered rings or 7-membered rings. Examples of monocyclic and bicyclic heterocyclic systems from which residues occurring in the compounds of the formula (I) can be derived, are pyrrole, furan, thiophene, imidazole,
20 pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, 1,3-dioxole, 1,3-oxazole (= oxazole), 1,2-oxazole (= isoxazole), 1,3-thiazole (= thiazole), 1,2-thiazole (= isothiazole), tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyran, thiopyran, 1,4-dioxine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4,5-tetrazine, azepine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, 1,3-
25 oxazepine, 1,3-thiazepine, indole, benzothiophene, benzofuran, benzothiazole, benzimidazole, benzodioxol, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, thienothiophenes, 1,8-naphthyridine and other naphthyridines, pteridin, or phenothiazine, each of them in saturated form (perhydro form) or in partially unsaturated form (for example in the dihydro form or the tetrahydro form) or in maximally unsaturated
30 form, in case the respective forms are known and stable. The term "aryl" and the term "heteroaryl" as used herein comprise bicyclic residues in which both cycles are aromatic as well as bicyclic residues in which only one cycle is aromatic. Independently, the same applies to the term "group Ar" or the term "group Hetar", respectively. Suitable heterocycles include, for example, the saturated heterocycles pyrrolidine, piperidine,
35 piperazine, morpholine and thiomorpholine. The degree of saturation of heterocyclic groups is indicated in their individual definitions. Unsaturated heterocycles can contain, for

- 11 -

example, one, two or three double bonds within the ring system. 5-membered rings and 6-membered rings can in particular also be aromatic.

Substituents which may be derived from these heterocycles can be attached via any
5 suitable carbon atom. Residues derived from nitrogen heterocycles can carry a hydrogen atom or a substituent on a ring nitrogen atom, and examples include pyrrole, imidazole, pyrrolidine, morpholine, piperazine residues, etc. Those nitrogen heterocyclic residues can also be attached via a ring nitrogen atom, in particular if the respective heterocyclic residue is bonded to a carbon atom. For example, a thienyl residue can be present as 2-
10 thienyl residue or 3-thienyl residue, a furyl residue as 2-furyl residue or 3-furyl residue, a pyridyl residue as 2-pyridyl residue, 3-pyridyl residue or 4-pyridyl residue, a piperidinyl residue as 1-piperidinyl residue (= piperidino residue), 2-piperidinyl residue, 3-piperidinyl residue or 4-piperidinyl residue, a (thio)morpholinyl residue as 2-(thio)morpholinyl residue, 3-(thio)morpholinyl residue or 4-(thio)morpholinyl residue (= thiomorpholino
15 residue). A residue derived from 1,3-thiazole or imidazole which is attached via a carbon atom can be attached via the 2-position, the 4-position or the 5-position.

In case a heterocyclic groups is substituted, it can carry one or more, for example one, two, three or four, identical or different substituents. Substituents in heterocycles can be present
20 in any desired positions, for example in a 2-thienyl residue or 2-furyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 3-thienyl residue or 3-furyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 2-pyridyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a 3-pyridyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-
25 position and/or in the 6-position, in a 4-pyridyl residue in the 2-position and/or in the 3-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position. Suitable nitrogen heterocycles can also be present as N-oxides or as quaternary salts containing a counterion which is derived from a pharmaceutically acceptable acid. Pyridyl residues, for example, can be present as pyridine-N-oxides.

30

Halogen is fluorine, chlorine, bromine oder iodine, preferably fluorine or chlorine.

Examples for pseudohalogens are CN and N₃, a preferred pseudohalogene is CN.

The present invention includes all stereoisomeric forms of the compounds of the formula (I). Centers of asymmetry that are present in the compounds of formula (I) all independently of one another have S configuration or R configuration. The invention includes all possible enantiomers and diastereomers and mixtures of two or more stereoisomers, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers, in all ratios. Thus, compounds according to the present invention which can exist as enantiomers can be present in enantiomerically pure form, both as levorotatory and as dextrorotatory antipodes, in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. In the case of a cis/trans isomerism the invention includes both the cis form and the trans form as well as mixtures of these forms in all ratios. All these forms are an object of the present invention. The preparation of individual stereoisomers can be carried out, if desired, by separation of a mixture by customary methods, for example by chromatography or crystallization, by the use of stereochemically uniform starting materials for the synthesis or by stereoselective synthesis. Optionally a derivatization can be carried out before a separation of stereoisomers. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at the stage of the compounds of the formula (I) or at the stage of an intermediate during the synthesis. The present invention also includes all tautomeric forms of the compounds of formula (I). For instance, besides (S)-2-methyl-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide the present invention also comprises its tautomeric form (S)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide.

In case the compounds according to formula (I) contain one or more acidic or basic groups, the invention also comprises their corresponding pharmaceutically or toxicologically acceptable salts, in particular their pharmaceutically utilizable salts. Thus, the compounds of the formula (I) which contain acidic groups can be present on these groups and can be used according to the invention, for example; as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts. More precise examples of such salts include sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts or salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the formula (I) which contain one or more basic groups, i.e. groups which can be protonated, can be present and can be used according to the invention in the form of their addition salts with inorganic or organic acids. Examples for suitable acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid,

- 13 -

methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acids, oxalic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfaminic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid, and other acids known to the person skilled in the art. If the compounds of the formula (I) simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule, the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts or betaines (zwitterions). The respective salts according to the formula (I) can be obtained by customary methods which are known to the person skilled in the art like, for example by contacting these with an organic or inorganic acid or base in a solvent or dispersant, or by anion exchange or cation exchange with other salts. The present invention also includes all salts of the compounds of the formula (I) which, owing to low physiological compatibility, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of pharmaceutically acceptable salts.

The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formula (I), for example hydrates or adducts with alcohols, active metabolites of the compounds of the formula (II), and also derivatives and prodrugs of the compounds of the formula (I) which contain physiologically tolerable and cleavable groups, for example esters, amides and compounds in which the N-H group depicted in formula (I) is replaced with an N-alkyl group, such as N-methyl, or with an N-acyl group, such as N-acetyl or N-argininyl, including pharmaceutically acceptable salts formed on functional groups present in the N-acyl group.

Preferred compounds of the formula (I) are those compounds in which one or more of the residues contained therein have the meanings given below, with all combinations of preferred substituent definitions being a subject of the present invention. With respect to all preferred compounds of the formula (I) the present invention also includes all stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their pharmaceutically acceptable salts.

In preferred embodiments of the present invention, the substituents R^1 to R^5 , A, B, C and D and the groups aryl and heteroaryl of the formula (I) independently from each other have

the following meanings. Hence, one or more of the substituents R^1 to R^5 and A, B, C and D can have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the most preferred meanings, or the particularly preferred meanings given below.

5

R^1 is preferably selected from the group consisting of: H; C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkoxy; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $(C_1$ - C_4 -alkyl)- $S(O)_m$; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , where
10 heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6- membered heterocycles containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S; R^1 is more preferably H, halogene or C_1 - C_4 -alkyl.

15

R^2 is preferably selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C_1 - C_3 -alkyl; R^2 is more preferably H.

R^3 is preferably selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C_1 - C_3 -alkyl; R^3 is more preferably H.

20

R^4 is preferably selected from the group consisting of: H; C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkoxy; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $(C_1$ - C_4 -alkyl)- $S(O)_m$; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , where
25 heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6- membered heterocycles containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S; R^4 is more preferably H, halogene or C_1 - C_4 -alkyl; R^4 is most preferably H.

R^1 to R^4 are in particular each H.

30

A is preferably selected from the group consisting of CH_2 and $CHOH$; A is in particular CH_2 .

B, C and D are preferably independently from each other selected from the group consisting of CH₂ and CH-CH₃; more preferably B and C are each CH₂ while D is CH₂ or CH-CH₃; most preferably B, C and D are CH₂.

5 R⁵ is preferably selected from the group consisting of: a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, C₁-C₈-alkoxy, (C₁-C₈-alkyl)amino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C₁-C₆-alkoxy, 10 phenoxy, (C₁-C₆-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₆-alkyl)amino, and di(C₁-C₆-alkyl)amino; C₃-C₃-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C₁-C₂-alkyl; CF₃; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₆-alkyl)COO; S(O)_m(C₁-C₆-alkyl); S(O)_m-phenyl; S(O)_m-heteroaryl; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₆-alkyl)-CONH-; (C₁-C₆-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; 15 heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₆-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₆-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₆-alkyl); -CON(di(C₁-C₆-alkyl)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₆-alkyl); -SO₂NH(phenyl); -SO₂N(di(C₁-C₆-alkyl)); (C₁-C₆-alkyl)SO₂NH-; (C₁-C₆-alkyl)SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; phenyl-SO₂NH-; phenyl-SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; heteroaryl-SO₂NH-; heteroaryl-SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

30

R⁵ is more preferably selected from the group consisting of: phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₃-alkoxy, (C₁-C₄-alkyl)amino, di(C₁-C₄-alkyl)amino, 35 the substituents of which are selected from the group consisting of F, C₁-C₃-alkoxy, (C₁-

C₃-alkyl)mercapto, and NH₂; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C₁-C₂-alkyl; CF₃; OH; (C₁-C₄-alkyl)COO; S(O)_m(C₁-C₄-alkyl); (C₁-C₄-alkyl)-CONH-; (C₁-C₄-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₄-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₆-alkyl); -CONH₂;
 5 -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂NH(phenyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); (C₁-C₄-alkyl)SO₂NH-; (C₁-C₄-alkyl)SO₂N(C₁-C₄-alkyl)-; and saturated or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more
 10 substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycles can optionally be condensed to the said phenyl or the said group Hetar; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the
 15 group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁵ is even more preferably selected from the group consisting of: phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: F; Cl; Br; C₁-C₃-alkyl; C₁-C₃-alkoxymethyl; 2-amino-3,3,3-trifluoropropyl-; CF₃; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl; OH; C₁-C₃-alkoxy; phenoxy; trifluoromethoxy; 2,2,2-trifluoroethoxy; (C₁-C₄-alkyl)COO; (C₁-C₃-alkyl)mercapto; phenylmercapto; (C₁-C₃-alkyl)sulfonyl; phenylsulfonyl; NH₂; (C₁-C₄-alkyl)amino; di(C₁-C₄-alkyl)amino; (C₁-C₃-alkyl)-CONH-; (C₁-C₃-alkyl)-SO₂NH-; (C₁-C₃-alkyl)-CO; phenyl-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₄-alkyl); -CONH₂;
 20 -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl; and thiomorpholinyl; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of
 25 halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;
 30

R⁵ is most preferably selected from the group consisting of: 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-(C₁-C₃-alkoxy)-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-bromo-4-fluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3,4-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl,
 35 4-chloro-2-methylphenyl, 2-hydroxy-4-methylphenyl, 2-hydroxy-4-ethoxyphenyl, 2-

methoxy-4-methylphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(4-chloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1-(4-fluoro-phenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1H-benzotriazole-5-yl, 1H-indole-4-yl, 1H-indole-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluoromethyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 1-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-6-yl, 1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 2-(2-hydroxy-pyridin-4-yl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-(4-cyano-phenyl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2,4-dimethyl-oxazole-5-yl, 2,4-dimethyl-pyrimidine-5-yl, 2,4-dimethyl-thiazole-5-yl, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrolyl, 2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-yl, 2,6-dichloro-pyrid-3-yl, 2,6-dimethoxy-pyrid-3-yl, 2,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-6-chloro-pyrid-3-yl, 2-amino-pyrid-3-yl, 2-chloro-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-chloro-pyrid-4-yl, 2-cyclopropyl-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-pyrid-4-yl, 2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazole-3-yl, 2-hydroxy-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-3H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-thiazole-5-yl, 2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-yl, 2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl, 3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 3-amino-5,6-dimethyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-5-methyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-pyrazine-2-yl, 3-dimethylamino-4-methyl-phenyl, 3-dimethylamino-phenyl, 3H-benzoimidazole-5-yl, 1H-benzoimidazole-5-yl, 3-methanesulfonylamino-2-methyl-phenyl, 3-methanesulfonylamino-phenyl, 3-methyl-isoxazole-4-yl, 3-morpholin-4-yl-phenyl, 3-piperidin-1-yl-phenyl, 3-pyrrolidin-1-yl-phenyl, 4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl, 4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 4-amino-2-ethylsulfanyl-pyrimidine-5-yl, 4-amino-2-methyl-pyrimidine-5-yl, 4-chloro-3-methanesulfonylamino-phenyl, 4-chloro-3-sulfamoyl-phenyl, 4-methyl-3-methylamino-phenyl, 4-methyl-thiazole-5-yl, pyridine-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinoline-3-yl, 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methanesulfonyl-2-methyl-phenyl, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methyl-isoxazole-3-yl, 5-methyl-pyrid-3-yl, 5-methyl-pyrazine-2-yl, 6-chloro-pyrid-3-yl, 6-cyano-pyrid-3-yl, 6-dimethylamino-pyrid-3-yl, 6-ethynyl-pyrid-3-yl, 6-methoxymethyl-pyrid-3-yl, 6-methoxy-pyrid-3-yl, 6-methyl-2-methylamino-pyrid-3-yl, 6-methylamino-pyrazine-2-yl, 6-methyl-pyrid-3-yl, 6-morpholin-4-yl-pyrid-3-yl, 6-pyrrolidin-1-yl-pyrid-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl, 6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, and pyrimidine-4-yl.

Heteroaryl is preferably a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S; heteroaryl is most preferably selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl,

thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxaliny, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, and indazolyl.

5

The group Hetar is preferably a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S; the group Hetar is most preferably selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxaliny, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, and indazolyl.

15

Aryl is preferably phenyl.

m is preferably 0 or 2.

20

Compounds of the formula (I) in which some or all of the above-mentioned groups have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the most preferred meanings, or the particularly preferred meanings defined above are also an object of the present invention.

25

Most preferred compounds according to the general formula (I), in any of their stereoisomeric forms or mixtures thereof in any ratio or the pharmaceutically acceptable salts thereof, are selected from the group consisting of:

30

2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 1H-indole-6-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 2-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 2-methyl-1H-

- 19 -

benzoimidazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 2-amino-6-chloro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzamide, 6-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 6-methyl-
 5 2-methylamino-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 3-amino-5,6-dimethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, 4-fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamide, 3-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamide, 2,4-dimethyl-thiazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide,
 10 2-amino-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 2,6-dimethyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nicotinamide, 3-amino-5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide, and 3-amino-pyrazine-2-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amide.

15 In another embodiment of the present invention, the substituents R^1 to R^5 , A, B, C and D and the groups aryl and heteroaryl according to the formula (I) have the following meanings.

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:

20 H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_6 -alkoxy, $(C_1$ - C_6 -alkyl)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;
 25 unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ;

30 R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C_1 - C_6 -alkoxy; phenoxy; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino; di(C_1 - C_6 -alkyl)amino; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-

CONH and phenyl-SO₂-O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH₃ and methoxy; (C₁-C₆-alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C₁-C₆-alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and
 5 piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

A is selected from the group consisting of CH₂, CHOH and CH-(C₁-C₃-alkyl);

10 B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-(C₁-C₃-alkyl);

C independently has the same meaning as B;

D independently has the same meaning as B;

15

R⁵ is an aryl or a heteroaryl group which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; C₁-C₁₀-alkyl; C₃-C₅-alkandiyyl; phenyl; phenylsubstituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; OH; C₁-C₁₀-alkoxy; phenoxy; benzyloxy; CF₃O; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; (C₁-C₁₀-alkyl)amino; di(C₁-
 20 C₁₀-alkyl)amino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₃-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; phenylamino; phenyl-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; and aromatic or aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms from the group consisting of N, O and S which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of
 25 halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; wherein all phenyl groups and phenyl-containing groups which may be present in the said substituents of the said aryl or heteroaryl groups can be substituted by one or more groups selected from halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

30 R⁶ is H, C₁-C₆-alkyl or benzyl;

R⁷ is selected from the group consisting of:

- 21 -

H; C₁-C₆-alkyl which can be phenyl-substituted; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

5

R⁸ is H or C₁-C₆-alkyl;

10 R⁹ is C₁-C₆-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F; di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;

15 R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

R¹² independently has the same meaning as R⁶;

20 R¹³ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁴ is H or C₁-C₆-alkyl;

25

R¹⁵ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

30

- 22 -

R^{16} is selected from the group consisting of: C_1 - C_6 -alkyl; CF_3 ; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

5

R^{17} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{18} independently has the same meaning as R^8 ;

10 R^{19} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{20} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{21} independently has the same meaning as R^6 ;

15

R^{22} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{23} independently has the same meaning as R^8 ;

20 R^{24} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{25} independently has the same meaning as R^8 ;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, mono- or bicyclic aromatic heterocycle containing one
25 or more heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

- 23 -

m is 0, 1 or 2.

