

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-083938- -00008-0000

Fecha: 2011-05-11 16:57:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 06-083.938

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[d]AZEPINAS 6-SUSTITUIDAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT_{2C}"

Solicitante: ELI-LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2006/000145

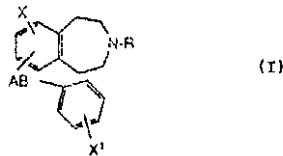
RESPUESTA AL OFICIO No.02274, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 41
DE FECHA 11 DE FEBRERO DE 2011
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad a las modificaciones voluntarias del Capítulo Reivindicatorio presentadas el 25 de septiembre de 2006.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se han eliminado las Reivindicaciones 2, 4-8, 13 y 15 a 22;
- las antiguas Reivindicaciones 3, 10-12 y 14 son las nuevas Reivindicaciones 2, 3, 6, 4 y 10;



Por último, D3 enseña que los antagonistas alfa-2 de las patentes D1 y D2 tienen actividad como antagonistas 5HT₂.

El Examinador concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1-D3, usaría sus conocimientos usuales en síntesis, con el fin de obtener los compuestos aquí reivindicados con la expectativa de que fueran agonistas 5HT₂ útiles en el tratamiento de obesidad y depresión.

b- i) En primer lugar, llamo la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio, en las que los compuestos de la presente invención se limitan a derivados 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas que tiene un sustituyente amino -NR²⁴R²⁵ en la posición 6. Dicho grupo amino se encuentra sustituido por un grupo Ph²-alquilo (C₁-C₃)-*n*- (Reivindicación 1), en donde Ph² significa un grupo fenilo sustituido, o por un grupo Ar²-alquilo (C₁-C₃)-*n* (Reivindicación 5), en donde Ar² es un heterociclo aromático opcionalmente sustituido.

El problema que solucionan los compuestos de la presente invención es proporcionar agonistas selectivos de 5-HT_{2c} con una alta afinidad (ver Capítulo Descriptivo, página 3, líneas 12-15), particularmente, agonistas selectivos del receptor 5-HT_{2c} sobre otros receptores como 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} (ver Capítulo Descriptivo, página 3, líneas 15-18), los receptores adrenérgicos alfa 1 o alfa 2 y los receptores dopaminérgicos D1 y D2 (Capítulo Descriptivo, página 4, líneas 1-4).

Ahora bien, en cuanto a la actividad de los compuestos aquí reivindicados, llamo respetuosamente la atención del examinador sobre los ensayos de unión a ligandos que se encuentran en el Capítulo Descriptivo, página 938, líneas 5 a 12, en los que se determinó lo siguiente:

“los compuestos ejemplificados se ensayan y se encuentra que tienen ya sea un EC₅₀ o un valor Ki igual o menor que 50nM y que tienen relaciones AUC 2C/2A y AUC 2C/2B menores que o igual a 2.0. Los compuestos ejemplificados se ensayan y se encuentra que tienen los IC₅₀'s del receptor

Adicionalmente, y aunque D1 comprende una gran cantidad de significados para los radicales “X” y “R”, todos los compuestos ilustrados en los ejemplos comprenden una sustitución 6-cloro-3-metilo, mientras que en la presente invención dichas posiciones se encuentran no sustituidas (la presente invención se refiere específicamente a 6-(amino sustituido)-7-halotetrahidrobenzazepinas).

Por último, es importante resaltar que, a pesar de que D3 enseñe que el derivado de benzazepina SK&F104078 (que actúa principalmente como antagonista de los adrenoreceptores α_2) tenga gran afinidad por los receptores 5-HT₂, dicho documento no asocia la actividad antagonista sobre los receptores adrenérgicos de los compuestos de D1 y D2 con la actividad agonista selectiva sobre el receptor específico 5-HT_{2c}. Es más, D3 no traza las diferencias en actividad que existen entre los tres tipos de receptores 5-HT₂ (a, b y c), y por lo tanto, no proporciona enseñanza alguna respecto a los beneficios de la actividad selectiva sobre el receptor 5-HT_{2c}. De hecho, la materia divulgada en D3 establece claramente una conexión entre la actividad antagonista sobre los adrenoreceptores α_2 y la actividad antagonista sobre los receptores 5-HT₂ (ver página 317, columna 2, líneas 36 a 38), lo cual es completamente opuesto a la actividad agonista de los compuestos aquí reivindicados.

En conclusión, lo divulgado en D3 falla en distinguir el subtipo de receptor 5-HT₂ sobre el cual los compuestos de D1 y/o D2 muestran actividad, y por lo tanto, se refiere específicamente a compuestos agonistas 5-HT₂ no selectivos. Adicionalmente, en D3 se utiliza un compuesto conocido por su no selectividad sobre dicho receptor ([³H]ketanserina), para determinar la actividad total sobre 5-HT₂. Dicha actividad reportada incluiría la actividad sobre los tres subtipos de receptores en la familia 5-HT₂.

