



CSA220107

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**Organización y
Digitalización CSA Ltda
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION**08-83551**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS ORGANICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 495/04

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-083551- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 14:50:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 220

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/001507**

Fecha **21 de febrero de 2007**

Publicación Internacional No. **WO 2007/096150 A3**

Fecha **30 de agosto de 2007**

6 TÍTULO (54)

COMPUESTOS ORGÁNICOS

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 495/04

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EUROPA

(32) Fecha

23 de febrero de 2006

(31) Número de Solicitud

06003702.5

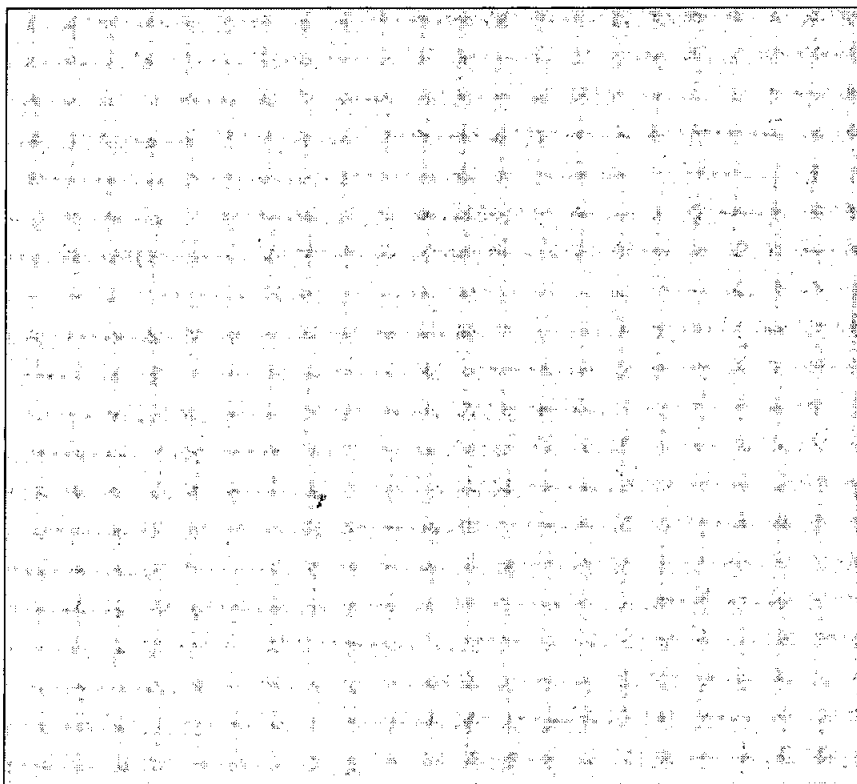
9

Comprobante de pago No. 08 - 53,974 // 8 - 54,132 // 8 - 54,184

Fecha 08 de julio de 2008

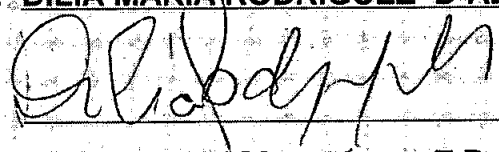
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de 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 de 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 12 X 12 .
- ☐ 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 *Request

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

As. P-1345

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083551- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 14:50:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 220

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 53,974
FECHA : JULIO 8 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

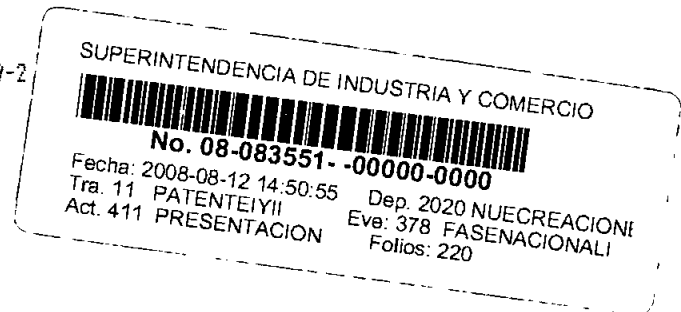
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

17-1345

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 54,132
FECHA : JULIO 8 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	71,000.00
		TOTAL :	\$ 71,000.00

SON: SETENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No. _____

P-1345

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 54,184
FECHA : JULIO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083551- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 14:50:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 220

***** C O N S I G N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			11,000.00
		TOTAL :	\$ 11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

P-1345
4

ANEXOS

INVENTORES

1.)

BOLLINGER, Pietro ✓

(Gustackerstr. 56, Beringen Sh. CH-4103 Bottmingen, Suiza);

2.)

PRASHAD, Mahavir ✓

(27 Davenport Road, Montville, New Jersey 07045, Estados Unidos de América);

3.)

RISS, Bernhard ✓

(Rue du Dr. Mangeney 44, F-68330 Huningue, Francia);

4.)

DAWSON, KING, Janet ✓

(Nebenmattstrasse 11, CH-4431 Bennwil, Suiza);

5.)

HIESTAND, Peter, C. ✓

(Schönenbuchstrasse 13a, CH-4123 Allschwil, Suiza);

6.)

LIU, Yugang ✓

(57 Huntley Way, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América);

7.)

KING, Jonathan ✓

(Nebenmattstrasse 11, CH-4431 Bennwil, Suiza);

8.)

SCHMID, Vincent ✓

(Route des Vuarines 52, CH-1564 Domdidier, Suiza);

9.)

SCHUERCH, Friedrich ✓

(Eben-Ezerweg 12, CH-4402 Frenkendorf, Suiza).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de aza-tia-benzoazuleno novedosos de fórmula I según las reivindicaciones, a su preparación, al uso de estos
5 compuestos novedosos para la preparación de composiciones farmacéuticas, al uso de estas composiciones y compuestos novedosos para tratar la artritis y estados relacionados con la artritis así como en el tratamiento del dolor en animales y seres humanos. Más particularmente, la presente
10 invención se refiere a composiciones farmacéuticas, preferiblemente veterinarias, y a métodos para reducir la inflamación y el dolor asociados a la inflamación aguda de partes del cuerpo, particularmente las articulaciones, debido a lesión o debido a estados artríticos u otros
15 estados patológicos.

COMPUESTOS ORGÁNICOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de
5 aza-tia-benzoazuleno novedosos de fórmula I, a su
preparación, al uso de estos compuestos novedosos para la
preparación de composiciones farmacéuticas, al uso de estas
composiciones y compuestos novedosos para tratar la
artritis y estados relacionados con la artritis así como en
10 el tratamiento del dolor en animales y seres humanos. Más
particularmente, la presente invención se refiere a
composiciones farmacéuticas, preferiblemente veterinarias,
y métodos para reducir la inflamación y el dolor asociados
a la inflamación crónica o aguda de partes del cuerpo,
15 particularmente las articulaciones, debido a lesión o
debido a estados artríticos u otros estados patológicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los animales domésticos, como los seres humanos,
20 padecen dolor en respuesta a varios estímulos tales como:
procesos inflamatorios y degenerativos así como
traumatismos y cirugía. El dolor tiene una función
protectora, dando como resultado la evitación de
circunstancias potencialmente peligrosas y permitiendo que
25 tengan lugar los procesos de curación. La supresión total

de las respuestas de dolor no es un objetivo deseable, sin embargo existe una necesidad muy real de controlar el dolor en animales domésticos así como en el hombre, por razones humanas y éticas y por razones económicas también. Las razones humanas y éticas deben ser evidentes por sí mismas. En el frente económico, los animales que padecen dolor o malestar de bajo grado no dan sus mejores resultados, sea éste un caballo de carreras o un animal de producción tal como un cerdo o rumiante. La osteoartritis es una enfermedad de particular importancia en perros, gatos y caballos. Las causas de esta enfermedad son complejas e implican factores conformacionales y de envejecimiento, que provocan un aumento del desgaste y desgarró de las articulaciones, así como procesos degenerativos tales como displasia de cadera y codo y osteocondritis disecante. Las causas de estos estados son una mezcla compleja de factores genéticos, nutricionales y de tratamiento. La osteoartritis da como resultado un dolor crónico de bajo grado considerable en perros y gatos tal como lo hace en seres humanos. Otra causa más rara de dolor artrítico grave sostenido es la enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide. Se ha descrito esta enfermedad en especies domésticas pero no se ha encontrado nada que se aproxime a la frecuencia de la osteoartritis. Además del dolor encontrado en estas enfermedades, tienen también un

componente degenerativo significativo. Los procesos inflamatorios dentro de la estructura articular dan como resultado la liberación de una multiplicidad de mediadores proinflamatorios tales como las citocinas interleucina 1 y factor de necrosis tumoral, y metaloproteinasas de la matriz (MMP) y otras proteinasas. Estos factores perpetúan la degeneración e inflamación. El resultado final es un círculo vicioso de acontecimientos que conduce a una enfermedad progresiva incesante.

La artritis es un término general para los cambios anómalos en una articulación. La artritis puede surgir de la destrucción del tejido articular posterior a una infección, a partir de defectos congénitos que afectan a la arquitectura estructural y a partir del estrés y traumatismos en las superficies articulares y estructuras de soporte. Se asume que los trastornos del sistema inmunitario pueden conducir a la inflamación y degeneración del tejido articular. En casos comúnmente observados de displasia de cadera, la artritis se debe parcialmente a la conformación anómala y a puntos de estrés alineados erróneamente de la articulación coxofemoral. El cartílago se impacta de manera adversa y se desgasta más rápido de lo que se regenera. Puede exponerse la capa ósea por debajo del cartílago de amortiguación y se inflama; la cápsula articular que rodea a la articulación se hace más gruesa,

menos elástica y sumamente sensible. Los vasos sanguíneos hacia y desde el área de la articulación se dilatan y la articulación se hincha y se inflama. Los tejidos elásticos de la articulación se agarrotan, pueden formarse depósitos de calcio y las terminaciones nerviosas envían señales de dolor al cerebro. El movimiento se hace más y más limitado debido a la degeneración articular, y el malestar y dolor inducen al paciente a reducir el uso de la articulación. Desafortunadamente, el uso reducido agrava adicionalmente los problemas asociados con la artritis porque entonces el paciente gana peso y el desuso continuado limita adicionalmente la movilidad articular.

Considerando la complejidad de los síntomas relacionados con diferentes tipos de artritis y enfermedad inflamatoria, permanece todavía una necesidad de composiciones que incluyan componentes analgésicos y antiinflamatorios, así como componentes para proteger frente a la abrasión del tejido conjuntivo y ayudar a su producción. Considerando los diferentes efectos secundarios de los tratamientos actuales, permanece también una necesidad de composiciones que eviten efectos secundarios como dispepsia, úlcera y hemorragia gastrointestinal y se diseñen tanto para tratamiento a largo plazo como a corto plazo.

Las enfermedades inflamatorias del sistema musculoesquelético que se producen lo más frecuentemente son: artritis (osteoartritis y artritis reumatoide en seres humanos y animales domésticos) y enfermedad del hueso navicular que se produce principalmente en caballos.

La artritis es una enfermedad que afecta a las articulaciones. Existen varias formas, pero las más comunes son osteoartritis y artritis reumatoide. Todas las formas de artritis se producen en seres humanos y animales no humanos. Además, existen muchos dolores minoritarios comunes, que no son artritis pero se deben a lesión, distensión o inflamación de tendones y ligamentos y se denominan reumatismo de tejidos blandos.

Reumatismo de tejidos blandos: el nombre se refiere a dolores que surgen de estructuras que rodean a la articulación tales como tendones, músculos, bolsas y ligamentos. Este complejo patológico puede resultar de factores mecánicos tales como sobreuso o uso erróneo de estas estructuras o como una característica de una enfermedad de artritis. La artritis se refiere a la inflamación dentro de la articulación que da como resultado dolor, hinchazón y calor alrededor de la articulación y va acompañada a menudo por la dificultad del uso de la articulación. La artritis puede conducir a daño dentro de la articulación. Este daño puede ser localizado cuando el

dolor se siente en una región o generalizado cuando el dolor se siente o bien en todo o bien en muchas partes del cuerpo. El reumatismo de tejidos blandos no sólo se produce en seres humanos sino que también es un grave problema en la población envejecida de mascotas como gatos pero especialmente perros. El diagnóstico de esta enfermedad en animales es más difícil que en seres humanos en los que pueden observarse, por ejemplo, las siguientes zonas comunes de reumatismo de tejidos blandos localizado:

- 10 • Dedo en resorte: se siente dolor a lo largo del dedo afectado que a veces tiene una sensación de chasquido cuando se extiende (provocado por el uso prolongado de las manos).
- Tenosinovitis de D'Quervains: se siente dolor a lo largo del exterior del pulgar y a lo largo de la muñeca (observado a menudo en madres con niños pequeños).
- Codo de tenista: se siente dolor a lo largo del exterior del codo provocado por actividades agotadoras que implican el brazo extendido.
- Tendonitis alrededor del hombro: se provoca el dolor en ciertos puntos de movimientos particularmente mientras se eleva el brazo o se alcanza la espalda.
- Bursitis trocantérea: se siente dolor en el exterior de la articulación de la cadera y a lo largo del muslo

debido a la inflamación de una bolsa por fuera de la cadera.

- Bursitis alrededor de la rodilla: existen varias bolsas alrededor de la articulación de la rodilla que pueden inflamarse debido a la presión, es decir, arrodillándose de manera prolongada o en asociación a la artritis.
- Dolor de talones: puede resultar de la inflamación del tendón de Aquiles o del tejido por debajo del talón. Ambos dan como resultado dolor y agarrotamiento tras comenzar a andar y dolor al estar de pie o subir de manera prolongada.
- Parte anterior del pie: los juanetes pueden dar lugar a dolor en los laterales de la parte anterior del pie.

Signos de peligro en el reumatismo de tejidos blandos son por ejemplo: la articulación está enrojecida; calor, hinchazón, dolor y dificultad para moverse; los músculos se acortan; el hueso parece doblado; aparecen sarpullidos, los ganglios linfáticos se agrandan; se desarrollan fiebre y escalofríos y existe pérdida de peso.

La osteoartritis (OA) es una enfermedad común que se desarrolla cuando los revestimientos interiores de las articulaciones no pueden mantener una estructura normal, conduciendo a dolor y disminución de la movilidad. Se asocia al envejecimiento y la lesión (suele denominarse

artritis de "desgaste y rasgado"), y puede producirse de manera secundaria a muchos otros estados. Sin embargo, en la mayoría de los casos su causa verdadera permanece desconocida. Es una enfermedad degenerativa que afecta lo

5 más frecuentemente a los dedos, cuello, espalda inferior, caderas, rodillas y otras articulaciones. Es más común con la edad y en casos de lesión en la articulación, sobreuso de las articulaciones y exceso de peso. Por ejemplo, en los EE.UU. más de 20 millones de individuos tienen

10 osteoartritis. Más del 50% de las personas desarrollan este estado a la edad de 65 años. La osteoartritis es una enfermedad común no sólo en hombres sino que también se conoce bien en perros. Es la causa más común de dolor crónico en perros y aproximadamente 1 de 5 perros adultos

15 no pueden saltar, subir escaleras, etc. debido al dolor artrítico. Muchos casos de osteoartritis surgen de errores del desarrollo padecidos cuando eran cachorros. El traumatismo en las articulaciones también podría ser el precursor de cambios degenerativos en las articulaciones

20 más tarde en la vida. Esta enfermedad progresiva crónica se caracteriza por la degeneración y destrucción del cartílago articular y por alteraciones en el hueso subcondral y líquido sinovial. Los tratamientos actuales con fármacos y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como ácido

25 hialurónico no parecen tener efectos significativos en la

ralentización de la progresión de la enfermedad. Se observa a menudo osteoartritis en gatos más viejos pero también puede observarse en gatos de edad joven a media si el animal ha tenido enfermedad significativa o algún tipo de traumatismo en las articulaciones.

La artritis reumatoide afecta a más de 2 millones de personas, más del 60% de las cuales son mujeres. Cualquiera puede padecer artritis reumatoide, incluyendo niños y ancianos. Sin embargo, la enfermedad comienza habitualmente en los años adultos jóvenes a medios. Entre las personas con AR, las mujeres superan en número a los hombres por 3 a 1. En los Estados Unidos, aproximadamente un uno por ciento de la población, o 2,5 millones de personas, tienen artritis reumatoide. Puede suceder a cualquier edad, pero habitualmente entre las edades de 20 y 45. Los síntomas característicos de la artritis inflamatoria son hinchazón y dolor de una y más articulaciones. Las articulaciones afectadas están a menudo más calientes que las otras articulaciones del cuerpo. Es muy común el agarrotamiento de las articulaciones al levantarse por la mañana o tras descansar durante un tiempo, y es algunas veces el primer síntoma. La artritis reumatoide no sólo se produce en seres humanos sino también frecuentemente en mascotas. Este estado puede observarse en gatos y perros de cualquier edad. Los síntomas a buscar

son: rechazo a andar, movimiento reducido, cojera o favoritismo de un lado del cuerpo, letargia, fiebre, pérdida de apetito, dolor y malestar obvios.

La enfermedad del hueso navicular (NBD) es una enfermedad complicada que es una causa común de cojera en caballos. La enfermedad da como resultado cambios degenerativos en el hueso navicular, el cartílago y el tendón flexor digital profundo. A menudo la enfermedad se asocia principalmente al cartílago y los tendones en vez del hueso. La NBD debe tratarse mediante métodos elaborados pero no obstante casi siempre da como resultado la pérdida del caballo afectado, pero por lo demás sano. La NBD ataca a todas las razas de caballos y se produce habitualmente en caballos de 6-12 años de edad. La NBD comienza de manera insidiosa pero puede detectarse sin excepción todavía en la fase en la que el caballo no muestra aún ningún síntoma.

La NBD se produce habitualmente sólo en los pies frontales del caballo, es lo más común en tipos de caballos de caza de peso medio a pesado, particularmente aquéllos que se mantienen como caballos de silla en lugar de caballos de carreras o caballos de salto y es extremadamente rara en ponis. Factores que podrían influir en este caso son el peso del caballo en proporción al tamaño de sus cascos y también puede obtenerse protección frente a la enfermedad navicular a partir del trabajo de

entrenamiento físico largo, lento que experimentan los animales de competición y que los ponis de pastoreo realizan de manera natural.

La patofisiología de la NBD no está clara en absoluto. Entre las numerosas teorías con respecto a su etiología, dos son de interés preeminente: por una parte se culpa a la mala circulación sanguínea en la pata y por otra parte se culpa a cambios en las propiedades biomecánicas de la pata, es decir, el hueso navicular, de los caballos. De manera correspondiente, existen principalmente dos métodos de tratamiento que se emplean a menudo: la explicación biomecánica de la enfermedad exige medidas correspondientes del herrador así como de métodos quirúrgicos. La teoría de la circulación sanguínea, por otra parte, indica en su lugar el tratamiento farmacológico del caballo que se dirige a mejorar la circulación sanguínea en el hueso navicular pero también en el tejido circundante. Por tanto, se han hecho intentos para lograr una mejora usando anticoagulantes, por ejemplo warfarina. La inflamación del hueso afectado también se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, estos métodos son sólo parcialmente satisfactorios, su eficacia es difícil de valorar, son elaborados y, en particular, no logran una cura permanente de la enfermedad. Por

consiguiente, existe todavía una necesidad urgente de resolver el problema.

Dado que hasta ahora no existen modelos fiables para la NBD, las composiciones veterinarias inventivas se han sometido a prueba en caballos que padecen esta enfermedad.

Además de la NBD, todas las enfermedades enumeradas anteriormente no sólo se producen en seres humanos sino que se observan también en animales. A medida que los animales se hacen más viejos, más alto es el riesgo de que padezcan una o más de estas enfermedades. Especialmente, la población de mascotas se hace cada vez más vieja y existe una necesidad real de que la enfermedad se diagnostique de manera temprana y se trate adecuadamente.

Todos estos estados y afecciones son el objeto de la investigación continuada que busca mejores tratamientos que combinen alivio del dolor y modificación de la enfermedad evitando efectos secundarios, como daño al estómago y a la mucosa intestinal.

El dolor y la inflamación son también características de otros estados que afectan a especies de animales domésticos, notablemente en enfermedades infecciosas, tras traumatismos y tras cirugía y este dolor también requiere tratamiento.

Actualmente, los fármacos disponibles para el tratamiento del dolor y el alivio del dolor pertenecen a dos categorías principales. En primer lugar están los opiáceos y los derivados de opiáceos. Esto son analgésicos potentes pero tienden a tener una duración de acción bastante corta y tienen varios efectos secundarios no deseables tales como somnolencia y estreñimiento. Una consideración adicional al considerar los opiáceos es que ofrecen muchas oportunidades de abuso y como tales no son adecuados para su uso en la práctica ambulatoria. El segundo grupo de analgésicos usados comúnmente son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representados de la mejor manera por los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Estos fármacos inhiben la producción de prostaglandina y otros eicosanoides mediante la inhibición de la enzima COX. La primera generación de inhibidores de la COX tales como ibuprofeno y diclofenaco tienen efectos secundarios renales y gastrointestinales en algunos casos marcados y muy graves. Los efectos gastrointestinales son particularmente marcados en perros y gatos y pueden ser mortales. Esto hace que no sean atractivos para uso veterinario y ciertamente no puedan usarse en estados crónicos tales como la osteoartritis. Los fármacos más nuevos que inhiben la COX 2 selectivamente se dirigen de alguna forma hacia el alivio de este problema

porque inhiben la COX que se induce en procesos inflamatorios y evitan la COX 1 que se expresa de manera constitutiva en el tracto gastrointestinal y que tiene función protectora. Sin embargo, según se sabe a partir de
5 datos recientes sobre estos fármacos en el hombre que no obstante hay consecuencias gastrointestinales del uso de estos fármacos. Es razonable esperar que se manifieste la misma clase de problemas en perros y gatos.

Por todas estas razones, existe una necesidad
10 desde hace tiempo de analgésicos con un nuevo modo de acción para permitir el alivio del dolor en muchas especies animales diferentes pero también en seres humanos con énfasis particular en el uso a largo plazo, especialmente en mascotas como perros y gatos. Los compuestos de la
15 presente invención no son ni opiáceos ni inhibidores de la COX y cumplirán esta necesidad. Se toleran mucho mejor por animales, especialmente gatos y perros, que los inhibidores de la COX.

Adicionalmente, la artritis es una enfermedad
20 degenerativa progresiva crónica tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Los fármacos que afectan a los mediadores implicados en este proceso podrían tener un efecto directo sobre el proceso patológico implicado y ralentizar o incluso detener el progreso de la

enfermedad. Esta invención puede actuar de tal manera además de sus efectos analgésicos.

Esto podría ser un efecto de la propia invención o podría estar en combinación con otro agente tal como glicosaminoglicano polisulfatado (PSGAG) o preparaciones 5 nutracéuticas tales como glucosamina.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en la síntesis de una nueva clase de compuestos, es decir, derivados de azatia-benzoazuleno de fórmula I según se definen a continuación en el presente documento, que muestran un efecto beneficioso en la profilaxis y tratamiento de una amplia gama de enfermedades inflamatorias. Se ha encontrado 10 ahora de manera sorprendente que la administración de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula I a un ser humano o un animal no humano que padece una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, da como 15 resultado una mejora significativa y sostenida de la calidad de vida y una reducción significativa del dolor provocado por la enfermedad. Con estudios radiográficos debe ser posible mostrar que los compuestos y composiciones inventivos no sólo muestran un efecto beneficioso sobre los 20 síntomas sino que realmente actúan como un modificador de 25

la enfermedad, es decir, presentan un efecto curativo real. También es sorprendente el efecto beneficioso de la composición inventiva sobre la enfermedad del hueso navicular (NBD) en caballos. Una ventaja particularmente importante de los compuestos inventivos y las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de este tipo es su pronunciada eficacia y capacidad de uso a largo plazo sin provocar efectos adversos en el ser humano o animal tratado, especialmente en perros. Las composiciones farmacéuticas según esta invención tienen una influencia muy positiva sobre la formación de huesos y cartílago. De manera inesperada, estas composiciones no muestran los efectos secundarios no deseados en mascotas, especialmente en perros, que se observan tras el tratamiento con AINE, tal como por ejemplo diclofenaco.

