

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



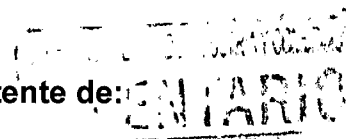
No. 14-107499- -00000-0000

Fecha: 2014-05-19 16:34:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de



Título: COMPUESTOS TRICÍCLICOS, COMPOSICIONES
QUE LOS COMPRENDEN Y USOS DE LOS
MISMOS

Solicitante: YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
LTD.

De JERUSALÉN, ISRAEL.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Mayo de 2014

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-107499- -00000-0000 Fecha: 2014-05-19 16:34:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 12	le radicación 1
---	--	------------------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IL2012/050461	Fecha 15/11/2012
Publicación Internacional No.		WO2013072915	Fecha 23/05/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS TRICÍCLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y USOS DE LOS MISMOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 31/14 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL			
1. YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD.		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
TIPO			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Hi-Tech Park, Edmond J. Safra Campus, Givat Ram	No. TELÉFONO
CIUDAD		Jerusalén	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O
PAÍS DE RESIDENCIA		Israel	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
Israel			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BEN-SASSON		Shmuel	Israelí
2. DAGAN		Arie	Israelí
3. PERLES		Sharon	Israelí
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Israel			Jerusalén
2. Israel			Jerusalén
3. Israel			Jerusalén
4.			
5.			
DIRECCIÓN			
9 Beit-Hakerem Street			
13 Harlap Street			
15 Shay Agnon Street			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
JARAMILLO CAMPUZANO		MAURICIO	C.C.80.421.942 T.P.74.555
DIRECCIÓN		Calle 67 NO. 7 – 35, oficina 1204	No. TELÉFONO 3192900
CIUDAD		Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO jbenoit@gpzlegal.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD X SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.Estados Unidos de América		US	61/559,964	2011/11/15
2.Estados Unidos de América		US	61/603,508	2012/02/27 2
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI X NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI X NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI X NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA X SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. X Descripción N° de folios: 34		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. X Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 46		10. X Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. X Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT 3
---	--

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: A61K 31/14 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD.
(30) Prioridad:	(72) Inventor(es):
(31) No. Prioridad: 61/559,964 61/603,508	
(32) Fecha: 15/11/2011 27/02/2012	
(33) País: Estados Unidos de América	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
(54) Título: COMPUESTOS TRICÍCLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y USOS DE LOS MISMOS	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 15/06/2014	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	(87) Publicación internacional
Fecha: 15/11/2012	Fecha: 23/05/2013
No. de solicitud PCT: PCT/IL2012/050461	No. Publicación: WO2013072915

Resumen reivindicación (es):

Compuestos tricíclicos, composiciones y usos de los mismos en el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o condición tal como, por ejemplo, obesidad, sobrepeso, distribución anormal de grasa, y cualquier condición o enfermedad asociada con los mismos.

CESION

4

Nombre completo del Inventor: Shmuel BEN-SASSON
Ciudadania: Israeli
Direccion de Oficina de Correo: 9 Beit-Hakerem Street
Jerusalem 96343
Israel

Nombre completo del Inventor: Arie DAGAN
Ciudadania: Israeli
Direccion de Oficina de Correo: 13 Harlap Street
Jerusalem 92341
Israel

Nombre completo del Inventor: Sharon PERLES
Ciudadania: Israeli
Direccion de Oficina de Correo: 15 Shay Agnon Street
Jerusalem 93589
Israel

Para consideración valida, adecuada y su recibo, el cual se acepta a través de este documento, el abajo firmante acepta ceder, cede, transfiere y pone en cabeza de

Nombre del Cesionario Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem LTD.

Direccion del Cesionario Hi-Tech Park
Edmond J. Safra Campus
Givat Ram
Givat Ram
Jerusalem 91390
Israel

(De aquí en adelante denominado como el Cesionario) la totalidad del derecho, titulo e interés para los Estados Unidos, sus territorios, dependencias y posesiones y en cualquier otra parte alrededor del mundo, en la invención, y solicitudes de patentes y cualquier certificado de patente que pueda ser concedido de ahora en adelante, como también el derecho de solicitar prioridad de la primera solicitud hecha para la invención conocida como

Titulo TRICYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND USES THEREOF

Para la cual el abajo firmante ha tramitado una solicitud de patente en los Estados Unidos de America, específicamente

Se encuentra adjunta

4

X

X Fue solicitada en noviembre 15, 2012 identificada con el numero Serial
PCT/IL2012/050461

1) El abajo firmante acepta firmar todos los documentos necesarios para las solicitudes de patente y cualquier continuación o divisional o reexpedición necesaria y además firmar documentos de cesión separados en relación con tales solicitudes como el Cesionario estime necesario o esencial para la total protección de la titularidad en y para la invención aquí transferida.

2) El abajo firmante acepta firmar todos los documentos necesarios en relación con cualquier interferencia que pueda ser declarada respecto de esta solicitud o continuación o división o reexpedición y a cooperar con el Cesionario en todas las formas posibles para obtener evidencia para poder sobrepasar la interferencia.

3) El abajo firmante acepta realizar todos los actos que puedan ser necesarios para obtener una concesión de una patente valida en los Estados Unidos en favor del Cesionario.

4) El abajo firmante acepta comunicar al Cesionario o sus representantes cualquier hecho respecto de la invención y mejoras y deberá, bajo solicitud, pero sin incurrir en expensas, testificar en cualquier proceso legal referente a la invención.

5) El abajo firmante autoriza y solicita al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos otorgar cualquier y todos los certificados de patente, resultantes de la mencionada aplicación o cualquier divisional o continuación en favor del Cesionario, como Cesionario del interés completo y aquí acuerda que él tiene el total derecho para convenir la totalidad del interés aquí cedido, y que él no firmara ni ha firmado algún acuerdo que contradiga este.

6) El abajo firmante otorga poder a la firma Reinhold Cohn y asociados para insertar a este documento cualquier identificación adicional que sea necesaria o deseada con miras de cumplir con las reglas de registro de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos.

7) Todos los derechos existentes y futuros relacionados con la invención son cedidos por este documento.

8) Este documento de cesion deberá ser obligatorio para las partes, administradores, cedidos y deberá velar por su beneficio y el de sus sucesores.

De testigo se firma este documento en la fecha que aparece al lado de la firma de las partes.

Nombre completo del Inventor: Smuel BEN-SASSON

Firma del Inventor: _____ Fecha: _____

S

6

Nombre completo del Inventor: Arie DAGAN

Firma del inventor: _____ Fecha: _____

Nombre completo del inventor: Sharon PERLES

Firma del inventor: _____ Fecha: _____

Fecha: _____ Testigo _____

Fecha: _____ Testigo _____

6

7

ASSIGNMENT

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 9 Beit-Hakerem Street
Jerusalem 96343
Israel

Full Name of Inventor: Aric DAGAN
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 13 Harlap Street
Jerusalem 92341
Israel

Full Name of Inventor: Sharon PERLES
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 15 Shay Agnon Street
Jerusalem 93589
Israel

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the undersigned agree(s) to assign, and hereby do (does) assign, transfer and set over to

Name of Assignee Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem Ltd.
Israeli Company, of
Address of Assignee Hi-Tech Park
Edmond J. Safra Campus
Givat Ram
Jerusalem 91390
Israel

(hereinafter designated as the Assignee) the entire right, title and interest for the United States, its territories, dependencies and possessions and elsewhere throughout the world, in the invention, and all applications for patent and any Letters Patent which may be granted therefore, as well as the right to claim priority from the first application filed for the invention known as

Title TRICYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND USES THEREOF

for which the undersigned has (have) executed an application for patent in the United States of America, the specification of which:

- ☐ is attached hereto.
☒ was filed on November 15, 2012 as Application Serial No. PCT/IL2012/050461

1) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with the application and any continuing or divisional or reissue applications thereof and also to execute separate assignments in connection with such applications as the Assignee may deem necessary or expedient or essential to its full protection and title in and to the invention hereby transferred.

2) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with any interference which may be declared concerning this application or continuation or division or re-issue thereof and to cooperate with the Assignee in every way possible in obtaining evidence and going forward with such interference.

3) The undersigned agree(s) to perform all affirmative acts which may be necessary to obtain a grant of a valid United States patent to the Assignee.

4) The undersigned agree(s) to communicate to the Assignee or representatives thereof any facts known to me (us) respecting the invention and improvements thereof, and will, upon request, but without expense to me (us), testify in any legal proceedings regarding the invention.

8

✓

5) The undersigned hereby authorize(s) and request(s) the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patents of the United States resulting from said application or any division or divisions or continuing applications thereof to the said Assignee, as Assignee of the entire interest, and hereby covenants that he has (they have) full right to convey the entire interest herein assigned, and that he has (they have) not executed and will not execute, any agreement in conflict herewith.

6) The undersigned hereby grant(s) the firm of Reinhold Cohn and Partners the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent Office for recordation of this document.

7) All existing rights and future rights relating to the invention are hereby assigned

8) This Assignment shall be binding upon my (our) heirs, executors, administrators, and/or assigns, and shall inure to the benefit of the heirs, executors, administrators, successors and/or assigns of the Assignee.

In witness whereof, executed by the undersigned on the date(s) opposite the undersigned name(s).

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON

Inventor's Signature: Shmuel Ben-Sasson Date: 17.1.2013

Full Name of Inventor: Arie DAGAN

Inventor's Signature: Dagan ari Date: 17.1.2013

Full Name of Inventor: Sharon PERLES

Inventor's Signature: Sharon Perles Date: 17.1.2013

Date 17/1/13 Witness Shira

Date 17/1/13 Witness Ma

A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

7155M 7472



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0049073

Bogotá D.C., Mayo 09 de 2014 - 15:56:55

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.