The compounds according to general formula (I) are preferably prepared by acylating the respective 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amine, optionally followed by further functionalization of the thus-obtained compounds. The acylation can be carried out optionally by reaction of the above amines with an acid and a suitable coupling reagent like, for example, carbodiimides, HATU or TOTU in the presence of a base like, for example, diisopropylethyl amine, or by reaction of the above amines with a carboxylic acid chloride employing solvents like, for example, dichloromethane, THF, toluene or dioxane in the presence of a base like, for example, triethyl amine. The acylation is preferably carried out at room temperature.

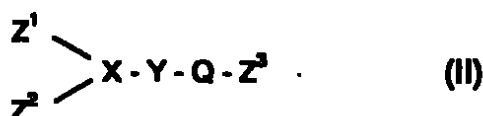
6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amines employed as educts can be prepared according to methods published in the literature. Appropriate methods have been published in, for example, Vejdelek, Z. J. et al, Collect. Czech. Chem. Commun 39; (1974) 2819; Cannon, J. G et al. J. Med. Chem. 23 (1980) 745; Seidl, G. et al. Chem. Ber. 97 (1964) 249; or Lal, B. et al. J. Med. Chem. 15 (1972) 23.

All reactions for the synthesis of the compounds of the formula (I) are per se well-known to the skilled person and can be carried out under standard conditions according to or analogously to procedures described in the literature, for example in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Depending on the circumstances of the individual case, in order to avoid side reactions during the synthesis of a compound of the formula (I), it can be necessary or advantageous to temporarily block functional groups by introducing protective groups and to deprotect them in a later stage of the synthesis, or introduce functional groups in the form of precursor groups which in a later reaction step are converted into the desired functional groups. Such synthesis strategies and protective groups and precursor groups which are suitable in an individual case are known to the skilled person. If desired, the compounds of the formula (I) can be purified by customary purification procedures, for example by recrystallization or chromatography. The starting compounds for the preparation of the compounds of the formula (I) are commercially available or can be prepared according to or analogously to

- 24 -

literature procedures. The compounds obtained with the above-identified synthesis methods are a further object of the present invention.

WO 00/51970 discloses compounds according to the general formula (II) and their use for the potentiation of cholinergic activity.



In the above formula:

Z^1 and Z^2 are each aryl or ar(lower)alkyl, or are taken together to form lower alkylene or lower alkenylene, each of which may be substituted with aryl or may be condensed with a cyclic hydrocarbon optionally substituted with lower alkyl, lower alkoxy, aryl, aryloxy or halogen,

Z^3 is lower alkyl, lower alkoxy, aryl, arylamino or aryloxy, each of which may be substituted with lower alkoxy or halogen, pyridyl, or pyridylamino,

X is CH or N,

Y is a single bond or -NH-, and



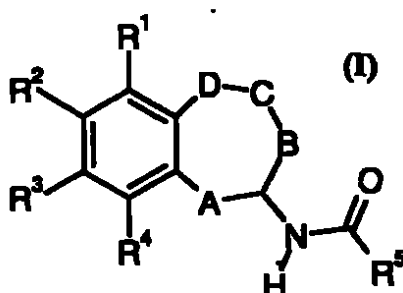
Referring to the definition of Z^1 and Z^2 in formula (II), it is stated that preferred lower alkylenes are tetramethylene or pentamethylene, preferred lower alkenylenes are butenylene, pentenylene or methylpentenylene, a preferred cyclic hydrocarbon is benzene and a preferred aryl is phenyl.

Furthermore, it is stated that, among other, preferred compounds according to the general formula (II) are those having lower alkenylene which may be substituted with aryl or may be condensed with benzene optionally substituted with lower alkoxy for Z^1 and Z^2 to be taken together to form, aryl or arylamino, each of which may be substituted with halogen,

pyridyl, or pyridylamino for Z^3 , CH or N for X, a single bond or -NH- for Y, and $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ for Q.

Thus, acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amines of the general formula (I) are not explicitly disclosed by WO 00/51970. Compounds as such explicitly disclosed by WO 00/51970 are not object of the present invention.

- 5 The object of the present invention is also attained by 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amines according to the general formula (I), in any of its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio and the pharmaceutically acceptable salts thereof, for use as pharmaceutical,



10

wherein

- R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:
H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, $(C_1$ - C_8 -alkyl)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ;

- R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:
H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; $(C_1$ - C_{10} -alkyl)amino; di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl- SO_2 -O-, the substituents of which are selected from the group

25

consisting of halogens, pseudohalogens, CH₃ and methoxy; (C₁-C₆-alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C₁-C₆-alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

A is selected from the group consisting of CH₂, CHOH and CH-(C₁-C₃-alkyl);

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-(C₁-C₃-alkyl);

C independently has the same meaning as B;

D independently has the same meaning as B;

R⁵ is a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₁-C₁₀-alkoxy, (C₁-C₁₀-alkyl)amino, di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; C₃-C₃-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; aryl- or heteroaryl-substituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; NO₂; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

- 27 -

R^6 is selected from the group consisting of:

H; C_1 - C_{10} -alkyl, which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C_1 - C_8 -alkoxy, and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; aryl-(C_1 - C_4 -alkyl) and heteroaryl-(C_1 - C_4 -alkyl), which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_4 -alkoxy, and di(C_1 - C_6 -alkyl)amino;

R^7 is selected from the group consisting of:

H; C_1 - C_{10} -alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C_1 - C_8 -alkoxy, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino and phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;

R^8 is H or C_1 - C_{10} -alkyl;

R^9 is selected from the group consisting of: C_1 - C_{10} -alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F, (C_1 - C_4)-alkoxy, di(C_1 - C_3 -alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF_3 ;

R^{10} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{11} independently has the same meaning as R^8 ;

R^{12} independently has the same meaning as R^6 ;

R^{13} is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_6 -alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C_1 - C_6 -alkyl)-CO, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{14} independently has the same meaning as R^{13} ;

R^{15} is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_{10} -alkyl; (C_1 - C_3 -alkoxy)- C_1 - C_3 -alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

5

R^{16} is selected from the group consisting of: C_1 - C_{10} -alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, aryloxy, (C_1 - C_8 -alkyl)mercapto, (C_1 - C_8 -alkyl)amino and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; CF_3 ; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

10

R^{17} independently has the same meaning as R^7 ;

15

R^{18} independently has the same meaning as R^8 ;

R^{19} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{20} independently has the same meaning as R^{16} ;

20

R^{21} independently has the same meaning as R^6 ;

R^{22} independently has the same meaning as R^7 ;

25

R^{23} independently has the same meaning as R^8 ;

R^{24} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{25} independently has the same meaning as R^8 ;

30

R^{26} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{27} independently has the same meaning as R^{16} ;

35

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

- 29 -

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

5 aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2.

10

Compounds of the formula (I) for use as pharmaceutical, in which one, or more, including all, of the above-mentioned groups have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the most preferred meanings, or the particularly preferred meanings defined above are also an object of the present invention.

15

In a further embodiment, the object of the present invention is attained by compounds of the formula (I) for use as pharmaceutical wherein the substituents R^1 to R^5 , A, B, C and D and the groups aryl and heteroaryl have the following meanings.

20 R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_6 -alkoxy, (C_1 - C_6 -alkyl)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the
25 group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ;

30

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl;

- 30 -

OH; C₁-C₆-alkoxy; phenoxy; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (C₁-C₆-alkyl)amino; di(C₁-C₆-alkyl)amino; (C₁-C₆-alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH and phenyl-SO₂-O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH₃ and methoxy; (C₁-C₆-alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C₁-C₆-alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

10 A is selected from the group consisting of CH₂, CHOH and CH-(C₁-C₃-alkyl);

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-(C₁-C₃-alkyl);

C independently has the same meaning as B;

15

D independently has the same meaning as B;

R⁵ is an aryl or a heteroaryl group which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; C₁-C₁₀-alkyl; C₃-C₃-alkandiyl; phenyl; phenylsubstituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; OH; C₁-C₁₀-alkoxy; phenoxy; benzyloxy; CF₃O; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; (C₁-C₁₀-alkyl)amino; di(C₁-C₁₀-alkyl)amino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₃-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; phenylamino; phenyl-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; and aromatic or aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms from the group consisting of N, O and S which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; wherein all phenyl groups and phenyl-containing groups which may be present in the said substituents of the said aryl or heteroaryl groups can be substituted by one or more groups selected from halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁶ is H, C₁-C₆-alkyl or benzyl;

- 31 -

R⁷ is selected from the group consisting of:

- H; C₁-C₆-alkyl which can be phenyl-substituted; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;**

R⁸ is H or C₁-C₆-alkyl;

- 10 R⁹ is C₁-C₆-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F; di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;**

- 15 R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;**

R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

R¹² independently has the same meaning as R⁶;

20

R¹³ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

25

R¹⁴ is H or C₁-C₆-alkyl;

R¹⁵ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the

- 32 -

group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

5 R¹⁶ is selected from the group consisting of: C₁-C₆-alkyl; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁷ independently has the same meaning as R⁷;

10

R¹⁸ independently has the same meaning as R⁸;

R¹⁹ independently has the same meaning as R¹⁶;

15 R²⁰ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²¹ independently has the same meaning as R⁶;

R²² independently has the same meaning as R⁷;

20

R²³ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁴ independently has the same meaning as R⁷;

25 R²⁵ independently has the same meaning as R⁸;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, mono- or bicyclic aromatic heterocycle containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

- 35 -

comprise 0.5 to 90 percent by weight of the compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts. The preparation of the pharmaceutical preparations can be carried out in a manner known per se. To this end, one or more compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts, together with one or more solid or liquid pharmaceutical carrier substances and/or additives (or auxiliary substances) and, if desired, in combination with other pharmaceutically active compounds having therapeutic or prophylactic action, are brought into a suitable administration form or dosage form which can then be used as a pharmaceutical in human or veterinary medicine.

10 For the production of pills, tablets, sugar-coated tablets and hard gelatin capsules it is possible to use, for example, lactose, starch, for example maize starch, or starch derivatives, talc, stearic acid or its salts, etc. Carriers for soft gelatin capsules and suppositories are, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils, etc. Suitable carriers for the preparation of solutions, for example of solutions for injection, or of emulsions or syrups are, for example, water, physiologically sodium chloride solution, alcohols such as ethanol, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar, glucose, mannitol, vegetable oils, etc. It is also possible to lyophilize the compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and to use the resulting lyophilisates, for example, for preparing preparations for injection or infusion. Suitable carriers for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid.

Besides the compound or compounds according to the invention and carriers, the pharmaceutical preparations can also contain additives, for example fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, dispersants, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants.

30 The dosage of the compound of the formula (I) to be administered and/or of a pharmaceutically acceptable salt thereof depends on the individual case and is, as is customary, to be adapted to the individual circumstances to achieve an optimum effect. Thus, it depends on the nature and the severity of the disorder to be treated, and also on the sex, age, weight and individual responsiveness of the human or animal to be treated, on the

efficacy and duration of action of the compounds used, on whether the therapy is acute or chronic or prophylactic, or on whether other active compounds are administered in addition to compounds of the formula (I). In general, a daily dose of approximately 0.01 to 100 mg/kg, preferably 0.1 to 10 mg/kg, in particular 0.3 to 5 mg/kg (in each case mg per kg of bodyweight) is appropriate for administration to an adult weighing approximately 75 kg in order to obtain the desired results. The daily dose can be administered in a single dose or, in particular when larger amounts are administered, be divided into several, for example two, three or four individual doses. In some cases, depending on the individual response, it may be necessary to deviate upwards or downwards from the given daily dose.

The compounds according to the formula (I) can also be used for other purposes than those indicated in the foregoing. Non-limiting examples include diagnostic purposes, the use as biochemical tools, and as intermediates for the preparation of further compounds, e.g. pharmaceutically active compounds.

The present invention will now be illustrated in the following examples:

Examples:

Preparation of 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl amine

12g (75 mmol) benzosuberone were dissolved in 200 ml methanol at 45°C and 9.66g (82.5 mmol) isoamylnitrite was added. Subsequently 10 ml concentrated HCl was added dropwise over a period of 10 min. and the mixture was stirred for 3h at 45°C. After concentrating the thus-obtained residue was chromatographically fractionated on silica gel using a methylene chloride-methanol mixture (98:2, v/v) as mobile phase. Yield: 8,5g (60%).

8g of the above intermediate were dissolved in 400 ml of glacial acetic acid, 5ml of concentrated sulfuric acid were added and the intermediate was hydrogenated using 3g palladium on charcoal under a pressure of 10 bar for 20h.

After filtering off the catalyst, the mixture was poured into water and extracted by using acetic acid ethyl ester. Then the aqueous phase was treated with sodium hydroxide solution

- 33 -

aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2.

- 5 The compounds according to the general formula (I) can be used to upregulate the expression of the endothelial NO synthase and are helpful pharmaceutical compounds for the treatment of various diseases. In the context of the present invention, treatment includes the therapy as well as the prophylaxis of the respective diseases.
- 10 Examples of diseases which can be treated with the compounds according to the present invention include cardiovascular diseases like stable and unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina (spasm), acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease (PAOD), endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA,
- 15 hypertension including essential hypertension, pulmonary hypertension, and secondary hypertension (renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis), erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, and the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives.
- 20 Compounds of the formula (I) can additionally be used in the therapy and prophylaxis of diabetes and diabetes complications (nephropathy, retinopathy), angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn.
- 25 Preferred indications are stable angina pectoris, coronary heart disease, hypertension, endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes complications.

- The compounds according to the formula (I) can also be used in combination with other pharmaceutically active compounds, preferably compounds which are able to enhance the
- 30 effect of the compounds according to the general formula (I). Examples of such compounds include:

statins; ACE-inhibitors; AT1-antagonists; argininase-inhibitors; PDE V-inhibitors; Ca-antagonists; alpha-blockers; beta-blockers; metimazol and analogous compounds; arginine; tetrahydrobiopterin; vitamins, in particular vitamin C and vitamin B6; niacine.

5 The compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, optionally in combination with other pharmaceutically active compounds, can be administered to animals, preferably to mammals, and in particular to humans, as pharmaceuticals by themselves, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical preparations. Further subjects of the present invention therefore also are the compounds of the formula
10 (I) and their pharmaceutically acceptable salts for use as pharmaceuticals, their use as transcription stimulating agent for endothelial NO synthase and in particular their use in the therapy and prophylaxis of the above-mentioned syndromes as well as their use for preparing medicaments for these purposes. Furthermore, subjects of the present invention are pharmaceutical preparations (or pharmaceutical compositions) which comprise an
15 effective dose of at least one compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances and/or additives.

The pharmaceuticals according to the invention can be administered orally, for example in
20 the form of pills, tablets, lacquered tablets, sugar-coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, aqueous, alcoholic or oily solutions, syrups, emulsions or suspensions, or rectally, for example in the form of suppositories. Administration can also be carried out parenterally, for example subcutaneously, intramuscularly or intravenously in the form of solutions for injection or infusion. Other suitable administration forms are, for example,
25 percutaneous or topical administration, for example in the form of ointments, tinctures, sprays or transdermal therapeutic systems, or the inhalative administration in the form of nasal sprays or aerosol mixtures, or, for example, microcapsules, implants or rods. The preferred administration form depends, for example, on the disease to be treated and on its severity.