En principio, los animales no humanos y seres humanos pueden ser la diana para esta tipo de tratamiento. La expresión animales no humanos incluye animales de granja, tales como vacas, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral, tales como gallinas, pavos y gansos, crías de animales para obtener su piel, tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales domésticos y mascotas, tales como gatos y perros. Los animales diana más preferidos son mascotas como perros y gatos, especialmente perros que padecen una o más

enfermedades descritas anteriormente en el presente documento. Un grupo diana importante consiste en mascotas envejecidas, especialmente gatos y perros más viejos, preferiblemente perros viejos. Otro grupo diana preferido
5 consiste en animales ungulados, incluyendo animales salvajes y domesticados como antílopes, camellos, reses, ciervos y alces, burros, jirafas, cabras, llamas y alpacas, hipopótamos, caballos, alces americanos, okapis, cerdos, rinocerontes, unicornios, jabalís verrugosos y cebras, pero
10 especialmente reses y caballos, animales productores de carne utilizados para cría, especialmente cerdos. Por supuesto, no se excluyen otros animales no humanos.

Los principios activos de fórmula I son compuestos novedosos y pueden prepararse según los
15 procedimientos de preparación descritos a continuación en el presente documento.

Vías de administración, dosis y frecuencia de dosificación: se prevé que la presente invención se administre por vías sistémicas o no sistémicas,
20 preferiblemente de manera sistémica, por ejemplo por vía oral, por vía tópica (por vía transdérmica, por vía transmucosa) o en forma de supositorio, por vías subcutánea, intramuscular, intravenosa o intraarticular. La vía de administración preferida es por vía oral, por vía
25 subcutánea y por vía intramuscular. Lo más preferido es la

captación oral. La dosificación diaria recomendada para los compuestos de fórmula I es una cantidad terapéuticamente eficaz que depende del peso corporal del ser humano o animal que debe tratarse y la gravedad de los síntomas. En general, la cantidad terapéuticamente eficaz es para la mayoría de los seres humanos y animales de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 500 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. El compuesto de la presente invención se dosificará a una frecuencia que varía desde varias veces al día, una vez al día, una vez cada dos días hasta una vez a la semana. Con formulaciones de liberación retardada especiales puede reducirse la frecuencia de tratamiento hasta una vez al mes o cada tres meses.

Puede ser ventajoso añadir a la composición inventiva una cantidad biológicamente eficaz de productos naturales que tengan un impacto beneficioso sobre los estados inflamatorios. Ejemplos de tales compuestos naturales beneficiosos son extractos normalizados de corteza de sauce blanco, mejillón de labio verde, ácido boswélico, glucosamina y sulfato de condroitina.

En vista de lo anterior, la presente invención busca realizar los siguientes objetos y ventajas:

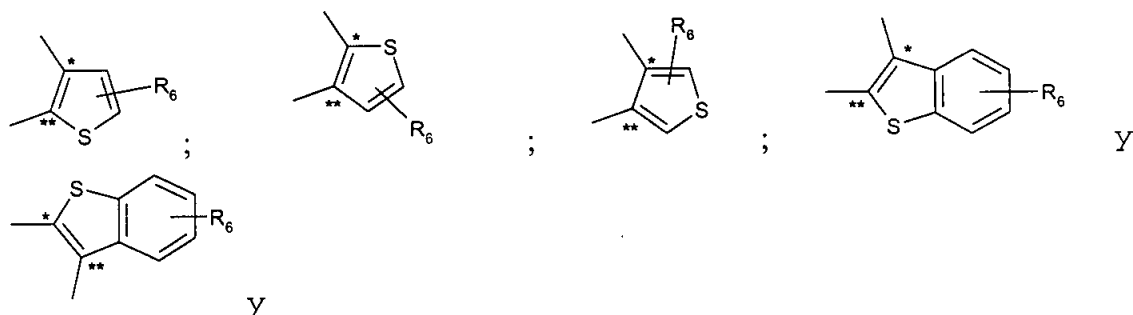
- alcoxi (C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, di(alquil (C₁-C₆))aminoalquilo C₁-C₆, carboxi (C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil (C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆;
- 5 R₄ es OH, NH₂, alquilo xilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di(alquil (C₁-C₆))amino, amino(alquil (C₁-C₆))amino, alquiltio C₁-C₆, ariloxilo no sustituido o sustituido de una a cinco veces, arilamino no sustituido o sustituido de una a cinco veces, seleccionándose los
- 10 sustituyentes independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alco xilo C₁-C₆, haloalco xilo C₁-C₆, alqu enilo C₂-C₆, haloalqu enilo C₂-C₆, alqu inilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqu eniloxilo C₂-C₆,
- 15 haloalqu eniloxilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfoniloxilo C₁-C₆, haloalquilsulfoniloxilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alqu eniltio C₂-C₆,
- 20 haloalqu eniltio C₂-C₆, alqu enilsulfinilo C₂-C₆, haloalqu enilsulfinilo C₂-C₆, alqu enilsulfonilo C₂-C₆, haloalqu enilsulfonilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, haloalquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,
- 25 haloalquilcarbonilo C₁-C₆ y alcoxycarbonilo C₁-C₆;

R_5 es H, halógeno, NO_2 , CN, NH_2 , SH, OH, CO_2H , CHO, alquilo C_1-C_6 , alcóxilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquil(C_1-C_6)carboxilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarboniloxilo C_1-C_6 o alquilsulfonilamino C_1-C_6 ;

R_6 es H, halógeno, NO_2 , CN o alquilo C_1-C_6 ; y el sistema de anillo



se selecciona del grupo que consiste en



un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Mediante la expresión "éster fisiológicamente aceptable" tal como se aplica a los compuestos de la invención, por ejemplo los compuestos de fórmula I, se quiere decir ésteres en los que el grupo carboxílico está esterificado y que son hidrolizables en condiciones fisiológicas para dar un alcohol que es por sí mismo fisiológicamente aceptable, por ejemplo no tóxico a los

niveles de dosificación deseados. Tales ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres con alcoholes alifáticos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales, por ejemplo sales de adición de ácido. Estas se forman por ejemplo con ácidos inorgánicos fuertes, normalmente ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un haloácido, o con ácidos carbónicos orgánicos fuertes, normalmente ácidos alcanocarbónicos C_1-C_4 sustituidos cuando sea apropiado por ejemplo con halógenos, por ejemplo ácido acético, tal como ácidos dicarbónicos que están insaturados cuando sea necesario, por ejemplo ácido oxálico, malónico, maleico, fumárico o ftálico, normalmente hidroxiaácidos carbónicos, por ejemplo ácido ascórbico, láctico, málico, tartárico o cítrico, o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, normalmente ácidos alcano C_1-C_4 o arilsulfónicos sustituidos cuando sea apropiado por ejemplo con halógenos, por ejemplo ácido metanosulfónico o p-toluenosulfónico. En un sentido más amplio, los compuestos de fórmula I con al menos un grupo ácido pueden formar sales con bases. Sales adecuadas con bases son por ejemplo sales de metales, normalmente sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, una

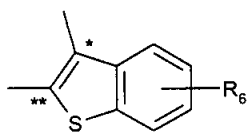
mono, di o trialquilamina inferior, por ejemplo etil, dietil, trietil o dimetilpropilamina, o una mono, di o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además, cuando sea apropiado, también
 5 pueden formarse sales internas correspondientes. Se prefiere la forma libre. Entre las sales de compuestos de fórmula I, se prefieren las sales hidroquímicamente beneficiosas. Anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, se entiende que los
 10 compuestos libres de fórmula I y sus sales cuando sea apropiado incluyen también por analogía las sales correspondientes o compuestos libres de fórmula I. Lo mismo se aplica para los enantiómeros puros de fórmula I y sales de los mismos.

15 Un subgrupo preferido de compuestos dentro de la fórmula I consiste en compuestos en los que el sistema de anillo

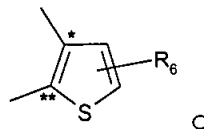


se selecciona del grupo que consiste en

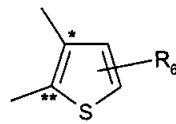
20



, lo más preferiblemente



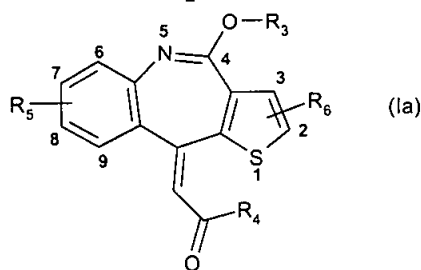
o



y R6 es

según se define en la fórmula I.

Otro subgrupo preferido de compuestos dentro de la fórmula I consiste en compuestos de fórmula Ia



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I o
5 significan preferiblemente

R_3 es alquilo C_1-C_6 , lo más preferiblemente metilo o etilo;

R_4 es OH, NH_2 o alquiloilo C_1-C_6 , lo más preferiblemente OH, metoxilo o etoxilo; y

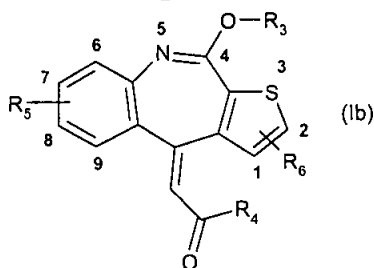
10 R_5 es H o halógeno, lo más preferiblemente H, F o Cl.
Este grupo se da a modo de ejemplo en la tabla 1.

Una realización preferida dentro de los compuesto de fórmula Ia es cualquier compuesto individual seleccionado del grupo que consiste en ácido [7-cloro-10-
15 hidroxí-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [7-cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-
hidroxí-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-
20 acético; ácido [2-cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-

10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético;
 ácido [2-cloro-7-fluoro-10-metoxi-3-tia-9-aza-
 benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-
 10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético;
 5 ácido [2,7-difluoro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-
 4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-metoxi-3-tia-9-
 aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-
 10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético;
 ácido [2,7-dicloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-
 10 iliden]-acético; ácido [2,7-dicloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-
 benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; y ácido [2,7-dicloro-10-
 metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético.

El compuesto más preferido dentro de los
 compuestos de fórmula Ia es el ácido [2,7-dicloro-10-
 15 metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético, y
 especialmente el isómero cis del ácido [2,7-dicloro-10-
 metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético.

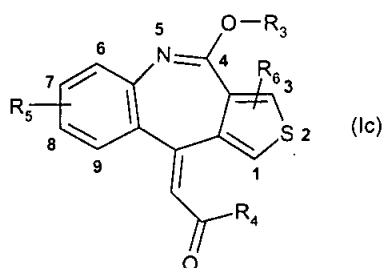
Un subgrupo interesante de compuestos dentro de
 la fórmula I consiste en compuestos de fórmula Ib



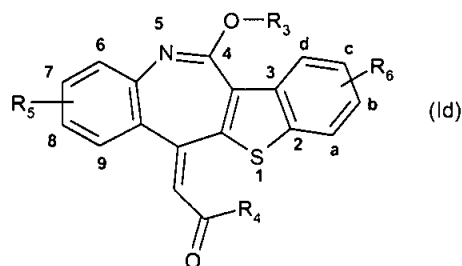
20

en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I. Este
 grupo se da a modo de ejemplo en la tabla 2. Otro subgrupo

interesante adicional de compuestos dentro de la fórmula I
consiste en compuestos de fórmula Ic



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I. Este
5 grupo se da a modo de ejemplo en la tabla 3. Otro subgrupo
preferido de compuestos dentro de la fórmula I consiste en
compuestos de fórmula Id



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I. El
10 grupo Id se da a modo de ejemplo en la tabla 4.

Dentro de todas las fórmulas químicas dadas, los
sustituyentes tienen los siguientes significados:

Alquilo (como grupo *per se* y como elemento
estructural de otros grupos y compuestos tales como
15 halógenoalquilo, alquilamino, alcoxilo, alquiltio,
alquilsulfinilo y alquilsulfonilo) es, en cada caso con la
debida consideración del número específico de átomos de
carbono en el grupo o compuesto en cuestión, o bien de
cadena lineal, es decir, metilo, etilo, propilo, butilo,

pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o bien ramificado, por ejemplo isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo. Cicloalquilo (como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halocicloalquilo, cicloalcoxilo y cicloalquiltio) es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

Alquenilo (como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos) es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los dobles enlaces conjugados o aislados, o bien de cadena lineal, por ejemplo alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo o 1,3-octadienilo, o bien ramificado, por ejemplo isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, terc-pentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isoootenilo.

Alquinilo (como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos) es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los dobles enlaces conjugados o aislados, o bien de cadena

lineal, por ejemplo propargilo, 2-butinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo o 1,5-heptadien-3-inilo, o bien ramificado, por ejemplo 3-metilbut-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo o 2-metilhept-3-inilo. Arilo es fenilo o naftilo. Por lo general, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Lo mismo se aplica a halógenos en combinación con otros significados, tales como halogenoalquilo. El halógeno más preferido es el cloro.

Los compuestos y grupos que contienen carbono sustituido con halógeno pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, mediante lo cual en el caso de halogenación múltiple, los sustituyentes de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de halogenoalquilo (como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halógeno-alcoxilo o halógeno-alquiltio) son metilo que está de mono a trisustituido con flúor, cloro y/o bromo, tal como CHF_2 o CF_3 ; etilo que está de mono a pentasustituido con flúor, cloro y/o bromo, tal como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF o CClFCHClF ; propilo o isopropilo, de mono a heptasustituido con flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros, de mono a nonasustituido con flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros

sustituido de una a once veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o uno de sus isómeros sustituido de una a trece veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$,
 5 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ o $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

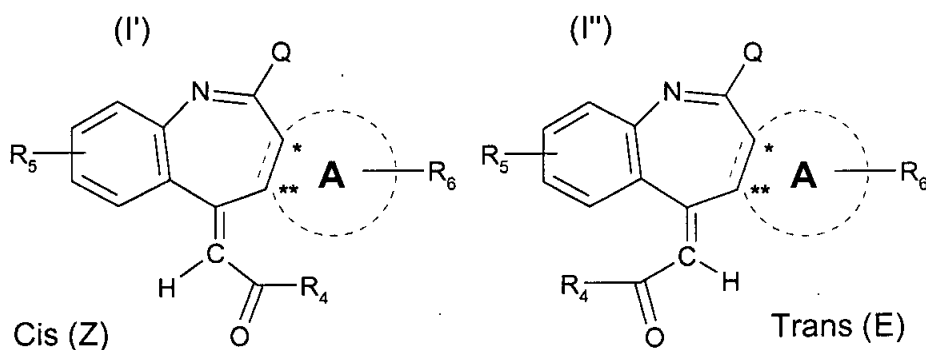
Los grupos alcóxido tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcóxido es por ejemplo metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, n-butoxido, isobutoxido, sec-butoxido y terc-butoxido, así
 10 como los isómeros pentilóxido y hexilóxido; preferiblemente metóxido y etóxido. Los grupos halogenoalcóxido tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Halogenoalcóxido es, por ejemplo, fluorometóxido, difluorometóxido, trifluorometóxido, 2,2,2-
 15 trifluoroetóxido, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxido, 2-fluoroetóxido, 2-cloroetóxido, 2,2-difluoroetóxido y 2,2,2-tricloroetóxido; preferiblemente difluorometóxido, 2-cloroetóxido y trifluorometóxido.

Un ejemplo para alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$
 20 , para cicloalquilcarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ es ciclopropil- C(O)- , para alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$, para di(alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$))aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, para alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)carboxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{CH}_3\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-}$, para aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, para hidroxialquilo

C_1-C_6 es $HO-CH_2-$ o $CH_3-CH(OH)-CH_2-$, para alquil(C_1-C_6)aminoalquilo C_1-C_6 es $CH_3(H)N-CH_2CH_2-$.

Los compuestos de fórmula I existen tanto en formas isoméricas cis como trans, es decir, isómeros Z y E.

5 Debe entenderse que la presente invención abarca tanto los isómeros individuales cis como trans así como mezclas de los mismos. En la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, se designan isómeros cis (Z) y trans (E) según la nomenclatura CIP convencional [Angew. Chem. 94, 10 614 (1982) y en el lugar citado]. Por tanto, el isómero cis es el isómero de fórmula I' y el isómero trans el isómero de fórmula I''.



En general, se prefieren los isómeros cis (Z).

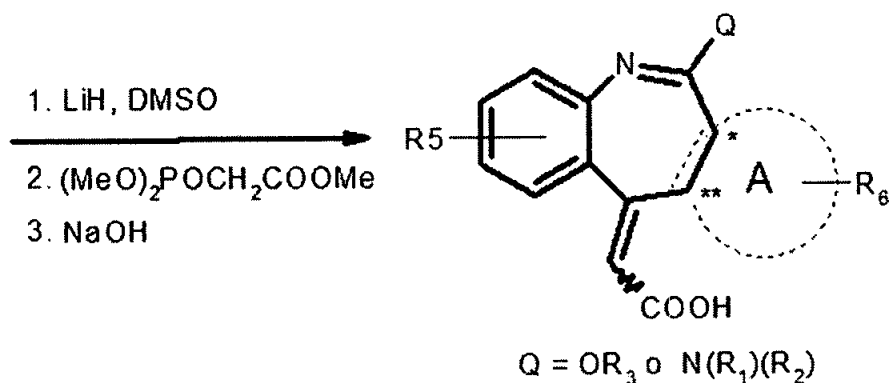
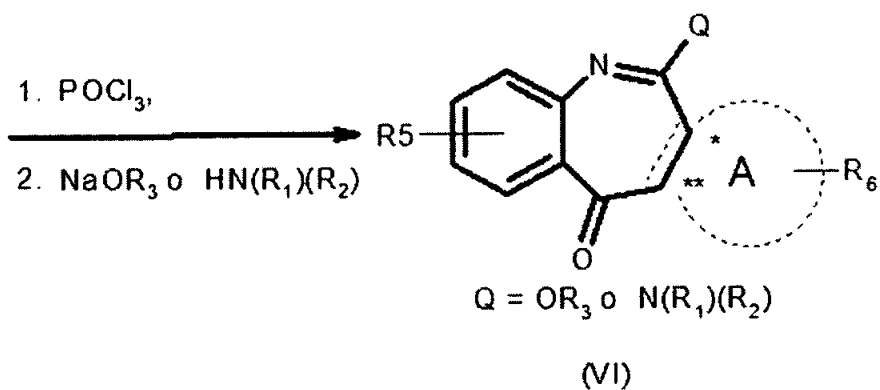
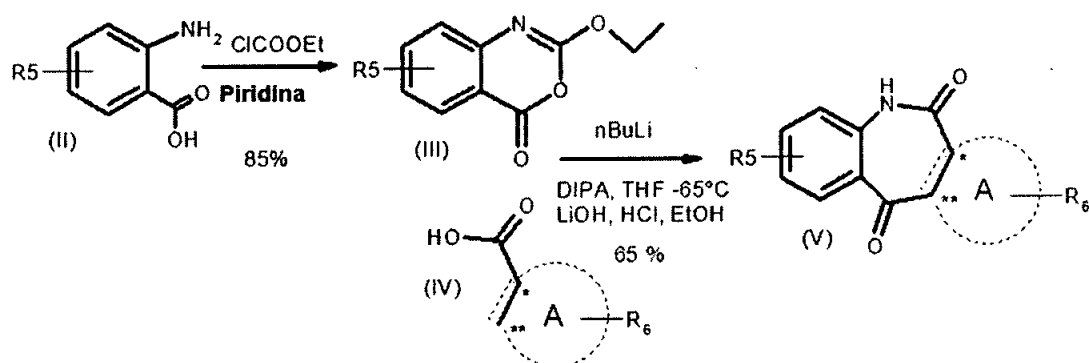
15 Por consiguiente, los compuestos de la invención están preferiblemente en forma cis de manera predominante. Lo más preferiblemente, están en forma cis pura o sustancialmente pura. Pueden obtenerse isómeros cis y trans individuales de compuestos de la invención según técnicas conocidas en la

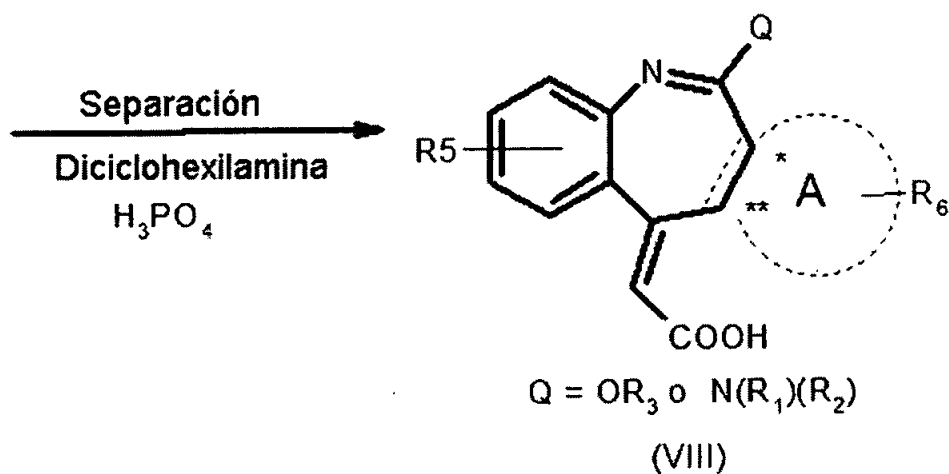
20 técnica, por ejemplo mediante separación de mezclas de isómeros cis/trans, por ejemplo de manera cromatográfica.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse tal como se resume en el siguiente esquema de síntesis y se explica y se da a modo de ejemplo en mayor detalle a continuación en el presente documento.

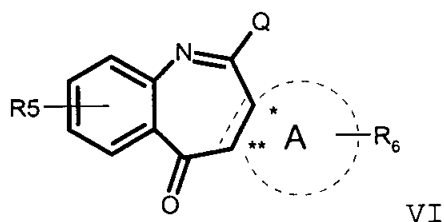
5

Esquema de síntesis:

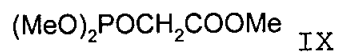




Un objeto adicional de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I, respectivamente en forma libre o en forma de éster fisiológicamente aceptable o forma de sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado por ejemplo porque un compuesto de fórmula



que se conoce o puede producirse de manera análoga a compuestos conocidos correspondientes, y en la que R_5 , R_6 , A y Q se definen según se facilita para la fórmula I, se hace reaccionar en un proceso de reacción de Horner-Wittig con un compuesto de fórmula



que se conoce o puede prepararse de manera análoga a

compuestos conocidos correspondientes, opcionalmente en presencia de un catalizador básico, saponificándose opcionalmente el éster racémico resultante en presencia de un catalizador básico y aislándose el isómero deseado, 5 opcionalmente en presencia de una amina, a partir de la mezcla isomérica resultante, y si se desea, un compuesto de fórmula I que puede obtenerse según el método o de otra manera, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de fórmula I, se separa una 10 mezcla de isómeros que puede obtenerse según el método y se aísla el isómero deseado y/o un compuesto libre de fórmula I que puede obtenerse según el método se convierte en una sal o una sal de un compuesto de fórmula I que puede obtenerse según el método se convierte en el compuesto 15 libre de fórmula I o en otra sal.

Lo que se ha indicado anteriormente para sales de compuestos I también se aplica de manera análoga a sales de los materiales de partida enumerados anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente 20 documento.

Los componentes de la reacción pueden hacerse reaccionar entre sí tal como están, es decir, sin la adición de un disolvente o diluyente, por ejemplo en el estado fundido. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es 25 ventajosa la adición de un diluyente o disolvente inerte, o

una mezcla de los mismos. Ejemplos de tales disolventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, 5 clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc- 10 butilmetil éter, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metiletil cetona o metilisobutil cetona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N- 15 dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Disolventes preferidos son sulfóxidos, en particular dimetilsulfóxido.

20 Bases adecuadas para facilitar la reacción son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsililamidas; alquilaminas, alquilendiaminas, opcionalmente N-alquiladas, 25 opcionalmente insaturadas, cicloalquilaminas, heterociclos

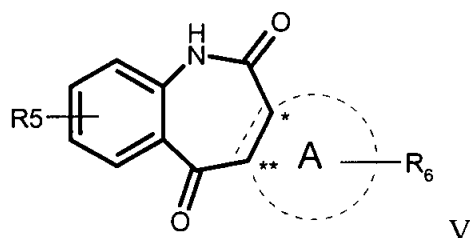
básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Aquéllas que pueden mencionarse a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, terc-butanolato de potasio, hidróxido, 5 carbonato, hidruro, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 10 quinuclidina, N-metil-morfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio, así como 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU). Se da preferencia a hidruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo, especialmente a hidruros de metal, en particular hidruro de 15 litio para el procedimiento de Horner-Wittig e hidróxido de sodio para la saponificación del éster.