NI 830.121.797

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	38909	09/04/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38910	09/04/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38911	09/04/2014		335.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610943712	09/05/2014	4.905.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

36 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

1.116.000.00

\$1.116.000.00

SON: **UN MILL & OACUTE;N CIENTO DIECISEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-107499-00000-0000

Fecha: 2014-05-19 16:34:42

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 12

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 9 de 2014 - 15:56:57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-1-

Teacut

7122

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0049067

Bogotá D.C., Mayo 09 de 2014 - 15:56:55

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.

NI 830.121.797

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	38909	09/04/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38910	09/04/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38911	09/04/2014		335.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610943712	09/05/2014	4.905.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE
INVENCION

515.000.00

515.000.00

\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-107499- -00000-0000**Fecha: 2014-05-19 16:34:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 9 de 2014 - 15:56:57

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>11</u>
--	---------------------------	------------------

Dependencia Jerárquica: DELG. PROPIEDAD INDUSTRIAL	Código 2020
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	Código 2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicator:	
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA	
Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 14-107499-0	Solicitante / Quejoso / Demandante / otros.
Prueba excluida: cd	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO	
N°. de bloque:	Otras especificaciones:
N°. de rodante:	
N°. de estante:	
N°. de archivador:	
N°. de entrapaño:	
N°. de gaveta:	
N°. de caja:	
IMPORTANTE: - El material gráfico o especial que se encuentra dentro o anexo a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.	
Observaciones: El cd contiene: 5 archivos en formato pdf procesados y cargados al sistema.	Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-107499- -00000-0000

Fecha: 2014-05-19 16:34:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ASSIGNMENT

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 9 Beit-Hakerem Street
Jerusalem 96343
Israel

Full Name of Inventor: Arie DAGAN
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 13 Harlap Street
Jerusalem 92341
Israel

Full Name of Inventor: Sharon PERLES
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 15 Shay Agnon Street
Jerusalem 93589
Israel

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the undersigned agree(s) to assign, and hereby do (does) assign, transfer and set over to

<i>Name of Assignee</i>	Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem Ltd.
<i>Address of Assignee</i>	Israeli Company, of Hi Tech Park Edmond Safra Campus Givat Ram Jerusalem 91390 Israel

(hereinafter designated as the Assignee) the entire right, title and interest for the United States, its territories, dependencies and possessions and elsewhere throughout the world, in the invention, and all applications for patent and any Letters Patent which may be granted therefore, known as

Title TRICYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND USES THEREOF

for which the undersigned has (have) executed an application for patent in the United States of America, the specification of which:

- ☐ is attached hereto.
☒ was filed on November 15, 2011 as Application Serial No. 61/559,964

1) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with the application and any continuing or divisional or reissue applications thereof and also to execute separate assignments in connection with such applications as the Assignee may deem necessary or expedient or essential to its full protection and title in and to the invention hereby transferred.

2) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with any interference which may be declared concerning this application or continuation or division or re-issue thereof and to cooperate with the Assignee in every way possible in obtaining evidence and going forward with such interference.

3) The undersigned agree(s) to perform all affirmative acts which may be necessary to obtain a grant of a valid United States patent to the Assignee.

4) The undersigned agree(s) to communicate to the Assignee or representatives thereof any facts known to me (us) respecting the invention and improvements thereof, and will, upon request, but without expense to me (us), testify in any legal proceedings regarding the invention.

5) The undersigned hereby authorize(s) and request(s) the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patents of the United States resulting from said application or any division or divisions or continuing applications thereof to the said Assignee, as Assignee of the entire interest, and hereby covenants that he has (they have) full right to convey the entire interest herein assigned, and that he has (they have) not executed and will not execute, any agreement in conflict herewith.

6) The undersigned hereby grant(s) the firm of The Nath Law Group the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent Office for recordation of this document.

7) This Assignment shall be binding upon my (our) heirs, executors, administrators, and/or assigns, and shall inure to the benefit of the heirs, executors, administrators, successors and/or assigns of the Assignee.

In witness whereof, executed by the undersigned on the date(s) opposite the undersigned name(s).

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON

Inventor's Signature:

Shmuel Ben Sasson

Date:

Dec. 8, 2011

Full Name of Inventor: Arie DAGAN

Inventor's Signature:

Dagan

Date:

8/12/11

Full Name of Inventor: Sharon PERLES

Inventor's Signature:

Sharon Perles

Date:

8/12/11

Date

8/12/11

Witness

Shira - anzi

Date

8/12/11

Witness

Elihu Gross

ASSIGNMENT

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 9 Beit-Hakerem Street
Jerusalem 96343
Israel

Full Name of Inventor: Arie DAGAN
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 13 Harlap Street
Jerusalem 92341
Israel

Full Name of Inventor: Sharon PERLES
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 15 Shay Agnon Street
Jerusalem 93589
Israel

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the undersigned agree(s) to assign, and hereby do (does) assign, transfer and set over to

Name of Assignee Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem Ltd.
Israeli Company, of
Address of Assignee Hi Tech Park
Edmond Safra Campus
Givat Ram
Jerusalem 91390
Israel

(hereinafter designated as the Assignee) the entire right, title and interest for the United States, its territories, dependencies and possessions and elsewhere throughout the world, in the invention, and all applications for patent and any Letters Patent which may be granted therefore, as well as the right to claim priority from the first application filed for the invention known as

Title TRICYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND USES THEREOF

for which the undersigned has (have) executed an application for patent in the United States of America, the specification of which:

- ☐ is attached hereto.
☒ was filed on February 27, 2012 as Application Serial No. 61/603,508

1) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with the application and any continuing or divisional or reissue applications thereof and also to execute separate assignments in connection with such applications as the Assignee may deem necessary or expedient or essential to its full protection and title in and to the invention hereby transferred.

2) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with any interference which may be declared concerning this application or continuation or division or re-issue thereof and to cooperate with the Assignee in every way possible in obtaining evidence and going forward with such interference.

3) The undersigned agree(s) to perform all affirmative acts which may be necessary to obtain a grant of a valid United States patent to the Assignee.

4) The undersigned agree(s) to communicate to the Assignee or representatives thereof any facts known to me (us) respecting the invention and improvements thereof, and will, upon request, but without expense to me (us), testify in any legal proceedings regarding the invention.

5) The undersigned hereby authorize(s) and request(s) the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patents of the United States resulting from said application or any division or divisions or continuing applications thereof to the said Assignee, as Assignee of the entire interest, and hereby covenants that he has (they have) full right to convey the entire interest herein assigned, and that he has (they have) not executed and will not execute, any agreement in conflict herewith.

6) The undersigned hereby grant(s) the firm of Vorys, Sater, Seymour And Pease LLP the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent Office for recordation of this document.

7) All existing rights and future rights relating to the invention are hereby assigned

8) This Assignment shall be binding upon my (our) heirs, executors, administrators, and/or assigns, and shall inure to the benefit of the heirs, executors, administrators, successors and/or assigns of the Assignee.

In witness whereof, executed by the undersigned on the date(s) opposite the undersigned name(s).

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON

Inventor's Signature:

Shmuel Ben-Sasson

Date:

May 31, 2012

Full Name of Inventor: Arie DAGAN

Inventor's Signature:

Dagan

Date:

May 31, 2012

Full Name of Inventor: Sharon PERLES

Inventor's Signature:

Sharon Perles

Date:

May 31, 2012

Date

May 31, 2012

Witness

Roni Sirona

Date

23

Witness

afra + netzer

**COMPUESTOS TRICÍCLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS
COMPRENDEN Y USOS DE LOS MISMOS**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

Esta invención se relaciona con compuestos tricíclicos, composiciones que los comprenden y usos de los mismos en el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La obesidad es una causa de muerte principal mundial evitable, con prevalencia en aumento en adultos y
15 niños, considerada como uno de los problemas de salud pública más serios y extendidos del siglo 21.

El exceso de peso corporal está asociado con varias enfermedades y condiciones físicos y mentales, particularmente enfermedades cardiovasculares, diabetes
20 mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño, ciertos tipos de cáncer, osteoartritis y depresión. Como resultado, se ha encontrado que la obesidad reduce la esperanza de vida. Alguna vez considerada como un problema sólo de países con altos ingresos, las tasas de obesidad se están elevando en
25 todo el mundo y afectan tanto al mundo desarrollado como al mundo en desarrollo.

A la fecha, hay una constante búsqueda para un tratamiento efectivo y seguro para la obesidad, la

distribución anormal de grasa y todas las condiciones que amenacen a la salud asociadas con la misma.

El tejido graso o el tejido adiposo es el tejido conectivo suelto compuesto de adipocitos. El tejido adiposo se deriva de los lipoblastos. Su función principal es la de almacenar energía en la forma de lípidos, aunque también amortigua y aísla el cuerpo. El tejido adiposo incluye todo el tejido graso en el cuerpo incluyendo grasa abdominal, grasa epicardial y grasa subcutánea.

El tejido adiposo ha sido reconocido por su participación en procesos endócrinos, incluyendo la producción de hormonas tales como leptina, estrógeno, resistina y $\text{TNF}\alpha$ citoquina. Más aún, el tejido adiposo puede afectar a otros sistemas de órganos del cuerpo y puede llevar a enfermedades.

La obesidad en los humanos y en la mayoría de los animales no depende del peso corporal, sino de la cantidad de tejido adiposo.