30

The amount of compounds of the formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salts in the pharmaceutical preparations normally ranges from 0.2 to 800 mg, preferably from 0.5 to 500 mg, in particular from 1 to 200 mg, per dose, but depending on the type of the pharmaceutical preparation it may also be higher. The pharmaceutical preparations usually

- 37 -

to obtain a basic phase and subsequently extracted by using methylene chloride. After drying and concentrating the thus-obtained residue was poured into acetic acid ethyl ester and etherial HCl was added to obtain the corresponding hydrochloride. Yield: 4,2g (50%).

By reducing the time of hydrogenation the following product can be obtained in an analogous way:

6-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol

General method for the acylation of benzocycloheptenyl amines:

2.5 mmol of the respective benzocycloheptenyl amine were mixed with 550 mg triethyl amine and 5 ml dioxane, then 2.5 mmol of carboxylic acid chloride was added and stirred at room temperature over a period of 2h.

The resulting mixture was then poured onto an ice/HCl-mixture, the obtained precipitate was extracted with acetic acid ethyl ester, dried with sodium sulfate and then concentrated. The thus-obtained residue was fractionated by prep. HPLC.

The following compounds (examples 1 - 6) were obtained according to the above method:

EX 1: 4-FLUORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 284

mp.: 165°C

The enantiomers were separated by prep. HPLC (Chiralpeak AD, elution agent n-heptane:isopropanol 10:1);

a) (-)-4-Fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamide

retention time: 10.11

b) (+)-4-Fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamide

retention time: 11.52

EX 2: 4-FLUORO-N-(5-HYDROXY-6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

- 38 -

mp.: 156°C

EX 3: 4-CHLORO-2-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE5 [M+H⁺] measured: 314

retention time: 5.42

condition: c

10 **EX 4: 2-CHLORO-4-FLUORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 318

retention time: 5.19

condition: c

15

EX 5: 4-ETHOXY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 310

retention time: 5.25

20 condition: c

EX 6: 2,4-DIFLUORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 302

25 retention time: 5.30

condition: c

**EX 7: (S)-2-METHYL-3H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

- 39 -

To a solution of 1,2 g (6,8 mmol) 2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid in 50 ml abs. THF, were added 2,44g (7,44 mmol) O-[(cyano-ethoxycarbonylmethylene)-amino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU) in 4ml dimethylformamide (DMF) and 1,93 g(14,9 mmol) ethyldiisopropylamine and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. 1,0 g (6,2 mmol) (S)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-ylamine were added and the reaction stirred for 3h. The resulting mixture was added to saturated sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and chromatographed over silica gel using methylenchloride/methanol 95:5 as eluent. Yield: 1,38g (70%), alternatively, the compound can also be purified via prep. HPLC (RP18, Acetonitril/Water, 0,1%TFA).

M.P.: 206°C;

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1,28-1,46 (m, 1H, H-Alkyl), 1,80-2,13 (m, 3H, H-Alkyl), 2,5 (m, CH₃ and DMSO), 2,72-2,90 (m, 3H, H-Alkyl), 3,07-3,20 (m, 1H, H-Alkyl), 3,80 (broad q, 1H, H-6), 7,07-7,20 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 7,47 (d, 1H, H-6'/H-7') , 7,67 (d, 1H, H-7'/H-6'), 7,98 (s, 1H, H-4'), 8,31 (d, 1H, NHCO), 12,40 (s, 1H, NH).

Alternatively, the compound was synthesized in the same manner by using racemic 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-ylamine and separating the resulting racemate by chiral preparative HPLC. (Daicel Chiralpeak AD, 20 µ, 250 x 50 mm, solvent: acetonitril/isopropanol = 95:5 + 0.1% diethylamine, flow: 50 ml/min, reflush mode).

[M+H⁺] measured: 320

retention time: 8.95

condition: a

**EX 8: (R)-2-METHYL-3H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7 starting from racemic amine and separating the resulting racemate

[M+H⁺] measured: 320

retention time: 13.33

condition: a

- 40 -

EX 9: 4-BROMO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMIDE

prepared as described for example 7

5 [M+H⁺] measured: 344

retention time: 5.42

condition: c

EX 10: 6-CHLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE

10

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 301

retention time: 4.96

condition: c

15

EX 11: 2-HYDROXY-6-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE

prepared as described for example 7

20 [M+H⁺] measured: 297

retention time: 4.12

condition: c

EX 12: 1H-INDOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

25

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 305

retention time: 4.66

- 41 -

condition: c

EX 13: 1H-BENZOTRIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

5 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 307

retention time: 4.26

condition: c

10 **EX 14: 1-(4-CHLORO-PHENYL)-5-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 434

15 retention time: 5.59

condition: c

EX 15: 2,6-DIMETHOXY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE

20 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 327

retention time: 5.55

condition: c

25 **EX 16: 2-CHLORO-6-METHYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-NICOTINAMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 315

retention time: 4.87

condition: c

EX 17: 4-METHYL-2-PHENYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

5 prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 363

retention time: 5.65

condition: c

10 **EX 18: 2-METHYL-4-TRIFLUOROMETHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 355

15 retention time: 5.17

condition: c

20 **EX 19: 5-TRIFLUOROMETHYL-THIENO[3,2-B]PYRIDINE-6-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE**

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 391

retention time: 4.87

condition: c

25

EX 20: 1H-INDOLE-6-CARBOXYLIC ACID (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTEN-6-YL)-AMIDE

prepared as described for example 7

[M+H⁺] measured: 305

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

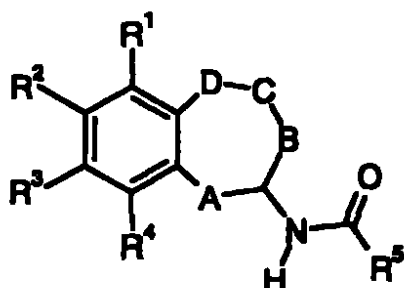
(10) International Publication Number
WO 02/064546 A3(51) International Patent Classification⁷: C07C 233/65,
233/74, 235/54, A61K 31/166, A61P 9/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/01449

(22) International Filing Date: 12 February 2002 (12.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01102853.7 13 February 2001 (13.02.2001) EP(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65926 Frankfurt am
Main (DE).(72) Inventors: STROBEL, Hartmut; Brienweg 22, 65835
Liederbach (DE). WOHLFART, Paulus; Bertolt-Brecht-
Ring 16c, 64625 Bensheim (DE).(74) Agent: ISENBRUCK, Günter, Patent- und Rechtsan-
wälte, Bardehle Pagenberg Dost Ahanburg Geisslerisen-
bruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).Published:
— with international search report(88) Date of publication of the international search report:
7 November 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: ACYLATED 6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYCLOHEPTENYL AMINES AND THEIR USE AS PHARMA-
CEUTICAL

(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds ac-
cording to the general formula (I) wherein R¹-R⁴ have the mean-
ings given in the description, A is CH₂, CHOH or CH(C₁-C₃-alkyl),
B, C and D are independently CH₂ or CH-(C₁-C₃-alkyl), and R⁵
is an aryl or heteroaryl group, possibly substituted by the sub-
stituents listed in the description. These compounds are useful for
the manufacture of medicaments for the treatment of cardiovascu-
lar diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart dis-
ease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure,
myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery oc-
clusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, resteno-sis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, reno-
vascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications,
nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, or restricted
memory performance or for a restricted ability to learn, or the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after
intake of contraceptives.

WO 02/064546 A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/65 C07C233/74 C07C235/54 A61K31/166 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 03746 A (THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL) 27 January 2000 (2000-01-27) cited in the application claims	1,7-11
A	DE 25 36 509 A (TAKEDA) 18 March 1976 (1976-03-18) claims; examples	1,7-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 2002

Date of mailing of the international search report

14/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

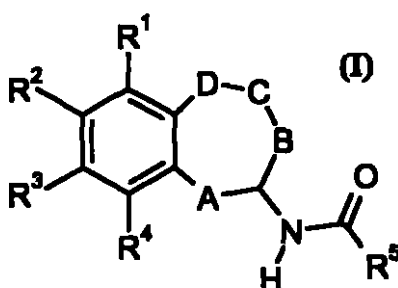
65
63

**6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzocicloheptenil aminos aciladas
y su uso como fármacos**

5

La presente invención se refiere a 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil aminos aciladas de fórmula general (I) con las definiciones de R¹ a R⁵ y A a D dadas más adelante en el texto, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o mezclas de ellas en cualquier proporción, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y su uso como agentes farmacéuticos.

10



15

La NO-sintasa endotelial (eNOS, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoenzimas que producen óxido nítrico (NO) por oxidación de arginina. El NO liberado endotelialmente es primordial en diversos mecanismos cardiovasculares fundamentales. Tiene un efecto vasodilatador que inhibe la agregación de plaquetas, la adhesión de leucocitos al endotelio y la proliferación de células de músculo liso de la íntima.

20

La NO-sintasa endotelial está sujeta a regulación fisiológica y patofisiológica tanto a nivel transcripcional como a nivel post-transcripcional. La enzima una vez presente en el endotelio puede experimentar activación dependiente de calcio e independiente de calcio a través de la fosforilación de aminoácidos específicos, pero también por interacciones directas con proteínas específicas. Los estimuladores de esta liberación de NO, habitualmente transitoria, son arginina extracelular, 17β-estrógeno y el estímulo mecánico ejercido sobre la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (esfuerzo cortante). Adicionalmente, este último conduce a regulación de eNOS a nivel transcripcional. Así, por ejemplo, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349-353) fueron capaces de obtener un incremento

25

acusado en eNOS por medio de entrenamiento con esfuerzo y el incremento en el esfuerzo cortante asociado con ello.

5 No está demostrado con plena certeza que la regulación a nivel post-transcripcional tenga interés *in vivo*. Así, por ejemplo, la administración de una dosis elevada de arginina va seguida solamente por una mejora transitoria en la vasorrelajación dependiente del endotelio en pacientes con cardiopatía coronaria.

10 Por otro lado, la trascendencia de la regulación por incremento de la proteína eNOS está científicamente aceptada. De este modo, hay descubrimientos que indican que las propiedades protectoras del inhibidor de HMG-CoA-reductasa conocido como simvastatina, pueden atribuirse, tanto a la disminución del nivel de lípidos, como también parcialmente a un incremento en la expresión de eNOS *in vivo* (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885). Adicionalmente, se conoce que las mutaciones puntuales individuales en la región 5'-flanqueante del gen de eNOS ("promotor de eNOS") y la reducción en la tasa de transcripción del gen de eNOS vinculada con ella, está asociada con un incremento en el riesgo de espasmos coronarios en la población japonesa (Nakayama et al., Circulation 15 99 (1999) 2864-2870).

20 Por tanto, la hipótesis actual es que los mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales de la regulación de eNOS se ven seriamente alterados en gran cantidad de trastornos, especialmente en los trastornos cardiovasculares. Incluso en etapas muy tempranas de una amplia gama de trastornos cardiovasculares, es posible que una disfunción de este tipo en el endotelio que reviste los vasos sanguíneos conduzca a una deficiencia de NO bioactivo, lo que se manifiesta como progreso del trastorno en forma de cambios patofisiológicos y morfológicos mensurables. Así, las etapas críticas en la aterogénesis precoz son aceleradas por una disminución en la liberación de NO endotelial, como, por ejemplo, 25 la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y el depósito de monocitos en la íntima de los vasos, y la proliferación de células de la íntima. Una consecuencia de aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos, lo que puede conducir a su vez, a través de una disminución en el esfuerzo cortante, a una disminución adicional en la liberación de NO endotelial y un deterioro adicional de la patología. Como 30 el NO endotelial es también un vasodilatador, un descenso de su nivel también conduce con frecuencia a hipertensión, lo que puede causar daño en otros órganos, como factor de riesgo independiente.

El objeto de una estrategia terapéutica para el tratamiento de estos trastornos debe, en consecuencia, interrumpir esta cadena de eventos mediante incremento de la expresión 35 de NO endotelial. Los experimentos de transferencia génica que conducen *in vitro* a sobre-expresión de NO-sintasa en vasos previamente dañados son en efecto capaces de contra-

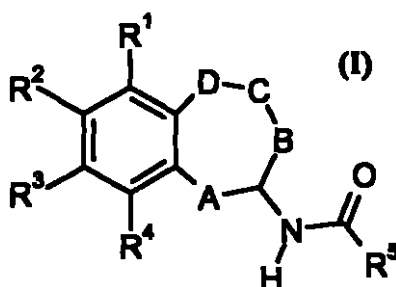
restar los procesos descritos y son pues evidencia del acierto de esta estrategia (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

Algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden conducir a un efecto directo sobre la transcripción y expresión de eNOS están descritos en la bibliografía. Las estatinas, que ya han sido mencionadas, son, sin embargo, las únicas sustancias para las que ha sido posible hasta la fecha indicar dicho incremento en eNOS *in vivo* como efecto secundario. En vista del espectro conocido de efectos secundarios para esta clase de sustancias, no está claro, sin embargo, en qué medida está presente este efecto en una dosis toxicológicamente no problemática.

Liao et al. reivindican en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de rhoGTPasa y agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para incrementar el nivel de eNOS en células endoteliales y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, ataques de apoplejía o hipertensión pulmonar, sin indicar, sin embargo, un modo específico de conseguir esto.

Así, existe una fuerte demanda de compuestos que eleven la expresión de eNOS en células endoteliales. El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que presentan esta capacidad.

El objeto se consigue mediante 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil aminas aciladas de acuerdo con la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisómeras o mezclas de las mismas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables.



En la fórmula (I) anterior, R^1 y R^4 se seleccionan, independientemente uno de otro, del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , alquil (C_1-C_8)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$ y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos mo-

nosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; y NO₂;

R² y R³ se seleccionan, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por: H, halógenos, pseudohalógenos; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH; alcoxi C₁-C₁₀; fenoxi; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; alquil (C₁-C₁₀)amino; di-alquil (C₁-C₁₀)amino; alquil (C₁-C₆)-CONH-; fenil-CONH- y fenil-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituídos; cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH₃ y metoxi; alquil (C₁-C₆)SO₂-O-; alquil (C₁-C₆)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-alquil (C₁-C₃)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-alquilo (C₁-C₃);

20

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-alquilo (C₁-C₃);

C, independientemente, tiene el mismo significado que B;

25 D, independientemente, tiene el mismo significado que B;

R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alquil (C₁-C₁₀)amino, di-alquil (C₁-C₁₀)amino no sustituidos y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, NH₂, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; alcanodiflo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; benciloxi; alquil (C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; alquil (C₁-C₁₀)-CONH; alquil (C₁-C₁₀)-CON-alquilo (C₁-C₄); fenil-CONH-; fenil-CON-alquilo (C₁-C₄); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-alquilo (C₁-C₄); alquil (C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³;

35

CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N-alquilo (C₁-C₆); y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados con dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr; donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₄)amino; aril-alquilo (C₁-C₄) y heteroaril-alquilo (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₄)amino;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₄, di-alquil (C₁-C₄)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionado anteriormente puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di-alquil (C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-CO, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; CF₃ y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁷, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹⁸, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁰, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²¹, independiente, tiene el mismo significado que R⁶;

R²², independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²³, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁴, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²⁵, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R^{26} , independiente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

R^{27} , independiente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

5

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

10

el grupo Hetar es es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

15

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2.

20

Si, en los compuestos de fórmula (I), pueden estar presentes varias veces ciertos grupos o sustituyentes tales como, por ejemplo, arilo, heteroarilo, alquilo, etc., todos ellos, independientemente unos de otros, tienen los significados indicados y, por tanto, en cada caso individual, pueden ser idénticos o diferentes unos de otros. Un ejemplo es el grupo dialquil (C_1-C_{10})amino en el que los sustituyentes alquilo pueden ser iguales o diferentes.

25

Los restos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos. Esto se aplica también cuando forman parte de otros grupos, por ejemplo, en grupos alcoxi, alcoxycarbonilo, o cuando están sustituidos.