La reacción tiene lugar de manera ventajosa en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente desde 20 aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 80°C.

En un procedimiento preferido, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV a una temperatura de entre 30°C y 60°C en dimetilsulfóxido con un compuesto de fórmula IX en presencia de hidruro de litio.

25 Todavía un objeto adicional de la invención es el

procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula VI, respectivamente en forma libre o en forma de sal, caracterizado por ejemplo porque un compuesto de fórmula



5

que se conoce o puede producirse de manera análoga a compuestos conocidos correspondientes, en la que R_5 , R_6 , y A se definen como para la fórmula I, se hace reaccionar con $POCl_3$, dando un compuesto intermedio de fórmula VI, en la

10 que Q es Cl , que posteriormente entonces, opcionalmente en presencia de un catalizador básico, se hace reaccionar con HOR_3 o $HN(R_1)(R_2)$, que se conocen o pueden producirse de manera análoga a compuestos conocidos correspondientes y en la que R_1 , R_2 y R_3 se definen como para la fórmula I.

15 Los componentes de la reacción pueden hacerse reaccionar entre sí tal como están, es decir, sin la adición de un disolvente o diluyente, por ejemplo en el estado fundido. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es ventajosa la adición de un diluyente o disolvente inerte, o

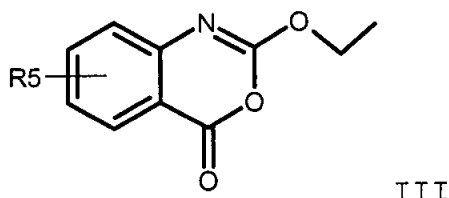
20 una mezcla de los mismos. Ejemplos de tales disolventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como

benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, 5 tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc-butilmetil éter, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas 10 tales como acetona, metiletil cetona o metilisobutil cetona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como 15 dimetilsulfóxido. Disolventes preferidos son hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos, en particular tolueno.

La reacción tiene lugar de manera ventajosa en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20°C a 20 aproximadamente 100°C , preferiblemente desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C .

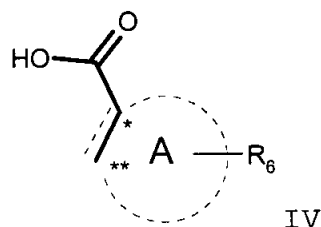
En un procedimiento preferido, se hace reaccionar un compuesto de fórmula V a una temperatura de entre -10°C y 30°C en tolueno con POCl_3 y entonces posteriormente con 25 NaOR_3 o $\text{HN}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$.

Todavía un objeto adicional de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula V, caracterizado por ejemplo porque un compuesto de fórmula



5 que se conoce o puede producirse de manera análoga a compuestos conocidos correspondientes, y en la que R_5 se define según se facilita para la fórmula I, opcionalmente en presencia de un catalizador básico, se hace reaccionar

10 con un compuesto de fórmula



que se conoce o puede producirse de manera análoga a compuestos conocidos correspondientes, y en la que R_6 y A se definen según se facilitan para la fórmula I.

15 Los componentes de la reacción pueden hacerse reaccionar entre sí tal como están, es decir, sin la adición de un disolvente o diluyente, por ejemplo en el estado fundido. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es ventajosa la adición de un diluyente o disolvente inerte, o

20 una mezcla de los mismos. Ejemplos de tales disolventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y

alíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, 5 triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc-butilmetil éter, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, 10 dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metiletil cetona o metilisobutil cetona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como 15 acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Disolventes preferidos son éteres, en particular tetrahidrofurano o dioxano.

Bases adecuadas para facilitar la reacción son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino o metal 20 alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsililamidas. Aquéllas que pueden mencionarse a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, terc-butanolato de potasio, hidróxido, carbonato, hidruro, 25 diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de

potasio o hidruro de calcio. Se da preferencia a dialquilamidas e hidruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo, especialmente a dialquilamidas de metal, en particular diisopropilamida de litio.

- 5 La reacción tiene lugar de manera ventajosa en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 40°C , preferiblemente desde aproximadamente -70°C hasta aproximadamente 30°C .

 En un procedimiento preferido, se hace reaccionar
10 un compuesto de fórmula III a una temperatura de entre -65°C y 20°C en tetrahidrofurano con un compuesto de fórmula IV en presencia de hidruro de litio.

 En el área veterinaria, los compuestos de fórmula I según la invención pueden usarse solos o en combinación
15 con otros biocidas. Puede ser ventajoso resolver con un tratamiento dos o más problemas diferentes. Por tanto, los compuestos de fórmula I pueden combinarse, por ejemplo, con pesticidas para expandir el espectro de actividad. Si el intervalo de actividad va a extenderse a endoparásitos, por
20 ejemplo vermífugos, los compuestos de fórmula I se combinan adecuadamente con sustancias que tienen propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también pueden usarse en combinación con composiciones antibacterianas. Los componentes de la combinación pesticida pueden ser
25 adulticidas, es decir, compuestos que son eficaces en

particular contra la fase adulta de los parásitos diana o reguladores del crecimiento que en su lugar atacan a las fases juveniles de los parásitos. Algunas combinaciones también pueden conducir a un efecto sinérgico, por ejemplo
5 puede reducirse la cantidad total de principio activo o los efectos secundarios no deseados, lo que es deseable desde un punto de vista ecológico y de la salud. Se mencionan grupos preferidos de componentes de la combinación y especialmente componentes de la combinación preferidos a
10 continuación, mediante lo cual las combinaciones pueden contener uno o más de estos componentes además de un compuesto de fórmula I.

Componentes adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un
15 mecanismo de actividad variable, que se mencionan a continuación y son conocidos para el experto en la técnica desde hace mucho tiempo, por ejemplo inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores del crecimiento; principios activos que actúan como hormonas juveniles;
20 principios activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplia banda, acaricidas y nematocidas de amplia banda; y también los antihelmínticos bien conocidos y sustancias que disuaden a insectos y/o acáridos, incluyendo repelentes o agentes de distanciamiento.

25 Ejemplos no limitativos de insecticidas y

acaricidas adecuados son:

1. Abamectina
2. AC 303 630
3. Acefato
4. Acrinatrina
5. Alanicarb
6. Aldicarb
7. α -Cipermetrina
8. Alfametrina
9. Amitraz
10. Avermectina B ₁
11. AZ 60541
12. Azinfos A
13. Azinfos M
14. Azinfos-metilo
15. Azociclotin
16. Toxina de <i>Bacillus subtil.</i>
17. Bendiocarb
18. Benfuracarb
19. Bensultap
20. β -Ciflutrina
21. Bifentrina
22. BPMC
23. Brofenprox

24. Bromofos A
25. Bufencarb
26. Buprofezina
27. Butocarboxim
28. Butilpiridaben
29. Cadusafos
30. Carbarilo
31. Carbofurano
32. Carbofention
33. Cartap
34. Cloetocarb
35. Cloretoxifos
36. Clorfenapir
37. Clorfluazuron
38. Clormefos
39. Clorpirifos
40. Cis-resmetrina
41. Clocitrina
42. Clofentezina
43. Cianofos
44. Cicloprotrina
45. Ciflutrina
46. Cihexatina
47. Ciromazina

48. D 2341
49. Deltametrina
50. Demeton M
51. Demeton S
52. Demeton-S-metilo
53. Dibutilaminotio
54. Diclofention
55. Diclifos
56. Dietion
57. Diflubenzuron
58. Dimetoato
59. Dimetilvinfos
60. Dioxation
61. DPX-MP062
62. Edifenfos
63. Enamectina
64. Endosulfan
65. Esfenvalerato
66. Etiofencarb
67. Etion
68. Etofenprox
69. Etoprofos
70. Etrimfos
71. Fenamifos

72. Fenazaquina
73. Óxido de fenbutatina
74. Fenitrotion
75. Fenobucarb
76. Fenobucarb
77. Fenotiocarb
78. Fenoxicarb
79. Fenpropatrina
80. Fenpirad
81. Fenpiroximato
82. Fention
83. Fenvalerato
84. Fipronil
85. Fluazinam
86. Fluazuron
87. Flucicloخورona
88. Flucitrinato
89. Flufenoxurona
90. Flufenprox
91. Fonofos
92. Formotion
93. Fostiazato
94. Fubfenprox
95. HCH

96. Heptenofos
97. Hexaflumuron
98. Hexitiazox
99. Hidropreno
100. Imidacloprid
101. Hongos activos contra insectos
102. Nematodos activos contra insectos
103. Virus activos contra insectos
104. Iprobenfos
105. Isofenfos
106. Isoprocarb
107. Isoxation
108. Ivermectina
109. λ -Cihalotrina
110. Lufenuron
111. Malation
112. Mecarbam
113. Mesulfenfos
114. Metaldehído
115. Metamidofos
116. Metiocarb

117. Metomilo
118. Metopreno
119. Metolcarb
120. Mevinfos
121. Milbemectina
122. Moxidectina
123. Naled
124. NC 184
125. NI-25, acetamiprid
126. Nitenpiram
127. Ometoato
128. Oxamilo
129. Oxidemeton M
130. Oxideprofos
131. Paration
132. Metilparation
133. Permetrina
134. Fentoato
135. Forato
136. Fosadona
137. Fosmet
138. Foxim
139. Pirimicarb
140. Pirimifos A

141. Pirimifos M
142. Promecarb
143. Propafos
144. Propoxur
145. Protiofos
146. Protoato
147. Piraclofos
148. Piradafention
149. Piresmetrina
150. Piretrum
151. Piridaben
152. Pirimidifen
153. Piriproxifen
154. RH 5992
155. RH-2485
156. Salition
157. Sebufos
158. Silafluofen
159. Spinosad
160. Sulfotep
161. Sulprofos
162. Tebufenozida
163. Tebufenpirad
164. Tebupirimfos

165. Teflubenzuron
166. Teflutrina
167. Temefos
168. Terbam
169. Terbufos
170. Tetraclorvinfos
171. Tiafenox
172. Tiodicarb
173. Tiofanox
174. Tionazin
175. Thuringiensina
176. Tralometrina
177. Triarateno
178. Triazamato
179. Triazofos
180. Triazuron
181. Triclorfon
182. Triflumuron
183. Trimetacarb
184. Vamidotion
185. Vetrazina
186. XMC (3,5, - xililmetilcarbamato)
187. Xililcarb

188. YI 5301/5302
189. ζ -Cipermetrina
190. Zetametrina

Se mencionan ejemplos no limitativos de antihelmínticos adecuados (vermífugos) a continuación, por lo cual unos pocos de estos representantes tienen actividad insecticida y acaricida además de la actividad antihelmíntica, y pueden estar ya en la lista anterior.

(A1) Praziquantel = 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- α]isoquinolina

(A2) Closantel = 3,5-diiodo-N-[5-cloro-2-metil-4-(a-ciano-4-clorobencil)fenil]-salicilamida

10 (A3) Triclabendazol = 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltio-1H-benzimidazol

(A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1b]tiazol

15 (A5) Mebendazol = éster metílico del ácido (5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il)carbamínico

(A6) Omfalotina = un producto de fermentación macrocíclica del hongo *Omphalotus olearius* descrito en el documento WO 97/20857

(A7) Abamectina = avermectina B1

20 (A8) Ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1

(A9) Moxidectina = 5-O-demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)-milbemicina

B

25 (A10) Doramectina = 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-avermectina A1a

(A11) Milbemectina = mezcla de milbemicina A3 y milbemicina A4

(A12) Milbemicinoxima = 5-oxima de milbemectina

Ejemplos no limitativos de repelentes y agentes
5 de distanciamiento adecuados son:

(R1) DEET (N, N-dietil-m-toluamida)

(R2) KBR 3023 N-butil-2-oxicarbonil-(2-hidroxi)-piperidina

(R3) Cimiazol = N,-2,3-dihidro-3-metil-1,3-
10 tiazol-2-iliden-2,4-xilideno

Dichos componentes de la mezcla los conocen de la mejor manera los especialistas en este campo. La mayoría se describen en diversas ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y otros en
15 diversas ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey, EE.UU. o en la bibliografía de patentes. Por tanto, la siguiente lista se limita a unos pocos sitios en los que pueden encontrarse a modo de ejemplo.

20 (I) 2-Metil-2-(metiltio)propionaldehído-O-metilcarbamoiloxima (aldicarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 26;

(II) O,O-dimetil-fosforoditioato de S-(3,4-
25 dihidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ilmetilo) (azinfos-

metilo), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 67;

(III) N-[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-iloxicarbonil-(metil)aminotio]-N-isopropil-β-alaninato de etilo (benfuracarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 96;

(IV) (Z)-(1RS)-cis-3-(2-clor-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato de 2-metilbifenil-3-ilmetilo (bifentrina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 118;

(V) 2-terc-butilimino-3-isopropil-5-fenil-1,3,5-tiadiazian-4-ona (buprofezina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 157;

(VI) carbamato de 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-metilo (carbofuran), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 186;

(VII) carbamato de 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-(dibutilaminotio)-metilo (carbosulfan), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 188;

(VIII) bis(tiocarbamato) de *S,S'*-(2-dimetilaminotrimetilen) (cartap), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 193;

5 (IX) 1-[3,5-dicloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil]-3-(2,6-difluorobenzoil)-urea (clorfluazuron), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 213;

(X) fosforotioato de *O,O*-dietil-*O*-3,5,6-tricloro-2-piridilo (clorpirifos), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 235;

(XI) ciclopropancarboxilato de (*RS*)- α -ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil-(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-di-metilo (ciflutrina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 293;

(XII) mezcla de ciclopropancarboxilato de (*S*)- α -ciano-3-fenoxibencil-(*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-propenil)-2,2-dimetilo y ciclopropancarboxilato de (*R*)- α -ciano-3-fenoxibencil-(*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilo (Lambda-cihalotrina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 300;

(XIII) racemato que consiste en
 ciclopropancarboxilato de (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-
 (1R,3R)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilo y
 ciclopropancarboxilato de (R)- α -ciano-3-fenoxibencil-
 5 (1S,3S)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilo (alfa-
 cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The
 British Crop Protection Council, Londres, página 308;

(XIV) mezcla de los estereoisómeros de
 ciclopropancarboxilato de (S)- α -ciano-3-
 10 fenoxibencil(1RS,3RS,1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-
 dimetilo (zeta-cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11ª
 Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres,
 página 314;

(XV) ciclopropancarboxilato de (S)- α -ciano-3-
 15 fenoxibencil-(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilo
 (deltametrina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997),
 The British Crop Protection Council, Londres, página 344;

(XVI) (4-clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea
 (diflubenzuron), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997),
 20 The British Crop Protection Council, Londres, página 395;

(XVII) sulfito de (1,4,5,6,7,7-hexacloro-8,9,10-
 trinorborn-5-en-2,3-ilenbismetileno) (endosulfan), de The
 Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop
 Protection Council, Londres, página 459;

(XVIII) metilcarbamato de α -etiltio-o-tolilo (etiofencarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 479;

(XIX) fosforotioato de O,O-dimetil-O-4-nitro-m-tolilo (fenitrotion), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 514;

(XX) metilcarbamato de 2-sec-butilfenilo (Fenobucarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;

(XXI) 3-metilbutirato de (RS)- α -ciano-3-fenoxibencil-(RS)-2-(4-clorofenilo) (fenvalerato), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 539;

(XXII) fosforoditioato de S-[formil(metil)carbamoilmetil]-O,O-dimetilo (formotion), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 625;

(XXIII) metilcarbamato de 4-metiltio-3,5-xililo (metiocarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 813;

(XXIV) dimetilfosfato de 7-clorbiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-ilo (heptenofos), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 670;

(XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina (imidacloprid), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 706;

5 (XXVI) metilcarbamato de 2-isopropilfenilo (isoprocarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 729;

(XXVII) fosforamidotioato de O,S-dimetilo (metamidofos), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The
10 British Crop Protection Council, Londres, página 808;

(XXVIII) tioacetimidato de S-metil-N-(metilcarbamoiloxilo) (metomil), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 815;

15 (XXIX) but-2-enoato de metil-3-(dimetoxifosfinoiloxilo) (mevinfos), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 844;

(XXX) fosforotioato de O,O-dietil-O-4-nitrofenilo
20 (paration), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 926;

(XXXI) fosforotioato de O,O-dimetil-O-4-nitrofenilo (metilparation), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres,
25 página 928;

(XXXII) fosforoditioato de *S*-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetil-*O,O*-dietilo (fosalona), de The Pesticide Manual, 11^a Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 963;

5 (XXXIII) dimetilcarbamato de 2-dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-ilo (pirimicarb), de The Pesticide Manual, 11^a Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 985;

(XXXIV) metilcarbamato de 2-isopropoxifenilo
10 (propoxur), de The Pesticide Manual, 11^a Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1036;

(XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (teflubenzuron), de The Pesticide Manual, 11^a Ed. (1997), The British Crop Protection
15 Council, Londres, página 1158;

(XXXVI) fosforoditioato de *S*-terc-butiltiometil-*O,O*-dimetilo (terbufos), de The Pesticide Manual, 11^a Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1165;

20 (XXXVII) (3-terc-butil-1-dimetilcarbamoil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il-tio)-acetato de etilo, (triazamato), de The Pesticide Manual, 11^a Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1224;

(XXXVIII) abamectina, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 3;

(XXXIX) metilcarbamato de 2-sec-butilfenilo (fenobucarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;

(XL) N-terc-butil-N'-(4-etilbenzoil)-3,5-dimetilbenzohidrazida (tebufenozida), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1147;

(XLI) (±)-5-amino-1-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)-4-trifluorometil-sulfinilpirazol-3-carbonitrilo (fipronil), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 545;

(XLII) ciclopropanecarboxilato de (RS)- α -ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilo (beta-ciflutrina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 295;

(XLIII) (4-etoxifenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil)propil](dimetil)silano (silafluofen), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1105;

(XLIV) (E)- α -(1,3-dimetil-5-fenoxipirazol-4-il-metilenamino-oxi)-p-toluato de terc-butilo (fenpiroximato),

de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 530;

(XLV) 2-terc-butil-5-(4-terc-butilbenciltio)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona (piridaben), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1161;

(XLVI) 4-[[4-(1,1-dimetilfenil)fenil]etoxi]-quinazolina (fenazaquina), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 507;

(XLVII) 4-fenoxifenil-(RS)-2-(piridiloxi)propiléter (Piriproxifen), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1073;

(XLVIII) 5-cloro-N-{2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil}-6-etil-pirimidin-4-amina (pirimidifen), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1070;

(XLIX) (E)-N-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-etil-N'-metil-2-nitrovinilidendiamina (nitenpiram), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 880;

(L) (E)-N¹-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N²-ciano-N¹-metilacetamidina (NI-25, acetamiprid), de The Pesticide

Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 9;

(LI) avermectina B₁, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, 5 página 3;

(LII) un extracto activo contra insectos de una planta, especialmente (2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-hexhidro-2-isopropenil-8,9-dimetoxi-cromeno[3,4-b]furo[2,3-h]cromen-6-ona (rotenona), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. 10 (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1097; y un extracto de *Azadirachta indica*, especialmente azadiractina, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 59; y

15 (LIII) una preparación que contiene nematodos activos contra insectos, preferiblemente *Heterorhabditis bacteriophora* y *Heterorhabditis megidis*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 671; *Steinernema feltiae*, de The 20 Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1115 y *Steinernema scapterisci*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1116;

(LIV) una preparación que puede obtenerse a 25 partir de *Bacillus subtilis*, de The Pesticide Manual, 11ª

Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 72; o a partir de una cepa de *Bacillus thuringiensis* con la excepción de compuestos aislados a partir de GC91 o a partir de NCTC11821; The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 73;

(LV) una preparación que contiene hongos activos contra insectos, preferiblemente *Verticillium lecanii*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1266; *Beauveria brogniartii*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 85 y *Beauveria bassiana*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 83;

(LVI) una preparación que contiene virus activos contra insectos, preferiblemente VPN (virus de la polihedrosis nuclear) de *Neodipridon Sertifer*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1342; VPN de *Mamestra brassicae*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 759 y virus de *Cydia pomonella granulosus*, de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 291;

(CLXXXI) 4a-carboxilato de 7-cloro-2,3,4a,5-tetrahidro-2-[metoxicarbonil(4-trifluorometoxifenil)-carbamoil]indol[1,2e]oxazolina (DPX-MP062, indoxicarb), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop
 5 Protection Council, Londres, página 453;

(CLXXXII) N'-terc-butil-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida (RH-2485, metoxifenoazida), de The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1094; y

10 (CLXXXIII) éster isopropílico del ácido (N'-[4-metoxi-bifenil-3-il]-hidrazinacarboxílico (D 2341), de la Conferencia de protección de cultivos de Brighton (Brighton Crop Protection Conference), 1996, 487-493;

(CLXXXIV) espinosad es una mezcla de espinosina A
 15 y espinosina D; documento US-5.362.634;

(R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, 25-29 de agosto (1996), AGRO-020. Editor: Sociedad Química Americana (American Chemical Society), Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.

20 Como consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto esencial adicional de la presente invención se refiere a preparaciones en combinación para el tratamiento simultáneo de estados inflamatorios y el control de parásitos económicamente importantes en animales de sangre
 25 caliente no humanos, caracterizado porque las composiciones

veterinarias contienen, además de un compuesto de fórmula I, al menos otro principio activo que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente invención no se
5 limita a combinaciones de dos veces.

Es otro objetivo importante de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un éster o sal fisiológicamente
10 aceptable del mismo junto con un vehículo fisiológicamente aceptable. Esta composición farmacéutica es muy adecuada para tratar la inflamación aguda y crónica en seres humanos y animales y muestra un efecto de curado muy positivo con respecto a las enfermedades relacionadas con los huesos
15 tratadas anteriormente.

En una realización preferida, dicha composición farmacéutica se administra por una vía sistémica, por ejemplo por vía parenteral o preferiblemente por vía oral a seres humanos o animales o bien como un tratamiento
20 profiláctico o bien preferiblemente curativo.

Es un objetivo adicional de esta invención proporcionar una composición terapéutica para la protección, tratamiento y reparación del tejido conjuntivo en animales no humanos y un método para el tratamiento del
25 tejido conjuntivo en un paciente humano o animal.

Una parte importante de la presente invención es una composición farmacéutica para administración oral que, cuando se ingiere, es eficaz en el tratamiento del dolor y el malestar de dolencias inflamatorias tales como, pero sin limitarse a, artritis reumatoide, osteoartritis, displasia de cadera, artritis reumatoide juvenil, reumatismo de tejidos blandos, gota, dolor en la parte inferior de la espalda, aflicciones, esguinces, dolor de cabeza, dolor de espalda y dolor muscular general tras el ejercicio y
5
10 esfuerzo.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar una composición que va a administrarse por vía oral que mejora la salud general, calidad de vida y bienestar de aquellos animales y seres humanos que padecen
15 enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo reuma y artritis.

Es aún un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición segura y eficaz que puede usarse para reducir la dosificación de o sustituir a
20 los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sintéticos, para el tratamiento sintomático del dolor, la inflamación y la hinchazón en seres humanos y animales.

También es un objeto de la presente invención proporcionar una composición segura y eficaz para el
25 tratamiento del dolor, inflamación e hinchazón en

individuos para los que ya no son deseables los AINE debido a gastrotoxicidad, intolerancia en el intestino y riesgo de daño renal. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición que se formula usando
5 componentes biológicos respectivamente botánicos rigurosa y correctamente identificados, analizados y documentados, a partir de los cuales se han extraído principios activos para preparar un concentrado, que da como resultado la composición final normalizada para que contenga niveles
10 mínimos de ciertos indicadores químicos que tienen los atributos fisiológicos deseados.

Realizaciones preferidas de la presente invención son:

- una composición farmacéutica que comprende una
15 cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I junto con un vehículo fisiológicamente aceptable.

