

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-068411- -00008-0000

Fecha: 2007-08-16 14:26:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

Ref.: Expediente No. **03.068.411**

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTENIL AMINAS ACILADAS Y SU USO COMO FARMACOS**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

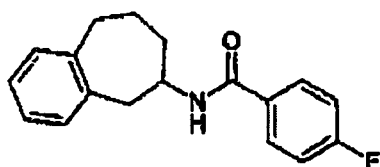
LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 3897 Notificado el 30 de marzo de 2007, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Claridad de la solicitud

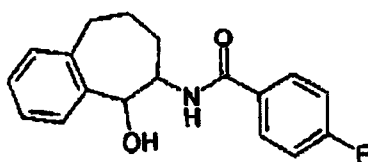
Argumenta su Despacho que para que la descripción y las reivindicaciones sean claras deben adjuntarse las estructuras químicas junto con sus correspondientes nombres químicos.

Sobre este punto pongo de presente a su Despacho que la estructura de los compuestos de la presente invención es bastante simple ya que los compuestos descritos son carboxamidas que comprenden el grupo amida $R_5\text{-CO-NH}$ el cual lleva sobre el átomo de nitrógeno un grupo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il. Dado que este grupo es el característico de todos los compuestos descritos en la solicitud, una persona versada en la materia llegaría a todos los compuestos descritos sin ninguna dificultad.

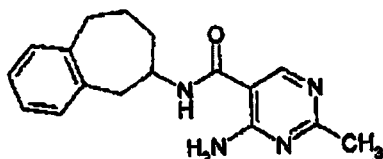
Por ejemplo en el caso del compuesto 4-fluor-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6-il) benzamida (compuesto del ejemplo 1 y uno de los compuesto de la reivindicación 6) es claro que es el compuesto de fórmula I que no está sustituido en la molécula de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6-il, es decir R₁ a R₄ son hidrógenos y A, B, C y D son CH₂ y en la cual el grupo amida R₅-CO-NH es la molécula de 4-fluor benzamida.



Ahora bien, en el caso del compuesto 4-fluor-N-(5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)benzamida (compuesto del ejemplo 2) es claro que es el compuesto de formula general I sustituido en la posición 5 de la molécula 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-3-il por un grupo hidroxil. Por ejemplo R₁ a R₄ son hidrógeno; A es CHO y B, C y D son CH₂ y en los cuales el grupo amida R₅-CO-NH es la molécula 4-fluoro benzamida:



Adicionalmente, el compuesto amida del ácido (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6-il) 4-amino-2-metil-pirimidin carboxílico (compuesto del ejemplo 100) es claro que se trata del compuesto de formula general I que no está sustituido en la molécula de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il, por ejemplo R₁ a R₄ son hidrógeno y A, B, C y D son CH₂ y donde el grupo amida R₅-CO-NH corresponde a la molécula 4-amino-2-metil-pirimidina 5-carboxamida:



En conclusión, las fórmulas estructurales de los compuestos pueden deducirse de manera fácil por una persona versada en la materia. Igualmente, quiero poner de presente que en fase internacional el examinador no requirió presentar las fórmulas estructurales con el fin de entender la presente solicitud. Sin embargo, con el fin de dar mayor claridad a la

23
241

solicitud se adjuntan al presente memorial copia de las fórmulas estructurales de algunos de los compuestos más representativos de la presente solicitud.

En cuanto a los términos "no sustituido y al menos monosustituído" quisiera poner de presenta su Despacho que dichas expresiones son lo suficientemente claras como expongo a continuación:

Los radicales R₁ y R₄ se seleccionan del grupo que consiste en:

- 1) H
- 2) C₁-C₁₀ no sustituido, alquenil C₂-C₁₀ no sustituido y alquinilo C₂-C₁₀ no sustituido, alquilo C₁- C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ los cuales son al menos monosustituídos y cuyos sustituyentes se seleccionan de F, OH
- 3) Fenil y heteroarilo monosustituídos
- 4) R₉CO

De acuerdo a la anterior definición, los términos no sustituidos y al menos monosustituídos no son contradictorios sino que por el contrario la expresión "no sustituido y al menos monosustituído" se relacionan con el grupo o los grupos especificados después de dicha expresión. Esto quiere decir que dichos grupos pueden estar sustituidos o al menos sustituidos (monosustituídos, disustituídos, trisustituídos) por los sustituyentes listados). Así, un grupo alquilo representado por R₁ y R₄ puede ser un alquilo no sustituido o un grupo alquilo monosustituído por ejemplo por un átomo de flúor o un grupo alquilo disustituído por un átomo de flúor. Por lo tanto, las definiciones que contiene dicha expresión son totalmente claras y no hay razón para que las mismas sean objetadas.