Finalmente, se puede concluir que nada en D1 y/o D2 le habría proporcionado enseñanzas a la persona medianamente versada en la materia para producir los compuestos aquí reivindicados. Nada en el arte previo enseña o sugiere los compuestos 7-cloro-6-(amino-aril/heteroaril-alquil sustituido) tetrahidrobenzazepinas de la presente invención, y mucho menos que dichos compuestos con estructura inesperada podrían mostrar actividad selectiva sobre los receptores 5-HT_{2c}.

iii) Es también importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los compuestos reclamados en realidad existen. Esta aproximación conllevaría a

que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. De igual manera, el criterio tampoco puede involucrar la cuestión de si las técnicas aplicadas en el desarrollo de la invención son comunes u obvias, sino más bien si el método de la invención podía derivarse de manera evidente del arte previo.

Por el contrario, la evaluación del nivel inventivo debe centrarse únicamente en la cuestión de si, para la persona medianamente versada en la técnica, la materia reivindicada habría podido derivarse de manera obvia a partir del arte previo y sin necesidad de investigación adicional alguna. En el presente caso, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 habría desarrollado compuestos con un núcleo tetrahidrobenzazepina, que en posición 6 utilicen un puente con un átomo de oxígeno, que habilita una posterior sustitución con un grupo heteroarilo o fenilo. Sin embargo, dichos compuestos no son objeto de la presente invención. Adicionalmente, a partir de D3, la persona medianamente versada en la materia habría sabido que la actividad sobre los alfa-adrenoreceptores produciría una actividad antagonista sobre los receptores 5-HT₂, y no agonista, como en el presente caso. A lo sumo, una persona medianamente versada en la materia encontraría en el arte previo una invitación a emplear herramientas conocidas en la técnica para investigar la existencia de compuestos alternativos que puedan exhibir propiedades mejoradas, sin ninguna expectativa de éxito.

De hecho, según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. En el presente caso, no sólo los compuestos desarrollados poseen una estructura impredecible, sino también la actividad proporcionada por los mismos es inesperado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, las oficinas de patentes en Perú, Nueva Zelanda, Korea y Eurasia, han otorgado el privilegio de patente.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 0189 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

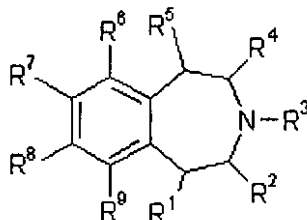
T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 , R^3 , y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es $-NR^{24}R^{25}$;

R^7 es halo;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

R^{24} es Ph^2 -alquilo (C_1 - C_3)- n ;

dicho Ph^2 -alquilo (C_1 - C_3)- n se encuentra opcionalmente sustituido en la fracción alquilo- n cuando se presenta con alquilo C_1 - C_3 , dimetilo o etanol gem;

R^{25} es hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes fluoro, o alilo;

R^{26} es hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes fluoro, cicloalquilo (C_3 - C_7)alquilo (C_0 - C_3);

R^{27} es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,

o R^{26} y R^{27} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman Het^1 ;

R^{28} es alquilo (C_1 - C_8) opcionalmente sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, cicloalquilo(C_3 - C_8)alquilo(C_0 - C_3), tetrahidropiran-3-il-alquilo (C_0 - C_3), tetrahidropiran-4-il alquilo (C_0 - C_3), tetrahidrofuranil alquilo (C_0 - C_3), Ph^1 - n -alquilo (C_0 - C_2), o Ar^2 - n -alquilo (C_0 - C_2);

dicho Ph^1 - n -alquilo (C_0 - C_2) y Ar^2 - n -alquilo (C_0 - C_2) opcionalmente son sustituidos en la porción alquilo cuando se presenta con alquilo (C_1 - C_3), dimetilo, o etano gem;

R^{29} es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_3);

7

R^{30} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3), Ph^1 -alquilo (C_0-C_3), o Ar^2 alquilo (C_0-C_3),

R^{31} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,

o R^{30} y R^{31} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman Het^1 ,

dicho Het^1 opcionalmente también es sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes halo;

Ar^2 es un sustituyente heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, y benzimidazolilo, cualquiera de los cuales puede opcionalmente substituirse con 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, y en donde piridilo y piridazinilo también puede opcionalmente substituirse con alquilamino (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3), o cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3)-amino;

Het^1 es un sustituyente heterociclo que contiene nitrógeno, saturado, seleccionado del grupo que consiste de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, y homotiomorfolinilo, cualquiera de los cuales puede opcionalmente substituirse con alquilo (C_1-C_6) o con 2 sustituyentes metilo;

Het^2 es un sustituyente heterociclo que contiene oxígeno, saturado, seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano y tetrahidropirano, cualquiera de los cuales puede opcionalmente substituirse con alquilo (C_1-C_6) o con 2 sustituyentes metilo;

Ph^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 hasta 5 independientemente seleccionados de sustituyentes halo, o con 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro;