- Una composición farmacéutica que comprende además una cantidad eficaz de extracto normalizado de corteza de sauce blanco, mejillón de labio verde, ácido boswélico,
20 glucosamina y/o sulfato de condroitina.

- Se prefiere más una forma farmacéutica que comprende una dosificación diaria del compuesto de fórmula I de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg/kg/día, preferiblemente de 1 a aproximadamente 500
25 mg/kg/día, más preferiblemente de desde aproximadamente 0,1

hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 100 mg/kg/día, incluso más preferiblemente de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 25 mg/kg/día.

5 • De manera ventajosa, dicha composición farmacéutica es una composición veterinaria.

 • Una realización preferida de esta invención consiste en una composición farmacéutica que comprende una dosificación diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente 10 500 mg/kg de corteza de sauce, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/kg de extracto de mejillón y de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg/kg de ácido boswélico.

 • Incluso se prefiere más una composición 15 farmacéutica de este tipo si comprende además una dosificación diaria de 1 a 400 mg/kg de glucosamina y/o de 1 a 500 mg/kg de sulfato de condroitina.

 • Una realización preferida consiste en un método para la prevención, metafilaxis o el tratamiento de la 20 osteoartritis en un animal no humano y/o para reducir la inflamación y el dolor asociados a la inflamación aguda de partes del cuerpo. Este método comprende la administración de una composición tal como se expuso anteriormente.

 • Otra realización preferida consiste en el uso de 25 una de dichas composiciones veterinarias en un método para

la prevención, metafilaxis o el tratamiento de la osteoartritis en un ser humano o animal.

• También se prefiere el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de una composición farmacéutica, preferiblemente para la prevención, 5 metafilaxis o el tratamiento de la osteoartritis en un ser humano o animal, especialmente para reducir la inflamación y el dolor asociados a la inflamación aguda de partes del cuerpo y/o para reducir la inflamación y el dolor asociados 10 a la inflamación aguda de partes del cuerpo, particularmente articulaciones, debido a lesión o debido a estados artríticos u otros estados patológicos.

• Una realización preferida adicional es una composición farmacéutica de este tipo para la prevención, 15 metafilaxis o tratamiento de la osteoartritis.

• Se prefieren además métodos para la prevención, metafilaxis y el tratamiento de la osteoartritis en un ser humano o un animal que comprenden una composición tal como se definió anteriormente para dicho ser humano o animal.

20 • El tratamiento preferido es la administración oral de uno de los compuestos descritos de fórmula I o bien solo o bien en combinación con otro componente beneficioso y preferiblemente en forma de composiciones farmacéuticas.

No hay ni que decir que los principios activos de 25 la presente invención pueden combinarse con sustancias

beneficiosas adicionales, tales como vitaminas, por ejemplo de la serie B o sales de manganeso.

En otra realización preferida de la presente invención, la forma farmacéutica para el tratamiento oral puede consistir en una o más cápsulas o comprimidos para consumo oral animal. Los intervalos de dosificación definidos anteriormente en el presente documento se refieren por 1 kg de peso corporal por día. Esta dosificación puede administrarse en una única forma farmacéutica diaria en la que están presentes todos los componentes. Alternativamente, pueden administrarse las composiciones de complementos nutricionales para la presente invención más de una vez, preferiblemente dos veces al día. El número de administraciones diarias dependerá de las necesidades del receptor animal no humano. Diferentes trastornos y lesiones del tejido conjuntivo pueden requerir diferentes cantidades de las composiciones de la presente invención. En estos aspectos, pueden administrarse varias dosificaciones dependiendo de las necesidades particulares del animal no humano.

Estas composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante métodos convencionales. Por ejemplo, se combinan los componentes descritos anteriormente como el principio activo en mezcla íntima con al menos un vehículo adecuado según técnicas de

formulación convencionales. El vehículo debe ser un vehículo fisiológicamente aceptable y puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

- 5 En la preparación de las composiciones veterinarias en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquier medio veterinario habitual. Para preparaciones líquidas orales (por ejemplo, suspensiones, elixires, aditivos alimenticios y disoluciones), pueden usarse medios
- 10 que contienen por ejemplo agua, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Pueden usarse vehículos fisiológicamente aceptables tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes
- 15 disgregantes y similares para preparar aceites sólidos (por ejemplo, polvos, cápsulas, pastillas, comprimidos oblongos, comprimidos, gránulos microencapsulados, microcomprimidos, gránulos recubiertos y pastillas para chupar). Las cápsulas o los comprimidos son la forma farmacéutica oral preferida.
- 20 También pueden usarse formas de liberación controlada. Debido a su facilidad de administración, las pastillas para chupar, los comprimidos, las pastillas, los comprimidos oblongos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean
- 25 obviamente vehículos veterinarios sólidos. Si se desea, los

comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con un recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Una forma farmacéutica preferida consiste en comprimidos sumamente apetitosos que consisten en una matriz apetitosa
5 en la que se incorpora el principio activo en una forma que enmascara el sabor. Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una o más de estas formas farmacéuticas orales, es decir, una única dosificación puede estar en múltiples formas.

10 Para la formulación de las composiciones que van a administrarse a seres humanos o animales, tales como animales domésticos, ganado y mascotas, pueden usarse los adyuvantes y vehículos conocidos de la práctica médica y veterinaria para formas galénicas orales.

15 Vehículos fisiológicamente aceptables adecuados son en particular cargas, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, en un sentido más
20 amplio también aglutinantes, tales como pastas de almidón que usan por ejemplo almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o, si se desea, disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, en un sentido más amplio también
25 carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar,

ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son especialmente acondicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol. Pueden proporcionarse núcleos de comprimidos con recubrimientos adecuados, entéricos cuando sea apropiado, usando entre otras disoluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o disoluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse tintes, aromas o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo para fines de identificación o para indicar diferentes dosis del principio activo.

Las composiciones administrables por vía oral adicionales incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas blandas, selladas que consisten en gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el principio activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como

almidones y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y cuando sea apropiado estabilizadores. En las cápsulas blandas, los principios activos se disuelven o se suspenden preferiblemente en líquidos adecuados, tales como
5 aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, y asimismo pueden añadirse estabilizadores. Entre otras formas se prefieren las cápsulas, que pueden tanto masticarse fácilmente como tragarse completamente.

Las composiciones de la invención pueden
10 prepararse de una manera conocida, por ejemplo por medio de métodos de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización convencionales. Pueden obtenerse composiciones farmacéuticas para administración oral, por ejemplo, combinando los principios activos con vehículos
15 sólidos, granulando una mezcla resultante cuando sea apropiado y procesando la mezcla de gránulos, si se desea o es necesario, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos tras la adición de excipientes adecuados.

Se usan principios activos adicionales naturales
20 como corteza de sauce, extracto de mejillón y ácido boswélico en estas composiciones en forma sólida normalizada y preferiblemente junto con (al menos) uno de los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de formulación, tales como extendedores, por ejemplo
25 disolventes o vehículos sólidos, o compuestos tensioactivos

(surfactantes). Para su uso en seres humanos y animales, tales como animales domésticos, ganado y mascotas, sólo se usan, por supuesto, adyuvantes fisiológicamente aceptables.

No hay ni que decir que los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden combinarse con sustancias
5 beneficiosas adicionales, tales como vitaminas, por ejemplo de la serie B o sales de manganeso.

Alternativamente, y de uso particular en animales grandes, las composiciones farmacéuticas para la presente
10 invención pueden administrarse por ejemplo en palas. Estas preparaciones pueden prepararse mediante métodos convencionales. Por ejemplo, para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, uno o más compuestos de fórmula I en mezcla íntima con un vehículo
15 adecuado según técnicas de composición convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral, sublingual, nasal, gutural, rectal, transdérmica o parenteral.

20 En la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico habitual. Para preparaciones líquidas orales (por ejemplo, suspensiones, elixires, aditivos alimenticios y disoluciones), pueden usarse medios que contienen por
25 ejemplo agua, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes,

conservantes, agentes colorantes y similares. Pueden usarse vehículos tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares para preparar aceites sólidos (por ejemplo, polvos, cápsulas, pastillas, comprimidos oblongos, comprimidos, gránulos microencapsulados, microcomprimidos, gránulos recubiertos y pastillas para chupar). Las cápsulas o los comprimidos son la forma farmacéutica oral preferida. También pueden usarse formas de liberación controlada.

Debido a su facilidad de administración, las pastillas para chupar, los comprimidos, las pastillas, los comprimidos oblongos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos veterinarios sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con un recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una o más de estas formas farmacéuticas orales, es decir, una única dosificación puede estar en múltiples formas.

Para productos parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo para ayudar en la solubilidad o para fines de conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden

emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Para la formulación de composiciones que van a administrarse a seres humanos, animales domésticos, ganado y mascotas, pueden usarse adyuvantes conocidos de la práctica médica y veterinaria para formas orales, parenterales y de implante.

Vehículos adecuados son en particular cargas, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, en un sentido más amplio también aglutinantes, tales como pastas de almidón que usan por ejemplo almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o, si se desea, disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, en un sentido más amplio también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Excipientes son especialmente acondicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol. Pueden proporcionarse núcleos de comprimidos con recubrimientos adecuados, entéricos cuando sea apropiado, usando entre otros disoluciones de azúcar concentradas que

pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o disoluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, o, para la
5 preparación de recubrimientos entéricos, disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse tintes, aromas o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo
10 para fines de identificación o para indicar diferentes dosis del principio activo.

Además, las composiciones farmacéuticas administrables por vía oral incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas blandas, selladas
15 que consisten en gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el principio activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o deslizantes, tales como talco o
20 estearato de magnesio, y cuando sea apropiado estabilizadores. En las cápsulas blandas, los principios activos se disuelven o suspenden preferiblemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, y asimismo pueden
25 añadirse estabilizadores. Entre otras formas se prefieren

las cápsulas, que pueden tanto masticarse fácilmente como tragarse completamente.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral son especialmente disoluciones
5 acuosas de los principios activos en forma soluble en agua, por ejemplo sales solubles en agua, en el sentido más amplio también suspensiones de los principios activos, tales como suspensiones inyectables aceitosas apropiadas que usan disolventes o vehículos lipófilos adecuados, tales
10 como aceites, por ejemplo aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo oleato de etilo, o triglicéricos, o suspensiones inyectables acuosas que contienen agentes que aumentan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, y
15 cuando sea apropiado estabilizadores.

Las composiciones farmacéuticas (fármacos) de la invención pueden prepararse de una manera conocida, por ejemplo por medio de métodos de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización convencionales.
20 Pueden obtenerse composiciones farmacéuticas para administración oral, por ejemplo, combinando los principios activos con vehículos sólidos, granulando una mezcla resultante cuando sea apropiado y procesando la mezcla o gránulos, si se desea o es necesario, para formar
25 comprimidos o núcleos de comprimidos tras la adición de

excipientes adecuados. Los principios activos se usan en estas composiciones en forma pura y un principio activo sólido, por ejemplo en un tamaño de partícula específico, o preferiblemente junto con (al menos) uno de los adyuvantes
5 empleado convencionalmente en la técnica de formulación, tales como extendedores, por ejemplo disolventes o vehículos sólidos, o compuestos tensioactivos (surfactantes). Para su uso en seres humanos, animales domésticos, ganado y mascotas se usan, por supuesto, sólo
10 adyuvantes fisiológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas (fármacos) para seres humanos o animales también forman el aspecto más importante de la invención.

Habiendo tratado la presente invención, se
15 percibirá más claramente y se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos de formulación específicos, que pretenden proporcionar ejemplos ilustrativos pero no limitativos. Representan realizaciones preferidas de la presente invención.

20 Las ventajas de la invención resultarán totalmente más evidentes a partir de la descripción y reivindicaciones que siguen o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención.

En los siguientes ejemplos de formulación para su
25 uso en el hombre, animales domésticos, ganado y mascotas,

la expresión "principio activo" se entiende que significa uno o más de los principios activos nombrados en la reivindicación 1, preferiblemente el compuesto ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]-acético.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

Ejemplo F1: comprimidos: que contienen un compuesto de fórmula I pueden prepararse tal como sigue:

10 Composición (para 1000 comprimidos)

Principio activo	25 g
Lactosa	100,7 g
Almidón de trigo	6,25 g
Polietilenglicol 6000	5,0 g
Talco	5,0 g
Estearato de magnesio	1,8 g
Agua desionizada	c.s.

Preparación: En primer lugar, se hacen pasar todos los componentes sólidos a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm. Entonces se mezclan el principio activo, la lactosa, el talco y la mitad del almidón. Se suspende la otra mitad del almidón en 40 ml de agua, y se añade esta suspensión a una disolución en ebullición del polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta de almidón resultante a la mezcla y entonces se granula ésta,

añadiéndose agua cuando sea apropiado. Se seca el granulado durante la noche a 35°C, se hace pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,2 mm, se mezcla con el estearato de magnesio y se comprime para formar comprimidos 5 cóncavos en ambos lados y con un diámetro de 6 mm.

Comprimidos: (que contienen cada uno un total de 0,0183 g de principio activo) se preparan tal como sigue:

Composición (para 10.000 comprimidos)

Principio activo	183,00 g
Lactosa	290,80 g
Almidón de patata	274,70 g
Ácido esteárico	10,00 g
Talco	217,00 g
Estearato de magnesio	2,50 g
Sílice coloidal	32,00 g
Etanol	c.s.

Se humedece una mezcla del principio activo, la 10 lactosa y 274,70 g de almidón de patata con una disolución etanólica de ácido esteárico y se granula a través de un tamiz. Tras el secado, se añaden el almidón de patata restante, el talco, el estearato de magnesio y el sílice coloidal y se comprime la mezcla para formar comprimidos de 15 0,1 g cada uno de peso, en los que (si se desea) pueden hacerse muescas para un ajuste más fino de la dosis.

Ejemplo F2: Cápsulas: que contienen cada una un total de 0,022 g de principio activo pueden prepararse tal como sigue:

Composición (para 1000 cápsulas)

Principio activo	22,00 g
Lactosa	249,80 g
Gelatina	2,00 g
Almidón de maíz	10,00 g
Talco	15,00 g
Agua	c.s.

- 5 Se mezcla el principio activo con la lactosa, se humedece la mezcla uniformemente con una disolución acuosa de la gelatina y se granula a través de un tamiz con un tamaño de malla de de 1,2-1,5 mm. Se mezcla el granulado con el almidón de maíz secado y el talco, y se cargan
- 10 porciones de 300 mg en cápsulas de gelatina dura (tamaño 1).

Ejemplo F3: Premezcla (aditivo alimenticio)

0,16 partes en peso de principio activo

4,84 partes en peso de fosfato de calcio secundario, alúmina, aerosil, carbonato o carbonato de calcio se mezclan hasta la homogeneidad con

95 partes en peso de un aditivo de animales

o

0,41 partes en peso de principio activo
 5,00 partes en peso de aerosil / carbonato de calcio
 (1:1) se mezclan hasta la homogeneidad con
 94,59 partes en peso de un alimento disponible
 comercialmente.

Ejemplo F4: Píldoras:

I	Principio activo	33,00%
	Metilcelulosa	0,80%
	Ácido silícico, sumamente dispersado	0-80%
	Almidón de maíz	8,40%
o		
II	Principio activo	16,00%
	Lactosa, cristalina	22,50%
	Almidón de maíz	17,00%
	Celulosa microcristalina	16,50%
	Estearato de magnesio	1,00%

En primer lugar, se agita la metilcelulosa en
 5 agua. Tras hincharse el material, se agita el ácido
 silícico y se suspende la mezcla homogéneamente. Se mezclan
 el principio activo y el almidón de maíz. Se trabaja la
 suspensión acuosa en esta mezcla y se amasa dando una masa.
 Se granula la masa resultante a través de un tamiz 12 M y
 10 se seca. En una etapa adicional, se mezclan los 4
 adyuvantes meticulosamente. Finalmente, se mezclan las

premezclas resultantes de las primeras dos etapas parciales y se comprimen para formar píldoras.

Ejemplo F5: Inyectables:

A. Vehículo aceitoso (liberación lenta)

Principio activo	0,1-1,0 g
Aceite de cacahuete	añadir 100 ml

5 o

Principio activo	0,1-1,0 g
Aceite de sésamo	añadir 100 ml

Preparación: Se disuelve el principio activo en parte del aceite con agitación y cuando sea apropiado calentamiento suave, entonces se compone hasta el volumen deseado y se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,22 μm .

Los siguientes ejemplos de preparación y aplicación sirven para explicar la invención sin limitarla a los aspectos individuales de estos ejemplos.

15 Ejemplo F6: Disoluciones (para su disolución con agua potable):

15% de principio activo en 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano

10% de principio activo en monometil éter de dietilenglicol

20

10% de principio activo en polietilengilcol (peso mol.
300)

5% de principio activo en glicerol

5 Ejemplo F7: Polvo soluble:

25 partes de principio activo

1 parte de laurilsulfato de sodio

3 partes de sílice coloidal

71 partes de urea

10 Se mezclan los constituyentes y se muele la
mezcla finamente en un molino adecuado. Pueden mezclarse
con las composiciones descritas otros agentes o principios
activos biocidas, que son inertes para los principios
activos y aceptables para el hombre o los animales que van
15 a tratarse, o sales minerales o vitaminas.

Pueden hacerse muchas modificaciones sin
apartarse del espíritu básico de la presente invención. En
consecuencia, los expertos en la técnica apreciarán que
dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, puede
20 ponerse en práctica la invención de manera diferente a lo
que se ha descrito específicamente en el presente
documento.

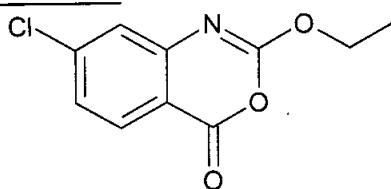
Las composiciones veterinarias (fármacos) para
animales no humanos forman un aspecto muy importante de la
25 invención.

Los siguientes ejemplos de preparación son ilustrativos del procedimiento de preparación de la presente invención, pero no la limitan a los compuestos y condiciones de procedimiento específicos.

5

Ejemplos de Preparación

Ejemplo P1: Preparación de 7-cloro-2-etoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona



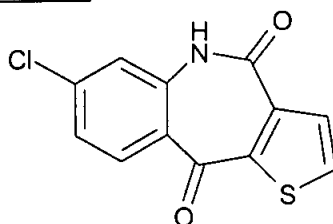
10

Se carga un matraz de fondo redondo de 4 bocas, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida de nitrógeno con cloroformiato de etilo (2,21 kg) y acetonitrilo (1,97 kg). Se enfría la disolución transparente hasta -10°C y se añade una solución de ácido 4-cloroantranílico (1 kg) en piridina (2,42 kg) a lo largo de 2 horas a -10°C. Después de eso, se mantiene la agitación durante 1 hora. Se eleva lentamente la temperatura hasta 10°C, y se añade tolueno (3,47 kg) a lo largo de 10 min. a 15°C, seguido por agua desionizada (4 kg), añadida a lo largo de 5 min. a 15°C. Se agita la mezcla a 15°C durante 5 min. y se deja sedimentar a lo largo de 10 min. Se desecha la fase acuosa inferior y se

añade agua desionizada (2 kg) a lo largo de 5 min. con
 agitación eficaz a 15°C. Tras 5 min. de agitación, se deja
 sedimentar la muestra a lo largo de 10 min. y se desecha la
 fase acuosa inferior. Se repite el lavado dos veces con 2
 5 kg de agua. Se elimina por destilación el tolueno a 35°C a
 presión reducida (20-40 mbar). A la mezcla resultante (2 l)
 se le añade heptano (3 l) a lo largo de 5 min. Se agita la
 mezcla y se enfría hasta una temperatura interna de -10°C a
 lo largo de un periodo de 40 min. Se agita la mezcla a esta
 10 temperatura durante 1 h adicional. Entonces se recoge el
 sólido por filtración, se lava con heptano (2x1 l) y se
 seca a vacío (80-100 mbar) a 45°C. El producto bruto
 obtenido de esta forma, que tiene un punto de fusión de 83-
 88°C, se usa como tal para la siguiente etapa.

15

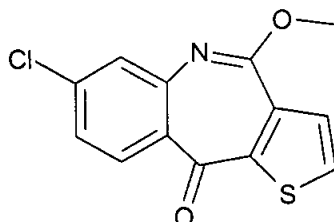
Ejemplo P2: Preparación de 7-cloro-9H-3-tia-9-aza-
benzo[f]azulen-4,10-diona



Se carga un matraz de fondo redondo de 4 bocas,
 20 equipado con un agitador mecánico, termómetro digital,
 embudo de adición y un condensador con entrada-salida de
 nitrógeno con ácido tiofen-3-carboxílico (448,2 g) y
 tetrahidrofurano (4,7 l) y se agita hasta disolución. Se

enfria la disolución hasta 0°C y se añade diisopropilamina (245 ml) a lo largo de 5 min. Entonces, se añade una disolución 1,6 M de butil-litio en hexano (4,8 l) a lo largo de 2,5 horas mientras que se mantiene la temperatura interna a 0°C. Se agita la mezcla durante una hora adicional antes de enfriarse hasta -65°C. Entonces se añade 7-cloro-2-etoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (830 g), disuelta en tetrahidrofurano (1,7 l) a lo largo de 1 hora. Se agita la mezcla a -65°C durante 1 hora, entonces se calienta hasta 0°C a lo largo de 40 min. y se agita durante 30 min. Entonces se añade agua (4 l) a lo largo de 10 min. dejando que se eleve la temperatura hasta 20°C. Se agita la mezcla a esta temperatura durante 16 horas antes de concentrarse a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. Al residuo se le añaden etanol (11 l) e hidróxido de litio (295,5 g). Se calienta la mezcla hasta 60°C a lo largo de 45 min., se agita a esta temperatura durante 3 horas, entonces se eleva la temperatura hasta 75°C a lo largo de 10 min. y se añade ácido clorhídrico (2 l, 37% m/m) a lo largo de 10 min. en reflujo suave. Se agita la mezcla durante una hora a 60-65°C. Entonces se enfria la suspensión hasta temperatura ambiente y se recoge el sólido, se lava 5 veces con agua (4,2 l totales), etanol (5 l totales) y se seca a vacío (60°C, 50 mbar) dando el compuesto del título con un punto de fusión > 280°C.

Ejemplo P3: Preparación de 7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-ona

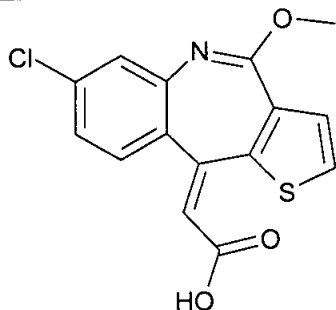


5 Se carga un matraz de fondo redondo de 4 bocas, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida de nitrógeno con 7-cloro-9H-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4,10-diona (559,6 g), tolueno (6,8 kg) y dimetilformamida
10 (100,73 g). A la suspensión agitada se le añade oxiclورو de fósforo (357,2 g) a lo largo de 5 min. a 20-25°C. Se purgan las tuberías con tolueno (774 g), entonces se eleva la temperatura hasta 108°C a lo largo de 1 hora y se continúa la agitación durante aproximadamente 5 horas.
15 Entonces se enfría la mezcla hasta -5°C y se añade una disolución de metilato de sodio al 30% (1,43 kg) a lo largo de 30 min. a -5°C. Tras la adición, se calienta la mezcla hasta 40°C a lo largo de una hora y se destila el disolvente a 20-45°C a presión reducida. Al residuo se le
20 añade agua desionizada (6,7 kg) y se concentra la mezcla a presión reducida hasta 7 l. Entonces se añade heptano (3,06 kg) y se eleva la temperatura hasta 70°C a lo largo de 1 hora, seguido por agitación adicional de 10 min. Entonces

se enfría la suspensión hasta 0°C y se recoge el sólido por filtración, se lava con heptano (2x383 g) y agua desionizada (2x1,1 kg) y se seca a vacío a 65°C dando el compuesto del título con un punto de fusión > 195-197°C.