30

Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, los n-isómeros de estos restos, isopropilo, isobutilo, isopentilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo, 3,3-dimetilbutilo. El término alquilo también incluye aquí expresamente restos cicloalquilo y restos cicloalquilalquilo (alquilo sustituido con cicloalquilo) que contienen al menos tres átomos de carbono. Ejemplos de tales restos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más restos alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, en particular metilo. Ejemplos de restos cicloalquilo sustituidos son 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo. Además, salvo indicación en contrario, el término alquilo también incluye aquí restos alquilo no sustituidos así como restos alquilo que están sustituidos con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cua-

35

tro, restos iguales o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En restos alquilo sustituidos, por ejemplo arilalquilo, hidroxialquilo tal como alquil (C₁-C₃)-OH o alcoxialquilo tal como alquil (C₁-C₃)-O-alquilo (C₁-C₄), los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

5 Ejemplos de grupos alquenilo y alquinilo son el resto vinilo, el resto 1-propenilo, el resto 2-propenilo (resto alilo), el resto 2-butenilo, el resto 2-metil-2-propenilo, el resto 3-metil-2-butenilo, el resto etinilo, el resto 2-propinilo (resto propargilo), el resto 2-butinilo o el resto 3-butinilo. El término alquenilo también incluye aquí expresamente restos cicloalquenilo y restos cicloalquenilalquilo (alquilo sustituido con cicloalquenilo) que contienen
10 al menos tres átomos de carbono. Ejemplos de restos cicloalquenilo son ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Todos los grupos cicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o más restos alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, en particular metilo. Además, salvo indicación en contrario, el término alquenilo y alquinilo también incluye restos alquenilo y alquinilo no sustituidos así como restos alquenilo y alquinilo que están
15 sustituidos con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, restos iguales o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En los restos alquenilo y alquinilo sustituidos, por ejemplo arilalquenilo, hidroxialquenilo tal como alquenil (C₂-C₃)-OH o alcoxialquenilo tal como (alquil C₁-C₃)-O-(alquenilo C₂-C₄), los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

20 Ejemplos de alcanodifilo C₃-C₅ son grupos -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Salvo indicación en contrario, los restos fenilo, los restos naftilo e indanilo y los restos heterociclilo (incluidos los restos heteroarilo) mencionados anteriormente pueden estar no sustituidos o pueden llevar uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, de los
25 sustituyentes indicados en la definición anterior que pueden estar en cualquier posición deseada. Si en los compuestos de fórmula (I) están presentes grupos nitro como sustituyentes, en total sólo están presentes preferiblemente hasta dos grupos nitro en la molécula. En los restos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en posición 2, posición 3 o posición 4, en los restos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los restos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,3,6, posición 2,4,5, posición 2,4,6 o posición 3,4,5. En los restos fenilo con cuatro sustituyentes, éstos pueden estar en posición 2,3,4,5, posición 2,3,4,6 o posición 2,3,5,6. Tolilo (= metilfenilo) puede ser 2-tolilo, 3-tolilo o 4-tolilo. Naftilo puede ser 1-naftilo o 2-naftilo.
30 En los restos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8, en los restos 2-naftilo mono-

21
71

sustituidos, los sustituyentes pueden estar en posición 1, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. En radicales naftilo con mayor grado de sustitución, por ejemplo radicales 1-naftilo o 2-naftilo que pueden llevar dos o tres sustituyentes, los sustituyentes también pueden estar situados en todas las posiciones posibles. Los restos indanilo incluyen indan-1-ilo e indan-2-ilo, que pueden estar no sustituidos o llevar uno o más de los sustituyentes indicados. En el caso de que los restos indanilo estén sustituidos, el o los sustituyentes pueden estar en cualquiera de las posiciones posibles.

Las definiciones anteriores, así como las definiciones siguientes que se refieren a restos monovalentes, se aplican igualmente a los restos divalentes fenileno, naftileno y heteroarileno. Los restos divalentes pueden estar unidos a los grupos adyacentes por cualquier átomo de carbono del anillo. En el caso del resto fenileno, éstos pueden estar en posición 1,2 (ortofenileno), posición 1,3 (metafenileno) o posición 1,4 (parafenileno). En el caso de un resto naftileno, los enlaces libres pueden estar en posición 1,2 (= 1,2-naftileno o 1,2-naftalinodiflo) o en posición 1,3, posición 1,4, posición 1,5, posición 1,6, posición 1,7, posición 1,8, posición 2,3, posición 2,6 o posición 2,7. En el caso de los anillos aromáticos de 5 miembros, que contienen un heteroátomo tales como, por ejemplo, tiofeno o furano, los dos enlaces libres pueden estar en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5 o posición 3,4. Un resto divalente derivado de piridina puede ser 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-piridinadiflo. En el caso de restos divalentes asimétricos, la presente invención incluye todos los isómeros de posición, es decir, en el caso de un resto 2,3-piridinadiflo, por ejemplo, incluye el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en posición 2 y el otro grupo adyacente está presente en posición 3 así como el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en posición 3 y el otro grupo adyacente está presente en posición 2.

Salvo indicación en contrario, los restos heteroarilo, restos heteroarileno, restos heterociclilo y anillos que están formados por dos grupos unidos a un nitrógeno, se derivan preferiblemente de heterociclos que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes; más preferiblemente se derivan de heterociclos que contienen uno, dos o tres, en particular uno o dos, heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes. Salvo indicación en contrario, los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos, por ejemplo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, son monocíclicos o bicíclicos. Preferiblemente, los anillos son anillos de 5 miembros, anillos de 6 miembros o anillos de 7 miembros. Ejemplos de sistemas heterocíclicos, monocíclicos y bicíclicos de los que pueden derivarse los restos que figuran en los compuestos de fórmula (I), son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3-dioxol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol (= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirano, tiopirano, 1,4-dioxina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina,

1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 1,3-oxazepina, 1,3-tiazepina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, pteridina, o fenotiazina, cada uno de ellos en
5 forma saturada (forma perhidro) o en forma parcialmente insaturada (por ejemplo en la forma dihidro o en la forma tetrahidro) o en una forma con el máximo grado de insaturación, en caso de que las respectivas formas sean conocidas o estables. El término "arilo" y el término "heteroarilo", como se utilizan aquí, comprende restos bicíclicos en los que ambos ciclos son restos aromáticos así como bicíclicos, en los que sólo es aromático un ciclo.
10 Independientemente, lo mismo se aplica al término "grupo Ar" o al término "grupo Hetar", respectivamente. Heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, los heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina. El grado de saturación de los grupos heterocíclicos se indica en sus definiciones individuales. Los heterociclos insaturados pueden contener, por ejemplo, uno, dos o tres dobles enlaces dentro del sistema de
15 anillos. En particular, los anillos de 5 miembros y los anillos de 6 miembros también pueden ser aromáticos.

Los sustituyentes que se pueden derivar de estos heterociclos pueden unirse por cualquier átomo de carbono adecuado. Los restos derivados de heterociclos que contienen nitrógeno pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente en un átomo de nitrógeno
20 del anillo, y ejemplos incluyen restos pirrol, imidazol, pirrolidina, morfolina, piperazina, etc. Los restos heterocíclicos que contienen nitrógeno también pueden estar unidos por un átomo de nitrógeno del anillo, en particular si el resto heterocíclico respectivo está unido a un átomo de carbono. Por ejemplo, un resto tienilo puede estar presente un resto 2-tienilo o un resto 3-tienilo, un resto furilo puede estar presente como un resto 2-furilo o un resto 3-
25 furilo, un resto piridilo puede estar presente como un resto 2-piridilo, un resto 3-piridilo o un resto 4-piridilo, un resto piperidinilo puede estar presente como un resto 1-piperidinilo (= resto piperidino), un resto 2-piperidinilo, un resto 3-piperidinilo o un resto 4-piperidinilo, un resto tiomorfolinilo puede estar presente como un resto 2-tiomorfolinilo, un resto 3-tiomorfolinilo o un resto 4-tiomorfolinilo (= tiomorfolino). Un resto derivado de
30 1,3-tiazol o imidazol que está unido a través de un átomo de carbono puede estar unido por la posición 2, la posición 4 o la posición 5.

En caso de que el grupo heterocíclico esté sustituido, puede llevar uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes iguales o diferentes. Los sustituyentes de los heterociclos pueden estar presentes en cualquier posición deseada, por ejemplo en un
35 resto 2-tienilo o resto 2-furilo en posición 3 y/o en posición 4 y/o en posición 5, en un resto 3-tienilo o resto 3-furilo en posición 2 y/o en posición 4 y/o en posición 5, en un resto 2-piridilo en posición 3 y/o en posición 4 y/o en posición 5 y/o en posición 6, en un resto 3-

piridilo en posición 2 y/o en posición 4 y/o en posición 5 y/o en posición 6, en un resto 4-piridilo en posición 2 y/o en posición 3 y/o en posición 5 y/o en posición 6. Los heterociclos adecuados que contienen nitrógeno también pueden estar presentes como N-óxidos o como sales cuaternarias que contienen un ion contrario que se deriva de un ácido farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los restos piridilo pueden estar presentes como N-óxidos de piridina.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

Ejemplos de pseudohalógenos son CN y N₃, un pseudohalógeno preferido es CN.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I). Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de fórmula (I), independientemente unos de otros, tienen configuración S o configuración R. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Así, los compuestos de acuerdo con la presente invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantiómeramente pura, tanto como antípodas levorrotatorias y dextrorrotatorias, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de isomería cis-trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. Todas estas formas constituyen un objeto de la presente invención. La preparación de estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, si se desea, por separación de una mezcla por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, por el uso de materiales de partida uniformes desde el punto de vista estereoquímico para la síntesis o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede llevar a cabo una modificación antes de la separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la fase de los compuestos de fórmula (I) o en la fase de un intermedio durante la síntesis. La presente invención incluye también todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, además de (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido (S)-2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, la presente invención también comprende su forma tautómera (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido (S)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

En caso de que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales utilizables farmacéuticamente. Así, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos y se pueden utilizar de acuerdo con la invención, por ejemplo,

como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos o sales de amonio. Como ejemplos más precisos de dichas sales, se incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden ser protonados, se pueden presentar y se pueden utilizar de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido píválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, las sales internas o betaínas (iones híbridos). Las respectivas sales de acuerdo con la fórmula (I) se pueden obtener por métodos convencionales que son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para uso en fármacos pero que se pueden utilizar, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de fórmula (II), y también derivados y profármacos de los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos fisiológicamente tolerables y escindibles, por ejemplo ésteres, amidas y compuestos en los que el grupo NH representado en la fórmula (I) está reemplazado por un grupo N-alquilo, tal como N-metilo, o por un grupo N-acilo, tal como N-acetilo o N-argininilo, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables formadas sobre grupos funcionales presentes en el grupo N-acilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos en que uno o más restos contenidos en ellos tienen los significados dados más adelante, siendo objeto de la presente invención todas las combinaciones de definiciones de sustituyentes preferidos. Con respecto a todos los compuestos preferidos de fórmulas (I), la presente invención tam-

bién incluye todas las formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes R^1 a R^5 , A, B, C y D y los grupos arilo y heteroarilo de fórmula (I), independientemente unos de otros, tienen los significados siguientes. De aquí, que uno o más de los sustituyentes R^1 a R^5 y A, B, C y D puedan tener los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados sumamente preferidos o los significados particularmente preferidos dados a continuación.

- 10 R^1 se selecciona preferiblemente del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$ -; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más
- 15 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S; más preferiblemente R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 .

Preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C_1-C_3 ; más preferiblemente R^2 es H.

20

Preferiblemente, R^3 se selecciona del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C_1-C_3 ; más preferiblemente, R^3 es H.

- 25 Preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 y CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$ -; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S; más preferiblemente, R^4 es
- 30 H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ; lo más preferiblemente, R^4 es H.

En particular, R^1 a R^4 son cada uno H.

Preferiblemente, A se selecciona del grupo formado por CH₂ y CHOH; en particular, A es CH₂.

Preferiblemente, B, C y D se seleccionan, independientemente unos de otros, del grupo formado por CH₂ y CH-CH₃; más preferiblemente B y C son cada uno CH₂ mientras que D es CH₂ o CH-CH₃; lo más preferiblemente, B, C y D son CH₂.

Preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo formado por: un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH₂; alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)amino y di-(alquil C₁-C₈)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, (alquil C₁-C₆)mercapto, NH₂, (alquil C₁-C₆)amino y di-alquil (C₁-C₆)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₂ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF₃; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C₁-C₆)COO; S(O)_m(alquilo C₁-C₆); S(O)_m-fenilo; S(O)_m-heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C₁-C₆)-CONH-; (alquil C₁-C₆)-CON(alquilo C₁-C₄)-; fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C₁-C₄)-; (alquil C₁-C₆)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₆); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₆); -CON(di-(alquilo C₁-C₆)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₆); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₆)); (alquil C₁-C₆)SO₂NH-; (alquil C₁-C₆)SO₂N(alquilo C₁-C₆)-; fenil-SO₂NH-; fenil-SO₂N(alquilo C₁-C₆)-; heteroaril-SO₂NH-; heteroaril-SO₂N(alquilo C₁-C₆)-; y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

Más preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo formado por: fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos y llevar uno o más sustituyentes seleccionados

27
27

dos del grupo formado por: halógenos; CN; NH₂; alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₃, (alquil C₁-C₄)amino y di-(alquil C₁-C₄)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₃, (alquil C₁-C₃)mercapto y NH₂; alcanodiflo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₂ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF₃; OH; (alquil C₁-C₄)COO; S(O)_m(alquilo C₁-C₄); (alquil C₁-C₄)-CONH-; (alquil C₁-C₄)-CON(alquilo C₁-C₄); (alquil C₁-C₄)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₆); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); (alquil C₁-C₄)SO₂NH-; (alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄); y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho fenilo o dicho grupo Hetar; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

Aún más preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo formado por: fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoropropilo; CF₃; alcanodiflo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroarilmetilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di-(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo y tiomorfolinilo; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

- Lo más preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrolilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metano-sulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetil-aminopirid-3-ilo, 6-etilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridi-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo y pirimidin-4-ilo.
- Preferiblemente, heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S; lo más preferiblemente, heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo,

pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

5

Preferiblemente, el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S; lo más preferiblemente, el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, puridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

10

Arilo es preferiblemente fenilo.

15

m es preferiblemente 0 ó 2.

Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos de los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados sumamente preferidos o los significados preferidos en particular, definidos anteriormente, también son objeto de la presente invención.

20

Los compuestos sumamente preferidos de acuerdo con la fórmula general (I), en cualquiera de sus formas estereoisómeras o mezclas de las mismas en cualquier proporción o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, se seleccionan del grupo formado por:

25

(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, 2-amino-

30

88
20

6-cloro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-nicotinamida, N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida, 6-pirrolidin-1-il-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, 6-metil-2-metilamino-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-carboxílico, 4-fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)benzamida, 3-pirrolidin-1-il-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)benzamida, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico, 2-amino-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, 2,6-dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-amino-5-metilpirazin-2-carboxílico y (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico.

En otra realización de la presente invención, los sustituyentes R^1 a R^5 , A, B, C y D y los grupos arilo y heteroarilo de acuerdo con la fórmula (I) tienen los siguientes significados.