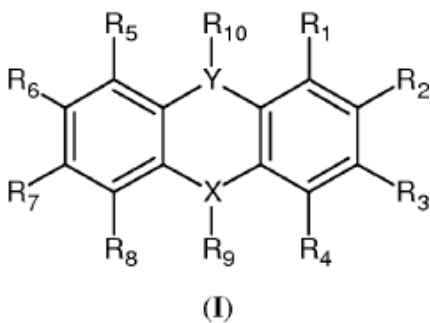
Existen dos tipos de tejido adiposo: tejido adiposo blanco (TAB), el cual almacena principalmente la grasa, y tejido adiposo marrón (TAM), el cual funciona en el proceso de la quema de grasa para la producción de calor (Farmer SR, *Gene & Development* **22**, 1269-1275 (2008), Petrovic N, *JBC* **258**, 7153-7164 (2010)). La viabilidad de conversión de TAB a TAM fue demostrada, por ejemplo, por la aplicación de agonistas de PPAR_γ (Ohno H. et al., *Cell Metabolism* **15**: 395-404 (2012)). Sin embargo, desde el punto de vista de todo el organismo, la activación de PPAR_γ también tiene otros efectos en otros

tejidos con el resultado final de aumento en el peso corporal en los pacientes tratados con agonistas de PPAR_γ.

Una estrategia opcional para el tratamiento de la obesidad y condiciones, enfermedades y trastornos relacionados asociados con la distribución anormal del TAB es la de inducir la conversión de TAB a TAM. El tratamiento previo de la obesidad en dicho mecanismo de acción incluye el uso de compuestos de tiazolidazina que aumentó la sensibilidad del cuerpo a la insulina. Dichos compuestos mostraron muchos efectos adversos, incluyendo toxicidad hepática, pérdida ósea y ganancia de peso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I):



en donde

cada uno de R₁-R₈ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, C₁-C₅ alquilo recto o ramificado, C₁-C₅alquenilo recto o

ramificado, C₁-C₅alquinilo recto o ramificado, C₁-C₅alcoxi recto o ramificado, C₁-C₅carboxilo recto o ramificado, C₁-C₅éster recto o ramificado, C₁-C₅tioxi recto o ramificado, C₁-C₅sulfinilo recto o ramificado y C₁-C₅ tionilo recto o ramificado;

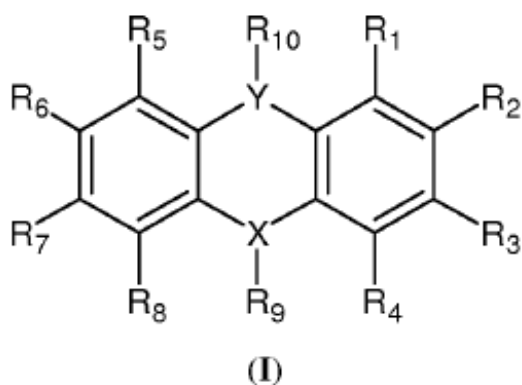
R₉ y R₁₀ es independientemente seleccionado de nulo, C₁-C₉ alquilo recto o ramificado, C₁-C₉ alquenilo recto o ramificado, C₁-C₉ alquinilo recto o ramificado, piperazinilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

en donde cada uno de dicho R₉ y R₁₀ son independientemente opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de amino (incluyendo amonio cuaternario), fosfonio, C₁-C₅alcoxi recto o ramificado, C₁-C₅carboxilo recto o ramificado, C₁-C₅éster recto o ramificado, C₁-C₅tioxi recto o ramificado, C₁-C₅sulfinilo recto o ramificado, C₁-C₅tionilo recto o ramificado;

X se selecciona de CH, N y P;

Y se selecciona de nulo, CH, N, P, -CH₂, -NH, O, S, -CH-CH₂, -CH=CH₂, -C=O y N-C=O.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I):



en donde

5 cada uno de R_1 - R_8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, C_1 - C_5 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquinilo recto o ramificado, amina, C_1 - C_5 alcoxi recto o ramificado, C_1 - C_5 carboxilo recto o ramificado, C_1 - C_5 éster recto o ramificado, C_1 - C_5 tioxi recto o ramificado, C_1 - C_5 sulfinilo recto o ramificado, C_1 - C_5 tionilo recto o ramificado;

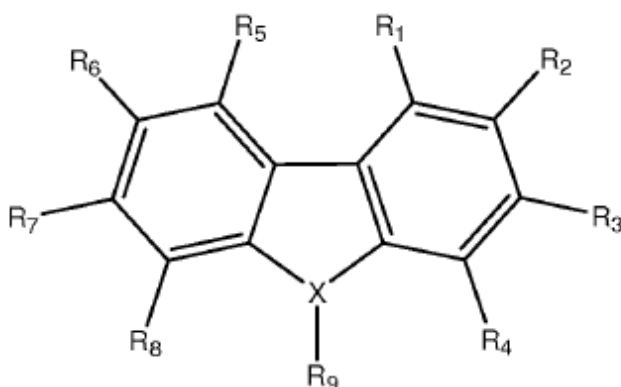
15 R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado de nulo, C_1 - C_9 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquinilo recto o ramificado, piperazinilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

en donde al menos uno de dicho R_9 y R_{10} se sustituye con al menos un grupo amino cuaternario (amonio) o un grupo fofonio;

X se selecciona de CH, N y P;

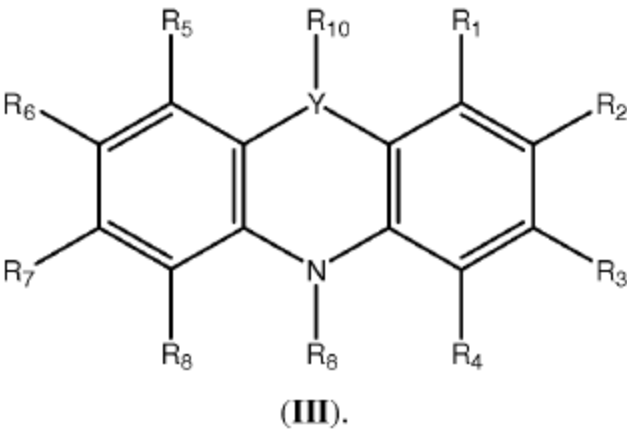
20 Y se selecciona de nulo, CH, N, P, CH_2 , NH, O, S, $CH-CH_2$, $CH=CH_2$, C=O y N-C=O.

En algunas modalidades, Y es nulo. Bajo estas modalidades el anillo central en el sistema anular tricíclico es un anillo de cinco miembros. Entonces, bajo estas modalidades, un compuesto de la invención tiene la fórmula general (II):

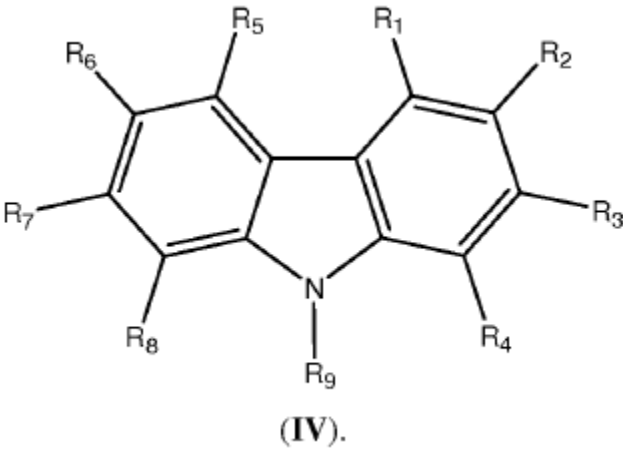


5

En otras modalidades, X es N y Y es nulo. Bajo estas modalidades, un compuesto de la invención tiene la
10 fórmula general III:

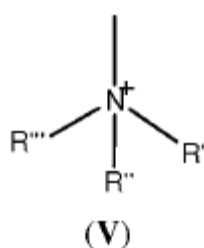


En otras modalidades, X es N y Y es nulo. Bajo estas modalidades, un compuesto de la invención tiene la
20 fórmula general (IV):



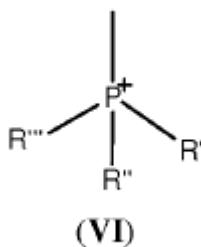
En otras modalidades, R₉ es un C₁-C₉ alquilo recto o ramificado. En otras modalidades, dicho C₁-C₉ alquilo recto o ramificado se sustituye con al menos un amino. En otras modalidades, R₉ es un C₁-C₉ alquilo recto o ramificado. En otras modalidades, dicho C₁-C₉ alquilo recto o ramificado se sustituye con al menos un grupo amino cuaternario.

En otras modalidades, dicho amino (amonio) tiene una fórmula general (V):



en donde cada uno de R', R'' y R''' es independientemente seleccionado de un grupo que consiste de C₁-C₉ alquilo recto o ramificado, C₁-C₉ alqueno recto o ramificado, C₁-C₉ alquino recto o ramificado. En algunas modalidades, cada uno de R', R'' y R''' es independientemente un C₁-C₉ alquilo recto o ramificado.

En otras modalidades, R₉ es un C₁-C₉ alquilo recto o ramificado. En otras modalidades, dicho C₁-C₉ alquilo recto o ramificado se sustituye con al menos un grupo fosfonio. En otras modalidades, dicho grupo fosfonio tiene una fórmula general (VI):



en donde cada uno de R', R'' y R''' es
independientemente seleccionado de un grupo que consiste de
C₁-C₉ alquilo recto o ramificado, C₁-C₉ alquenilo recto o
5 ramificado, C₁-C₉ alquinilo recto o ramificado. En algunas
modalidades, cada uno de R', R'' y R''' es independientemente
un C₁-C₉ alquilo recto o ramificado.

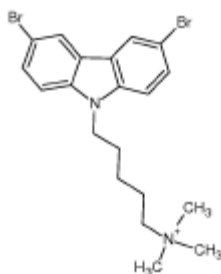
En otras modalidades, al menos uno de R₁-R₄ es un
halógeno. En otras modalidades, al menos uno de R₅-R₈ es un
10 halógeno. En aún otras modalidades, al menos uno de R₁-R₄ es
un halógeno y al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno. En algunas
modalidades dicho halógeno es Br.

En otras modalidades, al menos uno de R₁-R₄ es OH.
En otras modalidades, al menos uno de R₅-R₈ es OH.