5

Ejemplo P4: Preparación de ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]-acético



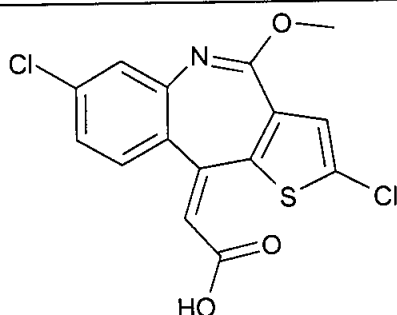
Se carga un matraz de fondo redondo de 4 bocas,
 10 equipado con un agitador mecánico, termómetro digital,
 embudo de adición y un condensador con entrada-salida de
 nitrógeno con hidruro de litio (25 g) y dimetilsulfóxido
 (3,55 kg). A la suspensión se le añade acetato de
 trimetilfosfono (574,1 g) a lo largo de 30 min. a 20°C. Se
 15 agita la mezcla de reacción a 30°C durante 1 hora, entonces
 se añade 7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-ona
 (700 g) en una porción usando un embudo para polvos que se
 purga después de eso con dimetilsulfóxido (306 g). Se eleva
 la temperatura hasta 60°C a lo largo de 40 min. y se agita
 20 la mezcla durante 5 horas. Se enfría la reacción hasta 25°C
 a lo largo de un periodo de 30 min. y se añade una

disolución de hidróxido de sodio (171,2 g) en agua desionizada (1,07 kg) a lo largo de 30 min. Se agita la mezcla durante 30 min., entonces se añaden acetato de isopropilo (4,3 l) y agua desionizada (7 kg). Se agita la
5 mezcla bifásica a 20-25°C durante 5 min. y se separa la fase acuosa inferior. A esta capa se le añade acetato de isopropilo (2,7 kg) y tras 5 min. de agitación se separa la fase acuosa inferior. A esta fase acuosa se le añade acetato de isopropilo (4,9 kg) seguido por ácido fosfórico
10 (714,5 kg) a lo largo de 20 min. a 20-30°C (con un pH final de 3-3,5). Entonces se calienta la mezcla hasta 60-65°C a lo largo de 60 min. y se separan las fases. Se lava la fase orgánica tres veces con agua desionizada (2,09 kg), se enfría lentamente hasta -10°C a lo largo de 2 horas y
15 entonces se agita durante 1 hora permitiendo la cristalización parcial del isómero no deseado. Se filtra la suspensión y se concentran las aguas madre hasta un mínimo. Se diluye el último con etanol abs. (3,32 l) y se concentra de nuevo para eliminar totalmente el acetato de isopropilo.
20 Se diluye de nuevo el residuo con etanol abs. (3,32 l) y se añade diciclohexilamina (380 g) a aproximadamente 60°C a lo largo de un periodo de 20 min. Entonces se enfría la disolución transparente hasta 15°C a lo largo de 2 horas y se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y se filtra
25 finalmente. Se lava el sólido con etanol (2x275 g) y se

seca a 60°C a presión reducida para conseguir el compuesto enriquecido sal diciclohexilamina del ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]-acético.

Se suspende el último en metanol/agua 1:1 (9,6) y se añade ácido fosfórico al 85% (105,1 g). Se calienta la suspensión a 60°C durante 5-10 min., entonces se enfría hasta 25°C y se agita durante 1 hora. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con metanol/agua 1:1 (826 ml) y se seca a vacío para proporcionar ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]-acético con un punto de fusión de 186-188°C.

Ejemplo P5: Preparación de ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]-acético



15

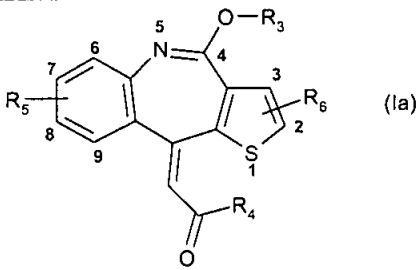
Se carga un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida de nitrógeno con diisopropilamina (462,9 ml) y tetrahydrofurano (4,2 l). Se enfría la disolución hasta -78°C y se añade n-butil-litio (1,71 l, 1,6 M en hexano) a lo largo de un periodo de 1

hora. Tras la adición, se agita la mezcla de reacción durante 1 hora y se añade gota a gota ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]-acético (350 g), disuelto en tetrahidrofurano (1,4 l), a lo largo de 1
5 hora mientras que se mantiene la temperatura a -70°C . Se mantiene la agitación durante 1 hora a -78°C . Después de eso, se transfiere la disolución amarilla a través de un tubo frío a una disolución de exacloroetano (779 g), disuelto en tetrahidrofurano (4,2 l), a lo largo de un
10 periodo de 45 min. mientras que se mantiene la temperatura a -25°C . Entonces se deja calentar lentamente la disolución amarilla hasta 0°C a lo largo de 30 min. y se mantiene a esta temperatura durante 30 min. Entonces, se añade agua desionizada (2,26 kg) a lo largo de 5 min. y se concentra a
15 vacío la emulsión resultante para eliminar el disolvente. Entonces se añaden terc-butilmetil éter (5,25 l) y agua (3 l). Tras agitación vigorosa, se elimina la fase orgánica y se sustituye por acetato de isopropilo (7 l). Entonces se acidifica la mezcla con ácido fosfórico (339 l) para
20 conseguir un valor de pH de 2-3. Después de eso, se separa la fase orgánica y se concentra hasta 1/10, se añade metanol (6,2 l) y se eleva la temperatura hasta 65°C a lo largo de 40 min. Se destila la disolución hasta un volumen de 3,4 l, se enfría la suspensión resultante hasta -15°C y
25 se agita durante 1 hora. Se recoge la precipitación

cristalina por filtración, se lava con metanol frío (500 ml) y se seca a vacío (50°C, 20-50 mmbar) dando ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]-acético con un punto de fusión de 195-197°C.

5 A continuación, Me representa metilo y Et etilo.

Tabla 1: Compuestos de fórmula Ia



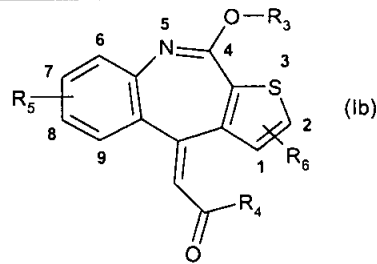
N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
1.001	OH	7-Cl	H	Me	Z
1.002	OH	H	H	Me	Z
1.003	OH	H	H	Me	E
1.004	OMe	H	H	Me	Z
1.005	OEt	H	H	Me	Z
1.005	OEt	H	H	Me	E
1.007	OH	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1.008	OH	7-Cl	2-Cl	Me	E
1.009	OH	H	2-Cl	Me	E
1.010	HN-(CH ₂) ₄ - NH ₂	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1.011	OH	7-F	2-F	Me	Z
1.012	NH ₂	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1.013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
1.014	SMe	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1.015	S(i-propil)	H	H	Me	Z
1.016	OH	7-Cl	2-Cl	Et	Z
1.017	OH	7-Cl	3-Cl	Me	Z

N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
1.018	OH	8-Cl	2-Cl	Me	Z
1.018	OEt	7-Cl	H	Me	E
1.020	O(n-propil)	7-F	H	Et	Z

P.f. de 1.007 = 189-192°C [isómero cis (Z)]

P.f. de 1.008 = 213-216°C [isómero trans (E)]

Tabla 2: Compuestos de fórmula Ib

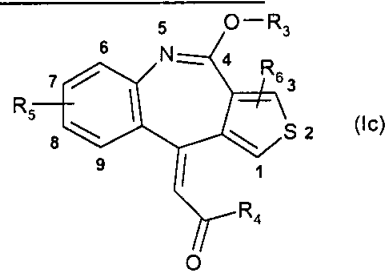


5

N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
2.001	OH	H	H	Me	Z
2.002	OH	H	H	Me	E
2.003	OEt	H	H	Me	E
2.004	OEt	H	H	Me	Z
2.005	OH	7-Cl	H	Me	E
2.005	OH	7-Cl	H	Me	Z
2.007	OMe	7-Cl	H	Me	E
2.008	OMe	7-Cl	H	Me	Z
2.009	OH	H	2-CO ₂ H	Me	Z
2.010	OEt	7-Cl	H	Me	Z

N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
2.011	OH	7-F	2-F	Me	Z
2.012	NH ₂	7-Cl	2-Cl	Me	Z
2.013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
2.014	SMe	7-Cl	2-Cl	Me	Z
2.015	S(n-propil)	H	H	Me	Z
2.016	OH	7-Cl	2-Cl	Et	Z
2.017	OH	7-Cl	1-Cl	Me	Z
2.018	OH	8-Cl	2-Cl	Me	Z
2.019	OEt	7-Cl	H	Me	E
2.020	O(n-propil)	7-F	H	Et	Z

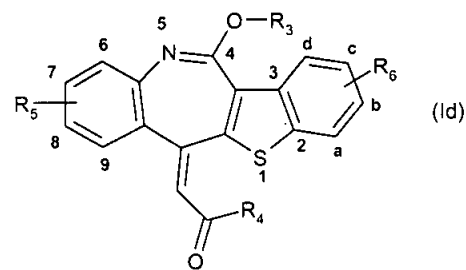
Tabla 3: Compuestos de fórmula Ic



N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
3.001	OH	H	H	Me	E
3.002	OH	H	H	Me	Z
3.003	OEt	H	H	Me	E

N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
3.004	OEt	H	H	Me	Z
3.005	OH	7-Cl	H	Me	E
3.006	OH	7-Cl	H	Me	Z
3.007	OMe	7-Cl	H	Me	E
3.008	OMe	7-Cl	H	Me	Z
3.009	OH	H	3-CO ₂ H	Me	Z
3.010	OEt	7-Cl	H	Me	Z
3.011	OH	7-F	3-F	Me	Z
3.012	NH ₂	7-Cl	3-Cl	Me	Z
3.013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
3.014	SMe	7-Cl	3-Cl	Me	Z
3.015	S(n-propil)	H	H	Me	Z
3.016	OH	7-Cl	3-Cl	Et	Z
3.017	OH	7-Cl	1-Cl	Me	Z
3.018	OH	8-Cl	3-Cl	Me	Z
3.019	OEt	7-Cl	H	Me	E
3.020	O(n-propil)	7-F	H	Et	Z

Tabla 4: Compuestos de fórmula Id



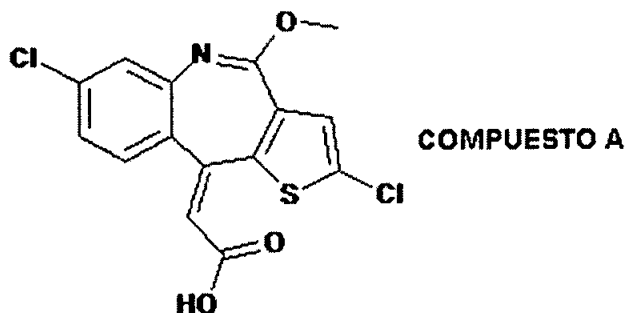
N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
4.001	OH	H	H	Me	Z
4.002	OH	H	H	Me	E
4.003	OMe	H	H	Me	Z
4.004	OEt	H	H	Me	Z
4.005	OH	7-Cl	H	Me	E
4.006	OH	7-Cl	H	Me	Z
4.007	OMe	7-Cl	H	Me	E
4.008	OMe	7-Cl	H	Me	Z
4.009	OH	H	a-CO ₂ H	Me	Z
4.010	OEt	7-Cl	H	Me	Z
4.011	OH	7-F	a-F	Me	Z
4.012	NH ₂	7-Cl	c-Cl	Me	Z
4.013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
4.014	SMe	7-Cl	a-Cl	Me	Z
4.015	S(n-propil)	H	H	Me	Z
4.016	OH	7-Cl	a-Cl	Et	Z
4.017	OH	7-Cl	d-Cl	Me	Z
4.018	OH	8-Cl	a-Cl	Me	Z

N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
4.019	OEt	7-Cl	H	Me	E
4.020	O(i-propil)	7-F	H	Et	Z

Ejemplos biológicos

A continuación, "COMPUESTO A" representa ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-

5 iliden]-acético de fórmula



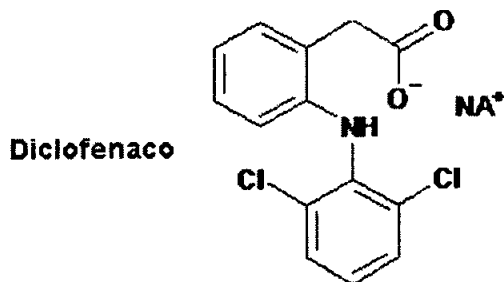
según el ejemplo de preparación P5.

El diclofenaco, derivado del ácido bencenoacético, es un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) de inhibidor de la ciclooxigenasa (COX). Este inhibidor de la COX-2 no selectivo se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante, y también para una variedad de estados inflamatorios no reumáticos. Químicamente, es la

10

15 sal sódica del ácido 2-[(2,6-

diclorofenil)amino]bencenoacético que muestra la siguiente estructura química:



5 Ejemplo B1: Efecto del COMPUESTO A en perros con inflamación aguda de la articulación de la babilla (modelo de dolor agudo / estudio en placa de fuerza)

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar el efecto analgésico y antiinflamatorio de una única dosis
10 del COMPUESTO A usando un modelo de sinovitis inducida por cristales de urato de la articulación de la babilla en perros mediante un análisis del modo de andar cinético (placa de fuerza).

Materiales y métodos: Este ensayo se realiza
15 según un protocolo aprobado por el Centro de Investigación de Salud Animal de Novartis (Novartis Animal Health Research Center) en St-Aubin, Suiza, y en cumplimiento con la legislación suiza para la protección animal.

Animales: Se reclutan un total de seis perros
20 beagle (4 machos y 2 hembras) de edades entre 2 y 9 años y que pesan de 13 a 15,8 kg durante este estudio. Los perros se alojan en grupos de dos en corrales con luz y

temperatura controlados. A cada perro se le ofrecen 150-300 g de comida granulada seca una vez al día por la mañana. El agua está disponible a voluntad a través de bebederos de chupete.

5 Modelo de sinovitis aguda: En este estudio, se induce artritis aguda aunque reversible mediante inyección intraarticular (articulación de la babilla izquierda o derecha) de una suspensión de solución salina (NaCl al 0,9%) que contiene 15 mg de cristales de urato de monosodio.

10 Inyecciones intraarticulares: Se sedan los perros con medetomidina (40 microg/kg, i.v.). Se sujeta la articulación de la babilla izquierda o derecha y se prepara de manera aséptica para la inyección intrasinovial. Se inserta una aguja de calibre 20 lateral respecto al ligamento patelar y se introduce en el espacio articular. Para garantizar la colocación correcta de la aguja, se aspira una pequeña cantidad de líquido sinovial con una jeringuilla de 2 ml vacía. Entonces, se inyectan aproximadamente 2 ml de suspensión de urato de monosodio en la cavidad de la articulación a través de la aguja colocada anteriormente. Entonces se antagoniza la sedación con una inyección de atipamezol (40 µg/kg, i.v.). Entonces se llevan de vuelta los perros a sus corrales durante aproximadamente 3 horas. Habitualmente, tras este periodo,

se desarrolla la cojera inducida por la inyección de la suspensión de los cristales de urato de monosodio hasta un punto en el que los perros no pueden soportar su peso en la pierna inyectada cuando están de pie, andando y trotando.

- 5 Si en este momento el grado de cojera del perro no es suficiente, se excluyen los perros de esta parte del ensayo.

Tratamientos: Según el protocolo, se administran ambos tratamientos por vía oral aproximadamente 3 horas

10 tras la inyección de la suspensión de cristales de urato de monosodio, y sólo a los perros que desarrollaron una cojera de grado alto. Para la parte 1, se asigna la mitad de los perros al grupo tratado con el COMPUESTO A y se asignan los otros perros al grupo control. Para la parte 2, se cruzan

15 los tratamientos, de modo que a los perros que se tratan con el COMPUESTO A en la parte 1 se les administra el tratamiento placebo, y viceversa. Se administran los tratamientos a las dosis de 0 mg/kg (placebo) y 2 mg/kg. Se mezcla el COMPUESTO A con una formulación placebo (vehículo

20 en microemulsión sin principio activo) justo antes de la administración. Se administran los volúmenes apropiados basándose en los pesos corporales de los perros v.o. con jeringuillas. Después de eso, se aclaran todas las jeringuillas con NaCl al 0,9% y se aplican a los perros.

Los perros control reciben 10 ml de la formulación placebo idéntica.

Análisis en placa de fuerza: Se usa una plataforma biomecánica (OR6 6 1000, Advanced Mechanical Technologies Inc., Watertown, Mass.) que mide 3 impulsos y fuerzas dimensionales para el estudio. Se hace trotar a los perros sobre la placa de fuerza 1, 2, 3, 4 y 6 horas tras la administración de los tratamientos para obtener datos de impulsos y fuerzas verticales de la extremidad afectada.

Los valores iniciales incluyeron los datos de la placa de fuerza obtenidos el día antes de la inducción de la cojera y se establecen como el 100% de la capacidad del perro. Con el fin de minimizar el efecto de la variación entre individuos, se eligió calcular y expresar los datos medidos como un porcentaje de los valores iniciales. Mediante el uso de un programa informático (Acquire Software 7.20e, Robert Wells, Michigan State University, East Lansing, Mich.) instalado con la placa de fuerza y un ordenador, se mide la fuerza máxima vertical (ZpkF). Todos los datos se normalizan para el peso corporal de los perros. Los datos de las otras fuerzas de reacción del suelo (por ejemplo, impulso vertical, fuerzas máximas de propulsión y frenado) también se registraron y almacenaron pero no se analizaron. Se calcula el promedio de los datos de desde 5 hasta 6 ensayos válidos de la extremidad inyectada a un punto de

tiempo de medición dado y se expresa como el porcentaje de los valores previos. Si los perros no pueden trotar a lo largo de la placa de fuerza porque no pueden soportar suficiente peso sobre su pierna inyectada para obtener mediciones fiables, se les da una puntuación de cero, que expresa la incapacidad del perro para trotar.

Diseño del estudio: El estudio se divide en dos partes, siendo cada una idéntica, con un periodo de recuperación de un mínimo de 14 días entre cada parte. Cada parte consiste en un día de ensayo mediante análisis en placa de fuerza. El diseño experimental es un diseño cruzado con la ventaja de que todos los perros reciben una vez todos los tratamientos (COMPUESTO A a 2 mg/kg + placebo) y sus propios controles. En ensayos previos, se muestra que un periodo de recuperación de un mínimo de 14 días es suficiente para permitir una curación apropiada de las articulaciones de la babilla inyectadas.

Resultados: De doce inyecciones planeadas de cristales de urato de monosodio (6 en cada parte), 11 indujeron sinovitis tal como se esperaba, mostrando los perros una cojera de grado alto de 2 a 3 horas tras la inyección de los cristales de urato de monosodio. Una inyección en un perro indujo una cojera de grado medio; este perro se excluyó tras el ensayo. Todos los perros se

recuperaron completamente de la cojera en el plazo de 24 horas.

La tabla 1 muestra los resultados para las patas posteriores inyectadas de los perros. Los resultados muestran valores medios representativos de la fuerza máxima Z (la fuerza vertical máxima de una pata sobre la placa de fuerza durante un paso) de los seis pasos válidos de cada perro y se expresan como un tanto por ciento de los valores previos. Se miden los valores previos el día antes de la inducción de la cojera. Se administra el tratamiento a T = 0 h. Las mediciones sobre la placa de fuerza se realizan antes del tratamiento (valores previos) y a los siguientes puntos de tiempo tras el tratamiento: +1, +2, +3, +4 y +6 horas. Los resultados individuales así como las medias de los dos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Efecto del COMPUESTO A sobre la cojera en el modelo de sinovitis por cristales de urato en perros (H = hora)

Perros tratados con placebo						
	519	652	664	2201	2207	Media
Prev.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
T+1H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
T+2H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
T+3H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

T+4H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
T+6H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Perros tratados con el COMPUESTO A							
	519	525	652	664	2201	2207	media
Prev.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
T+1H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
T+2H	0,0	65,8	0,0	0,0	0,0	0,0	11,0
T+3H	86,7	93,8	71,9	79,1	0,0	0,0	55,2
T+4H	87,1	103,1	82,5	58,2	80,9	0,0	68,6
T+6H	106,1	106,1	87,7	85,2	83,7	78,5	91,2

La tabla 1 muestra los resultados en placa de fuerza de perros individuales (tratados con placebo y COMPUESTO A) así como las medias de los dos grupos de tratamiento, es decir, la fuerza máxima Z (expresada como un tanto por ciento de los valores previos) de las patas posteriores inyectadas de cinco y seis perros tratados con placebo y COMPUESTO A, respectivamente.

Tal como se observa en la tabla 1, todos los perros no soportan su peso hasta el punto de tiempo T+1H. Todos los perros tratados con placebo permanecen cojos durante todo el periodo de medición del ensayo tras el tratamiento (de 0 a 6 horas).

En el grupo tratado con COMPUESTO A a 2 mg/kg v.o., un perro muestra una mejora temprana a T+2H; otros

tres perros muestran un comienzo de la acción a T+3H con una fuerza máxima Z que oscila desde el 71,9 hasta el 86,7%; los dos últimos perros respondieron al tratamiento 4 y 6 horas tras la administración del COMPUESTO A con el 80,9 y el 78,5% de sus valores previos.

Los resultados de este ensayo demuestran que los compuestos de fórmula I, y especialmente el COMPUESTO A, son candidatos prometedores para el desarrollo de composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor y efectos inflamatorios.

Ejemplo B2: Efecto del COMPUESTO A en un modelo de rata de inflamación y artritis reumatoide (edema por carragenanos en la rata)

Introducción: El COMPUESTO A es un fármaco antiinflamatorio novedoso que inhibe la hinchazón y los cambios histopatológicos en dos modelos de artritis crónica en ratas con muy buena potencia. Adicionalmente, es activo en varios modelos de inflamación aguda. El fármaco se tolera muy bien incluso a dosis que son más de 10 veces superiores a la dosis eficaz en modelos de enfermedad crónica.

Edema por carragenanos en la rata: Se investigan los efectos del COMPUESTO A en el modelo de edema por carragenanos. En este modelo, se induce una hinchazón aguda

27

de la garra mediante inyección subplantar de carragenanos. La hinchazón de la garra tiene una duración de aproximadamente 8 horas y se resuelve completamente a las 24 horas. Se usa el modelo para valorar las actividades antiinflamatorias de nuevos productos terapéuticos y también es sensible a fármacos tales como inhibidores de la COX como el diclofenaco, que se usa como compuesto control positivo en el modelo.

Método: Se tratan ratas OFA macho (5 animales/grupo) por vía oral con el COMPUESTO A (1, 3 y 9 mg/kg), diclofenaco (3 mg/kg) o vehículo (formulación placebo). Una hora más tarde (0 horas), las ratas reciben una inyección intraplantar de 100 µl de una disolución de carragenanos al 1% p/v en solución salina al 0,9% en la garra trasera y se mide el diámetro de la garra por medio de un microcalibre. Se repiten las mediciones del diámetro de la garra 3 y 5 horas tras la inyección de los carragenanos. Se calcula la inhibición en porcentaje de la hinchazón de la pata a las 3 y 5 horas con referencia a los animales tratados con el vehículo (0% de inhibición).

Los efectos (% de inhibición de la hinchazón) del tratamiento con el COMPUESTO A, diclofenaco y vehículo se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 Efecto del COMPUESTO A sobre la hinchazón de la garra en el modelo de edema por carragenanos de la rata

	Vehículo	COMPUESTO A			Diclofenaco
		1 mg/kg	3 mg/kg	9 mg/kg	3 mg/kg
3 h	0%	58%	67%	88%	91%
5 h	0%	65%	48%	74%	87%

5 Se induce el edema mediante una inyección subplantar de carragenanos en la garra de la rata. Se miden los diámetros de la garra en el momento de la inyección de carragenanos (0 horas) y a las 3 y 5 horas. Se administran los compuestos 1 hora antes de la inyección de carragenanos. Se dosificó el COMPUESTO A a 1, 3 y 9 mg/kg v.o. y el diclofenaco a 3 mg/kg v.o. El COMPUESTO A demuestra una inhibición relacionada con la dosis en el modelo de edema por carragenanos tras 3 y 5 horas, a lo largo de una dosis de 1 a 9 mg/kg. El diclofenaco a 3 mg/kg también es muy eficaz en este modelo con una inhibición del 87-91% a ambos tiempos.