R^1 y R^4 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:

H; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, fenilo y heteroarilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:

H; halógenos; pseudohalógenos; alquilo C_1-C_6 no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH; alcoxi C_1-C_6 ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; (alquil C_1-C_6)amino; di-(alquil C_1-C_6)amino; (alquil C_1-C_6)-CONH-; fenil-CONH y fenil- SO_2 -O- no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; (alquil C_1-C_6) SO_2 -O-; (alquil C_1-C_6)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-

(alquil C₁-C₃)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

5 A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-(alquilo C₁-C₃);

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-(alquilo C₁-C₃);

C, independientemente, tiene el mismo significado que B;

10

D, independientemente, tiene el mismo significado que B;

R⁵ es un grupo arilo o heteroarilo que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; pseudohalógenos; alquilo C₁-C₁₀; alcanodifilo C₃-C₅; fenilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con fenilo; CF₃; OH; alcoxi C₁-C₁₀; fenoxi; benciloxi; CF₃O; (alquil C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; (alquil C₁-C₁₀)amino; di-(alquil C₁-C₁₀)amino; (alquil C₁-C₁₀)-CONH-; (alquil C₁-C₁₀)-CON(alquilo C₁-C₃); (alquil C₁-C₁₀)-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; fenilamino; fenil-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, aromáticos o alifáticos, que contienen 1 a 3 heteroátomos del grupo formado por N, O y S, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyente del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; donde todos los grupos fenilo y que contienen fenilo, que pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dichos grupos arilo o heteroarilo, pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir de halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

30 H; alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionados anteriormente pueden ser no susti-

tuidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

5

R⁹ es alquilo C₁-C₆ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F; di-(alquil C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

10

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

15 R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

20

R¹⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por H; alquilo C₁-C₆; y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

25

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₆; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halóge-

30

nos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁷, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

5

R¹⁸, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

10 R²⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

R²², independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

15

R²³, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

20 R²⁵, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

heteroarilo es un heterociclo aromático, mono- o bicclico, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por N, O y S;

25 arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

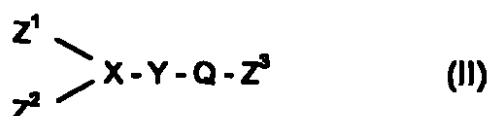
m es 0, 1 ó 2.

Los compuestos según la fórmula general (I) se preparan preferiblemente por acilación de la 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina respectiva, opcionalmente seguida por funcionalización adicional de los compuestos así obtenidos. La acilación se puede llevar a cabo opcionalmente por reacción de las aminas anteriores con un ácido y un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo, carbodiimidas, HATU o TOTU en presencia de una base como, por ejemplo, diisopropiletilamina, o por reacción de las aminas anteriores con un cloruro de ácido carboxílico empleando disolventes como, por ejemplo, diclorometano, THF, tolueno o dioxano en presencia de una base como, por ejemplo, trietil-amina. Preferiblemente, la acilación se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Las 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-aminas empleadas como eductos se pueden preparar de acuerdo con los métodos publicados en la bibliografía. Se han publicado métodos apropiados por ejemplo, en Vejdelek, Z. J. et al, Collect. Czech. Chem. Commun 39; (1974) 2819; Cannon, J. G et al. J. Med. Chem. 23 (1980) 745; Seidl, G. et al. Chem. Ber. 97 (1964) 249; or Lal, B. et al. J. Med. Chem. 15 (1972) 23.

Todas las reacciones para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) son bien conocidas *per se* para los expertos en la técnica y se pueden llevar a cabo en condiciones clásicas de acuerdo o por analogía con procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Métodos de Química Orgánica), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Dependiendo de las circunstancias del caso individual, con objeto de evitar las reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de fórmula (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales mediante introducción de grupos protectores y desprotegerlos en una etapa final de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que en una etapa posterior de reacción se convierten en los grupos funcionales deseados. Tales estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso individual son conocidos por los expertos en la técnica. Si se desea, los compuestos de fórmulas (I) se pueden purificar por procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía. Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de fórmula (I) están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con o por analogía con procedimientos de la bibliografía. Los compuestos obtenidos por los métodos de síntesis identificados anteriormente son un objeto adicional de la presente invención.

La Solicitud de Patente WO 00/51970 describe compuestos de acuerdo con la fórmula general (II) y su uso para la potenciación de la actividad colinérgica.



En la fórmula anterior:

Z¹ y Z² son cada uno arilo o ar-alquilo inferior, o se toman juntos para formar alquileo inferior o alquenileno inferior, cada uno de los cuales puede estar sustituido con arilo o puede estar condensado con un hidrocarburo cíclico opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, ariloxi o halógeno,

Z³ es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, arilamino o ariloxi, cada uno de los cuales puede estar sustituido con alcoxi inferior o halógeno, piridilo o piridilamino,

X es CH o N,

Y es un enlace sencillo o -NH-, y



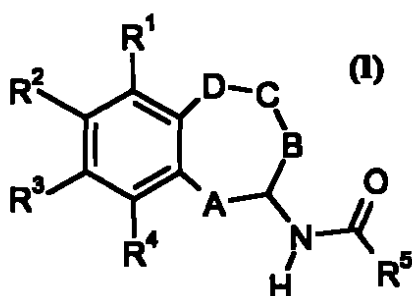
Con referencia a la definición Z¹ y Z² en la fórmula (II), se afirma que los alquileños inferiores preferidos son tetrametileno o pentametileno, los alquenilenos inferiores preferidos son butenileno, pentenileno o metilpentenileno, un hidrocarburo cíclico preferido es benceno y un arilo preferido es fenilo.

Más aún, se afirma que, entre otros, los compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula general (II) son los que tienen alquenileno inferior que puede estar sustituido con arilo o puede estar condensado con benceno opcionalmente sustituido con alcoxi inferior para Z¹ y Z² que se toman juntos para formar arilo o arilamino, cada uno de los cuales puede estar sustituido con halógeno, piridilo o piridilamino para Z³, CH o N para X, un enlace

sencillo o -NH- para Y, y $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ para Q.

Así, las 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-aminas aciladas de fórmula general (I) no están descritas explícitamente en la Solicitud de Patente WO 00/51970. Los compuestos, como tales, descritos explícitamente en la Solicitud de Patente WO 00/51970 no son objeto de la presente invención.

El objeto de la presente invención se obtiene también con 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-aminas de acuerdo con la fórmula general (I), en cualquiera de sus formas estereoisómeras y sus mezclas en cualquier proporción y sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso farmacéutico,



en la que

- 5 R^1 y R^4 se selecciona, independientemente uno de otro, del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , alquil (C_1-C_8)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$ y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;
- 10
- 15 R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por: H, halógenos, pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH, alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; alquil (C_1-C_{10})amino; di-alquil (C_1-C_{10})amino; alquil (C_1-C_6)-CONH-; fenil-CONH- y fenil- SO_2-O - no sustituidos y al menos monosustituidos; cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; alquil (C_1-C_6) SO_2-O -; alquil (C_1-C_6)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-alquil (C_1-C_3)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C_1-C_3 , halógenos y metoxi;
- 20
- 25

A se selecciona del grupo formado por CH_2 , $CHOH$ y CH -alquilo (C_1-C_3);

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y CH -alquilo (C_1-C_3);

30

C, independientemente, tiene el mismo significado que B;

D, independientemente, tiene el mismo significado que B;

R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alquil (C₁-C₁₀)amino y di-alquil (C₁-C₁₀)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, NH₂, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; bencil-oxi; alquil (C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; alquil (C₁-C₁₀)-CONH; alquil (C₁-C₁₀)-CON-alquilo (C₁-C₄); fenil-CONH-; fenil-CON-alquilo (C₁-C₄); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-alquilo (C₁-C₄); alquil (C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N-alquilo (C₁-C₆); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos y saturados y al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados con dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr; donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈ y di-alquil (C₁-C₈)amino; aril-alquilo (C₁-C₄) y heteroaril-alquilo (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₆)amino;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, di-alquil (C₁-C₈)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionado anteriormente puede

ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

5

R⁹ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di-alquil (C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

10

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

15

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-CO, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

20

R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

25

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₃, ariloxi, alquil (C₁-C₃)mercapto, alquil (C₁-C₃)amino y di-alquil (C₁-C₃)amino; CF₃ y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

30

35

R¹⁷, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹⁸, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

5

R²⁰, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²¹, independiente, tiene el mismo significado que R⁶;

10 **R²², independiente, tiene el mismo significado que R⁷;**

R²³, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁴, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

15

R²⁵, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁶, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

20 **R²⁷, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;**

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

25 **el grupo Hetar es es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;**

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

30 **el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;**

m es 0, 1 ó 2.

35 **Los compuestos de fórmula (I) para uso como fármacos, en que uno o más, incluyendo todos, los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados suma-**

mente preferidos o los significados particularmente preferidos definidos anteriormente, también son un objeto de la presente invención.

En una realización adicional, el objeto de la presente invención se obtiene por compuestos de fórmula (I) para uso como fármacos donde los sustituyentes R^1 a R^5 , A, B, C y D y los grupos arilo y heteroarilo tienen los siguientes significados.

R^1 y R^4 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:

H; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, fenilo y heteroarilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:

H; halógenos; pseudohalógenos; alquilo C_1-C_6 no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH; alcoxi C_1-C_6 ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; (alquil C_1-C_6)amino; di-(alquil C_1-C_6)amino; (alquil C_1-C_6)-CONH-; fenil-CONH y fenil- SO_2-O - no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; (alquil C_1-C_6) SO_2-O -; (alquil C_1-C_6)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-(alquil C_1-C_3)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C_1-C_3 , halógenos y metoxi;

A se selecciona del grupo formado por CH_2 , $CHOH$ y $CH-(alquiloC_1-C_3)$;

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CH-(alquilo C_1-C_3)$;

C, independientemente, tiene el mismo significado que B;

D, independientemente, tiene el mismo significado que B;

5 R^5 es un grupo arilo o heteroarilo que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} ; alcanodifilo C_3-C_5 ; fenilo; alquilo C_1-C_4 sustituido con fenilo; CF_3 ; OH; alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; benciloxi; CF_3O ; (alquil C_1-C_{10})COO; $S(O)_mR^{20}$; (alquil C_1-C_{10})amino; di-(alquil C_1-C_{10})amino; (alquil C_1-C_{10})-CONH-; (alquil C_1-C_{10})-CON(alquilo C_1-C_3)-; (alquil C_1-C_{10})-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; fenilamino; fenil-CO; 10 COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, aromáticos o alifáticos, que contienen 1 a 3 heteroátomos del grupo formado por N, O y S, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyente del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; donde todos los grupos fenilo y que contienen fenilo, 15 pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dichos grupos arilo o heteroarilo, pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir de halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6 o bencilo;

20 R^7 se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionados anteriormente pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ;

25

R^8 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^9 es alquilo C_1-C_6 que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F; di-(alquil C_1-C_3)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos 30 monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógenos, pseudohalógenos y CF_3 ;

R^{10} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R^{11} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{12} , independientemente, tiene el mismo significado que R^6 ;

5

R^{13} se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_6 ; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

10

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{15} se selecciona del grupo formado por H; alquilo C_1-C_6 ; y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

15

R^{16} se selecciona del grupo formado por: alquilo C_1-C_6 ; CF_3 ; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

20

R^{17} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

25

R^{18} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{19} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

R^{20} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

30

R^{21} , independientemente, tiene el mismo significado que R^6 ;

R^{22} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

5 R^{23} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{24} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R^{25} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

10

heteroarilo es un heterociclo aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

15

m es 0, 1 ó 2.

20

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) se pueden utilizar para aumentar la expresión de la NO-sintasa endotelial y son compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, tratamiento incluye la terapia, así como la profilaxis de las respectivas enfermedades.

25

Ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen las enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (PAOD), disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, incluida la hipertensión esencial, la hipertensión pulmonar y la hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil, arritmia ventricular y la disminución del riesgo cardiovascular de las mujeres menopáusicas o que ingieren contraceptivos.

30

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar adicionalmente en la terapia y profilaxis de la diabetes y complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía), angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada.

- 5 Las indicaciones preferidas son angina de pecho estable, cardiopatía coronaria, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones de la diabetes.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden utilizar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que son capaces de potenciar el efecto de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I).

- 10 Ejemplos de estos compuestos incluyen:

estatinas; inhibidores de ECA; antagonistas de AT1; inhibidores de arginasa; inhibidores de PDE V; antagonistas de calcio; alfa-bloqueantes; beta-bloqueantes; metimazol y compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular vitamina C y vitamina B6; niacina.

- 15 Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, se pueden administrar a los animales, preferiblemente a los mamíferos, y en particular a los seres humanos, como fármacos por sí solos, en mezclas con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas. Por lo tanto, otros objetos de la presente invención también son los com-
20 puestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como fármacos, su uso como agente estimulante de la transcripción para NO-sintasa endotelial y en particular su uso en la terapia y profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines. Más aún, son objetos de la presente invención las preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que compren-
25 den una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir una o más sustancias portadoras y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

- Los fármacos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo parenteralmente, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de soluciones por inyección o infusión. Otras formas adecuadas de administración son, por ejemplo, la administración
30 percutánea o tópica, por ejemplo en forma de pomadas, tinturas, pulverizaciones, o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de pulveriza-
35

98
95

ciones nasales o aerosoles en mezcla o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se trata y de su gravedad.

La cantidad de compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente se encuentran en el intervalo de 0,2 a 800 mg, preferiblemente de 0,5 a 500 mg, en particular de 1 a 200 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica, también puede ser más alta. Las preparaciones farmacéuticas comprenden habitualmente 0,5 a 90% de los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las preparaciones farmacéuticas se puede realizar de manera conocida *per se*. Para este fin, se ponen en contacto uno o más compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables junto con uno o más vehículos y/o aditivos farmacéuticos sólidos o líquidos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, en una forma de administración adecuada o forma de dosificación que luego pueda ser utilizada como fármaco en medicina humana y veterinaria.

Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos con azúcar y cápsulas de gelatina dura, es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los vehículos adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo de soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro de sodio, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar inverso, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y utilizar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar formulaciones para inyección o infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Además del compuesto o los compuestos de acuerdo con la invención y los vehículos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, por ejemplo cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, saborizantes, espesantes, diluyentes, tampones, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de liberación retardada, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes.

La dosificación del compuesto de fórmula (I) que se va a administrar y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables depende del caso individual y, como es costumbre,

se adaptará a las circunstancias individuales para obtener un efecto óptimo. Por tanto, depende de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trata, y también del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual de la persona o animal que se trata, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos utilizados, de si la terapia es aguda o crónica o
5 profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de fórmula (I). En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente 0,1 a 10 mg/kg, en particular 0,3 a 5 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es apropiada para administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg con
10 objeto de obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una dosis o, en particular, cuando se administran cantidades más grandes, se puede dividir en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden utilizar para otros
15 fines distintos de los indicados anteriormente. Ejemplos no limitantes incluyen fines de diagnóstico, el uso como herramientas bioquímicas, y como intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo compuestos farmacéuticamente activos.

La presente invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos:

20 Ejemplos:

Preparación de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il-amina

Se disolvieron 12 g (75 mmol) de benzosuberona en 200 ml de metanol a 45°C y se
añadieron 9,66 g (82,5 mmol) de nitrito de isoamilo. Seguidamente, se añadieron gota a
gota 10 ml de HCl concentrado a lo largo de un período de 10 minutos y la mezcla se agitó
25 durante 3 horas a 45°C. Después de concentrar el residuo así obtenido, se fraccionó cromatográficamente sobre gel de sílice utilizando una mezcla de cloruro de metileno-metanol (98:2, en volumen) como fase móvil. Rendimiento: 8,5g (60%).

Se disolvieron 8g del intermedio anterior en 400 ml de ácido acético glacial, se
añadieron 5 ml de ácido sulfúrico concentrado y el intermedio se hidrogenó utilizando 3 g
30 de paladio sobre carbón vegetal a una presión de 10 bares durante 20 horas.

Después de separar el catalizador por filtración, la mezcla se vertió en agua y se extrajo
utilizando éster etílico de ácido acético. Luego, la fase acuosa se trató con solución de
hidróxido de sodio para obtener una fase básica y subsiguientemente se extrajo utilizando
cloruro de metileno. Después de secar y concentrar, el residuo así obtenido se vertió en

éster etílico de ácido acético y se añadió HCl etéreo para obtener el correspondiente hidrocloreuro. Rendimiento: 4,2 g (50%).

Disminuyendo el tiempo de hidrogenación, se puede obtener el siguiente producto de manera análoga:

5 **6-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol**

Método general para la acilación de benzocicloheptenil-aminas:

Se mezclaron 2,5 mmol de la benzocicloheptenil-amina respectiva con 550 mg de trietilamina y 5 ml de dioxano, luego se añadieron 2,5 mmol de cloruro de ácido carboxílico y se agitó a temperatura ambiente a lo largo de un período de 2 h.