15 En otras modalidades, al menos uno de R₁-R₄ es un
nitro. En otras modalidades, al menos uno de R₁-R₄ es un nitro
y al menos uno de R₅-R₈ es un nitro.

La invención también proporciona un compuesto
seleccionado de lo siguiente:

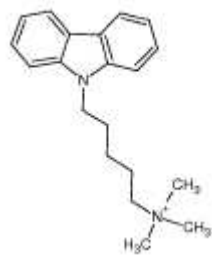
20



25

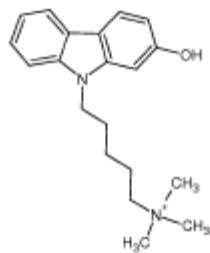
*5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-ilo)-N,N,N-trimetilpentano-1-
aminio (MTK-012)*

5



3-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-ilo)-N,N,N-trimetilpropano-1-aminio (MTK-013)

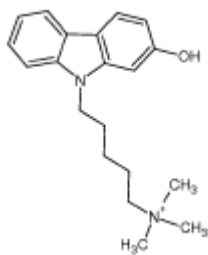
10



15

5-(9H-carbazol-9-ilo)-N,N,N-trimetilpentano-1-aminio

20



25

5-(2-hidroxi-9H-carbazol-9-ilo)-N,N,N-trimetilpentano-1-aminio

El término "*halógeno*" pretende abarcar cualquier fracción de halógeno seleccionada de F, Cl, Br e I.

El término "*nitro*" es una fracción de NO₂.

El término "*amino*" se refiere a -NH₂, -NHR, -NRR',
5 en donde R, R' y R" son cada uno seleccionado
independientemente de C₁-C₁₀ alquilo lineal o ramificado
(también denominado "*alquilamino*"), C₂-C₁₀ alquenilo lineal o
ramificado, C₂-C₁₀ alquinilo lineal o ramificado. El término
amino también incluye fracción de amonio cuaternario la forma
10 -⁺NRR'R" en la que R, R' y R" son como se define aquí
anteriormente.

El término "*nitrilo*" se refiere a -CN,

El término "*nitroso*" se refiere a una fracción de
NO, incluyendo fracciones de C-nitroso (por ejemplo,
15 *nitrosoalcanos* -R-N=O, en donde R se selecciona de C₁-C₁₀
alcanilo lineal o ramificado, C₂-C₁₀ alquenileno lineal o
ramificado, C₂-C₁₀ alquinileno lineal o ramificado),
fracciones de S-nitroso (nitrosotioles; -S-N=O ó -RS-N=O, en
donde R se selecciona de C₁-C₁₀ alcanilo lineal o ramificado,
20 C₂-C₁₀ alquenileno lineal o ramificado, C₂-C₁₀ alquinileno
lineal o ramificado), fracciones de N-nitroso (por ejemplo,
nitrosaminas; -N=N=O, RN-N=O, -RR'N-N=O), y fracciones de O
nitroso (-O-N=O, -RO-N=O, en donde R se selecciona de C₁-C₁₀
alcanilo lineal o ramificado, C₂-C₁₀ alquenileno lineal o
25 ramificado, C₂-C₁₀ alquinileno lineal o ramificado).

El término "*acetilo*" se refiere a una fracción de -
C(=O)CH₃.

Los términos "*acetamido*" y "*acilamido*" se refieren

a $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ y $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, respectivamente.

El término "*C₁-C₅ alquilo lineal o ramificado*" y "*C₁-C₉ alquilo lineal o ramificado*" abarca una cadena saturada de hidrocarburos que tiene entre 1 a 5 ó 1 a 9 átomos de carbono.

El término "*C₂-C₅ alqueno lineal o ramificado*" y "*C₂-C₉ alqueno lineal o ramificado*" abarca una cadena saturada de hidrocarburos que tiene entre 1 a 5 ó 1 a 9 átomos de carbono y al menos un enlace doble.

El término "*C₂-C₅ alquino lineal o ramificado*" y "*C₂-C₉ alquino lineal o ramificado*" abarca una cadena saturada de hidrocarburos que tiene entre 1 a 5 ó 1 a 9 átomos de carbono y al menos un enlace triple.

El término "*C₁-C₅ alcoxi lineal o ramificado*" pretende abarcar una fracción de $-\text{OR}$ en donde R se selecciona de un $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo lineal o ramificado, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alqueno lineal o ramificado y $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alquino lineal o ramificado.

El término "*C₁-C₅ carboxil lineal o ramificado*" se refiere a una fracción de $-\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ en donde R se selecciona de un $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo lineal o ramificado, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alqueno lineal o ramificado y $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alquino lineal o ramificado.

El término "*C₁-C₅ éster lineal o ramificado*" se refiere a una fracción de $\text{RC}(=\text{O})\text{O}$ en donde R se selecciona de un $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo lineal o ramificado, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alqueno lineal o ramificado y $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alquino lineal o ramificado.

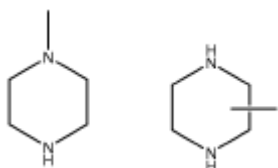
El término "*C₁-C₅ tioxi lineal o ramificado*" se refiere a una fracción de RS en donde R se selecciona de un $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo lineal o ramificado, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alqueno lineal o

ramificado y C₂-C₁₀ alquinilo lineal o ramificado.

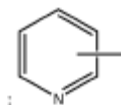
El término "*C₁-C₅ sulfinilo lineal o ramificado*" y "*C₁-C₅ tionilo lineal o ramificado*" se refiere a una fracción de RS(=O) en donde R se selecciona de un C₁-C₁₀ alquilo lineal o ramificado, C₂-C₁₀ alquenilo lineal o ramificado o C₂-C₁₀ alquinilo lineal o ramificado.

El término "*fosfonio*" se refiere a una fracción de -P⁺RR'R'' en donde R, R' y R'' son cada uno seleccionados de un C₁-C₁₀ alquilo lineal o ramificado, C₂-C₁₀ alquenilo lineal o ramificado o C₂-C₁₀ alquinilo lineal o ramificado.

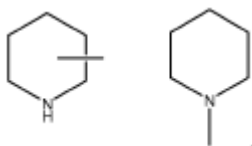
El término "*piperazinilo*" abarca una fracción seleccionada de:



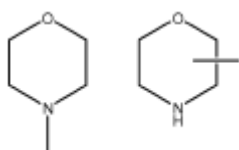
El término "*piridinilo*" abarca una fracción:



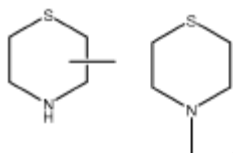
El término "*piperidinilo*" abarca una fracción seleccionada de:



El término "*morfolinilo*" abarca una fracción seleccionada de:



El término "*tiomorfolinilo*" abarca una fracción seleccionada de:



5

Los compuestos de la presente invención, como se define anteriormente, pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica, que se conoce como polimorfismo, y se entiende que tales formas polimórficas ("*polimorfos*") están dentro del alcance de la fórmula (I). Generalmente, el polimorfismo puede ocurrir como respuesta a cambios en temperatura o presión o ambos y también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas conocidas en la técnica tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad, y punto de fusión.

Como se usa aquí, el término "*sustituido*" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución permite a menos que se indique lo contrario.

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más átomos quirales, o de otra manera pueden ser capaces de existir como dos enantiómeros o como dos o más diastereoisómeros. De acuerdo con ello, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas

enantioméricamente enriquecidas. Además, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de diastereómeros, así como estereoisómeros purificados o mezclas enriquecidas diastereoméricamente. También se incluyen dentro del alcance
5 de la invención los isómeros individuales de los compuestos de la invención, como se define anteriormente, así como cualquier mezclas totales o parciales de los mismos. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como
10 mezclas con isómeros de los mismos en los que están invertidos uno o más centros quirales.

También se observa que los compuestos de la presente invención pueden formar tautómeros. Se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los
15 compuestos de la presente invención, se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, o cualquier
20 sal del mismo.

En algunas modalidades, dicha composición es una composición farmacéutica, en donde dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención
25 pueden comprender adicionalmente cualesquiera otras sustancias adecuadas como otras sustancias terapéuticamente útiles, sustancias útiles para el diagnóstico, vehículos farmacéuticamente aceptables o similares.

En algunas modalidades, se administra un compuesto o composición de la invención (adecuada para ser administrada) en un tejido adiposo de un sujeto. En algunas modalidades dicho compuesto o composición de la invención se administra directamente en un tejido adiposo de un sujeto. En otras modalidades dicha administración es a través de inyección. En otras modalidades, dicha administración es una administración transdérmica. En tales modalidades, la administración transdérmica puede lograrse mediante cualquier formulación transdérmica conocida en la técnica y/o a través de un dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, un parche que contenga un compuesto o composición de la invención) en una proximidad cercana a la ubicación del tejido adiposo de dicho sujeto (por ejemplo directo en la piel o tejido de la mucosa en contacto con dicho tejido adiposo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un compuesto de la presente invención en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, tejido intra-adiposo e intradérmica) o

administración mediante un implante. Las composiciones se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen el paso de poner en asociación los compuestos utilizados en la invención o combinaciones de los mismos con cualquier agente auxiliar. El(los) agente(s) auxiliar(es), también llamado(s) ingrediente(s) accesorio(s), incluyen los convencionales en la técnica, tales como vehículos, rellenos, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes, antioxidantes, y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades de dosificación discretas tales como píldoras, tabletas, grageas o cápsulas (incluyendo cápsulas de gelatina blanda), o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo también se puede presentar como una formulación de bolo, líquida o pasta. Las composiciones se pueden procesar adicionalmente en un supositorio o enema para la administración rectal.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente, en combinación con material de envasado, incluyendo instrucciones para el uso de la composición para un uso como se ha descrito anteriormente.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por

ejemplo ampollitas y ampollas selladas, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de utilizarla. La administración transdérmica, por ejemplo, geles, parches o aerosoles se puede contemplar. Las composiciones o formulaciones adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo por inhalación nasal, incluyen polvos o rocíos finos que pueden generarse por medio de aerosoles presurizados de dosis medidas, nebulizadores o insufladores.