Los resultados de este ensayo demuestran que los compuestos de fórmula I, y especialmente el COMPUESTO A, con candidatos prometedores para el desarrollo de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la artritis.

Ejemplo B3: Artritis inducida por colágeno (protección del cartílago, modificación de la enfermedad, tratamiento profiláctico)

5 Los modelos animales de AR necesitan reflejar al menos una de las características encontradas en la AR humana (Billingham et al., 1979). Se ha propuesto que la artritis inducida por colágeno (AIC) cumple estos requisitos (Durie et al., 1994). Especialmente, la
10 similitud en la patofisiología de la articulación hace a este modelo animal el más atractivo para la evaluación de fármacos antirreumáticos (Takeshita et al., 1997). La hiperplasia sinovial, que es una parte integral de la enfermedad, es análoga a la migración de leucocitos en el
15 espacio de la articulación; también puede encontrarse erosión y destrucción de la superficie del cartílago (Holmdahl et al., 1985). Se estableció la AIC de ratas, descrita originalmente por Trentham et al. (1977), y se realizaron estudios extensos con CsA, incluyendo obtención
20 de imágenes por resonancia magnética tridimensional (RMN) e histología (Beckmann et al., 1995; 1998). Se han notificado diferencias en la susceptibilidad de varias cepas de rata para el desarrollo de la enfermedad (Cremer et al., 1995; Kamada et al., 1997; Knoerzer et al., 1997).

Método: Para este estudio, se disuelven el COMPUESTO A y el inhibidor de la COX diclofenaco en un disolvente que contiene un 5% de glucosa (5 ml /kg). Se administran los compuestos por vía oral una vez al día. Se
5 usan ratas hembra de la cepa cruzada WAGxBUF/F1 (peso de 130 g). Los animales se dividen en varios grupos, un grupo placebo (N=8), y cuatro grupos de tratamiento (cada uno N=7-8). El tratamiento comienza en el pico de la enfermedad (día 0) y continúa durante 11 días. Se valora la hinchazón
10 a intervalos de tiempo regulares midiendo el grosor externo de las garras traseras en la región de los metatarsianos usando un microcalibre. Se obtienen muestras de tejido para la evaluación histológica al final del experimento in vivo, 5 h tras la última dosis oral del COMPUESTO A o placebo en
15 el día 11.

Resultados:

▪ **Hinchazón de las garras traseras:**

El diámetro medio de las garras traseras antes de la inmunización es de $3,09 \pm 0,01$ mm y aumenta hasta $5,36 \pm$
20 $0,14$ mm inmediatamente antes del tratamiento con el COMPUESTO A o diclofenaco (día 0). Desde el día 0 hasta el día 11, la hinchazón de las garras traseras de los animales tratados con vehículo, COMPUESTO A, o diclofenaco disminuye (tabla 3).

Tabla 3: Medias de grupos tratados con el COMPUESTO A y diclofenaco de la hinchazón de las garras traseras en la artritis inducida por colágeno en las ratas

	Vehí- culo	COMPUESTO A				Diclo- fenaco
		0,3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	9 mg/kg	1 mg/kg
	n = 8	n = 8	n = 7	n = 7	n = 7	n = 4
Día -12	3,119 ± 0,023	3,069 ± 0,016	3,107 ± 0,046	3,136 ± 0,026	3,043 ± 0,028	3,038 ± 0,024
Día 0	5,356 ± 0,446	5,406 ± 0,448	5,350 ± 0,344	5,379 ± 0,224	5,364 ± 0,231	5,300 ± 0,265
Día 11	4,742 ± 0,161	4,417 ± 0,079	3,983 ± 0,064	3,592 ± 0,085	3,275 ± 0,038	3,750 ± 0,029

5

Los resultados mostrados son medias $\pm$ EEM de grupos de cada 4-8 animales de los diámetros de las garras en mm en el día -12 (antes de la inmunización con colágeno de tipo II en adyuvante incompleto de Freund), el día 0 (comienzo del tratamiento) y el día 11 (final del tratamiento).

El efecto del COMPUESTO A sobre la hinchazón de las garras se muestra en la tabla 4. Los datos mostrados representan la capacidad del tratamiento (COMPUESTO A a 4

dosis crecientes diferentes) para reducir el volumen de la garra trasera medido en el día 2, el día 7 y el día 11.

Tabla 4: Efecto del COMPUESTO A sobre la hinchazón de las garras traseras en la artritis inducida por colágeno en las ratas

	COMPUESTO A			
	0,3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	9 mg/kg
	n = 8	n = 7	n = 7	n = 7
Día 2	-33% **	-40% **	-59% ***	-69% ***
Día 7	-31% *	-38% **	-47% ***	-75% ***
Día 11	-20%	-47% ***	-71% ***	-90% ***
Día 0-11	-29 ± 9,2%	-37 ± 6,8%	- 51 ± 7,1%	- 67 ± 5,4%

Prueba de Dunnett de dos vías: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, otros valores no significativos

El COMPUESTO A administrado a dosis de 0,3, 1, 3 y 9 mg/kg al día v.o., disminuye la hinchazón de las garras traseras de manera rápida, dependiente de la dosis y estadísticamente significativa (desde el día 2 hasta el 11). Un análisis de la AUC durante el día 0 al 11 revela inhibiciones medias de la hinchazón de 29 ± 9,2% (a 0,3 mg/kg), 37 ± 6,8% (a 1 mg/kg), 51 ± 7,1% (a 3 mg/kg) y 67 ± 5,4% (a 9 mg/kg), respectivamente. El diclofenaco inhibe la hinchazón de las garras en un grado significativo (57 ±

9,9%) cuando se administra este compuesto a una dosis de 1 mg/kg al día v.o. No se observa un efecto perjudicial sobre la ganancia de peso corporal con el COMPUESTO A.

▪ **Histología:**

5 Las garras traseras de ratas artríticas control (tratadas con vehículo), tomadas tras la muerte al final del día 11 de tratamiento, obtuvieron puntuaciones histológicas relativamente altas en comparación con las puntuaciones histológicas de animales tratados con el
10 COMPUESTO A (0,3, 1, 3 y 9 mg/kg) o diclofenaco (1 mg/kg).

Tabla 5: Efecto del COMPUESTO A y diclofenaco sobre cuatro parámetros histológicos en la artritis inducida por colágeno en las ratas

	COMPUESTO A				Diclofenaco 1 mg/kg
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	9 mg/kg	
Aposición ósea	+4%	-28%	-35% *	-51% **	-38%
Pérdida de PG	+1%	-13%	-28% *	-40% *	-24%
Daño al cartílago	-6%	-24%	-40% *	-56% ***	-32%
Infiltración de células	+8%	-7%	-25%	-34% **	-22%

15 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon)

El COMPUESTO A (a dosis de 0,3 a 9 mg/kg/día) redujo las puntuaciones de los cuatro parámetros de manera dependiente de la dosis con efectos muy significativos a la dosis más alta ($p \leq 0,01$), demostrando así claramente los efectos protectores de este compuesto sobre los procesos erosivos y de proliferación de tejido dentro de las articulaciones afectadas.

Conclusión: El COMPUESTO A disminuye de manera dependiente de la dosis y muy significativa la hinchazón de las garras traseras tan pronto como en el día 2 de tratamiento, un efecto que es incluso más fuerte en los días 7 a 11 del tratamiento. En este aspecto, el compuesto es bastante comparable a un compuesto activo de referencia tal como el inhibidor de la COX diclofenaco. El COMPUESTO A no interfiere con la ganancia de peso corporal, lo que podría indicar efectos secundarios o tóxicos. Además, el comportamiento general de los animales es normal.

La evaluación histológica de cuatro parámetros investigados en las garras traseras de las ratas al final del estudio también demuestra claramente la eficacia terapéutica, mostrando efectos protectores del COMPUESTO A de una manera dependiente de la dosis sobre los procesos erosivos y de proliferación de tejido dentro de las articulaciones afectadas.

Los resultados de este ensayo demuestran que los compuestos de fórmula I, y especialmente el COMPUESTO A muestran un efecto terapéutico significativo sobre los procesos erosivos y de proliferación de tejido dentro de las articulaciones afectadas. Son candidatos prometedores para el desarrollo de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de composiciones farmacéuticas antiinflamatorias.

10 Ejemplo B4: Artritis inducida por adyuvantes / inflamación crónica

La artritis por adyuvantes en la rata ha sido el modelo más frecuentemente usado de inflamación crónica. También es uno de los modelos más comúnmente usados para evaluar fármacos antiinflamatorios y antiartríticos (Billingham, 1983). Se desarrolla una poliartritis crónica en varias articulaciones tras la inyección intradérmica de adyuvante completo de Freund (Winter y Nuss, 1966). Las lesiones se caracterizan por hinchazón, periostitis y remodelación ósea. La lesión es predominantemente una periartritis en vez de una artritis verdadera. Cualquier destrucción de cartílago que se produzca parece ser secundaria a la resorción ósea y no existen pruebas de un ataque directo sobre el cartílago como acontecimiento inicial (Smith et al., 1982).

La artritis por adyuvante puede tratarse usando dos programas de dosificación diferentes; o bien comenzando en el momento de la inmunización con adyuvante (dosificación profiláctica) o bien a partir del día 15 cuando la respuesta artrítica ya está establecida (dosificación terapéutica). Es más difícil inhibir la artritis por adyuvante con el programa de dosificación terapéutica en comparación con el programa profiláctico. Sin embargo, ambas versiones de la artritis por adyuvante son extremadamente sensibles a los efectos tanto de inhibidores no selectivos de la COX como inhibidores selectivos de la COX 2 en las que puede lograrse un 70-90% de inhibición de la hinchazón a dosis apropiadas. Estos modelos pueden ser predictivos para algunos de los procesos que se piensa que son relevantes en la artritis reumatoide.

Inducción de la artritis:

Método: A ratas Wistar hembra que pesan 150-170 g (alojadas en condiciones convencionales, 5 animales por jaula, con alimento y agua a voluntad) se les inyecta i.d. en la base de la cola 0,1 ml de aceite mineral que contiene 0,6 mg de *Mycobacterium tuberculosis* muerto por calor liofilizado. Se tratan las ratas por vía oral con el COMPUESTO A o la formulación placebo desde el día 15 hasta el día 22 (programa de dosificación terapéutica) o con el COMPUESTO A desde el día 0 hasta el día 14 tras la

inmunización (programa de dosificación profiláctica). Al final del experimento, se mide la hinchazón de las articulaciones tarsianas por medio de un microcalibre. Para el estudio de comparación con diclofenaco, se administran
 5 ambos compuestos desde el día 15 hasta el día 28 con lecturas en el día 22 y 29. Se calcula el porcentaje de inhibición de la hinchazón de la garra en referencia a los animales artríticos tratados con placebo (0% de inhibición) y los animales normales tratados con placebo (100% de
 10 inhibición). Se usan cinco animales por grupo. Se analizan los datos usando ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis seguido por la prueba de comparación múltiple de Dunn.

Resultados:

15 Tabla 6: Comparación de los efectos de diferentes dosis del COMPUESTO A en el desarrollo de la artritis inducida por adyuvante en ratas (programa de dosificación profiláctica)

Compuesto	Dosis	Hinchazón (mm)	% de
	mg/kg	± EEM	inhibición
Controles	-	7,3 ± 0.2	-
artríticos día 0			
Controles	5	11,5 ± 0.7	-
artríticos día 14	ml/kg		

COMPUESTO A	0,3	10,9 ± 0,6	14,3 *
	1	9,1 ± 0,5	57,1 *
	3	7,8 ± 0,2	88,1 **

* n.s. ** p < 0,05 (en comparación con animales control artríticos).

El COMPUESTO A a una dosis de 3 mg/kg v.o. inhibe el desarrollo de la hinchazón en la artritis inducida por adyuvante en desarrollo en un 88%. La DE₅₀ calculada es de 0,8 mg/kg v.o.

Tabla 7: Comparación de los efectos de diferentes dosis del COMPUESTO A en la artritis inducida por adyuvante establecida en ratas (programa de dosificación terapéutica)

Compuesto	Dosis mg/kg	Hinchazón (mm) ± D.E.	% de inhibición
Controles artríticos	5 ml /kg	8,06 ± 1,01	-
Diclofenaco	1	4,27 ± 0,31	47,1 *
COMPUESTO A	0,3	6,79 ± 0,9	15,8 *
	1	4,92 ± 0,63	39,0 *
	3	4,41 ± 0,59	45,0 *

Compuesto	Dosis	Hinchazón (mm) $\pm$	% de
	mg/kg	D.E.	inhibición
	9	2,84 $\pm$ 0,73	64,7 **

* n.s. ** $p < 0,001$ (en comparación con animales control artríticos, tratamiento de 7 días)

El COMPUESTO A administrado a 9 mg/kg/día inhibe la hinchazón de las garras traseras en la artritis inducida por adyuvante establecida con una inhibición máxima de aproximadamente el 65%. En comparación, el diclofenaco (1 mg/kg/día) inhibe la hinchazón en hasta un 47%.

10 **Tabla 8:** Comparación de los efectos del COMPUESTO A en la artritis inducida por adyuvante establecida en ratas tras un programa de tratamiento de una o dos semanas

Compuesto	Dosis	Hinchazón	% de	Hinchazón	% de
	mg/kg	(mm) $\pm$	inhibición	(mm) $\pm$	inhibición
		D.E.		D.E.	
		7 días de		14 días de	
		tratamiento		tratamiento	
Controles	5 ml	8,62 $\pm$	-	7,70 $\pm$	-
artríticos	/kg	0,69		1,12	

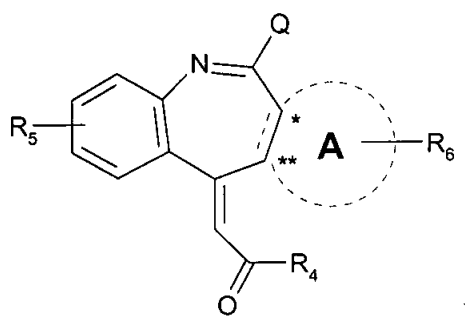
COMPUESTO	1,25	4,22 ±	51,0 *	3,06 ±	60,3 *
A		0,57		0,63	
	2,5	3,40 ±	60,5 *	2,93 ±	62,0 *
		0,92		0,80	
	5	2,94 ±	65,0 *	2,23 ±	71,1 *
		1,28		0,66	

* $p < 0,01$ (en comparación con animales control artríticos, lecturas en el día 22 y día 29).

El COMPUESTO A inhibe la hinchazón de los pies traseros en la artritis inducida por adyuvante establecida con una inhibición máxima de aproximadamente el 71% (COMPUESTO A a 5 mg/kg/día) tras 14 días de tratamiento. Las DE_{50} estimadas para el COMPUESTO A son iguales o inferiores a 1,25 mg/kg v.o. usando un programa de tratamiento de una semana e inferiores a 1,25 usando un programa de tratamiento de 2 semanas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



5 en la que

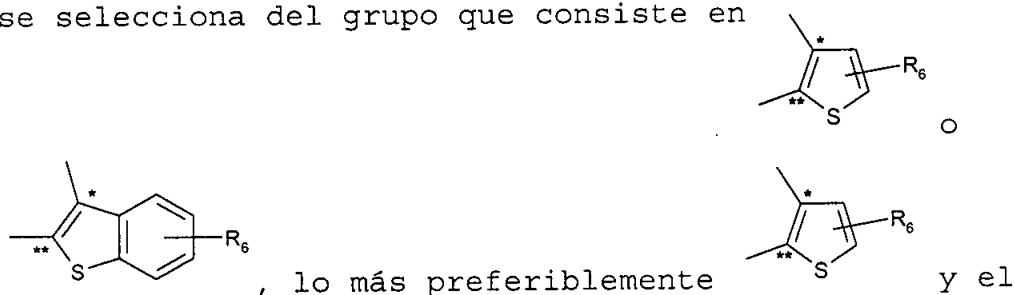
Q es $-N(R_1)(R_2)$ o $-O-R_3$,

10 R_1 y R_2 independientemente entre sí son H, alquilo C_1-C_6 ,
alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo
 C_3-C_6 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo
 C_1-C_6 , di(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo C_1-C_6 , alquil(C_1-
15 C_6)carboxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 ,
hidroxialquilo C_1-C_6 , alquilamino(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 o
 R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que
están unidos un anillo que contiene de 2 a 5 átomos de
20 carbono y opcionalmente un átomo de nitrógeno, azufre
u oxígeno adicional, estando sustituido dicho anillo
opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados
del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 y alcoxilo C_1-
 C_4 ;

20 R_3 es alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-
 C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 ,

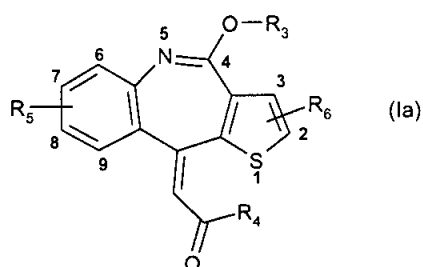
- alcoxi (C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, di(alquil (C₁-C₆))aminoalquilo C₁-C₆, carboxi (C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino (C₁-C₆)alquilo C₁-C₆;
- 5 R₄ es OH, NH₂, alquilo xilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di(alquil (C₁-C₆))amino, amino(alquil (C₁-C₆))amino, alquiltio C₁-C₆, ariloxilo no sustituido o sustituido de una a cinco veces, arilamino no sustituido o sustituido de una a cinco veces, seleccionándose los
- 10 sustituyentes independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniloxilo C₂-C₆,
- 15 haloalqueniloxilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfoniloxilo C₁-C₆, haloalquilsulfoniloxilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alqueniltio C₂-C₆,
- 20 haloalqueniltio C₂-C₆, alquenilsulfinilo C₂-C₆, haloalquenilsulfinilo C₂-C₆, alquenilsulfonilo C₂-C₆, haloalquenilsulfonilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, haloalquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,
- 25 haloalquilcarbonilo C₁-C₆ y alcoxycarbonilo C₁-C₆;

se selecciona del grupo que consiste en



sustituyente R_6 es según la reivindicación 1.

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 5 1, que tiene la fórmula Ia



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen según la fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

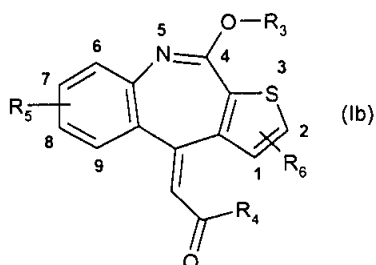
4. Compuesto de fórmula Ia según la reivindicación 3, en el que R_3 es alquilo C_1-C_6 , lo más preferiblemente metilo o etilo; R_4 es OH, NH_2 o alquilo C_1-C_6 , lo más preferiblemente OH, metoxilo o etoxilo; y R_5 es H, o halógeno o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto de fórmula Ia según la reivindicación 3, que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: ácido [7-cloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [7-cloro-10-

metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido
 [7-cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-
 acético; ácido [2-cloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-
 benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-metoxi-
 5 3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-
 cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-
 acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-
 benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-
 10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético;
 10 ácido [2-cloro-7-fluoro-10-etoxi-3-tia-9-aza-
 benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-
 hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido
 [2,7-difluoro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-
 iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-etoxi-3-tia-9-aza-
 15 benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-dicloro-10-
 hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido
 [2,7-dicloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-
 acético; y ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-
 benzo[f]azulen-4-iliden]-acético o un éster
 20 fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.

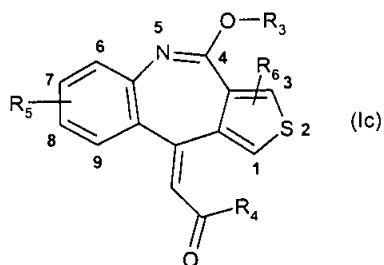
6. Isómero cis del ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-
 3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético según la
 reivindicación 5 o un éster fisiológicamente aceptable o
 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ib



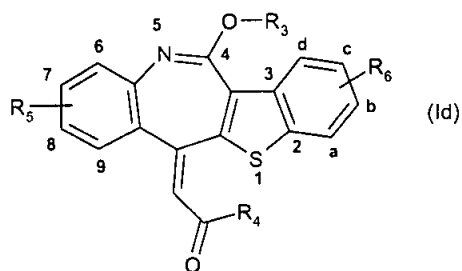
en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen según la fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ic



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen según la fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que tiene la fórmula Id



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen según la fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Composición farmacéutica que comprende una
5 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o éster fisiológicamente aceptables del mismo, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo fisiológicamente aceptables para el mismo.

10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque está en una forma farmacéutica oral o transdérmica.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque es una composición
15 veterinaria en una forma farmacéutica de sabor agradable.

13. Método de tratamiento de la inflamación en un ser humano o un animal que necesita tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de manera antiinflamatoria de un compuesto
20 de fórmula I según la reivindicación 1 o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Método de tratamiento, control o reducción de la artritis en un ser humano o un animal que necesita de
25 tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho

ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 15. Método de alivio del dolor en un ser humano o animal que necesita de tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad analgésicamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o un éster fisiológicamente aceptable o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en un método de tratamiento de la inflamación en un ser humano o un animal.

17. Uso de un compuesto de fórmula I según la
15 reivindicación 1, en un método de tratamiento de la artritis en un ser humano o un animal.

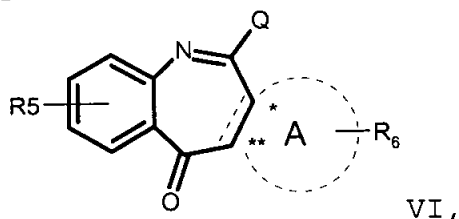
18. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en un método de tratamiento del dolor en un ser humano o un animal.

20 19. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la fabricación de una composición farmacéutica.

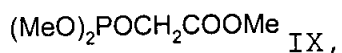
20. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de
25 medios antiinflamatorios o antipiréticos, comprendiendo

dicha composición i) un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con ii) uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo, procedimiento que comprende llevar el componente i) a mezcla íntima con el componente ii) y efectuar la formulación o presentación de la composición de modo que proporcione o permita la administración de la misma.

21. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I según la reivindicación I en forma libre o en forma de un éster fisiológicamente aceptable o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque un compuesto de fórmula



que se conoce o puede producirse de manera análoga a compuestos conocidos correspondientes, y en la que R_5 , R_6 , A y Q se definen según se facilita para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



que se conoce o puede prepararse de manera análoga a compuestos conocidos correspondientes, opcionalmente en presencia de un catalizador básico, saponificándose

opcionalmente el éster racémico resultante en presencia de un catalizador básico y aislándose el isómero deseado, opcionalmente en presencia de una amina, de la mezcla isomérica resultante, y si se desea, un compuesto de
5 fórmula I que puede obtenerse según el método o de otra manera, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de fórmula I, se separa una mezcla de isómeros que puede obtenerse según el método y se aísla el isómero deseado y/o un compuesto libre de fórmula
10 I que puede obtenerse según el método se convierte en una sal o una sal de un compuesto de fórmula I que puede obtenerse según el método se convierte en el compuesto libre de fórmula I o en otra sal.

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

1. Pietro BOLLINGER	citizen of Switzerland	Gustackerstrasse 56 4103 Bottmingen Switzerland
2. Mahavir PRASHAD	citizen of United States Of America	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 USA
3. Bernhard RISS	citizen of France	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue France
4. Janet DAWSON KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
5. Peter C. HIESTAND	citizen of Austria	Schönenbuchstrasse 13a 4123 Allschwil Switzerland
6. Yugang LIU	citizen of United States Of America	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 USA
7. Jonathan KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
8. Vincent SCHMID	citizen of Switzerland	Route des Vuarines 52 1564 Domdidier Switzerland
9. Friedrich SCHUERCH	citizen of Switzerland	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Switzerland

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Organic Compounds

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the EP patent application filed on February 23 2006 and accorded Application Number 06003702.5, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Pietro BOLLINGER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____

) s.s.:

County of _____

)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 28th day of February, 2007.Mahavir Prashad L.S.
Name: Mahavir PRASHAD

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey

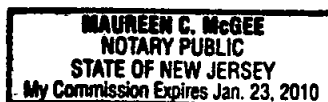
) s.s.:

County of Morris

)

On this 28th day of February, 2007, personally appeared before me MAHAVIR PRASHAD
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Maureen C. McGee
Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Bernhard RISS

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Janet DAWSON KING

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Peter C. HIESTAND

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 28 day of February, 2007.