A continuación la mezcla resultante se vertió sobre una mezcla de hielo/HCl, el precipitado obtenido se extrajo con éster etílico de ácido acético, se secó con sulfato de sodio y luego se concentró. El residuo así obtenido se fraccionó por HPLC preparativa.

15 Los siguientes compuestos (Ejemplos 1 - 6) se obtuvieron de acuerdo con el método anterior:

EJ. 1: 4-FLUORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-BENZAMIDA

20 **[M+H⁺] medido: 284**

p.f.: 165°C

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa (Chiralpeak AD, agente de elución n-heptano:isopropanol 10:1);,

a) (-)-4-Fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-benzamida

25 **tiempo de retención: 10,11**

b) (+)-4-Fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-benzamida

tiempo de retención: 11,52

EJ. 2: 4-FLUORO-N-(5-HIDROXI-6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA

30

p.f.: 156°C

**EJ. 3: 4-CLORO-2-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZO-
CICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 314

5 tiempo de retención: 5,2
condición: c

**EJ. 4: 2-CLORO-4-FLUORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZO-
CICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

10 [M+H⁺] medido: 318

tiempo de retención: 5,19
condición: c

**EJ. 5: 4-ETOXI-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-
BENZAMIDA**

15

[M+H⁺] medido: 310

tiempo de retención: 5,25
condición: c

**EJ. 6: 2,4-DIFLUORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-
6-IL)BENZAMIDA**

20

[M+H⁺] medido: 302

tiempo de retención: 5,30
condición: c

25

**EJ. 7: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (S)-2-METIL-3H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO**

A una solución de 1,2 g (6,8 mmoles) de ácido 2-metil-1H-benzimidazol-5-
carboxílico en 50m ml de THF absoluto se añadieron 2,44 g (7,44 mmoles) de tetrafluoro-
borato de O-[(cianoetoxicarbonilmetil)amino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) en 4

30

ml de dimetilformamida (DMF) y 1,93 g (14,9 mmoles) de etildiisopropilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron 1,0 g (6,2 mmoles) de (S)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamina y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se añadió a una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se cromatografió sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol 95:5 como eluyente. Rendimiento: 1,38 g (70%), alternativamente, el compuesto también se puede purificar por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, con 0,1% de TFA).

p.f.: 206°C;

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1,28-1,46 (m, 1H, H-alquilo), 1,80-2,13 (m, 3H, H-alquilo), 2,5 (m, CH₃ y DMSO), 2,72-2,90 (m, 3H, H-alquilo), 3,07-3,20 (m, 1H, H-alquilo), 3,80 (q ancho, 1H, H-6), 7,07-7,20 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 7,47 (d, 1H, H-6'/H-7') , 7,67 (d, 1H, H-7'/H-6'), 7,98 (s, 1H, H-4'), 8,31 (d, 1H, NHCO), 12,40 (s, 1H, NH).

Alternativamente, el compuesto se sintetizó de la misma manera utilizando 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamina racémica y separando el racemato resultante por HPLC preparativa quiral (Daicel Chiralpeak AD, 20 µ, 250 x 50 mm, disolvente: acetonitrilo/isopropanol = 95:5 + 0,1% dietilamina, caudal: 50 ml/min, modo reflujo).

[M+H⁺] medido: 320

tiempo de retención: 8,95

condición: a

EJ. 8: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO (R)-2-METIL-3H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante.

[M+H⁺] medido: 320

tiempo de retención: 13,33

condición: a

100
100

**EJ. 9: 4-BROMO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-
BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

5 [M+H⁺] medido: 344

tiempo de retención: 5,42

condición: c

**EJ. 10: 6-CLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-
NICOTINAMIDA**

10

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 301

tiempo de retención: 4,96

condición: c

15

**EJ. 11: 2-HIDROXI-6-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZO-
CICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 297

20 tiempo de retención: 4,12

condición: c

**EJ. 12: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 1H-INDOL-4-CARBOXÍLICO**

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 305

tiempo de retención: 4,66

condición: c

EJ. 13: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 1H-BENZOTRIAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 307

5 tiempo de retención: 4,26

condición: c

EJ. 14: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 1-(4-CLOROFENIL)-5-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

10

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 434

tiempo de retención: 5,59

condición: c

15

EJ. 15: 2,6-DIMETOXI-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 327

20 tiempo de retención: 5,55

condición: c

EJ. 16: 2-CLORO-6-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 4,87

condición: c

**EJ. 17: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 4-METIL-2-FENILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 363

5 tiempo de retención: 5,65

condición: c

**EJ. 18: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2-METIL-4-TRIFLUOROMETILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO**

10 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 355

tiempo de retención: 5,17

condición: c

15 **EJ. 19: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 5-TRIFLUOROMETIL-TIENO[3,2-B]PIRIDINA-6-
CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 391

20 tiempo de retención: 4,87

condición: c

**EJ. 20: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 1H-INDOL-6-CARBOXÍLICO**

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 305

tiempo de retención: 4,77

condición: c

EJ. 21: 6-CIANO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 292

5 tiempo de retención: 4,86

condición: c

EJ. 22: N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO BENZO[1,2,3]TIADIAZOL-4-CARBOXÍLICO

10 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 324

tiempo de retención: 5,12

condición: c

15 **EJ. 23: 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 282

20 tiempo de retención: 5, 21

condición: a

EJ. 24: 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 282

tiempo de retención: 5,90

condición: a

EJ. 25: HIDROCLORURO DE 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZO-CICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

Se disolvieron 223 mg (0,79 mmoles) del compuesto del Ejemplo 24 en 20 ml de metanol, la solución se trató con 0,5 ml de HCl 2 N y se evaporó parcialmente. El compuesto del título cristalizó en la solución resultante y se recogió por filtración. Rendimiento: 183 mg (73%).

[M+H⁺] medido: 282

EJ. 26: 2-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 281

tiempo de retención: 4,27

condición: b

EJ. 27: 2-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 281

tiempo de retención: 6,94

condición: b

EJ. 28: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2,4-DIMETILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 301

tiempo de retención: 5,26

condición: b

105

EJ. 29: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2,4-DIMETILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO II)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 301

tiempo de retención: 5,99

condición: b

EJ. 30: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 5,44

condición: a

EJ. 31: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO II)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 6,28

condición: a

EJ. 32: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 5-METILPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 282

tiempo de retención: 6,17

condición: b

5 **EJ. 33: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 5-METILPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO II)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 282

10 tiempo de retención: 7,53

condición: b

15 **EJ. 34: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 1-FENIL-5-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO I)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 400

tiempo de retención: 3,64

20 condición: a

EJ. 35: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 1-FENIL-5-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO II)

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 400

tiempo de retención: 3,81

condición: a

30

107
107

**EJ. 36: HIDROCLORURO DE (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLO-
HEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-METIL-1H-BENZO-
IMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO**

5 el compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 7 de acuerdo con el procedi-
miento del Ejemplo 25

[M+H⁺] medido: 320

**EJ. 37: N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-6-
TRIFLUROMETILNICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)**

10 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 335

tiempo de retención: 4,06

condición: a

15

**EJ. 38: N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-6-
TRIFLUROMETILNICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

20 [M+H⁺] medido: 335

tiempo de retención: 5,96

condición: a

**EJ. 39: 2-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-6-
TRIFLUROMETILNICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)**

25

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 349

tiempo de retención: 3,29

30 condición: a

108
108

EJ. 40: 2-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-6-TRIFLUOROMETILNICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 349

tiempo de retención: 3,82

condición: a

EJ. 41: 2-DIMETILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)ISONICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 148

[M+H⁺] medido: 310

tiempo de retención: 1,72

condición: d

EJ. 42: 2-CLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-ISONICOTINAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 301

tiempo de retención: 2,40

condición: d

EJ. 43: 3-DIMETILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA (ENANTIÓMERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 309

tiempo de retención: 6,17

condición: b

EJ. 44: 3-DIMETILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA (ENANTIÓMERO II)

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 309

tiempo de retención: 7,71

condición: b

10

EJ. 45: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3-AMINOPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

15 [M+H⁺] medido: 283

tiempo de retención: 5,05

condición: b

20

EJ. 46: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3-AMINO-PIRAZINA-2-CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO II)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 283

tiempo de retención: 5,60

25 condición: b

30

EJ. 47: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (+)-2,5-DIMETIL-1-PIRIDIN-4-ILMETIL-1H-PIRROL-3-
CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 374

tiempo de retención: 7,42

condición: b

EJ. 48: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (-)-2,5-DIMETIL-1-PIRIDIN-4-ILMETIL-1H-PIRROL-3-
CARBOXÍLICO (ENANTIÓMERO II)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 374

tiempo de retención: 9,07

condición: b

EJ. 49: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (+)-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO (ENANTIÓ-
MERO I)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 283

tiempo de retención: 3,63

condición: e

III

EJ. 50: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (-)-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO (ENANTIÓ-
MERO II)

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 283

tiempo de retención: 4,02

condición: e

10 **EJ. 51:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 5-METILISOXAZOL-3-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 271

tiempo de retención: 2,41

15 condición: d

EJ. 52: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2,4-DIMETILPIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

20 [M+H⁺] medido: 296

tiempo de retención: 1,99

condición: d

25 **EJ. 53:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 6-PIRROLIDIN-1-ILPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 336

**EJ. 54: 6-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-
NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

5 [M+H⁺] medido: 281

tiempo de retención: 8,96

condición: b

**EJ. 55: 6-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-
NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)**

10

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 281

tiempo de retención: 14,54

15 condición: b

**EJ. 56: 2-AMINO-4,6-DIMETIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

20

[M+H⁺] medido: 310

tiempo de retención: 8,13

condición: b

**EJ. 57: 2-AMINO-4,6-DIMETIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

25

[M+H⁺] medido: 310

30 tiempo de retención: 13,88

condición: b

EJ. 58: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2,4-DIMETILOXAZOL-5-CARBOXÍLICO

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 285

tiempo de retención: 1,75

condición: f

10 **EJ. 59: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3-AMINO-5-METILPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 297

15 tiempo de retención: 1,86

condición: f

EJ. 60: 6-ETINIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

20 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 291

tiempo de retención: 1,79

condición: f

25 **EJ. 61: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 5-AMINO-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 347

30 tiempo de retención: 1,80

condición: f

EJ. 62: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 4-AMINO-2-PIRIDIN-3-IL-PIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 360

tiempo de retención: 2,86

condición: f

10 **EJ. 63:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 4-AMINO-2-PIRIDIN-4-IL-PIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 360

tiempo de retención: 2,82

15 condición: f

EJ. 64: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2-MORFOLIN-4-IL-PIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO; SAL CON
ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

20 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 353

tiempo de retención: 1,75

condición: f

25 **EJ. 65:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2-FENILAMINOPIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO; SAL CON
ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 359

30 tiempo de retención: 1,84

condición: f

EJ. 66: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 4-AMINO-2-PIRIDIN-2-ILPIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 360

tiempo de retención: 2,71

condición: f

10 **EJ. 67:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 3-METIL-2-PIRIDIN-4-IL-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO; SAL
CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 396

15 tiempo de retención: 2,57

condición: f

20 **EJ. 68:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2-(2-HIDROXIPIRIDIN-4-IL)-1H-BENZOIMIDAZOL-5-
CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 399

tiempo de retención: 2,62

condición: f

25

EJ. 69: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO PIRIMIDINA-4-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUO-
ROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

30 [M+H⁺] medido: 268

tiempo de retención: 2,80

condición: f

5 **EJ. 70:** 2,6-DICLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 335

tiempo de retención: 2,96

condición: f

10

EJ. 71: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2-METILPIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 282

15

tiempo de retención: 2,86

condición: f

20

EJ. 72: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3-AMINO-5,6-DIMETILPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 311

tiempo de retención: 3,05

condición: f

25

EJ. 73: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2,6-BIS-DIMETILAMINOPYRIMIDINA-4-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

30

[M+H⁺] medido: 354

tiempo de retención: 3,07

condición: f

5 **EJ. 74:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 4-AMINO-2-ETILSULFANILPIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO;
SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

$[M+H^+]$ medido: 343

tiempo de retención: 2,89

10 condición: f

EJ. 75: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 6-PIRROLIDIN-1-ILPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO; SAL CON
ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

15 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

$[M+H^+]$ medido: 337

tiempo de retención: 3,03

condición: f

20 **EJ. 76:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 6-METILAMINOPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO; SAL CON Á-
CIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

$[M+H^+]$ medido: 297

25 tiempo de retención: 2,80

condición: f

EJ. 77: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-AMIDA DE
ÁCIDO 6-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

30 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 365

tiempo de retención: 2,59

condición: f

- 5 **EJ. 78: 5-PIRROLIDIN-1-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 336

- 10 tiempo de retención: 2,56

condición: f

EJ. 79: 5-(4-METIL-PIPERAZIN-1-IL)-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

- 15 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 365

tiempo de retención: 2,51

condición: f

- 20 **EJ. 80: 5-MORFOLIN-4-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 352

- 25 tiempo de retención: 2,57

condición: f

EJ. 81: 6-DIMETILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

5 [M+H⁺] medido: 310

tiempo de retención: 2,44

condición: f

EJ. 82: 6-PIRROLIDIN-1-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-

10 **BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUORO-ACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 336

tiempo de retención: 2,64

15 condición: f

EJ. 83: ÉSTER ETÍLICO DE 5-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-ILCARBAMOIL)PIRIDINA-2-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

20 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 453

tiempo de retención: 2,81

condición: f

25 **EJ. 84: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 4-AMINO-2-(4,4-DIMETIL-2-OXOIMIDAZOLIDIN-1-IL)PIRIDINA-5-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 281

30 tiempo de retención: 2,67

condición: f

EJ. 85: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 2,91

condición: f

10 **EJ. 86:** (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2-METIL-1-FENIL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 396

tiempo de retención: 2,75

15 condición: f

EJ. 87: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 1-ISOPROPIL-2-TRIFLUOROMETIL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-
CARBOXÍLICO

20 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 416

tiempo de retención: 3,06

condición: f

25 **EJ. 88:** N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-4-
TRIFLUOROMETILNICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUO-
ROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 335

30 tiempo de retención: 2,83

condición: f

EJ. 89: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 284

tiempo de retención: 2,64

condición: f

10 **EJ. 90: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO CINNOLINA-4-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 318

15 tiempo de retención: 2,76

condición: f

EJ. 91: 5-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

20 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 281

tiempo de retención: 2,65

condición: f

25 **EJ. 92: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2-ETIL-5-METIL-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 298

tiempo de retención: 2,90.

condición: f

**EJ. 93: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 4-METIL-[1,2,3]TIADIAZOL-5-CARBOXÍLICO**

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 288

tiempo de retención: 2,85

condición: f

10 **EJ. 94: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 3-METILISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 271

tiempo de retención: 2,28

15 condición: f

**EJ. 95: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 1-(4-FLUORO-FENIL)-3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-
CARBOXÍLICO**

20 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 378

tiempo de retención: 2,60

condición: f

25 **EJ. 96: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-FENIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 359

tiempo de retención: 2,87

condición: f

EJ. 97: 3-METANOSULFONILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 359

tiempo de retención: 4,68

condición: f

10 **EJ. 98: 4-COLORO-3-METANOSULFONILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 393

tiempo de retención: 4,90

15 condición: f

EJ. 99: 3-METANOSULFONILAMINO-2-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

20 [M+H⁺] medido: 373

tiempo de retención: 4,61

condición: f

25 **EJ. 100: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-AMIDA DE ÁCIDO 4-AMINO-2-METILPIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 2,07

condición: f

EJ. 101: 6-MORFOLIN-4-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 352

tiempo de retención: 4,40

condición: f

EJ. 102: 6-METOXI-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 4,9

condición: f

EJ. 103: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2,6-DI-MORFOLIN-4-IL-PIRIMIDINA-4-CARBOXÍLICO; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 438

tiempo de retención: 5,56

condición: f

EJ. 104: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 2-METILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 287

tiempo de retención: 4,63

125

condición: f

**EJ. 105: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 2-(4-CIANOFENIL)-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO**