En algunas modalidades, las composiciones de la invención incluyen también composiciones en las que el compuesto de la invención se formula en una formulación de emulsión de grasa (es decir, formulada en los procesos de formulación convencionales para producir una emulsión que comprende al menos un componente de grasa, ya sea de una fuente natural o sintética), tal como por ejemplo la formulación intralípida (en cualquier concentración).

La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto terapéutico o nutricional a alcanzar y puede variar con la fórmula en particular, la vía de administración, y la edad y condición del sujeto individual al que la composición va a ser administrada.

La invención también incluye cualquier sal de un compuesto de la invención, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, en donde un compuesto de la invención tiene una carga neta (positiva o negativa) y al

menos un contraión (que tiene un contador de carga positiva o negativa) se añade a la misma para formar dicha sal. La frase *"sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)"*, como se usa aquí, significa aquellas sales de los compuestos de la invención que son seguras y eficaces para el uso farmacéutico en mamíferos, y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorTAMo, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales de la invención también pueden incluir un contra-anión que es un anión de halógeno tal como por ejemplo aniones de cloruro y bromuro. Ciertos compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Las sales básicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, y dietanolamina. Para una revisión sobre las sales farmacéuticamente aceptables véase *BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977)*, incorporada aquí por referencia.

En otro aspecto, la invención proporciona un

compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para su uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se
5 define aquí anteriormente, para la preparación de un medicamento.

En algunas modalidades, dicho medicamento es para el tratamiento de la obesidad, y condiciones o enfermedades asociadas con la misma.

10 El término "*obesidad*" pretende abarcar que es una afección en un sujeto que tiene un exceso de grasa corporal. Se define por el índice de masa corporal (IMC) y se evalúa además en términos de distribución de grasa a través de la relación cintura-cadera y los factores de riesgo
15 cardiovasculares totales. Otros parámetros que miden el alcance de la obesidad son el porcentaje de grasa corporal y la grasa corporal total. Los sujetos que sufren de obesidad tienen un valor de IMC superior a 25. En algunas modalidades, el término "*obesidad*" incluye sujetos que tienen
20 valores de IMC de entre aproximadamente 25.0 a aproximadamente 29.9 (sobrepeso), en algunas modalidades adicionales entre aproximadamente 30.0 a aproximadamente 34.9 (obesidad de clase I), en todavía otras modalidades entre aproximadamente 35.0 a aproximadamente 39.9 (obesidad de
25 clase II), en otras modalidades superior a 40.0 (obesidad clase III), en otras modalidades entre aproximadamente 40 a aproximadamente 49.9 (obesidad mórbida) y en otras modalidades ≥ 50 (súper obesidad).

En otras modalidades, dicho medicamento es para el tratamiento de la distribución anormal de grasa y condiciones o enfermedades asociadas con la misma.

El término "*distribución anormal de grasa*" pretende
5 abarcar cualquier distribución irregular del tejido graso, cerca o sobre un órgano de un sujeto o partes del mismo. La grasa o tejido adiposo incluyen todo el tejido de grasa en el cuerpo, incluyendo la grasa abdominal, la grasa epicárdica y la grasa subcutánea. El término quiere decir además que
10 abarca cualquier distribución irregular del tejido graso según la percepción de la persona afectada y por lo tanto se asocia con una mala imagen de sí mismo y con los trastornos psiquiátricos relacionados con ésta.

En algunas modalidades, las condiciones o
15 enfermedades asociadas con la obesidad, o la distribución anormal de grasa incluyen, pero no se limitan a: diabetes, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, lipoma, cáncer, osteoartritis, enfermedades y trastornos endocrinológicos, enfermedades y trastornos reproductivos,
20 enfermedades y trastornos neurológicos, enfermedades y trastornos psiquiátricos, enfermedades y trastornos reumatológicos y enfermedades y trastornos ortopédicos y cualquier combinación de los mismos.

La invención proporciona además un uso de un
25 compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para la preparación de una composición para la remodelación de tejido adiposo blanco (TAB) a tejido adiposo tipo marrón (TAM).

Los adipocitos de TAB, contienen una sola gota de lípido. Los adipocitos de TAM contienen numerosas gotitas de lípidos más pequeñas y un mayor número de mitocondrias. El TAM también contiene más capilares de sangre que el TAB.

5 El término "*remodelación de tejido adiposo blanco (TAB) a tejido adiposo tipo marrón (TAM)*" está destinado a abarcar cualquier diferencia o cambio cualitativo o cuantitativo en la histología del TAB entre la condición inicial del TAB y la condición de TAB después del
10 tratamiento. Dicha diferencia cualitativa o cuantitativa se puede manifestar por un cambio en el tamaño de adipocitos de TAB, la ablación de los mismos, incluyendo liponecrosis asociada a macrófagos, y en la apariencia de los adipocitos de tipo TAM.

15 La invención proporciona además un uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para la preparación de una composición para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición asociada con o que se benefician de la remodelación de TAB a TAM.

20 La invención también proporciona un uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para la preparación de una composición para reducir el tejido adiposo blanco (TAB) de un sujeto en necesidad del mismo.

25 Es de señalar que una reducción de TAB se puede medir en cualquier forma conocida para una persona experta en la técnica, tal como por ejemplo la reducción del espesor del tejido, el cambio en la densidad del tejido y así

sucesivamente. Tal reducción en el TAB en un sujeto administrada con un compuesto de la invención puede ser para fines conocidos, tales como por ejemplo cosmético, médico (es decir, el tratamiento de condiciones y enfermedades asociadas con el exceso o niveles anormales de TAB), o ambos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de la obesidad, y condiciones o enfermedades asociadas con la misma.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de la distribución anormal de grasa y condiciones o enfermedades asociadas con la misma.

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para su uso en la remodelación del tejido adiposo blanco en el tejido adiposo tipo marrón.

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición asociada con o que se beneficia de la remodelación de tejido adiposo blanco en tejido adiposo tipo marrón.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente, para su uso en la reducción del tejido adiposo blanco de un sujeto en necesidad del mismo.

La invención proporciona además un compuesto tal

como se define anteriormente en esta descripción para su uso en la inhibición de la proteína quinasa CDC42 de unión de proteína quinasa alfa (CDC42BPA o MRCKA).

Se observa que la detección del compuesto de la invención 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-L-aminio (MTK-012) contra 191 proteínas quinasas diferentes mostró inhibición significativamente selectiva de la proteína quinasa CDC42 de unión de proteína quinasa alfa (también conocida como CDC42BPA o MRCKA).

En algunas modalidades, dicha inhibición está asociada con el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre obesidad, sobrepeso o distribución anormal de grasa y condiciones o enfermedades asociadas con la misma.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona un método para el tratamiento de la obesidad, y condiciones o enfermedades asociadas con la misma en un sujeto en necesidad del mismo, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I), tal como se define anteriormente en este documento.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona un método de tratamiento de distribución anormal de grasa y las condiciones o enfermedades asociadas a la misma en un sujeto en necesidad del mismo, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención proporciona

un método de activación de la remodelación de tejido adiposo blanco a tejido adiposo tipo marrón en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí
5 anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o condición asociada con o que se beneficia de la remodelación de tejido adiposo blanco a tejido adiposo tipo marrón en un sujeto, que
10 comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I), como se define aquí anteriormente.

El término "*tratamiento*" tal como se utiliza aquí se refiere a la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto y/o una composición de la presente invención que
15 es eficaz para mejorar los síntomas no deseados asociados con una enfermedad, para evitar la manifestación de tales síntomas antes de que ocurran, para ralentizar la progresión de la enfermedad o afección, para ralentizar el deterioro de los síntomas, para mejorar el inicio del período de remisión,
20 para ralentizar el daño irreversible causado en la etapa crónica progresiva de la enfermedad o condición, para retrasar la aparición de dicha etapa progresiva, para disminuir la severidad o curar la enfermedad o condición,
25 para mejorar la tasa de supervivencia o para una recuperación más rápida, o para prevenir que la forma de enfermedad o condición ocurran o una combinación de dos o más de los anteriores.

La "*cantidad eficaz*" para los fines establecidos en el presente documento es determinada por las consideraciones que pueden ser conocidas en la técnica. La cantidad debe ser eficaz para lograr el efecto terapéutico deseado como se describe anteriormente, dependiendo, entre otras cosas, del tipo y gravedad de la enfermedad a tratar y el régimen de tratamiento. La cantidad eficaz se determina normalmente en ensayos clínicos diseñados adecuadamente (estudios de rango de dosis) y la persona versada en la materia sabrá cómo conducir adecuadamente este tipo de ensayos con el fin de determinar la cantidad eficaz. Como generalmente se conoce, una cantidad eficaz depende de una variedad de factores que incluyen la afinidad del compuesto a su(s) proteína(s) objetivo, su perfil de distribución dentro del cuerpo, una variedad de parámetros farmacológicos tales como la vida media en el cuerpo, en efectos secundarios no deseados, en su caso, en factores tales como el peso corporal, el IMC, la edad y el género, etc.

Cabe señalar que, tal como se utiliza en esta descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "*un*", "*uno*", "*una*", "*el*" y "*la*" incluyen los referentes plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

A lo largo de esta descripción y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "*comprende*", y variaciones tales como "*que comprende*" y "*comprendiendo*", se entenderá que implican la inclusión de un entero indicado o paso o grupo de

enteros o pasos pero no la exclusión de cualquier entero o paso o grupo de enteros y pasos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5

Con el fin de entender la invención y para ver cómo se puede llevar a cabo en la práctica, las modalidades se describirán ahora, a modo de único ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

10

La figura 1 demuestra el cambio en el peso corporal de ratones machos de 42 semanas de edad después de la inyección intraperitoneal de 5-(3,6- dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio (MTK-012).