Ph^2 es fenilo sustituido con:

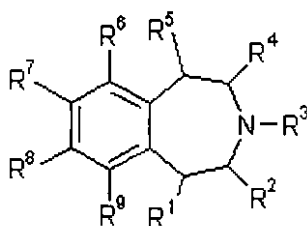
- a) 1 hasta 5 sustituyentes halo independientemente seleccionados; o
- b) 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, nitro, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro; o

c) 0, 1, ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, $-\text{SCF}_3$, metilo, $-\text{CF}_3$, metoxi, $-\text{OCF}_3$, nitro, e hidroxilo, junto con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de

- i) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro o mono-sustituido con hidroxilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquiloxi ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Het^2 -alquiloxi ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Ph^1 -alquiloxi ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
- ii) alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, y opcionalmente además sustituido con hidroxilo,
- iii) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})$ -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_5$) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,
- iv) carboxi,
- v) alcoxycarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,
- vi) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})$ -($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O- opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,
- vii) alquiltio ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_5$) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,
- viii) alquilsulfinilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_5$) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,
- ix) alquilsulfonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_5$) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,
- x) alquilsulfonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O- opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro,
- xi) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), opcionalmente además sustituido en el cicloalquilo con 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de metilo y fluoro,
- xii) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O-, opcionalmente además sustituido en el cicloalquilo con 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de metilo y fluoro,
- xiii) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{C}(\text{O})$ -,
- xiv) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O- $\text{C}(\text{O})$ -,
- xv) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-S-,
- xvi) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{S}(\text{O})$ -,
- xvii) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{S}(\text{O})_2$ -,
- xviii) Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), opcionalmente sustituido en la porción alquilo con 1 hasta 2 sustituyentes de fluoro,
- xix) Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O-, opcionalmente sustituido en la porción alquilo con 1 hasta 2 sustituyentes de fluoro
- xx) Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{C}(\text{O})$ -,
- xxi) Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O- $\text{C}(\text{O})$ -,

- xxii) Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{C}(\text{O})$ -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- O -,
 - xxiii) Ph^1 -alquiltio ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
 - xxiv) Ph^1 -alquilsulfinilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
 - xxv) Ph^1 -alquilsulfonilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
 - xxvi) Ar^2 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
 - xxvii) Ar^2 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- O -,
 - xxviii) Ar^2 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- S -,
 - xxix) Ar^2 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{C}(\text{O})$ -,
 - xxx) Ar^2 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{C}(\text{S})$ -,
 - xxxi) Ar^2 -alquilsulfinilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
 - xxxii) Ar^2 -($\text{C}_0\text{-C}_3$)alquilsulfonilo,
 - xxxiii) Het^1 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{C}(\text{O})$ -opcionalmente sustituido en la porción Het^1 con Ph^1 ,
 - xxxiv) Het^1 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- $\text{C}(\text{S})$ - opcionalmente sustituido en la porción Het^1 con Ph^1 ,
 - xxxv) N ligado a Het^1 - $\text{C}(\text{O})$ -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- O -,
 - xxxvi) Het^2 -alquiloxi ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
 - xxxvii) $\text{R}^{26}\text{R}^{27}\text{N}$ -,
 - xxxviii) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}$ - N -alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$),
 - xxxix) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}$ - $\text{C}(\text{O})$ -,
 - xl) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}$ - $\text{C}(\text{O})$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$)- O -,
 - xli) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}$ - $\text{C}(\text{S})$ -,
 - xl ii) $\text{R}^{30}\text{R}^{31}\text{N}$ - $\text{S}(\text{O})_2$ -,
 - xl iii) $\text{HON}=\text{C}(\text{CH}_3)$ -, y
 - xl iv) $\text{HON}=\text{C}(\text{Ph}^1)$ -,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R^7 es cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de conformidad con ya sea la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde R^{24} es Ph^2 -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) n -, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R^{25} es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de Fórmula I



I

donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 , R^3 , y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es $-NR^{24}R^{25}$;

R^7 es halo;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

R^{24} es Ar^2 -alquilo $(C_1-C_3)_n$;

dicho Ar^2 -alquilo $(C_1-C_3)_n$ se encuentra opcionalmente sustituido en la fracción alquilo- n cuando se presenta con alquilo C_1-C_3 , dimetilo o etanol gem;

R^{25} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes fluoro, o alilo;

Ar^2 es un sustituyente heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, y benzimidazolilo, cualquiera de los cuales puede opcionalmente substituirse con 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, y en donde piridilo y piridazinilo también puede opcionalmente substituirse con alquilamino (C_1-C_6) opcionalmente además sustituido con 1 hasta 6 sustituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3) , o cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3) -amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 9 en donde R^{24} es Ar^2 -alquilo $(C_1-C_3)_n$.

7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, en donde R^7 es cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5 a 7, en donde R²⁵ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 que es 7-cloro-6-[4-(t-butil-sulfonilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