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 407

tiempo de retención: 5,02

condición: f

10 **EJ. 106: 3-PIPERIDIN-1-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 349

tiempo de retención: 4,73

15 condición: f

**EJ. 107: 3-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

20 [M+H⁺] medido: 364

tiempo de retención: 3,49

condición: f

25 **EJ. 108: 3-MORFOLIN-4-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 351

tiempo de retención: 5,11

condición: f

EJ. 109: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 4-METILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

5 [M+H⁺] medido: 287

EJ. 110: 4,6-DIMETIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)

10 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 295

tiempo de retención: 10,32

condición: b

15 **EJ. 111: 4,6-DIMETIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 295

20 tiempo de retención: 17,01

condición: b

EJ. 112: 2,6-DIMETIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 295

tiempo de retención: 6,37

condición: b

EJ. 113: 2,6-DIMETIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando el racemato resultante

5 [M+H⁺] medido: 295

tiempo de retención: 10,41

condición: b

10 **EJ. 114: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (S)-3-AMINO-5-METILPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 2,52

condición: d

15

**EJ. 115: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (S)-3-AMINO-5,6-DIMETILPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 311

20 tiempo de retención: 2,60

condición: d

**EJ. 116: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (S)-6-METILAMINOPIRAZINA-2-CARBOXÍLICO**

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 2,28

condición: d

EJ. 117: (S)-6-DIMETILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 310

5 tiempo de retención: 1,75

condición: d

EJ. 118: (S)-6-PIRROLIDIN-1-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

10 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 336

tiempo de retención: 1,82

condición: d

15 **EJ. 119: (S)-3-METANOSULFONILAMINO-4-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 373

tiempo de retención: 2,26

20 condición: d

EJ. 120: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-CICLOPROPIL-4-METILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

25 [M+H⁺] medido: 327

tiempo de retención: 2,52

condición: d

**EJ. 121: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (S)-2,5-DIMETIL-1-FENIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 359

5 tiempo de retención: 2,83

condición: d

**EJ. 122: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO (S)-2,5-DIMETIL-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO**

10 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 284

tiempo de retención: 2,28

condición: d

15 **EJ. 123: 6-METIL-2-METILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO I)**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 310

20 tiempo de retención: 9,35

condición: g

**EJ. 124: 6-METIL-2-METILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA (ENANTIÓMERO II)**

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de la amina racémica y separando
el racemato resultante

[M+H⁺] medido: 310

tiempo de retención: 9,88

condición: g

EJ. 125: (S)-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)-4-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)BENZAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 364

5

EJ. 126: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO (S)-3H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 306

10 tiempo de retención: 3,81

condición: d

EJ. 127: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLO-HEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 1-METIL-3-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOXALINA-6-CARBOXÍLICO

15

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 350

EJ. 128: (S)-2-AMINO-6-CLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

20

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 316

tiempo de retención: 2,52

condición: d

25

EJ. 129: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-DIMETILAMINO-4-METILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 330

30 tiempo de retención: 1,91

condición: d

EJ. 130: (S)-6-METOXI-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 2,34

condición: d

10 **EJ. 131: (S)-3-DIMETILAMINO-4-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 323

tiempo de retención: 1,85

15 condición: d

EJ. 132: (S)-3-PIRROLIDIN-1-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

20 [M+H⁺] medido: 335

tiempo de retención: 2,71

condición: d

EJ. 133: (S)-6-METOXIMETIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA

25

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 311

tiempo de retención: 2,00

condición: d

**EJ. 134: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE
ÁCIDO 5,6,7,8-TETRAHIDROQUINOLINA-3-CARBOXÍLICO; SAL
CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 321

tiempo de retención: 1,83

condición: f

10 **EJ. 135: 4-METIL-3-METILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 309

tiempo de retención: 2,15

15 condición: f

**EJ. 136: 2-CLORO-5-METANOSULFONILAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

20 [M+H⁺] medido: 393

tiempo de retención: 2,78

condición: f

25 **EJ. 137: 2-AMINO-6-CLORO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-
BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)NICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO
TRIFLUOROACÉTICO**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

[M+H⁺] medido: 316

tiempo de retención: 2,91

30 condición: f

EJ. 138: 4-CLORO-3-SULFAMOIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRI-FLUOROACÉTICO

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7
[M+H⁺] medido: 379
tiempo de retención: 2,75
condición: f

10 **EJ. 139: 3-METANOSULFONIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA**

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7
[M+H⁺] medido: 344
tiempo de retención: 2,74

15 condición: f

EJ. 140: 5-METANOSULFONIL-2-METIL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA

preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7

20 [M+H⁺] medido: 358
tiempo de retención: 2,77
condición: f

EJ. 141: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3,6-DICLOROPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

25 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7
[M+H⁺] medido: 336
tiempo de retención: 5,19
condición: c

EJ. 142: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 4-BENCILAMINOPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

El compuesto del título se obtuvo a partir de (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 4-cloropiridina-2-carboxílico utilizando bencilamina como disolvente a 130°C. Después de 4 h, el disolvente se separó a vacío. El residuo se agitó con acetato de etilo y H₂O. La filtración del sólido cristalino proporcionó el producto de sustitución con 52% de rendimiento.

[M+H⁺] medido: 372

tiempo de retención: 2,00

condición: d

EJ. 143A: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3-BENCILAMINO-6-CLOROPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

Una solución del compuesto del Ejemplo 141 (383 mg, 1,14 mmol) en 6 ml de bencilamina se agitó durante 4 h a 130°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con H₂O y HCl 1 N. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó los compuestos del título como sólidos cristalinos con 56% (Ejemplo 143A) y 35% (Ejemplo 143B) de rendimiento, respectivamente.

[M+H⁺] medido: 406

tiempo de retención: 6,20

condición: c

EJ. 143B: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 6-BENCILAMINO-3-CLOROPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

preparado como se ha descrito en el Ejemplo 143A

[M+H⁺] medido: 406

tiempo de retención: 5,46

condición: c

EJ. 144: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3-AMINOPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

Se disolvieron 255 mg (0,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 143A en 15 ml de metanol y 1 ml de diclorometano. Después de añadir una cantidad catalítica de Pd/C (10%), la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró a vacío.

[M+H⁺] medido: 282

tiempo de retención: 2,58

condición: d

EJ. 145: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 3-METANOSULFONILAMINOPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

A una solución del compuesto del Ejemplo 144 (113 mg, 0,40 mmol) en 3 ml de piridina se añadió una cantidad catalítica de DMAP y una solución de 50,4 mg (0,44 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 0,5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C y 5 h a temperatura ambiente. Después de mantener la reacción a temperatura ambiente a lo largo de una noche, se añadieron otros 1,2 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 h. Después de separar el disolvente a vacío, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 138 mg del compuesto del título como un sólido cristalino.

[M+H⁺] medido: 360

tiempo de retención: 2,68

condición: d

EJ. 146: (6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)AMIDA DE ÁCIDO 4-AMINOPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO

La desbencilación del compuesto del Ejemplo 142 de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 144, utilizando metanol/ácido fórmico (23:1) como disolvente, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro.

[M+H⁺] medido: 282

tiempo de retención: 1,69

condición: d

EJ. 147: (R)-(+)-4-BROMO-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)BENZAMIDA

5 preparado como se ha descrito para el Ejemplo 7 a partir de (R)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamina

[M+H⁺] medido: 344

tiempo de retención: 5,42

condición: c

10

EJ. 148: 2-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)ISONICOTINAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

15 Se calentaron 200 mg (0,67 mmoles) de 2-cloro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)isonicotinamida (Ejemplo 42) y 2 ml de N-metilpiperazina durante 8 h a 180°C en un autoclave. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y se purificó utilizando HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, con 0,1% de TFA). Rendimiento: 170 mg (70%).

[M+H⁺] medido: 365

20 tiempo de retención: 3,75

condición: c

EJ. 149: (+)-2-PIRROLIDIN-1-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)ISONICOTINAMIDA

25 preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 148 y separación sub-siguiente de los enantiómeros por HPLC quiral.

[M+H⁺] medido: 336

tiempo de retención: 6,60

condición: b

30

EJ. 150: (-)-2-PIRROLIDIN-1-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)ISONICOTINAMIDA

preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 148 y separación sub-siguiente de los enantiómeros por HPLC quiral.

5 [M+H⁺] medido: 336
tiempo de retención: 8,15
condición: b

EJ. 151: (-)-2-MORFOLIN-4-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)ISONICOTINAMIDA

10 preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 148 y separación sub-siguiente de los enantiómeros por HPLC quiral.

[M+H⁺] medido: 352
tiempo de retención: 5,25
15 condición: b

EJ. 152: (+)-2-MORFOLIN-4-IL-N-(6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTEN-6-IL)ISONICOTINAMIDA

20 preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 148 y separación sub-siguiente de los enantiómeros por HPLC quiral.

[M+H⁺] medido: 352
tiempo de retención: 6,22
condición: b

25 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS (HPLC) PARA LOS EJEMPLOS 3-152

condición a	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitrilo:isopropanol:n-heptano = 50:3:4, 1ml/min
condición b	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitrilo, 1ml/min

condición c	Merck Porospher 55x2mm, 5 µ, gradiente: 95% de H2O (0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min, 95% de acetonitrilo 1,5 min, 0,5 ml/min)
condición d	YMC J'Sphere ODS H80, 33 x 2,1 mm, 3 µ, gradiente: 90% de H2O (0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 2,5 min, 95% de acetonitrilo 0,8 min, 1 ml/min)
condición e	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 µ (Daicel), acetonitrilo:metanol = 95:5, 1 ml/min
condición f	LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18 e (MERCK), disolvente A: acetonitrilo/agua (90:10) + 0,5% de ácido fórmico; disolvente B: acetonitrilo/agua (10:90) + 0,5% de ácido fórmico; gradiente: 95% de B 0,5 min, 95% de B a 5% de B en 1,75 min, 5% de B 2,5 min; 1 ml/min
condición g	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 µ (Daicel), n-heptano:etanol/metanol = 50:1:1, 1 ml/min

los tiempos de retención se dan en minutos (para cada condición)

Medición de activación de la transcripción de eNOS

La activación de la transcripción de eNOS se midió como se describe detalladamente en Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 1998; 53: 630-637.

En pocas palabras, un fragmento 5' del codon de partida del gen de eNOS, de 3,5 kB de longitud, se clonó, secuenció y clonó en plásmidos de expresión de luciferasa de luciérnaga para vigilar la activación del promotor de eNOS por actividad del gen informador. Para ensayar los compuestos, se utilizó una línea de células endoteliales humanas, estable y transfectada, que expresa esta construcción de promotor informador. Las células se incubaron durante 18 h con compuestos.

Todos los compuestos se disolvieron de antemano en DMSO estéril. Se dejó una concentración final de 0,5% de DMSO en medio completo. La inducción de la expresión del gen informador en estas células se midió utilizando un sistema clásico de ensayo de

luciferasa (Promega, N° de catálogo E150) siguiendo las instrucciones del fabricante. La inducción de luciferasa en células incubadas con compuestos se comparó con la de células incubadas con disolvente a solas. La relación de ambas actividades (razón de inducción de transcripción, TIR), se representó gráficamente como en función de la concentración de compuesto. Típicamente, los valores TIR empezaban a bajas concentraciones a una razón de 1, lo que indicaba ausencia de efecto del compuesto, y se extendía hasta un valor máximo de TIR, TIR(max), que indica el incremento de la transcripción de eNOS. Los valores de EC₅₀ de las razones de inducción de transcripción en función de la concentración de compuesto se determinaron gráficamente.

El efecto de los compuestos sobre la transcripción de eNOS se confirmó en un segundo ensayo basado en la detección de proteína de eNOS. Siguiendo procedimiento clásico se aislaron y cultivaron células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) primarias. Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h y se determinó el efecto sobre la expresión de la proteína eNOS por un procedimiento cuantitativo de transferencia Western. Después de la incubación de los compuestos, las células HUVEC se lisaron en tampón de lisis enfriado con hielo que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, 1% de SDS e inhibidores de proteasa. El lisado se sometió a electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante clásico y se transfirió a membranas de celulosa. Utilizando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratories, UK) y anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS específica y se cuantificó basándose en el método de detección de quimiofluorescencia.

Los resultados se indican en la Tabla siguiente.

Compuesto N°:	EC-50 (μM)	TIR(max)
1	0,02	3,3
1a	0,001	3,2
1b	6,0	2,9
2	6,0	2,2
3	<0,08	2,2
4	<0,08	2,8
5	<0,08	3,0

470
40

Compuesto N°:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
6	<0,08	3,0
7	0,075	3,3
10	0,256	3
11	2,1	2,0
12	0,136	3,0
13	8,8	2,0
14	1,2	1,7
15	0,779	3,1
16	0,038	2,9
20	0,016	3,1
21	8,2	2,6
22	0,083	3,1
24	0,030	3,1
25	0,031	3,1
26	1,8	3,1
28	0,049	3,4
29	9,6	3,4
30	0,020	3,5
31	5,0	2,8
32	0,047	3
33	3,3	2,6
34	0,060	2,8
35	3,3	3,5
36	0,050	3,3
37	0,283	2,9

144

141

- 79 -

Compuesto N°:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
39	0,496	2,9
43	0,080	3,2
45	0,060	2,9
47	0,020	3,4
48	0,590	3,4
49	0,040	3
50	1,8	3
54	0,042	3,2
56	0,168	3
58	19	2,5
59	0,019	3,2
61	2,3	3,4
64	16	3,1
70	2,0	3,1
72	0,071	3,1
74	34	3,1
76	0,572	3,1
81	0,053	3,3
82	0,283	3,2
85	15	3
91	2,3	2,9
96	0,020	3
97	1,0	2,5
98	0,574	2,6
99	2,8	2,5

Compuesto N°:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
101	6,0	3,1
102	0,083	2,9
106	4,8	2,5
108	14	3,1
109	1,8	2,8
110	1,0	3,1
112	0,040	3,1
114	0,030	2,9
115	0,020	3
116	0,150	2,9
117	0,136	3
118	0,140	3
119	0,230	3
120	0,041	3,1
122	0,015	2,85
123	0,260	2,9
124	0,006	2,9
125	0,040	3
126	0,351	2,9
127	4,9	2,7
128	0,002	3,1
129	0,100	3,1
130	0,110	3,1
131	0,440	3,1
132	0,050	3,1

Compuesto N°:	EC-50 (µM)	TIR(max)
133	0,128	3,1
134	3,0	3,5
135	0,589	3
137	0,090	3
138	10	3
139	1,9	3
140	1,3	3
141	0,250	3,2
142	3,0	2,5
143B	28	2,5
144	0,010	2,9
145	3,8	1,6
146	2,4	2,9
149	3,4	3

El efecto de los compuestos de acuerdo con la invención también se puede investigar en los siguientes modelos animales. (Los experimentos con animales se realizan de acuerdo con la ley alemana de protección de los animales y de acuerdo con las normas para el uso de animales experimentales extraídas de la Guía para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos).

Animales y tratamiento (Experimentos A - C)

Se utilizan ratones deficientes en ApoE y eNOS (antecedente C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tienen de 10 a 12 semanas de vida y pesan 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se clasifican en 4 grupos (apoE con control, n = 10-12; apoE con compuestos de ensayo, n = 10-12, eNOS con control, n = 10-12, eNOS con compuestos de ensayo, n = 10-12) y reciben un pienso estándar para roedores (que contiene 4% de grasas y 0,001% de colesterol; en lo sucesivo designado como

grupo placebo) o un pienso estándar para roedores + compuesto de ensayo (10 ó 30 g/kg/día p.o.).

A Efecto anti-hipertensor en ratones inconscientes con ApoE

5 Se determina la presión sanguínea en ratones conscientes utilizando un sistema computarizado de manguito en la cola (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de ratones deficientes en ApoE y ratones deficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, se compara la presión sanguínea con los resultados obtenidos con un tratamiento placebo.