Por lo tanto, la descripción y las reivindicaciones de la presente solicitud son totalmente claras en vista de los argumentos presentados.

2. Reivindicaciones de uso

Con el fin de superar la objeción por uso, las reivindicaciones 8 y 9 se han eliminado del capítulo reivindicatorio.

3. Nivel Inventivo

En cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud, el examinador afirma que la presente invención no tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2. Con el fin de

225
242

demostrar el nivel inventivo presento los siguientes argumentos que demuestran claramente que los compuestos de la presente solicitud son inventivos sobre los compuestos del estado de la técnica.

En primer lugar el objeto de la presente solicitud y el de las anterioridades son completamente diferentes. Tal como se describe en la presente solicitud, la presente invención se relaciona con compuestos que presentan la siguiente característica: los mismos son estimulantes de la expresión de la sintasa endotelial de óxido nítrico (NO) el cual genera la molécula mensajera NO la cual es útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como enfermedad cardíaca o falla cardíaca.

El documento D1 se relaciona con compuestos que potencian la actividad colinérgica como por ejemplo mejorar procesos neuronales mediados por el neurotransmisor acetilcolina y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central como amnesia, demencia o esquizofrenia. En ningún lado se revela o se sugiere en D1 que los compuestos de D1 presenten efecto sobre la expresión de sintasa endotelial NO y por lo tanto que sean útiles para el tratamiento de enfermedades coronarias.

Por otro lado, el documento D2 se relaciona con compuestos inhibidores de la sintasa de óxido nítrico y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizados por niveles excesivos de NO como desordenes neurodegenerativos o migraña. Por lo tanto, el efecto farmacológico de los compuestos de D2 es totalmente opuesto al de los compuestos de la presente solicitud ya que los compuestos de D2 producen una disminución de los niveles de NO mediante la inhibición de la sintasa del óxido nítrico mientras que los compuestos de la presente invención conllevan a un incremento de bajos niveles de NO mediante estimulación de la expresión de la sintasa de óxido nítrico. Así como ocurre en D1, no existe ninguna sugerencia en D2 de que los compuestos revelados en D2 puedan estimular la expresión de la sintasa de NO o que conlleva a un incremento de niveles de NO y en consecuencia que sean útiles para el tratamiento de enfermedades coronarias.

Por otro lado, con el fin de demostrar aún más el nivel inventivo de los compuestos acá reivindicados es importante resaltar que desde el punto de vista estructural los mismos son muy diferentes a los conocidos en el estado de la técnica. Así, los compuestos de la presente solicitud es la molécula 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6-il la cual no se sugiere ni revela en los documentos D1 y D2. Es más, los compuestos farmacológicamente activos del documento D2 son completamente diferentes toda vez que los mismos se

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.**

236
243

caracterizan por presentar un grupo amidino -NH-C(=NH)-D en donde D es un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros y que está unido al anillo de benceno en los compuestos de fórmula I del documento D2. Por el contrario, los grupos que se encuentran unidos al anillo de benceno en la presente solicitud a saber R₁ a R₄ NO puede ser un grupo amidino y mucho menos un grupo amidino que comprende un anillo aromático heterocíclico.

En conclusión, mediante los argumentos presentados, es claro que las composiciones reivindicadas en la presente solicitud son inventivas sobre las composiciones conocidas en el estado de la técnica ya que presentan un mecanismo de acción diferente el cual ha sido demostrado por los resultados farmacológicos obtenidos en la presente solicitud y que a su vez son inesperados y sorprendentes. Por lo tanto, solicito a su despacho que se otorgue el privilegio de patente a la presente solicitud.

3. Anexos

- 3.1. Formulario de modificaciones
- 3.2. Nuevo Capítulo reivindicatorio
- 3.3. Recibo de pago
- 3.4. Formulas estructurales de los compuestos

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura

Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 6161948

P20061/JDF

16 AGO. 2007

25+
244
245

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **Bruningstrasse 50**

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: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308**

Teléfono: **616 19 48** Fax: **616 39 76**

E-mail: **gustavo_hollmann@etb.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

03.068.411

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio con 10 reivindicaciones sobre el cual solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud.

⑥

Comprobante de pago No.