L.S.

Name: Yugang LIU

ACKNOWLEDGEMENT

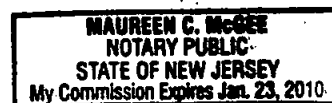
State of New Jersey)

) s.s.:

County of Morris)

On this 28th day of February, 2007, personally appeared before me YUGANG LIU,
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Jonathan KING L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Vincent SCHMID L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Case No. 50054-WO-PCT

7

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Friedrich SCHUERCH

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
by _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**Organic Compounds**" signed by Pietro BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. HIESTAND, Yugang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH, this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By:

Name:

Reto Halbeisen

Function:

Admin. Expert

Date:

04.04.2007

~~Jane Violet Menter~~

Ella Rutschmann

Admin. Professional

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mr. Reto Halbeisen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen, Switzerland, and **Mrs. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 10th (tenth) day of April 2007 (twothousandandseven).



Leg.Prot.Nr.: 108 /2007

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

1. Pietro BOLLINGER	citizen of Switzerland	Gustackerstrasse 56 4103 Bottmingen Switzerland
2. Mahavir PRASHAD	citizen of United States Of America	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 USA
3. Bernhard RISS	citizen of France	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue France
4. Janet DAWSON KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
5. Peter C. HIESTAND	citizen of Austria	Schönenbuchstrasse 13a 4123 Allschwil Switzerland
6. Yugang LIU	citizen of United States Of America	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 USA
7. Jonathan KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
8. Vincent SCHMID	citizen of Switzerland	Route des Vuarines 52 1564 Domdidier Switzerland
9. Friedrich SCHUERCH	citizen of Switzerland	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Switzerland

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Organic Compounds

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the EP, patent application filed on February 23 2006 and accorded Application Number 06003702.5, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.



Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Name: Pietro BOLLINGER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Name: Mahavir PRASHAD

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 19 day of February, 2007.Bernhard RISS L.S.
Name: Bernhard RISS

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 19 day of February, 2007.X Janet Dawson King L.S.
Name: Janet DAWSON KING

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 22 day of February, 2007.

X Peter C. Hiestand L.S.
Name: Peter C. HESTAND

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Name: Yugang LIU L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 28 day of February, 2007.

X Jonathan King L.S.
Name: Jonathan KING

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Name: Vincent SCHMID L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 19 day of February, 2007.

Friedrich Schuerch L.S.
Name: Friedrich SCHUERCH

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**Organic Compounds**" signed by Pietro BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. HIESTAND, Yugang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH ; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

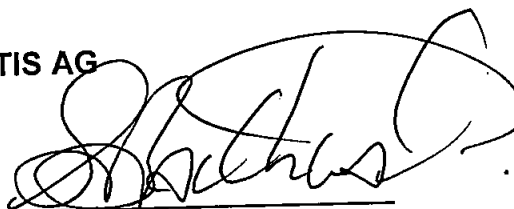
By :

Name : Reto Halbeisen

Function : Admin. Expert

Date:

21.03.07



Steve Brathwaite

Admin. Professional

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

1. Pietro BOLLINGER	citizen of Switzerland	Gustackerstrasse 56 4103 Bottmingen Switzerland
2. Mahavir PRASHAD	citizen of United States Of America	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 USA
3. Bernhard RISS	citizen of France	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue France
4. Janet DAWSON KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
5. Peter C. HIESTAND	citizen of Austria	Schönenbuchstrasse 13a 4123 Allschwil Switzerland
6. Yugang LIU	citizen of United States Of America	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 USA
7. Jonathan KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
8. Vincent SCHMID	citizen of Switzerland	Route des Vuarines 52 1564 Domdidier Switzerland
9. Friedrich SCHUERCH	citizen of Switzerland	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Switzerland

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Organic Compounds

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the EP, patent application filed on February 23 2006 and accorded Application Number 06003702.5, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this ^X 19 day of ^X February, 2007.

^X P. Bollinger L.S.
Name: Pietro BOLLINGER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Name: Mahavir PRASHAD

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Bernhard RISS L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Janet DAWSON KING L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Peter C. HIESTAND L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Yugang LIU L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Jonathan KING

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Vincent SCHMID

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20 ____.

Name: Friedrich SCHUERCH L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20 ____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**Organic Compounds**" signed by Pietro BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. HIESTAND, Yugang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH ; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

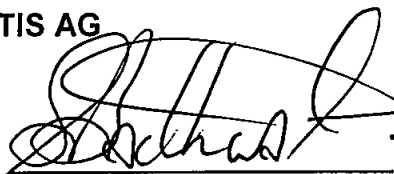
By :



Name : Reto Halbeisen

Function : Admin. Expert

Date:

21.03.07

Steve Braithwaite

Admin. Professional

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

1. Pietro BOLLINGER	citizen of Switzerland	Gustackerstrasse 56 4103 Bottmingen Switzerland
2. Mahavir PRASHAD	citizen of United States Of America	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 USA
3. Bernhard RISS	citizen of France	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue France
4. Janet DAWSON KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
5. Peter C. HIESTAND	citizen of Austria	Schönenbuchstrasse 13a 4123 Allschwil Switzerland
6. Yugang LIU	citizen of United States Of America	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 USA
7. Jonathan KING	citizen of United Kingdom	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil Switzerland
8. Vincent SCHMID	citizen of Switzerland	Route des Vuarines 52 1564 Domdidier Switzerland
9. Friedrich SCHUERCH	citizen of Switzerland	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Switzerland

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Organic Compounds

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the EP, patent application filed on February 23 2006 and accorded Application Number 06003702.5, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this ____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Name: Pietro BOLLINGER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Name: Mahavir PRASHAD

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Name: Bernhard RISS

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Name: Janet DAWSON KING

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Peter C. HIESTAND

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Yugang LIU

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

L.S.

Name: Jonathan KING

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 12th day of February, 2007.

Vincent Schmid
L.S.

Name: Vincent SCHMID

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Friedrich SCHUERCH L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

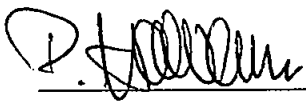
Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**Organic Compounds**" signed by Pietro BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. HIESTAND, Yugang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH ; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

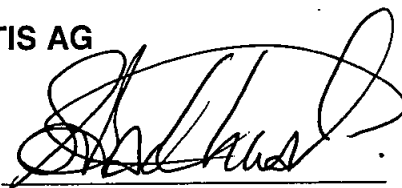
By :



Name : Reto Halbeisen

Function : Admin. Expert

Date:

21.03.07

Steve Braithwaite

Admin. Professional

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Vincent Schmid**, citizen of Ausserberg (VS), Switzerland, residing in Domdidier, Switzerland; of **Mr. Pietro Bollinger**, citizen of Beringen (SH), residing in Bottmingen, Switzerland; of **Mr. Bernhard Riss**, French citizen, residing in Huningue, France; of **Mrs. Janet Dawson King**, British citizen, residing in Bennwil, Switzerland; of **Mr. Peter C. Hiestand**, Austrian citizen, residing Allschwil, Switzerland; of **Mr. Jonathan King**, British citizen, residing in Bennwil, Switzerland; and of **Mr. Friedrich Schuerch**, citizen of Rohrbach b. Huttwil, Switzerland, residing in Frenkendorf, Switzerland.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Mr. Steve Braithwaite**, British citizen, residing in Basel, Switzerland; and **Mr. Reto Halbeisen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen/BL, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of March 2007 (twothousandandseven)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 650 /2007

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned, Dr. Ramon Mabillard, Civil Law Notary hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

BASEL (SWITZERLAND), this 20th (twentieth) day of June 2008 (twothousandandeight)

Leg. Prot. 459 /2008

Ramon Mabillard, Notary

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. iur. R. Mabillard*

3. in his/her function as *off. Notary*

4. and certified by the seal of the *Gemeinde*

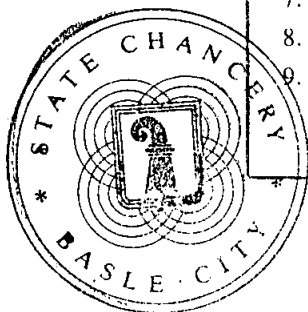
Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on *20. Juni 2008*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *5616/9364*

9. Seal /stamp: 10. Signature: *Helena Schaffner*



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 5616/9364 de 20 de junio de 2008 expedida en Suiza correspondiente a un documento de cesión.

N. del T: En la parte superior izquierda de todas las hojas traducidas se encuentra la frase Case No. 50054-WO-PCT, que debe leerse como Caso No. 50054-WO-PC.

CESION

Por buena y valiosa consideración, el recibo y la adecuación de la cual se reconoce por medio del presente, nosotros

1. Pietro BOLLINGER	Ciudadano de Suiza	Gustackerstrasse 56 4103 Bottmingen Suiza
2. Mahavir PRASHAD	Ciudadano de los Estados Unidos de América	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 EUA
3. Bernhard RISS	Ciudadano de Francia	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue Francia
4. Janet DAWSON KING	Ciudadano del Reino Unido	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwill Suiza
5. Peter C. HIESTAND	Ciudadano de Austria	Schonenbuchstrasse 13 ^a 4123 Allschwill Suiza
6. Yugang LIU	Ciudadano de los Estados Unidos de América	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 EUA
7. Jonathan KING	Ciudadano del Reino Unido	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwill

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

		Suiza
8. Vincent SCHIMD	Ciudadano de Suiza	Route des Vuarine 52 1564 Dromdidier Suiza
9. Friedrich SCHUERCH	Ciudadano de suiza	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Suiza

Por medio del presente vendemos, cedemos y transferimos a **Novartis AG**, una sociedad organizada bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto Austria y a **Novartis Pharma GmbH**, una sociedad organizada bajo las leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Viena, Austria, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GMBH de ahora en adelante denominadas colectivamente como "**CESIONARIOS**") en y sobre: (1) todas nuestras invenciones y descubrimientos descritos en las solicitud(es) de patente titulada(s)

Compuestos orgánicos

Presentada* en el RO/____ el ____, 20____, y al cual se le asignó Número de Solicitud de Patente Internacional PCT _____, (2) dicha(s) solicitud(es) de patente, (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente

internacional, (4) cualquier otra solicitud de patente en todos los países y regiones reivindicando prioridad de la solicitud de patente de la solicitud de patente EP (patente europea) presentada el 23 de febrero de 2006 y al cual se le asignó Número de Solicitud 06003702.5, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las mencionadas solicitudes de patente (incluyendo subsiguientes continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) de ahora en adelante denominadas colectivamente "solicitudes de patente"), (6) todas las patentes que sean otorgadas sobre cualquiera de dichas solicitudes de patente, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importaciones basados en una o más de dichas patentes y (8) todas las re-expediciones, renovaciones y extensiones de dichas patentes, certificados de re-examen expedidos para dichas patentes y certificados de protección suplementaria basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar solicitudes de patente sobre dichas invenciones y descubrimientos a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios o a nombre de cualquiera o todos nosotros, a su elección y de acuerdo con la ley aplicable en todos los países y regiones y todos los derechos de prioridad en todos los países y regiones para todas las mencionadas solicitudes de patente bajo la Convención Internacional para

la Protección de la Propiedad Industrial, y cualesquiera otros acuerdos internacionales similares aplicables), los mismos para ser tenidos y disfrutados por dichos CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el término total de los términos para los cuales todas las patentes sobre las mismas hayan sido otorgadas, tan entera y cabalmente como hubieran sido tenidos y disfrutados por nosotros si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho.

*Nosotros autorizamos a los CESIONARIOS y sus representantes a insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patente cuando sean notificados de la misma.

Y por medio del presente acordamos, en cualquier momento, a petición y a cargo de los CESIONARIOS, ejecutar y expedir todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre las invenciones o descubrimientos precedentes, solicitudes de patentes, patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, re-expediciones, renovaciones, extensiones, certificados de re-examen y certificados de protección suplementaria a los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, incluyendo la ejecución y

procura de todos los otros documentos que evidencien la venta, cesión y transferencia tal como sea necesario y deseable para registrar las mismas en la oficina de patentes o cualquier otra oficina, agencia o similar de propiedad intelectual de cualquier país o región, que nosotros, en cualquier momento y a solicitud y costa de los CESIONARIOS, ejecutaremos, adicionalmente, todas las solicitudes de patente, solicitudes de registro y/o confirmación de una o más de dichas patentes, solicitudes de certificados de importación basados en una o más de dichas patentes, solicitud de re-expedición, renovación y extensión de una o más de dichas patentes y certificados de protección suplementaria basados en una o más de dichas patentes y que haremos todos los juramentos y declaraciones legales y haremos todos los actos legales requeridos para procurar los mismos y para ayudar en esto, sin compensación adicional, pero a costa de los CESIONARIOS, los sucesores, cesionarios y otros representantes legales.

Nota del T: Aparecen en el documento varios párrafos, que tienen exactamente el mismo texto y en el cual únicamente varía el nombre de la persona después de **Nombre:**, siendo los nombres escritos los siguientes: Pietro Bollinger, Bernhard Riss, Janet Dawson King, Peter C. Hiestand, Jonathan King, Vincent Schmid y Friedrich Schuerch. Como no se encuentra

llenado el texto, ni diligenciado por notario público no se hace traducción de los mismos, pero se hace a continuación la traducción del texto modelo con espacios en blanco para su conocimiento y solo se traducirán los firmados y los legalizados por medio de notario público:

Ejecutado este día __ de __, 200__

Nombre: Pietro Bollinger L.S.

Reconocimiento

Estado de _____

Condado de _____

En este día__ de __, 20__, personalmente compareció ante mí _____, conocido por mí y conocido por ser la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento precedente y reconoció que él (ella) ejecutó el mismo, con voluntad propia para los propósitos descritos allí.

(sello)

Notario Público

Ejecutado este día 28 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Mahavir Prashad

Reconocimiento

Estado de Nueva Jersey

Condado de Morris

En este día 28 de febrero, 2007, personalmente compareció ante mí Mahavir Prashad, conocido por mí y conocido por ser

la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento precedente y reconoció que él (ella) ejecutó el mismo, con voluntad propia para los propósitos descritos allí.

(firmado) Notario Público

Sello: Maureen C. McGee, Notario Público, Estado de Nueva Jersey, Mi comisión termina el 23 de enero de 2010

Ejecutado este día 28 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Yugang Liu

Reconocimiento

Estado de Nueva Jersey

Condado de Morris

En este día 28 de febrero, 2007, personalmente compareció ante mí Yugang Liu, conocido por mí y conocido por ser la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento precedente y reconoció que él (ella) ejecutó el mismo, con voluntad propia para los propósitos descritos allí.

(firmado) Notario Público

Sello: Maureen C. McGee, Notario Público, Estado de Nueva Jersey, Mi comisión termina el 23 de enero de 2010

ACEPTACIÓN DE CESIÓN

Con relación a la cesión hecha a **NOVARTIS AG** de una invención titulada "Compuestos Orgánicos", firmada por Pietro

BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. Hiestand, Yogang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH, esto certifica que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: firma ilegible

Nombre: Reto Halbeisen

Función: Experto Administrativo

Fecha: 04.04.2007

Por: firma ilegible

Nombre: Ella Rutschmann

Función: Profesional Administrativo

Certificación

Yo, el suscrito notario público en Basilea, Suiza, certifico por medio del presente que las firmas anteriores son las firmas genuinas del señor **Reto Halbeisen**, ciudadano de Wahlen/BL, Suiza, residente en Laufen Suiza y de la señora **Ella Rutschmann**, ciudadana de Lotzwill, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos actuando a nombre de **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, ambos como apoderados, ambos con firmas conjuntas.

La autenticidad de las firmas fue establecida por comparación.

Basilea, Suiza, este día 10 de abril de 2007 (dos mil siete).
(firma ilegible)

CESION

Por buena y valiosa consideración, el recibo y la adecuación de la cual se reconoce por medio del presente, nosotros

1. Pietro BOLLINGER	Ciudadano de Suiza	Gustackerstrasse 56 4103 Bottmingen Suiza
2. Mahavir PRASHAD	Ciudadano de los Estados Unidos de América	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 EUA
3. Bernhard RISS	Ciudadano de Francia	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue Francia
4. Janet DAWSON KING	Ciudadano del Reino Unido	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwill Suiza
5. Peter C. Hiestand	Ciudadano de Austria	Schonenbuchstrasse 13 ^a 4123 Allschwill Suiza
6. Yugang LIU	Ciudadano de los Estados Unidos de América	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 EUA
7. Jonathan KING	Ciudadano del Reino Unido	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwill Suiza
8. Vincent SCHIMD	Ciudadano de Suiza	Route des Vuarine 52 1564 Dromdidier Suiza
9. Friedrich SCHUERCH	Ciudadano de suiza	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Suiza

Por medio del presente vendemos, cedemos y transferimos a **Novartis AG**, una sociedad organizada bajo las leyes de la

Confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto Austria y a **Novartis Pharma GmbH**, una sociedad organizada bajo las leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Viena, Austria, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GMBH de ahora en adelante denominadas colectivamente como "**CESIONARIOS**") en y sobre: (1) todas nuestras invenciones y descubrimientos descritos en las solicitud(es) de patente titulada(s)

Compuestos orgánicos

Presentada* en el RO/____ el ____, 20____, y al cual se le asignó Número de Solicitud de Patente Internacional PCT ____, (2) dicha(s) solicitud(es) de patente, (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) cualquier otra solicitud de patente en todos los países y regiones reivindicando prioridad de la solicitud de patente de la solicitud de patente EP (patente europea) presentada el 23 de febrero de 2006 y al cual se le asignó Número de Solicitud 06003702.5, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las mencionadas solicitudes de patente (incluyendo subsiguientes continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a,

continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) de ahora en adelante denominadas colectivamente "solicitudes de patente"), (6) todas las patentes que sean otorgadas sobre cualquiera de dichas solicitudes de patente, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importaciones basados en una o más de dichas patentes y (8) todas las re-expediciones, renovaciones y extensiones de dichas patentes, certificados de re-examen expedidos para dichas patentes y certificados de protección suplementaria basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar solicitudes de patente sobre dichas invenciones y descubrimientos a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios o a nombre de cualquiera o todos nosotros, a su elección y de acuerdo con la ley aplicable en todos los países y regiones y todos los derechos de prioridad en todos los países y regiones para todas las mencionadas solicitudes de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y cualesquiera otros acuerdos internacionales similares aplicables), los mismos para ser tenidos y disfrutados por dichos CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el término total de los términos para los cuales todas las patentes sobre las mismas hayan sido otorgadas, tan entera y cabalmente como hubieran sido tenidos y disfrutados por

nosotros si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho.

*Nosotros autorizamos a los CESIONARIOS y sus representantes a insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patente cuando sean notificados de la misma.

Y por medio del presente acordamos, en cualquier momento, a petición y a cargo de los CESIONARIOS, ejecutar y expedir todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre las invenciones o descubrimientos precedentes, solicitudes de patentes, patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, re-expediciones, renovaciones, extensiones, certificados de re-examen y certificados de protección suplementaria a los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, incluyendo la ejecución y procura de todos los otros documentos que evidencien la venta, cesión y transferencia tal como sea necesario y deseable para registrar las mismas en la oficina de patentes o cualquier otra oficina, agencia o similar de propiedad intelectual de cualquier país o región, que nosotros, en cualquier momento y a solicitud y costa de los CESIONARIOS, ejecutaremos, adicionalmente, todas las solicitudes de

patente, solicitudes de registro y/o confirmación de una o más de dichas patentes, solicitudes de certificados de importación basados en una o más de dichas patentes, solicitud de re-expedición, renovación y extensión de una o más de dichas patentes y certificados de protección suplementaria basados en una o más de dichas patentes y que haremos todos los juramentos y declaraciones legales y haremos todos los actos legales requeridos para procurar los mismos y para ayudar en esto, sin compensación adicional, pero a costa de los CESIONARIOS, los sucesores, cesionarios y otros representantes legales.

Nota del T: Aparecen en el documento varios párrafos, que tienen exactamente el mismo texto y en el cual únicamente varía el nombre de la persona después de **Nombre:**, siendo los nombres escritos los siguientes: Pietro Bollinger, Mahavir Prashad, Yugang Liu y Vincent Schmid. Como no se encuentra llenado el texto, ni diligenciado por notario público no se hace traducción de los mismos, pero se hace a continuación la traducción del texto modelo con espacios en blanco para su conocimiento y solo se traducirán los firmados:

Ejecutado este día ___ de ___, 200__

Nombre: Pietro Bollinger L.S.

Reconocimiento

Estado de _____

Condado de _____

En este día____ de _____, 20____, personalmente compareció ante mí _____, conocido por mí y conocido por ser la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento precedente y reconoció que él (ella) ejecutó el mismo, con voluntad propia para los propósitos descritos allí.

(sello)

Notario Público

Ejecutado este día 19 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Bernhard Riss

Ejecutado este día 19 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Janet Dawson King

Ejecutado este día 22 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Peter C. Hiestand

Ejecutado este día 28 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Jonathan King

Ejecutado este día 19 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Friedrich Schuerch

ACEPTACIÓN DE CESIÓN

Con relación a la cesión hecha a **NOVARTIS AG** de una invención titulada "Compuestos Orgánicos", firmada por Pietro BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. HIESTAND, Yogang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH, esto certifica que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: firma ilegible

Nombre: Reto Halbeisen

Función: Experto Administrativo

Fecha: 21.03.2007

Por: firma ilegible

Nombre: Steve Braithwaile

Función: Profesional Administrativo

CESION

Por buena y valiosa consideración, el recibo y la adecuación de la cual se reconoce por medio del presente, nosotros

1. Pietro BOLLINGER	Ciudadano de Suiza	Gustackerstrasse 56 4103 Bottmingen Suiza
2. Mahavir PRASHAD	Ciudadano de los Estados Unidos de América	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 EUA
3. Bernhard RISS	Ciudadano de Francia	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue Francia
4. Janet DAWSON KING	Ciudadano del	Nebenmattstrasse 11

	Reino Unido	4431 Bennwill Suiza
5. Peter C. Hiestand	Ciudadano de Austria	Schonenbuchstrasse 13 ^a 4123 Allschwill Suiza
6. Yugang LIU	Ciudadano de los Estados Unidos de América	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 EUA
7. Jonathan KING	Ciudadano del Reino Unido	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwill Suiza
8. Vincent SCHIMD	Ciudadano de Suiza	Route des Vuarine 52 1564 Dromdidier Suiza
9. Friedrich SCHUERCH	Ciudadano de suiza	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Suiza

Por medio del presente vendemos, cedemos y transferimos a **Novartis AG**, una sociedad organizada bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto Austria y a **Novartis Pharma GmbH**, una sociedad organizada bajo las leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Viena, Austria, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GMBH de ahora en adelante denominadas colectivamente como "**CESIONARIOS**") en y sobre: (1) todas nuestras invenciones y

descubrimientos descritos en las solicitud(es) de patente titulada(s)

Compuestos orgánicos

Presentada* en el RO/_____ el _____, 20____, y al cual se le asignó Número de Solicitud de Patente Internacional PCT _____, (2) dicha(s) solicitud(es) de patente, (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) cualquier otra solicitud de patente en todos los países y regiones reivindicando prioridad de la solicitud de patente de la solicitud de patente EP (patente europea) presentada el 23 de febrero de 2006 y al cual se le asignó Número de Solicitud 06003702.5, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las mencionadas solicitudes de patente (incluyendo subsiguientes continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) de ahora en adelante denominadas colectivamente "solicitudes de patente"), (6) todas las patentes que sean otorgadas sobre cualquiera de dichas solicitudes de patente, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importaciones basados en una o más de dichas patentes y (8) todas las re-expediciones, renovaciones y extensiones de dichas patentes, certificados de re-examen expedidos para dichas patentes y certificados de protección suplementaria basados en dichas patentes

(incluyendo el derecho a presentar solicitudes de patente sobre dichas invenciones y descubrimientos a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios o a nombre de cualquiera o todos nosotros, a su elección y de acuerdo con la ley aplicable en todos los países y regiones y todos los derechos de prioridad en todos los países y regiones para todas las mencionadas solicitudes de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y cualesquiera otros acuerdos internacionales similares aplicables), los mismos para ser tenidos y disfrutados por dichos CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el término total de los términos para los cuales todas las patentes sobre las mismas hayan sido otorgadas, tan entera y cabalmente como hubieran sido tenidos y disfrutados por nosotros si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho.