15

Las **Figs. 2A-2B** proporcionan una ilustración representativa de la reducción en la grasa-masa abdominal de los ratones tratados con MTK-012 después de la terminación del experimento (de control (Fig. 2A) y de los animales tratados (fig. 2B), como se describe en el Ejemplo 5).

20

Las **Figs. 3A-3D** proporcionan una ilustración representativa de la reducción en la grasa subcutánea 3 semanas después de una única administración s.c. de MTK-012 a las ratas. La reducción de grasa s.c. se manifiesta por la clara visibilidad de los vasos sanguíneos subyacentes que de lo contrario se obstaculizan bajo una capa de grasa en las ratas de control (Intacto - Figs. 3A y 3C, en comparación con los animales tratados en las figuras 3B y 3D).

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES

Ejemplo 1: Preparación de cloruro de 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio (MTK-012)

5 1.00 g (3.0 mm) DE 3,6- dibromocarbazol se disolvió
en 100 ml de dimetilformamida (DMF). 0.57 g (3.0 mM). Bromuro
de(5-bromopentil)-trimetil amonio se añadió a la vez. Después
de 10 min. de agitación magnética 1.40 g (10 mM) de carbonato
de potasio se añadieron. Después de 10 min adicionales de
10 agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se
agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar
hasta TA, la solución se transfirió a un embudo de separación
y se añadieron 200 ml de H₂O y 200 ml de diclorometano. La
mezcla de disolvente se agitó y se recolectó la fase
15 inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con
50 ml de 3: 1 diclorometano:metanol y las 5 fases inferiores
se combinaron y se lavaron con 100 ml de solución saturada de
cloruro sódico. Secado con MgSO₄, se filtró y se evaporó a
sequedad. El residuo se cristalizó a partir de H₂O.
20 Rendimiento: 1.28 g. RMN de protones en CD₃OD: 1.31 m 2H,
1.70 m 2H, 1.93 m 2H, 3.01 s 9H, 3.16 m 2H, 4.39 t 2H, J =
0.6, 7.47 d 2H, J = 2.0, 7.54 dd 2H, J₁ = 2.0, J₂ = 0.4, 8.21
d 2H, J = 0.4. MS: 451, 453, 455 M⁺ (triplete simétrico 2Br)
452, 454, 456 (MH)⁺ (triplete simétrico 2Br).

25

Ejemplo 2: Preparación de cloruro de 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetil-propano-1-aminio

1.2 g (3.7 mM) de 3,6- dibromocarbazol se

disolvieron en 150 ml de dimetilformamida (DMF). 1.0 g (3.8 mM). (5-bromopentil)-trimetil amonio bromuro se añadió a la vez. Después de 10 min. de agitación magnética se añadió 1.40 g (10 mM) de carbonato de potasio. Después de 10 min adicionales de agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, la solución se transfirió a un embudo de separación y se añadió 200 ml de hidróxido de sodio 0.5 N y 200 ml de diclorometano. La mezcla disolvente se agitó y se recolectó la fase inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con 50 ml de 3:1 diclorometano:metanol y las 5 fases inferiores se combinaron y se lavó con 100 ml de solución saturada de cloruro sódico. Secado con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 1.1 g.

Ejemplo 3: Preparación de *cloruro de 5-(9H-carbazol-9-il)-N, N,N-trimetilpentan-1-aminio*

335 mg (2.0 mM) de carbazol se disolvieron en 50 ml de dimetilformamida (DMF). 0.4 g (2.1 mM). (5-bromopentil)-trimetil amonio bromuro se añadió a la vez. Después de 10 min. de agitación magnética 8.4 g (6.0 mM) de carbonato de potasio se añadió. Después de 10 min. adicionales de agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, la solución se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 100 ml de H₂O y 100 ml de diclorometano. La mezcla disolvente se agitó y se recolectó la fase inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con 30 ml de 3:1 de diclorometano:metanol y las 5 fases inferiores se

combinaron y se lavaron con 60 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Secado con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 0.75 g.

5 **Ejemplo 4: Preparación de *cloruro de 5-(2-hidroxi-9H-carbazol-9-il)-N, N,N-trimetilpentan-1-aminio***

458 mg (2.5 mM) de 2-hidroxycarbazol se disolvieron en 80 ml de dimetilformamida (DMF). 0.51 g (2.5 mM). (5-bromopentil)-trimetil amonio bromuro se añadió a la vez. 10 Después de 10 min. de agitación magnética 1.1 g (7.5 mM) de carbonato de potasio se añadió. Después de 10 min adicionales de agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, la solución se transfirió a un embudo de separación 15 y se añadieron 100 ml de H_2O y 100 ml de diclorometano. La mezcla disolvente se agitó y se recolectó la fase inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con 40 ml de 3:1 diclorometano:metanol y las 5 fases inferiores se combinaron y se lavó con 60 ml de solución saturada de 20 cloruro sódico. Secado con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 0.6.

Ejemplo 5: Preparación de *cloruro de 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio*

25 1.00 g (3.0mmole) 3,6- dibromocarbazol se disolvió en 100 ml de acetonitrilo (CH_3CN). 0.63 g (3,3 mmol). (5-bromopentil)-trimetil amonio bromuro se añadió a la vez. Después de 10 min. de agitación magnética a temperatura

ambiente (TA), se añadió 1.55 g (11 mmol) de carbonato de potasio (anhidro). La temperatura se elevó a 75°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la solución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó a sequedad. A continuación se añadieron 200 ml de H₂O y 200 ml de alcohol n-butilo y la solución se transfirió a un embudo de separación. La mezcla de disolventes se agitó y se recolectó la fase butanólica superior. La fase acuosa inferior se extrajo con 150 ml de alcohol n-butilo. Las dos fases butanólicas se combinaron y se lavaron después una vez con cloruro de sodio saturado que contiene 200 ml de HCl 0.5 N y 4 veces con 200 ml de solución de cloruro de sodio saturada. Se secó en agua con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto se cristalizó a partir de H₂O. Rendimiento: 1.49 g. RMN de protones en CD₃OD: 1.31 m 2H, 1.70 m 2H, 1.93 m 2H, 3.01 s 9H, 3.16 m 2H, 4.39 t 2H, J = 0.6, 7.47 d 2H, J = 2.0, 7.54 dd 2H, J₁ = 2.0, J₂ = 0.4, 8.21 d 2H, J = 0.4. MS: 451, 453, 455 M⁺ (triplete simétrico 2Br) 452, 454, 456 (MH)⁺ (triplete simétrico 2Br).

Ejemplo 6: Inyección intraperitoneal (i.p.) de MTK-012 a ratones

Ratones macho de 42 semanas de edad (peso corporal 35-42g) fueron inyectados por vía intraperitoneal con vehículo (= Control, 10 ratones) o con MTK-012 disuelto en dicho vehículo (10 ratones).

Composición del vehículo: solución acuosa de 4 % de Tween 20 (Sigma, P7949) y 20 % de propilen-glicol (Sigma,

P4347).

El MTK-012 se disolvió en la composición de vehículo a una concentración final de 5 mg/ml.

Los ratones fueron inicialmente ($t = 0$) inyectados con una dosis de 20 mg/kg, o el volumen equivalente de vehículo para los controles (flecha sólida en la **Fig. 1**). Tres semanas más tarde, a los ratones se les inyectó una dosis doble de 40 mg/kg de MTK- 012 ó 40 mg/kg de vehículo (flecha punteada en la **Fig. 1**).

El peso corporal se midió una vez a la semana; los resultados se muestran en la **figura 1** y se expresan como el % de cambio en el peso corporal con respecto al peso corporal en el día 0. Los animales en el grupo tratado estuvieron bien y activos, similar a los controles.

A las $t = 6$ semanas, los animales fueron sacrificados y diseccionados para su patología general. Ningún cambio aparente se observó excepto para la ablación del tejido adiposo abdominal en los ratones tratados con MTK-012, como se ilustra en las **Figs. 2A-2B**, que muestran una diferencia aparente en el tejido adiposo abdominal entre el animal no tratado (**Fig. 2A**) y el tratado (**Fig. 2B**).

Ejemplo 7: La inyección subcutánea única (s.c.) de MTK- 012 resultó en una reducción sustancial en grasa s.c.

Ratas SD macho de aproximadamente 400 g de peso corporal fueron inyectadas s.c. una vez ($t = 0$) después de la anestesia ligera con Cetamina-Xilazina.

MTK-012, a una concentración final de 10 mg/ml, se

disolvió en un vehículo que contiene: 2.3 % de decanoato de sodio (C10, Sigma, C4151), 2.3 % de dodecanoato de sodio (C12, Sigma, L9755), 10 % de Solutol HS 15 (BASF, Cat # 06466701), 40 % de propilenglicol (Sigma, P4347) y 45 % de triacetina (Aldrich, Cat # 525073).

La inyección de 1 ml de MTK-012 (= 25 mg/kg) se realizó como sigue: el lado izquierdo del cuerpo de las ratas se afeitó e inyecciones s.c., 0.2 ml cada una, se administraron a 5 sitios, igualmente distribuidos a lo largo del lado izquierdo de las ratas. Las ratas se sacrificaron después de 3 semanas y se examinó la parte interior de su piel. Es evidente que el tejido adiposo s.c. se redujo (mostrado visiblemente) en las ratas tratadas (**Figs. 3B y 3D**), tal como se manifiesta por la exposición de los vasos sanguíneos debajo, en comparación con la misma área anatómica en las **Figs. 3A y 3C**. Cabe señalar que, aunque la inyección se llevó a cabo de manera unilateral, el efecto se amplía a todo el tejido subcutáneo.