07-63,657

Fecha

8 de agosto de 2007

⑦

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒ Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA


CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 63,657
FECHA : AGOSTO 8 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 03-068411- -00008-0000

Fecha: 2007-08-16 14:26:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BERNARD HILLMANN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66400000	08/08/2007	495,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RESERVICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEYENDAS COMERCIALES	99,000.00
	TOTAL :	\$ 99,000.00

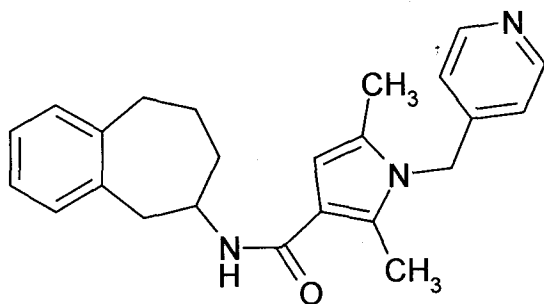
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

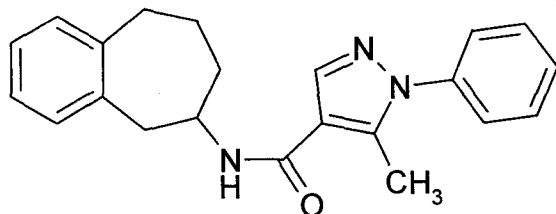
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

03 068411

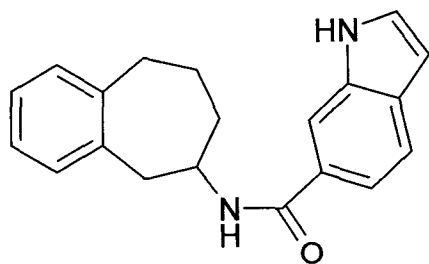
(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico Ej. 47, Ej. 48



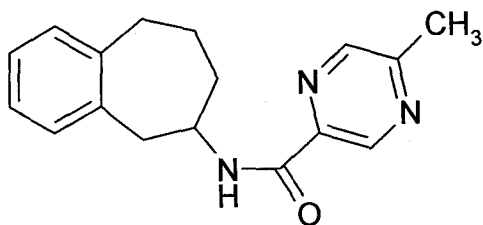
(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico Ej. 30, Ej. 31



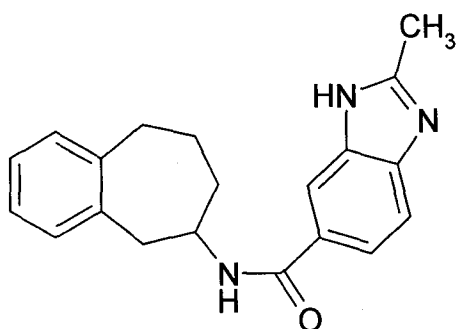
(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 1H-indol-6-carboxílico Ej. 20



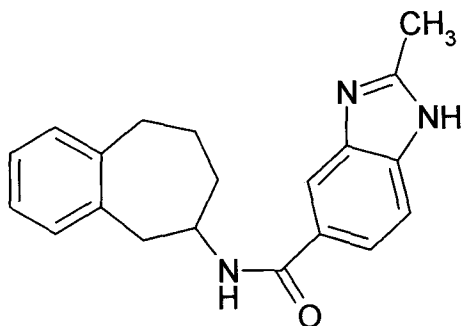
(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico Ej. 32, Ej. 33



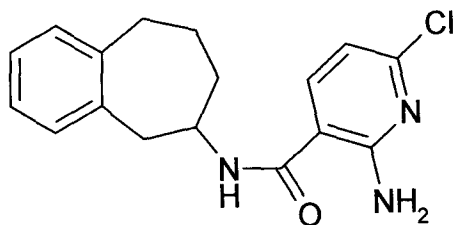
(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico Ej. 7, Ej. 8



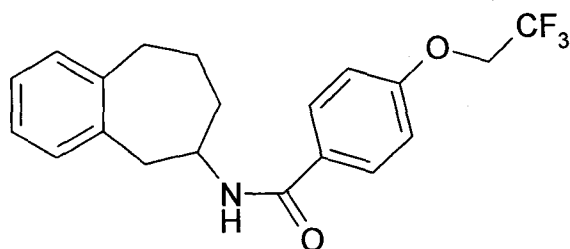
(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico Ej. 36



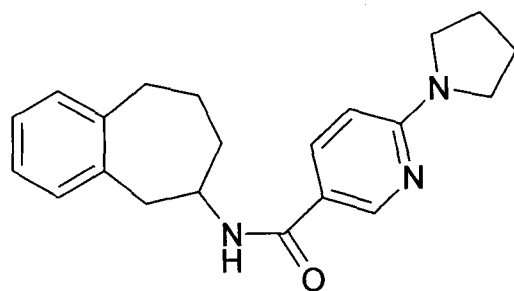
2-Amino-6-cloro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida
Ej. 128, Ej. 137