*Nosotros autorizamos a los CESIONARIOS y sus representantes a insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patente cuando sean notificados de la misma.

Y por medio del presente acordamos, en cualquier momento, a petición y a cargo de los CESIONARIOS, ejecutar y expedir todos los documentos que sean necesarios o deseables para

perfeccionar el título sobre las invenciones o descubrimientos precedentes, solicitudes de patentes, patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, re-expediciones, renovaciones, extensiones, certificados de re-examen y certificados de protección suplementaria a los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, incluyendo la ejecución y procura de todos los otros documentos que evidencien la venta, cesión y transferencia tal como sea necesario y deseable para registrar las mismas en la oficina de patentes o cualquier otra oficina, agencia o similar de propiedad intelectual de cualquier país o región, que nosotros, en cualquier momento y a solicitud y costa de los CESIONARIOS, ejecutaremos, adicionalmente, todas las solicitudes de patente, solicitudes de registro y/o confirmación de una o más de dichas patentes, solicitudes de certificados de importación basados en una o más de dichas patentes, solicitud de re-expedición, renovación y extensión de una o más de dichas patentes y certificados de protección suplementaria basados en una o más de dichas patentes y que haremos todos los juramentos y declaraciones legales y haremos todos los actos legales requeridos para procurar los mismos y para ayudar en esto, sin compensación adicional, pero a costa de los CESIONARIOS, los sucesores, cesionarios y otros representantes legales.

Nota del T: Aparecen en el documento varios párrafos, que tienen exactamente el mismo texto y en el cual únicamente varía el nombre de la persona después de **Nombre:**, siendo los nombres escritos los siguientes: Mahavir Prashad, Bernhard Riss, Janet Dawson King, Peter C. Hiestand, Yugang Liu, Jonathan King, Vincent Schmid y Friedrich Schuerch. Como no se encuentra llenado el texto, ni diligenciado por notario público no se hace traducción de los mismos, pero se hace a continuación la traducción del texto modelo con espacios en blanco para su conocimiento y solo se traducirán los firmados:

Ejecutado este día ____ de ____, 200__

Nombre: Pietro Bollinger L.S.

Reconocimiento

Estado de _____

Condado de _____

En este día ____ de ____, 20____, personalmente compareció ante mí _____, conocido por mí y conocido por ser la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento precedente y reconoció que él (ella) ejecutó el mismo, con voluntad propia para los propósitos descritos allí.

(sello)

Notario Público

Ejecutado este día 19 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Pietro Bollinger

ACEPTACIÓN DE CESIÓN

Con relación a la cesión hecha a **NOVARTIS AG** de una invención titulada "Compuestos Orgánicos", firmada por Pietro BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. Hiestand, Yogang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH, esto certifica que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: firma ilegible

Nombre: Reto Halbeisen

Función: Experto Administrativo

Fecha: 21.03.2007

Por: firma ilegible

Nombre: Steve Braithwaile

Función: Profesional Administrativo

CESION

Por buena y valiosa consideración, el recibo y la adecuación de la cual se reconoce por medio del presente, nosotros

1. Pietro BOLLINGER	Ciudadano de	Gustackerstrasse 56
	Suiza	4103 Bottmingen
		Suiza

2. Mahavir PRASHAD	Ciudadano de los Estados Unidos de América	27 Davenport Road Montville, NJ 07045 EUA
3. Bernhard RISS	Ciudadano de Francia	Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue Francia
4. Janet DAWSON KING	Ciudadano del Reino Unido	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwill Suiza
5. Peter C. HIESTAND	Ciudadano de Austria	Schonenbuchstrasse 13 ^a 4123 Allschwill Suiza
6. Yugang LIU	Ciudadano de los Estados Unidos de América	57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 EUA
7. Jonathan KING	Ciudadano del Reino Unido	Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwill Suiza
8. Vincent SCHIMD	Ciudadano de Suiza	Route des Vuarine 52 1564 Dromdidier Suiza
9. Friedrich SCHUERCH	Ciudadano de suiza	Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf Suiza

Por medio del presente vendemos, cedemos y transferimos a **Novartis AG**, una sociedad organizada bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto Austria y a **Novartis Pharma GmbH**,

una sociedad organizada bajo las leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Viena, Austria, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestro derecho, título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GMBH de ahora en adelante denominadas colectivamente como "CESIONARIOS") en y sobre: (1) todas nuestras invenciones y descubrimientos descritos en las solicitud(es) de patente titulada(s)

Compuestos orgánicos

Presentada* en el RO/_____ el _____, 20____, y al cual se le asignó Número de Solicitud de Patente Internacional PCT _____, (2) dicha(s) solicitud(es) de patente, (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) cualquier otra solicitud de patente en todos los países y regiones reivindicando prioridad de la solicitud de patente de la solicitud de patente EP (patente europea) presentada el 23 de febrero de 2006 y al cual se le asignó Número de Solicitud 06003702.5, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las mencionadas solicitudes de patente (incluyendo subsiguientes continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) de ahora en adelante denominadas colectivamente "solicitudes de patente"), (6) todas las patentes que sean otorgadas sobre cualquiera de dichas

solicitudes de patente, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importaciones basados en una o más de dichas patentes y (8) todas las re-expediciones, renovaciones y extensiones de dichas patentes, certificados de re-examen expedidos para dichas patentes y certificados de protección suplementaria basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar solicitudes de patente sobre dichas invenciones y descubrimientos a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios o a nombre de cualquiera o todos nosotros, a su elección y de acuerdo con la ley aplicable en todos los países y regiones y todos los derechos de prioridad en todos los países y regiones para todas las mencionadas solicitudes de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y cualesquiera otros acuerdos internacionales similares aplicables), los mismos para ser tenidos y disfrutados por dichos CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el término total de los términos para los cuales todas las patentes sobre las mismas hayan sido otorgadas, tan entera y cabalmente como hubieran sido tenidos y disfrutados por nosotros si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho.

*Nosotros autorizamos a los CESIONARIOS y sus representantes a insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la

fecha de presentación de dicha solicitud de patente cuando sean notificados de la misma.

Y por medio del presente acordamos, en cualquier momento, a petición y a cargo de los CESIONARIOS, ejecutar y expedir todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre las invenciones o descubrimientos precedentes, solicitudes de patentes, patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, re-expediciones, renovaciones, extensiones, certificados de re-examen y certificados de protección suplementaria a los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, incluyendo la ejecución y procura de todos los otros documentos que evidencien la venta, cesión y transferencia tal como sea necesario y deseable para registrar las mismas en la oficina de patentes o cualquier otra oficina, agencia o similar de propiedad intelectual de cualquier país o región, que nosotros, en cualquier momento y a solicitud y costa de los CESIONARIOS, ejecutaremos, adicionalmente, todas las solicitudes de patente, solicitudes de registro y/o confirmación de una o más de dichas patentes, solicitudes de certificados de importación basados en una o más de dichas patentes, solicitud de re-expedición, renovación y extensión de una o más de dichas patentes y certificados de protección

suplementaria basados en una o más de dichas patentes y que haremos todos los juramentos y declaraciones legales y haremos todos los actos legales requeridos para procurar los mismos y para ayudar en esto, sin compensación adicional, pero a costa de los CESIONARIOS, los sucesores, cesionarios y otros representantes legales.

Nota del T: Aparecen en el documento varios párrafos, que tienen exactamente el mismo texto y en el cual únicamente varía el nombre de la persona después de **Nombre:**, siendo los nombres escritos los siguientes: Pietro Bollinger, Mahavir Prashad, Bernhard Riss, Janet Dawson King, Peter C. Hiestand, Yugang Liu, Jonathan King y Friedrich Schuerch. Como no se encuentra llenado el texto, ni diligenciado por notario público no se hace traducción de los mismos, pero se hace a continuación la traducción del texto modelo con espacios en blanco para su conocimiento y solo se traducirán los firmados:

Ejecutado este día ____ de ____, 200__

Nombre: Pietro Bollinger L.S.

Reconocimiento

Estado de _____

Condado de _____

En este día___ de ____, 20___, personalmente compareció ante mí _____, conocido por mí y conocido por ser la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento precedente y reconoció que él (ella) ejecutó el mismo, con voluntad propia para los propósitos descritos allí.

(sello)

Notario Público

Ejecutado este día 12 de febrero, 2007

Nombre: (firmado) Vincent Schmid

ACEPTACIÓN DE CESIÓN

Con relación a la cesión hecha a **NOVARTIS AG** de una invención titulada "Compuestos Orgánicos", firmada por Pietro BOLLINGER, Mahavir PRASHAD, Bernhard RISS, Janet DAWSON KING, Peter C. Hiestand, Yogang LIU, Jonathan KING, Vincent SCHMID, Friedrich SCHUERCH, esto certifica que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: firma ilegible

Nombre: Reto Halbeisen

Función: Experto Administrativo

Fecha: 21.03.2007

Por: firma ilegible

Nombre: Steve Braithwaile

Función: Profesional Administrativo

Certificación

Yo, el suscrito notario público en Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de los señores **Vincent Schmid**, ciudadano de Ausserberg (VS), Suiza, residente en Domdidier, Suiza; del señor **Pietro Bollinger**, ciudadano de Beringen (SH), residente en Bottmingen, Suiza; del señor **Bernhard Riss**, ciudadano francés, residente en Huningue, Francia; de la señora **Janet Dawson King**, ciudadana británica, residente en Bennwill, Suiza; del señor **Peter C. Hiestand**, ciudadano austriaco, residente en Allschwill, Suiza; del señor **Jonathan King**, ciudadano británico, residente en Bennwill, Suiza; y el señor **Friedrich Schuerch**, ciudadano de Rohrbach b. Huttwil, Suiza, residente en Frenkendorf, Suiza;

Además certifico que las firmas anteriores son las firmas genuinas del señor **Steve Braithwaite**, ciudadano británico, residente en Basilea, Suiza ; y del señor **Reto Halbeisen**, ciudadano de Wahlen/BL, Suiza, residente en Laufen/BL, Suiza ambos actuando a nombre de **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, ambos como apoderados, ambos con firmas conjuntas.

La autenticidad de las firmas fue establecida por comparación.

Basilea, Suiza, este día 30 de marzo de 2007 (dos mil siete).
(firma ilegible), Dr. M. Staehelin, Notario

Para copia certificada

Yo, el suscrito, Dr. Ramon Mabillar, notario del ley civil por medio del presente certifico que el documento aquí anexo es una fotocopia veraz y auténtica del original.
Basilea, Suiza, este día 20 de junio de 2008 (dos mil ocho).

(firma ilegible), Sello notarial

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento oficial

2. es firmado por Dr. Iur R. Mabillard

3. en su función de (ilegible)

4. y certificado por el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

5. En Basilea

6. El 20 de junio de 2008

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea

8. NO. 5616/9364

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(fdo) Helena Schaffner

Sello Cancillería de Estado, Ciudad de Basilea

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 JUL 16 1:36
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
HELENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995
SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR EL TEXTO
HELENA ESCOBAR
URIBE
FUNKIONES INDICADAS

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 50054-WO-PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION
Organic Compounds

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.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

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

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.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

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:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

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 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.)

LIPHARDT, Bernd
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

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)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

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> BOLLINGER, Pietro Gustackerstrasse 56 Beringen Sh 4103 Bottmingen CH		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 <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH	
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> PRASHAD, Mahavir 27 Davenport Road Montville, NJ 07045 US		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 <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US	
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> RISS, Bernhard Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue FR		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 <i>(that is, country)</i> of nationality: FR	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR	
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> DAWSON KING, Janet Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil CH		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 <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH	
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.		

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

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> C. HIESTAND, Peter Schönenbuchstrasse 13a 4123 Allschwil CH		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: AT
State (that is, country) of residence: CH		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> LIU, Yugang 57 Huntley Way Bridgewater, NJ 08807 US		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: US
State (that is, country) of residence: US		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> KING, Jonathan Nebenmattstrasse 11 4431 Bennwil CH		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: GB
State (that is, country) of residence: CH		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> SCHMID, Vincent Route des Vuarines 52 1564 Domdidier CH		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: CH
State (that is, country) of residence: CH		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.		

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

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> SCHUERCH, Friedrich Eben-Ezerweg 12 4402 Frenkendorf CH		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 <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH	
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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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.		

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No...." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. 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;*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).*
3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

- ☐ DE Germany is **not designated** for any kind of national protection
☐ JP Japan is **not designated** for any kind of national protection
☐ KR Republic of Korea is **not designated** for any kind of national protection
☐ RU Russian Federation is **not designated** for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these States).

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 or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 23 February 2006 (23.02.06)	06003702.5		EP	
item (2)				
item (3)				

☐ 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) ☐ 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 / EPO

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)

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 | : |

Form PCT/RO/101 (last sheet) (April 2006)

See Notes to the request form

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 August 2007 (30.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/096150 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01)

52, CH-1564 Domdidier (CH). **SCHUERCH, Friedrich**
[CH/CH]; Eben-Ezerweg 12, CH-4402 Frenkendorf (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/001507

(74) Agent: **LIPHARDT, Bernd**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date:
21 February 2007 (21.02.2007)

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06003702.5 23 February 2006 (23.02.2006) EP

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for AT only*): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **BOLLINGER, Pietro** [CH/CH]; Gustackerstr. 56, Beringen Sh, CH-4103 Bottmingen (CH). **PRASHAD, Mahavir** [US/US]; 27 Davenport Road, Montville, NJ 07045 (US). **RISS, Bernhard** [FR/FR]; Rue du Dr. Mangeney 44, F-68330 Huningue (FR). **DAWSON KING, Janet** [GB/CH]; Nebenmattstrasse 11, CH-4431 Bennwil (CH). **HIES-TAND, Peter, C.** [AT/CH]; Schönenbuchstrasse 13a, CH-4123 Allschwil (CH). **LIU, Yugang** [US/US]; 57 Huntley Way, Bridgewater, NJ 08807 (US). **KING, Jonathan** [GB/CH]; Nebenmattstr. 11, CH-4431 Bennwil (CH). **SCHMID, Vincent** [CH/CH]; Route des Vuarines

Declaration under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

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.

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to novel aza-thia-benzoazulene derivatives of formula I as defined in the claims, their preparation, the use of these novel compounds for the preparation of pharmaceutical compositions, the use of these novel compounds and compositions for managing arthritis and arthritis-related conditions as well as in the treatment of pain in animals and humans. More particularly, the present invention relates to pharmaceutical, preferably veterinary compositions and methods for reducing inflammation and pain associated with acute inflammation of body parts, particularly joints, due to injury or due to arthritic conditions or other disease conditions.

WO 2007/096150 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 August 2007 (30.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/096150 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/001507

(22) International Filing Date:
21 February 2007 (21.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06003702.5 23 February 2006 (23.02.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVAR-
TIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOLLINGER, Pietro [CH/CH]; Gustackerstr. 56, Beringen Sh, CH-4103 Bottmingen (CH). PRASHAD, Mahavir [US/US]; 27 Davenport Road, Montville, NJ 07045 (US). RISS, Bernhard [FR/FR]; Rue du Dr. Mangeney 44, F-68330 Huningue (FR). DAWSON KING, Janet [GB/CH]; Nebenmattstrasse 11, CH-4431 Bennwil (CH). HIES-TAND, Peter, C. [AT/CH]; Schönbuchstrasse 13a, CH-4123 Allschwil (CH). LIU, Yugang [US/US]; 57 Huntley Way, Bridgewater, NJ 08807 (US). KING, Jonathan [GB/CH]; Nebenmattstr. 11, CH-4431 Bennwil (CH). SCHMID, Vincent [CH/CH]; Route des Vuarines 52, CH-1564 Domdidier (CH). SCHUERCH, Friedrich [CH/CH]; Eben-Ezerweg 12, CH-4402 Frenkendorf (CH).

(74) Agent: LIPHARDT, Bernd; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
25 October 2007

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.

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to novel aza-thia-benzoazulene derivatives of formula I as defined in the claims, their preparation, the use of these novel compounds for the preparation of pharmaceutical compositions, the use of these novel compounds and compositions for managing arthritis and arthritis-related conditions as well as in the treatment of pain in animals and humans. More particularly, the present invention relates to pharmaceutical, preferably veterinary compositions and methods for reducing inflammation and pain associated with acute inflammation of body parts, particularly joints, due to injury or due to arthritic conditions or other disease conditions.

WO 2007/096150 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/001507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D495/04

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)

C07D

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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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 00/64904 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; CHESHIRE DAVID [GB]; CON) 2 November 2000 (2000-11-02) Formula I; page 18, line 18 - page 19, line 6; claims 1,6,10,14	1-21
A	WO 00/73313 A (ASTRAZENECA AB [SE]; MATZ JAMES [US]; MCDONALD JAMES [US]; WU EDWIN [U] 7 December 2000 (2000-12-07) Formula I; page 22, lines 9-25; claims 1,12	1-21
A	US 4 745 111 A (STEINER GERD [DE] ET AL) 17 May 1988 (1988-05-17) Formula I; column 5, lines 53-62; example 1	1-21
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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

1 August 2007

Date of mailing of the international search report

14/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, Manfred

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001507

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 22 57 443 A1 (WANDER AG DR A) 30 May 1973 (1973-05-30) Formula I; page 9, lines 16-32; claims 2,3 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/001507

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/001507

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0064904	A	02-11-2000	AU	4446500 A	10-11-2000
WO 0073313	A	07-12-2000	AU	5119500 A	18-12-2000
US 4745111	A	17-05-1988	CA	1267894 A1	17-04-1990
			DE	3524744 A1	15-01-1987
			EP	0209022 A1	21-01-1987
			JP	62019590 A	28-01-1987
DE 2257443	A1	30-05-1973	AT	340427 B	12-12-1977
			AT	1003072 A	15-04-1977
			AU	476056 B2	09-09-1976
			AU	4928872 A	30-05-1974
			BE	791902 A1	24-05-1973
			CH	559211 A5	28-02-1975
			CY	988 A	02-08-1979
			DD	100953 A5	12-10-1973
			ES	408956 A1	16-03-1976
			FI	55202 B	28-02-1979
			FR	2161079 A1	06-07-1973
			GB	1410963 A	22-10-1975
			HK	8379 A	23-02-1979
			HU	164860 B	11-04-1974
			JP	48062798 A	01-09-1973
			MY	10979 A	31-12-1979
			NL	7215726 A	29-05-1973
			PL	78769 B1	30-06-1975
			SE	380527 B	10-11-1975
			SG	8179 G	25-02-1983
			SU	507236 A3	15-03-1976
			SU	576928 A3	15-10-1977
			US	3842082 A	15-10-1974

Copy for (DO-EP) 31
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/001507

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIPHARDT, Bernd
Novartis Animal Health, Inc.
Patent and Trademark Group
Werk Rosental
Postfach
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 11 December 2007 (11.12.2007)	
Applicant's or agent's file reference 50054-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/001507	International filing date (day/month/year) 21 February 2007 (21.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address LIPHARDT, Bernd Novartis AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basel Switzerland	State of Nationality State of Residence
	Telephone No. +41 61 324 11 11
	Facsimile No. +41 61 322 75 32
	Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LIPHARDT, Bernd Novartis Animal Health, Inc. Patent and Trademark Group Werk Rosental Postfach CH-4002 Basel Switzerland	State of Nationality State of Residence
	Telephone No. +41 61 324 11 11
	Facsimile No. +41 61 322 75 32
	Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	--

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DHGFMV963

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIPHARDT, Bernd
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2007 (27.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference 50054-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/001507	International filing date (day/month/year) 21 February 2007 (21.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address NOVARTIS PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The applicant identified in Box 1 is deleted from the records. The sole applicant for all the designated States except the US is now NOVARTIS AG.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Rey-Millet Jocelyne e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIPHARDT, Bernd
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2007 (27.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference 50054-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/001507	International filing date (day/month/year) 21 February 2007 (21.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address NOVARTIS PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The applicant identified in Box 1 is deleted from the records. The sole applicant for all the designated States except the US is now NOVARTIS AG.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 75 Form PCT/IB/306 (October 2005)	Authorized officer Rey-Millet Jocelyne e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	---

1/DEGZHMYN0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LIPHARDT, Bernd
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 18 May 2007 (18.05.2007)	
Applicant's or agent's file reference 50054-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/001507	International filing date (day/month/year) 21 February 2007 (21.02.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 February 2006 (23.02.2006)
Applicant NOVARTIS AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 February 2006 (23.02.2006)	06003702.5	EP	21 March 2007 (21.03.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 74 05

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/C873PRM80

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2007/001507

International filing date: 21 February 2007 (21.02.2007)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: EP
Number: 06003702.5
Filing date: 23 February 2006 (23.02.2006)

Date of receipt at the International Bureau: 21 March 2007 (21.03.2007)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



Europäisches Patentamt
GD1

European Patent Office
DG1

Office européen des brevets
DG1

EP07/001507

21/02/07

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr.

Patent application No.

Demande de brevet n°

06003702.5 / EP06003702

The organization code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is EP06003702

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag
For the President of the European Patent Office
Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R.C. van Dijk

BRYNER, Yocline





Europäisches Patentamt
GD1

European Patent Office
DG1

Office européen des brevets
DG1

Anmeldung Nr:
Application no.: 06003702.5
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 23.02.06
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel/CH

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Organic compounds

In anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen / State/Date/File no. / Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation / International Patent Classification / Classification internationale de brevets:

C07D495/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten / Contracting states designated at date of filing / Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR

H-50054P1

- 1 -

Organic Compounds**TECHNICAL FIELD**

The present invention relates to novel aza-thia-benzoazulene derivatives of formula I, their preparation, the use of these novel compounds for the preparation of pharmaceutical compositions, the use of these novel compounds and compositions for managing arthritis and arthritis-related conditions as well as in the treatment of pain in animals and humans. More particularly, the present invention relates to pharmaceutical, preferably veterinary compositions and methods for reducing inflammation and pain associated with acute or chronic inflammation of body parts, particularly joints, due to injury or due to arthritic conditions or other disease conditions.

Domestic animals, as human beings suffer pain in response to a number of stimuli such as: inflammatory and degenerative processes as well as trauma and surgery. Pain has a protective function, resulting in avoidance of potentially dangerous circumstances and allowing healing processes to take place. Total ablation of pain responses is not a desirable goal however there is a very real need to control pain in domestic animals as well as in man, for humane and ethical reasons and for economic reasons as well. The humane and ethical reasons should be self evident. On the economic front animals suffering from low grade pain or discomfort not perform their best, be this a racing horse or a production animal such as a pig or ruminant. Osteoarthritis is a disease of particular importance in dogs cats and horses. The causes of this disease are complex and involve conformational and ageing factors, that cause increased wear and tear on joints, as well as degenerative processes such as hip and elbow dysplasia and osteochondrosis dissecans. The causes of these conditions are a complex mixture of genetic, nutritional and management factors. Osteoarthritis results in considerable low grade chronic pain in dogs and cats as it does in human beings. Another, rarer cause of sustained severe arthritic pain is the autoimmune disease, rheumatoid arthritis. This disease has been described in domestic species but it is not encountered with anything approaching the frequency of osteoarthritis. In addition to the pain encountered in these diseases, they also have a significant degenerative component. Inflammatory processes within the joint structure result in the release of a multiplicity of pro inflammatory mediators such as the cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor, and matrix metalloproteinases (MMP) and other proteinases. These factors perpetuate the

221

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083551- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 14:50:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dép. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 220



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

SIR

Firma Responsable

Fecha

12-08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

222

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 83551
	Solicitud internacional	pct/ep2007/001507
	Fecha inicio fase nacional	23/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12162

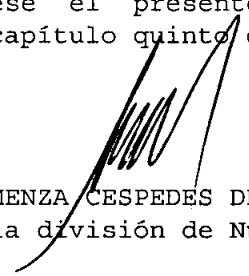
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 SET. 2008
adpall