Ejemplo 8: Inyección intramuscular en bolsa de grasa de MTK-012 y MTK-013 a *psammomys*

Animales

Diez *psammomys* hembra de 2 meses de edad se sometieron a una dieta alta en grasas durante 5 semanas antes del comienzo del experimento.

Grupos de tratamiento

Grupo I: 0.1 ml de vehículo (2.3 % de decanoato de

sodio (C10, Sigma, C4151), 2.3 % de dodecanoato de sodio (C12, Sigma, L9755), 10 % de Solutol HS 15 (BASF, Cat # 06466701), 40 % de propilenglicol (Sigma, P4347) y 45% de Triacetina (Aldrich, cat # 525073))

5 **Grupo II:** 0.1 ml de MTK-012 (concentración de 4 mg/ml en el vehículo anterior).

Grupo III: 0.1 ml de MTK-013 (concentración de 4 mg/ml en el vehículo anterior).

10 *Administración*

 Inyecciones intramusculares en bolsa de grasa de cada composición se administraron a los animales en cada uno de los grupos de tratamiento (3, 3, y 4 animales en cada grupo de tratamiento respectivamente), dos veces a la semana
15 durante 2 semanas, mientras que estaban en dieta alta en grasas. Todos los animales fueron sacrificados después de 4 días a partir de la última inyección.

Resultados

20 La Tabla 1 a continuación proporciona los resultados del peso de TAB en la bolsa después de 4 días de tratamiento. Es claro que se observó una reducción significativa en TAB cuando se trataron con MTK-012 y MTK-013 (grupos de tratamiento II y III) en comparación con el
25 vehículo (grupo de tratamiento I).

 Además, se observó una extensa necrosis grasa sin inflamación de los grupos de tratamiento II y III. El examen histológico de tejido de TAB mostró adipocitos gigantes en el

sitio necrótico y en el tejido adiposo circundante. Además,
el tejido tratado mostró adipocitos más pequeños que los
normales y un aumento de la vascularización en las regiones
de distancia desde el sitio de la necrosis, en comparación
5 con el grupo control

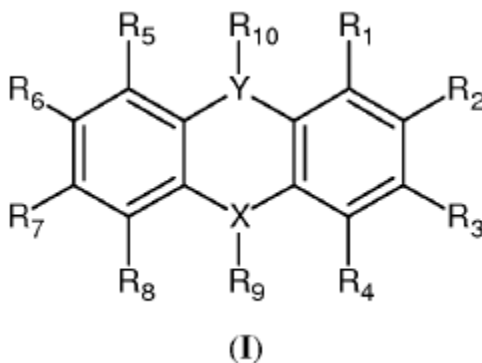
Tabla 1
Peso de TAB en bolsa de grasa después de 4 días desde el
final del tratamiento

Grupo de Tratamiento	TAB en bolsa (g)	± SEM promedio (g)
Grupo I - Vehículo	5.7	5.30±0.21
	5.0	
	5.2	
Grupo II - MTK-012	4.6	3.85 ± 0.34 (P<0.01)*
	3.0	
	3.7	
	4.1	
Grupo III - MTK-013	3.8	3.33 ± 0.23 (P<0.01)*
	3.1	
	3.1	

* por la prueba-t de *student*

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



10
en donde

cada uno de R_1 - R_8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, C_1 - C_5 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquinilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alcoxi recto o ramificado, C_1 - C_5 carboxilo recto o ramificado, C_1 - C_5 éster recto o ramificado, C_1 - C_5 tioxi recto o ramificado, C_1 - C_5 sulfinilo recto o ramificado y C_1 - C_5 tionilo recto o ramificado;

20 R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado de nulo, C_1 - C_9 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquinilo recto o ramificado, piperazinilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

25 en donde al menos uno de dichos R_9 y R_{10} son sustituidos con al menos un grupo amino cuaternario o un fosfonio;

X se selecciona de CH, N y P;

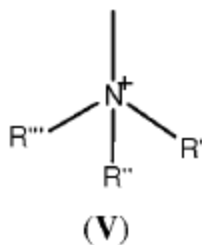
Y se selecciona de nulo, CH, N, P, CH₂, NH, O, S, CH-CH₂, CH=CH₂, C=O y N-C=O.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es N e Y es nulo.

3. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R₉ es un C₁-C₉ alquilo recto o ramificado.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde dicho C₁-C₉ alquilo es sustituido con al menos un grupo amino cuaternario.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde dicho al menos un grupo amino cuaternario tiene una fórmula general (V):



en donde cada uno de R', R'' y R''' es independientemente seleccionado de un grupo que consiste de C₁-C₉ alquilo recto o ramificado, C₁-C₉ alquenilo recto o ramificado, C₁-C₉ alquinilo recto o ramificado.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde cada uno de R', R'' y R''' es independientemente un C₁-C₉ alquilo recto o ramificado.

5 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque al menos uno de R₁-R₄ es halógeno.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque al menos uno de R₅-R₈ es halógeno.

10

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque al menos uno de R₁-R₄ es halógeno y al menos uno de R₅-R₈ es halógeno.

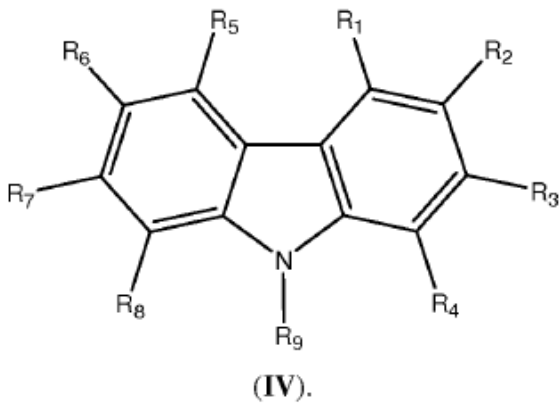
15 10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, caracterizado porque dicho halógeno es Br.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque al menos uno
20 de R₁-R₄ es OH.

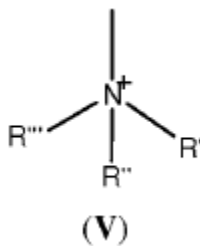
12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque al menos uno de R₅-R₈ es OH.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
25 las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque al menos uno de R₁-R₄ es nitro y al menos uno de R₅-R₈ es nitro.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que tiene una fórmula general (IV):



10 en donde R_1 - R_8 son como se define anteriormente; y R_9 es un C_1 - C_9 alquilo recto o ramificado, sustituido con un grupo de la fórmula general (V):



20 en donde cada uno de R' , R'' y R''' es independientemente seleccionado de un grupo que consiste de C_1 - C_9 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alqueno recto o ramificado, C_1 - C_9 alquino recto o ramificado.

25 15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, en donde cada uno de R' , R'' y R''' es independientemente un C_1 - C_9 alquilino recto o ramificado.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, seleccionado de:

3-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpropano-1-aminio

5-(9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpropano-1-aminio

5 5-(2-hidroxi-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpropano-1-aminio

5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpropano-1-aminio

17. Una composición que comprende un compuesto de
10 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición de conformidad con la reivindicación 17, siendo una composición farmacéutica, en donde dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

15 19. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 17 ó 18, adecuado para la administración en un tejido adiposo.

20. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, estando formulado en una
20 formulación de emulsión grasa.

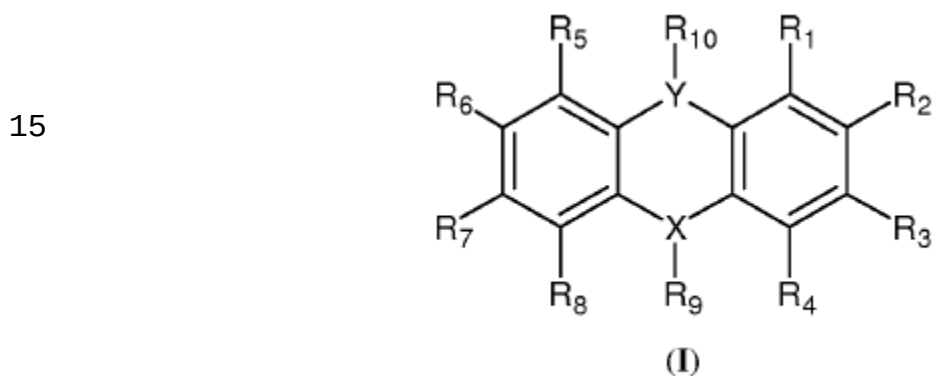
21. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso como un medicamento.

22. El uso de un compuesto de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la preparación de un medicamento.

23. El uso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque dicho medicamento es para el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o condición seleccionada de obesidad, sobrepeso, distribución anormal de grasa y cualquier condición o enfermedad asociados con el mismo.

24. El uso de un compuesto como se define en la reivindicación 22, caracterizado porque dicho medicamento es para la remodelación del tejido adiposo blanco a tejido adiposo marrón.

25. El uso de un compuesto de la fórmula general (I), para la preparación de un medicamento:



20 en donde

cada uno de R_1 - R_8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, C_1 - C_5 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquinilo recto o ramificado, amina, C_1 - C_5 alcoxi recto o ramificado, C_1 - C_5 carboxilo recto o ramificado, C_1 - C_5 éster recto o ramificado, C_1 - C_5 tioxi recto

o ramificado, C₁-C₅ sulfinilo recto o ramificado, C₁-C₅ tionilo recto o ramificado;

R₉ y R₁₀ es independientemente seleccionado de nulo, C₁-C₉ alquilo recto o ramificado, C₁-C₉ alquenilo recto o ramificado, C₁-C₉ alquinilo recto o ramificado, piperazinilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

en donde cada uno de dichos R₉ y R₁₀ son independientemente opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de amino, fosfonio, C₁-C₅ alcoxi recto o ramificado, C₁-C₅ carboxilo recto o ramificado, C₁-C₅ éster recto o ramificado, C₁-C₅ tioxi recto o ramificado, C₁-C₅ sulfinilo recto o ramificado y C₁-C₅ tionilo recto o ramificado;

X se selecciona de CH, N y P;

Y se selecciona de nulo, CH, N, P, CH₂, NH, O, S, CH-CH₂, CH=CH₂, C=O y N-C=O.