10

B Inhibición de la formación de neoíntima y aterogénesis (manguito en la arteria femoral)

Después de 3 días de tratamiento de ratones deficientes en ApoE con el compuesto respectivo (10 mg/kg/día, incorporados en el pienso), los animales se anestesian con una
15 inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguida por una inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg) y se pone un manguito alrededor de la arteria femoral como se describe en Moroi et al. (J Clin Invest. 101:1225-32, 1998). En pocas palabras, se disecciona la arteria femoral izquierda. Alrededor de la arteria se pone un manguito de polietileno de 2 mm, no oclusivo, hecho de un tubo de PE-50 (diámetro interno 0,56 mm, diámetro externo
20 0,965 mm; Becton Dickinson, Mountain View, Ca) y el manguito se fija en su lugar con dos suturas 7-0. Se aísla la arteria femoral derecha de los tejidos circundantes pero no se le coloca un manguito. El tratamiento con el compuesto respectivo se continúa durante 14 días después de la cirugía. Entonces los animales se sacrifican. Se toma la aorta para determinación de las expresiones de eNOS vascular por transferencia Western cuantitativa.
25 Ambas arterias femorales se recogen, se fijan en formalina y se incrustan en parafina. Se hicieron 20 cortes de 10 µm de grosor de la posición envuelta en el manguito de la arteria femoral izquierda y del correspondiente segmento de la arteria derecha. Las secciones se someten a tinción clásica con hematoxilina y eosina. Se realizan análisis morfométricos utilizando un programa de ordenador de análisis por imágenes (LeicaQWin, Leica Imaging
30 Systems, Cambridge, GB). Para cada corte, se determinan el área de la luz, la neoíntima y la media. Para este fin, la neoíntima se define como el área entre la luz y la lámina elástica interna y la media se define como el área entre la lámina elástica interna y la lámina elástica externa. La razón entre el área de la neoíntima y el área de la media se expresa como razón neoíntima/media. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan
35 con los obtenidos en el grupo de placebo.

C Prevención de la formación de placa aterosclerótica en tratamiento crónico

Se tratan ratones deficientes en ApoE durante 16 días con el respectivo compuesto incorporado en pienso y finalmente se sacrifican. Se extirpan las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se incrustan en parafina. Se mide la formación de placa a través de la formación de lesiones de lípido en las aortas (desde el arco aórtico hasta el diafragma) y se analiza por tinción con aceite rojo O. Para cuantificar el efecto del respectivo compuesto sobre la expresión de eNOS vascular, se utilizan las arterias femorales en este experimento. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo de placebo.

D Mejora de la función coronaria en ratones deficientes en ApoE enfermos

En los experimentos, se utilizan ratones C57BL/6J de tipo salvaje, machos y viejos (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), y ratones deficientes en ApoE (antecedentes C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de vida y 28 a 36 g de peso. Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6, $n = 8$; apoE con control, $n = 8$; apoE con compuesto respectivo, $n = 8$) y reciben durante 8 semanas o bien un pienso estándar para roedores (que contiene 4% de grasas y 0,001% de colesterol) o un pienso estándar para roedores + compuesto respectivo (30 mg/kg/día p.o.).

Los ratones se anestesian con pentobarbitona sódica (100 mg/kg i.p.) y rápidamente se extirpan los corazones y se ponen en un baño de perfusión enfriado con hielo. Se canula la aorta y se conecta a un aparato de perfusión (HUGO SACHS ELECTRONICS, Freiburg, Alemania) que se pone en marcha inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm de Hg. Los corazones se perfunden en el modo retrógrado con tampón de bicarbonato Krebs modificado, equilibrado con 95% de O_2 y 5 % de CO_2 y se mantiene a 37,5° C.

Se hace pasar un pequeño tubo biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar en el ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice mediante un tubo acanalado, y se conecta a un micromanómetro con punta (Millar 1,4 French). La aurícula izquierda se canula a través de la misma vena pulmonar y el corazón se conmuta al modo operativo con una presión de carga previa constante de 10 mm de Hg y una presión de carga posterior de 60 mm de Hg. Continuamente se miden el caudal de salida aórtico y el caudal de entrada auricular utilizando sondas de caudal ultrasónicas (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo de la coronaria se calcula como la diferencia entre el flujo auricular y el flujo aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una

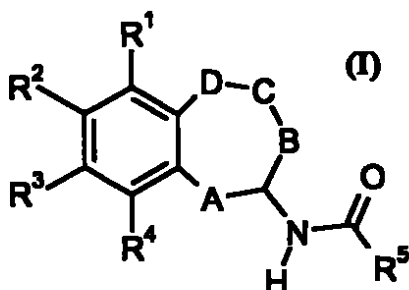
velocidad de muestreo de 1.000 Hz y se registran con un PC utilizando una aplicación informática especializada (HEM, Notocord).

Se deja que se estabilicen los corazones durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se miden durante el estado estacionario y durante la carga de volumen y presión.

Se construyen curvas de función ventricular izquierda variando la presión de carga previa. Para la adquisición de las curvas de carga previa, la carga posterior se ajusta a 60 mm de Hg y la carga previa se ajusta en escalones de 5 mm de Hg a lo largo de un intervalo de 5 a 25 mm de Hg. Se deja que los corazones se estabilicen en condiciones basales entre carga de presión y volumen.

REIVINDICACIONES

1. Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina acilada de acuerdo con la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que

- 10 R^1 y R^4 se seleccionan, independientemente uno de otro, del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil (C_1-C_6) mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$ y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;

- 20 R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por: H, halógenos, pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH, alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; alquil (C_1-C_{10}) amino; di-alquil (C_1-C_{10}) amino; alquil (C_1-C_6) -CONH-; fenil-CONH- y fenil- SO_2-O - no sustituidos y al menos monosustituidos; cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; alquil $(C_1-C_6)SO_2-O$ -; alquil $(C_1-C_6)CO$ no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-alquil (C_1-C_3) amino, pirrolidi-

nilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-alquilo (C₁-C₃);

5

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-alquilo (C₁-C₃);

C, independientemente, tiene el mismo significado que B;

10

D, independientemente, tiene el mismo significado que B;

15

R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alquil (C₁-C₁₀)amino y di-alquil (C₁-C₁₀)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, NH₂, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; alcanodiil C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; bencil-oxi; alquil (C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; alquil (C₁-C₁₀)-CONH; alquil (C₁-C₁₀)-CON-alquilo (C₁-C₄); fenil-CONH-; fenil-CON-alquilo (C₁-C₄); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-alquilo (C₁-C₄); alquil (C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N-alquilo (C₁-C₆); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados con dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr; donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

20

25

30

35

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

5 H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₃ y di-alquil (C₁-C₃)amino; aril-alquilo (C₁-C₄) y heteroaril-alquilo (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₆)amino;

10 R⁷ se selecciona del grupo formado por:
H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₃, di-alquil (C₁-C₃)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionado anteriormente puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

15 R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

20 R⁹ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di-alquil (C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

25 R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

30 R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-CO, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

35 R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₃, ariloxi, alquil (C₁-C₃)mercapto, alquil (C₁-C₃)amino y di-alquil (C₁-C₃)amino; CF₃ y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁷, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹⁸, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁰, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²¹, independiente, tiene el mismo significado que R⁶;

R²², independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²³, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁴, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²⁵, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁶, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁷, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 el grupo Hetar es es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

10 el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2.

15 2. Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, donde en la fórmula (I):

20 R^1 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

25 R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C_1-C_3 ;

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

30 A se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CHOH$;

B, C y D se seleccionan, independientemente unos de otros, del grupo formado por CH_2 y CH-CH_3 ;

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN ; NH_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino, di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenoxi, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)mercapto, NH_2 , (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino y di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino; alcanodiflo $\text{C}_3\text{-C}_5$; fenilo; heteroarilo; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)COO; S(O)_m (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); S(O)_m -fenilo; S(O)_m -heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CONH-; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$); fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$); (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); -CONH₂; -CONH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); -CON(di-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)); CNH(NH_2); -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)); (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)SO₂NH-; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)SO₂N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); fenil-SO₂NH-; fenil-SO₂N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); heteroaril-SO₂NH-; heteroaril-SO₂N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, que contienen uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, oxo y CF_3 , y donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen hetero-arilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ y CF_3 ;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo.

m es 0 ó 2.

5

3. Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, donde en la fórmula (I):

10

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 y R^3 son cada uno H;

15

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A, B y C son cada uno CH_2 ;

D se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CH-CH_3$:

20

R^5 es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_4)amino y di-(alquil C_1-C_4)amino, no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_3)mercapto y NH_2 ; alcanodifilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_4)-CONH-; (alquil C_1-C_4)-CON(alquilo C_1-C_4)-; (alquil C_1-C_4)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO (alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_4); $-CON$ (di-(alquilo C_1-C_4))); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di-(alquilo C_1-C_4))); (al-

30

quil C₁-C₄)SO₂NH-; (alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-; y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho fenilo o dicho grupo Hetar, y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

m es 0 ó 2.

4. Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 3, donde en la fórmula (I):

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son cada uno H;

R⁴, independientemente, tien el mismo significado que R¹;

A, B y C son cada uno CH₂;

D se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-CH₃;

5 R⁵ es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoropropilo; CF₃; alcanodiflo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroarilmetilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di-(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo y tiomorfolinilo; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

20 heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

30 el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, puridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

5. Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 4, donde en la fórmula (I):

5

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 y R^3 son cada uno H;

10

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A, B y C son cada uno CH_2 ;

D se selecciona del grupo formado por es CH_2 o $CH-CH_3$;

15

R^5 se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C_1-C_3)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrolilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-

20

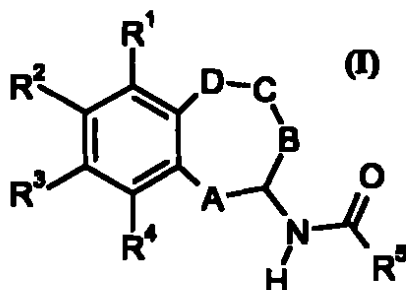
25

30

- metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metano-sulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetil-aminopirid-3-ilo, 6-etilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridi-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo y pirimidin-4-ilo.
- 20 6. Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 5, seleccionada del grupo formado por:
- 25 (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, 2-amino-6-cloro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-nicotinamida, N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-
- 30

il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida, 6-pirrolidin-1-il-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, 6-metil-2-metilamino-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-carboxílico, 4-fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)benzamida, 3-pirrolidin-1-il-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)benzamida, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico, 2-amino-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, 2,6-dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida, (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-amino-5-metilpirazin-2-carboxílico y (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico.

7. Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil-amina acilada según la fórmula general (I)



según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

para uso como fármaco.

8. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una

de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para estimulación de la expresión de NO-sintasa endotelial.

- 5 9. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada, o disminución del riesgo cardiovascular de las mujeres menopáusicas o después de ingerir contraceptivos.
- 20 10. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 11. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 10, cuya preparación farmacéutica está en forma de píldora, comprimido, comprimido laqueado, comprimido revestido con azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, jarabe, emulsión o suspensión acuosos, alcohólicos u oleosos, supositorios, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, aerosol en mezcla, microcápsula, implante o varilla.
- 30 12. Un método para la síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, cuyo comprende la reacción de acoplamiento de la respectiva 6,7,8,9-tetrahidro-5H-

160

160

- 98 -

benzocicloheptenil-amina con un ácido o cloruro de ácido apropiado en presencia de una base apropiada y/o un agente de acoplamiento apropiado, opcionalmente seguido por una funcionalización del compuesto así obtenido.

161

B1	☒
B2	☒
B3	☐
Sekr	☐
ADM	☐

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMISSION OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:	
Isenbruck, Günter BARDEHLE PAGENBERG ALTENBURG GEISLER Theodor-Heuss-Anlage 12 D-68165 Mannheim ALLEMAGNE	
26. Mai 2003	
Frist:	26.06.2003
Vorfrist:	12.06.2003

Applicant's or agent's file reference
APD61817PC

Date of mailing (day/month/year)	22.05.2003
-------------------------------------	------------

International application No. PCT/EP02/01449	International filing date (day/month/year) 12/02/2002	Priority date (day/month/year) 13/02/2001
---	--	--

Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
--

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Cardenas, C Tel.+31 70 340-3370
--	--



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference APD61817PC		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/01449	International filing date (day/month/year) 12/02/2002	Priority date (day/month/year) 13/02/2001	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C233/65			
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains Indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 13/09/2002		Date of completion of this report 22.05.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Zervas, B Telephone No. +31 70 340 3867 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/01449

163

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1-87 as originally filed

Claims, No.:

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO 00 03746 A

1. Novelty

The present application does satisfy the requirements of Art. 33(2) PCT. The prior art does not disclose compounds according to the general formula (I) as defined in claim 1 and dependent claims. The subject-matter of claims 1 to 12 is thus regarded as novel.

2. Inventive Step

The present application does furthermore satisfies the criterion as set forth in Article 33(3) PCT.

The document D1, which discloses agents that disrupt actin cytoskeletal organization as compounds for increasing the eNOS in endothelial cells is considered as representing the closest prior art.

In view of D1, the problem underlying the present application can be defined as providing further compounds which upregulate the eNOS in endothelial cells.

To solve this problem the Applicant provides the compounds according to formula (I) as defined in claim 1 and depending claims.

Since the document D1 does not disclose any compound, which could be regarded as structural related to the compounds claimed in the present application, the compounds claimed in claim 1 and dependent claims 2-6 have to be regarded as inventive.

Consequently their preparation (claims 7 and 12) has to be regarded as inventive either.

168
165

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/01449

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 2 / 0 1 4 4 9
International Application No.

12 FEB 2002

12.02.02

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) APD61817PC

Box No. I TITLE OF INVENTION

Acylated 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl amines and their use as pharmaceutical

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstrasse 5065926 Frankfurt am Main
DETelephone No.
069/305-0Facsimile No.
069/357175

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
DEState (that is, country) of residence:
DEThis person is applicant
for the purposes of:☒ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

STROBEL, Hartmut
Erlenweg 2265835 Liederbach
DE

This person is:

☐ applicant only☐ applicant and inventor☒ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
DEState (that is, country) of residence:
DEThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ISENBRUCK, Günter
Patent- und Rechtsanwälte
Bardehle Pagenberg Dost
Altenburg Geissler Isenbruck
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim, DETelephone No.
0621/42271-0Facsimile No.
0621/42271-31

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> WOHLFART, Paulus Bertolt-Brecht-Ring 16c 64625 Bensheim DE		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagascar | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MW Malawi | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 13.02.2001 (13. February 2001)	01 102 853.7	EP		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):				
ISA /				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):				
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)		
17.07.2001	01 102 853.7	EP		
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets) : 5
description (excluding sequence listing part) : 87
claims : 13
abstract : 1
drawings : 1

Sub-total number of sheets : 106

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) :

Total number of sheets : 106

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(i), in right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

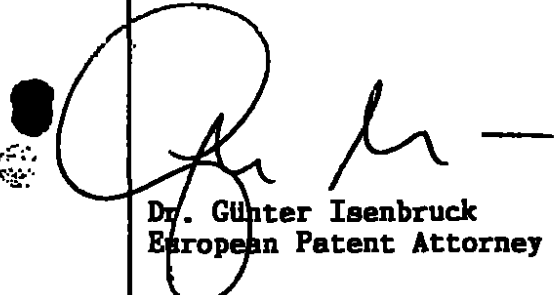
- | | | |
|---|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | : | 1 |
| 2. ☐ original separate power of attorney | : | |
| 3. ☐ original general power of attorney | : | |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | : | |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : | |
| 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): | : | |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | : | |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | : | |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) | : | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | : | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | : | |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column | : | |
| 10. ☐ other (specify): | : | |

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).


Dr. Günter Isenbruck
European Patent Attorney

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

(12.02.02)

12 FEB 2002

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

[Handwritten Signature]

Fecha:

[Stamp]

[Stamp]

[Stamp]

[Stamp]