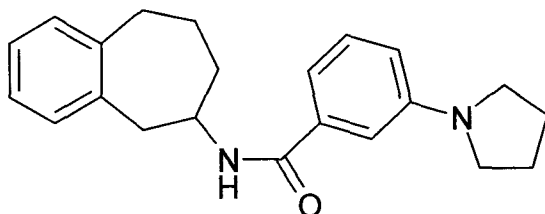
N-(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida
Ej. 125



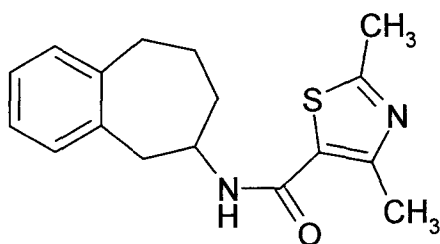
6-Pirrolidin-1-il-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida
Ej. 82, Ej. 118



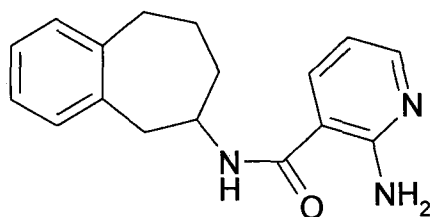
3-Pirrolidin-1-il-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)benzamida Ej. 132



(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico Ej. 28, Ej. 29

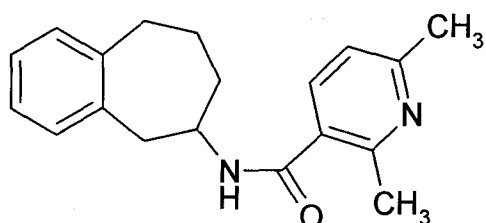


2-Amino-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida Ej. 23, Ej. 24, Ej. 25

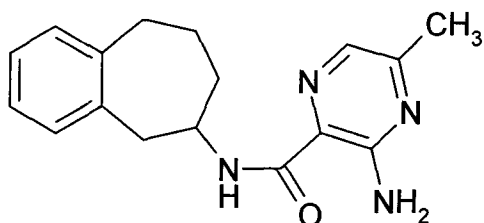


244
251

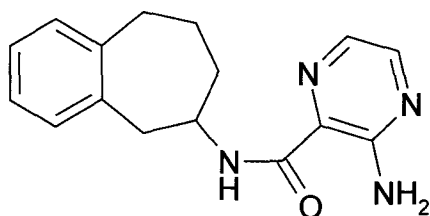
2,6-Dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)nicotinamida
Ej. 112, Ej. 113



(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-amino-5-metilpirazin-2-carboxílico
Ej. 59, Ej. 114

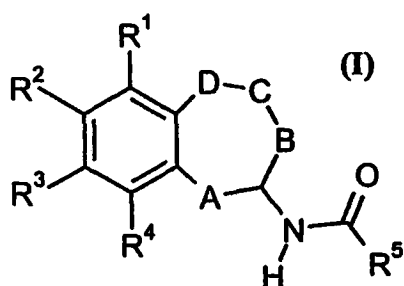


(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)amida de ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico
Ej. 45, Ej. 46



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

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 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 ;

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);

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

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, 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;

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;

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;

5 R^{15} se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_{10} ; alcoxi (C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 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;

10 R^{16} se selecciona del grupo formado por: alquilo C_1-C_{10} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , ariloxi, alquil (C_1-C_8)mercapto, alquil (C_1-C_8)amino y di-alquil (C_1-C_8)amino; CF_3 y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, 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^{17} , independiente, tiene el mismo significado que R^7 ;

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

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

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

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

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

25 R^{23} , independiente, tiene el mismo significado que R^8 ;

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

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

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

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

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, tiene 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):

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 y R^3 son cada uno H;

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 o $CH-CH_3$;

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-ilol, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-

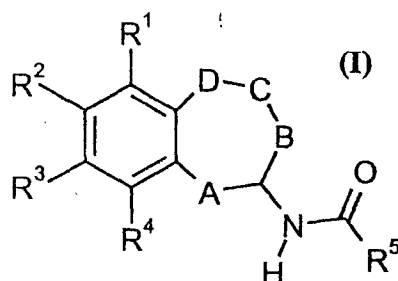
metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-amino-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-etinilpirid-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.

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:

(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, 2-amino-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.

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. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 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.
9. 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 acuoso, alcohólicos u oleosos, supositorios, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, aerosol en mezcla, microcápsula, implante o varilla.
10. Un método para la síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende la reacción de acoplamiento de la respectiva 6, 7, 8,9-tetrahidro-5Hbenzocicloheptenil-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.