26. El uso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque dicho medicamento es para el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o condición seleccionado de obesidad, sobrepeso, distribución anormal de grasa y cualquier condición o enfermedad asociados con el mismo.

27. El uso de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque dichas condiciones o enfermedad asociados con obesidad, sobrepeso o distribución anormal de grasa incluye diabetes, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, lipoma, cáncer, osteoartritis,

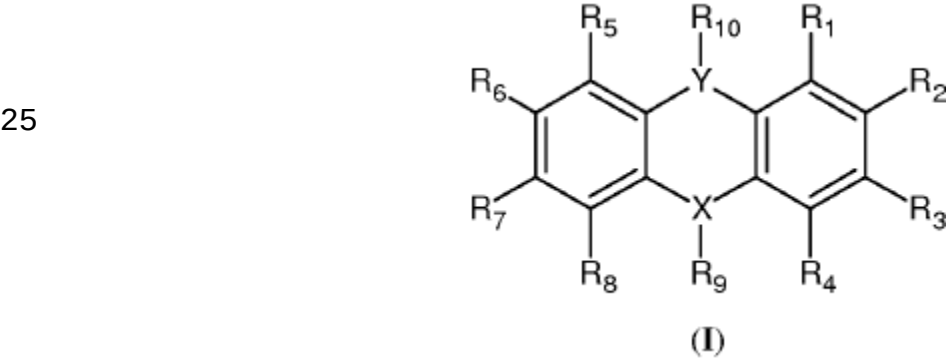
enfermedad y trastornos endocrinológicos, enfermedad y
trastornos reproductivos, enfermedades y trastornos
neurológicos, enfermedades y trastornos siquiátricos,
enfermedades y trastornos reumatológicos y enfermedades y
5 trastornos ortopédicos.

28. El uso de un compuesto de conformidad con la
reivindicación 25, para la preparación de una composición
para la remodelación de tejido adiposo blanco en tejido
adiposo tipo marrón.

10 29. El uso de un compuesto de conformidad con la
reivindicación 25, para la preparación de una composición
para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición
asociada con o que se beneficie de la remodelación de tejido
adiposo blanco a tejido adiposo tipo marrón.

15 30. El uso de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 25 a 29, caracterizado porque dicha
composición se administra directamente a un tejido adiposo.

31. Un compuesto de la fórmula general (I), para
su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad,
20 trastorno o condición seleccionada de obesidad, sobrepeso o
distribución anormal de grasa y condiciones o enfermedad
asociadas con las mismas:



en donde

5 cada uno de R_1 - R_8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, C_1 - C_5 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquinilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alcoxi recto o ramificado, C_1 - C_5 carboxilo recto o ramificado, C_1 - C_5 éster recto o ramificado, C_1 - C_5 tioxi recto o ramificado, C_1 -
10 C_5 sulfinilo recto o ramificado y C_1 - C_5 tionilo recto o ramificado;

R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado de nulo, C_1 - C_9 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquinilo recto o ramificado, piperazinilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;
15

en donde cada uno de dicho R_9 y R_{10} son independientemente opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de amino (incluyendo amonio cuaternario), fosfonio, C_1 - C_5 alcoxi recto o ramificado, C_1 - C_5 carboxilo recto o ramificado, C_1 - C_5 éster recto o ramificado, C_1 - C_5 tioxi recto o ramificado, C_1 - C_5 sulfinilo recto o ramificado, C_1 - C_5 tionilo recto o ramificado;
20

25 X se selecciona de CH, N y P;

Y se selecciona de nulo, CH, N, P, CH_2 , NH, O, S, CH- CH_2 , CH=CH $_2$, -C=O y N-C=O.

32. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 31, en donde dichas condiciones o enfermedad asociadas con obesidad, sobrepeso o distribución anormal de grasa incluyen diabetes, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, lipoma, cáncer, osteoartritis, enfermedad y trastornos endocrinológicos, enfermedad y trastornos reproductivos, enfermedades y trastornos neurológicos, enfermedades y trastornos siquiátricos, enfermedades y trastornos reumatológicos y enfermedades y trastornos ortopédicos.

33. Un compuesto como se define en la reivindicación 31, para su uso en la remodelación de tejido adiposo blanco en tejido adiposo tipo marrón.

34. Un compuesto como se define en la reivindicación 31, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición asociada con o que se beneficia de la remodelación del tejido adiposo blanco en tejido adiposo tipo marrón.

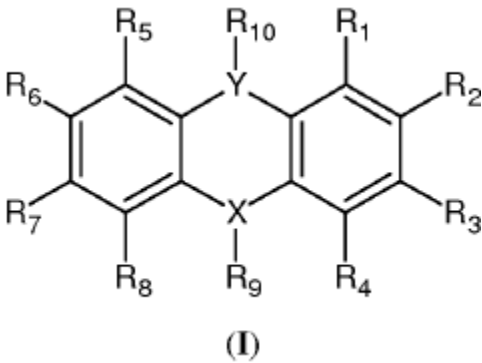
35. Un compuesto para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, adecuado para ser administrado directamente en un tejido adiposo.

36. Un método para el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o condición seleccionada de obesidad, sobrepeso o distribución anormal de grasa y condiciones o enfermedad asociadas a las mismas en un sujeto en necesidad del mismo, en donde dicho método comprende la administración

de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I):

las mismas:

5



en doi

10

cada uno de R_1 - R_8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, C_1 - C_5 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alquinilo recto o ramificado, C_1 - C_5 alcoxi recto o ramificado, C_1 - C_5 carboxilo recto o ramificado, C_1 - C_5 éster recto o ramificado, C_1 - C_5 tioxi recto o ramificado, C_1 - C_5 sulfinilo recto o ramificado y C_1 - C_5 tionilo recto o ramificado;

15

20

R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado de nulo, C_1 - C_9 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquenilo recto o ramificado, C_1 - C_9 alquinilo recto o ramificado, piperazinilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

25

en donde cada uno de dicho R_9 y R_{10} son independientemente opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de amino (incluyendo amonio cuaternario), fosfonio, C_1 - C_5 alcoxi recto o ramificado, C_1 - C_5 carboxilo recto o ramificado, C_1 - C_5 éster recto o ramificado, C_1 - C_5 tioxi recto o ramificado, C_1 -

C₅sulfinilo recto o ramificado, C₁-C₅tionilo recto o ramificado;

X se selecciona de CH, N y P;

5 Y se selecciona de nulo, CH, N, P, -CH₂, NH, O, S, CH-CH₂, CH=CH₂, -C=O y N-C=O.

37. Un método de conformidad con la reivindicación 36, en donde dichas condiciones o enfermedad asociadas con
10 obesidad, sobrepeso o distribución anormal de grasa incluyen diabetes, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, lipoma, cáncer, osteoartritis, enfermedad y trastornos endocrinológicos, enfermedad y trastornos reproductivos, enfermedades y trastornos neurológicos,
15 enfermedades y trastornos siquiátricos, enfermedades y trastornos reumatológicos y enfermedades y trastornos ortopédicos.

38. Un método para la remodelación de tejido adiposo blanco a tejido adiposo tipo marrón en un sujeto, que
20 comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 36.

39. Un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición asociada con o que se
25 beneficia de la remodelación de tejido adiposo blanco a tejido adiposo tipo marrón en un sujeto, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 36.

40. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, caracterizado porque dicho compuesto se administra directamente en un tejido adiposo de dicho sujeto.

41. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, caracterizado porque dicho compuesto se formula en una formulación de emulsión grasa.

42. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en la inhibición de la proteína quinasa CDC42 de unión de proteína quinasa alfa (CDC42BPA o MRCKA).

43. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque dicha inhibición se asocia con el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o condición seleccionada de obesidad, sobrepeso o distribución anormal de grasa y condiciones o enfermedad asociadas con las mismas.

44. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la preparación de una composición para la reducción del tejido adiposo blanco (TAB) en un sujeto en necesidad del mismo.

45. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en la reducción del tejido adiposo blanco (TAB) en un sujeto en necesidad del mismo.

46. Un método para la reducción del tejido adiposo blanco (TAB) en un sujeto en necesidad del mismo que

comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

RESUMEN

Compuestos tricíclicos, composiciones y usos de los mismos en el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o condición tal como, por ejemplo, obesidad, sobrepeso, distribución anormal de grasa, y cualquier condición o enfermedad asociada con los mismos.

ASSIGNMENT

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 9 Beit-Hakerem Street
Jerusalem 96343
Israel

Full Name of Inventor: Arie DAGAN
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 13 Harlap Street
Jerusalem 92341
Israel

Full Name of Inventor: Sharon PERLES
Citizenship: Israeli
Post Office Address: 15 Shay Agnon Street
Jerusalem 93589
Israel

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the undersigned agree(s) to assign, and hereby do (does) assign, transfer and set over to

<i>Name of Assignee</i>	Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem Ltd.
<i>Address of Assignee</i>	Israeli Company, of Hi-Tech Park Edmond J. Safra Campus Givat Ram Jerusalem 91390 Israel

(hereinafter designated as the Assignee) the entire right, title and interest for the United States, its territories, dependencies and possessions and elsewhere throughout the world, in the invention, and all applications for patent and any Letters Patent which may be granted therefore, as well as the right to claim priority from the first application filed for the invention known as

Title TRICYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND USES THEREOF

for which the undersigned has (have) executed an application for patent in the United States of America, the specification of which:

- ☐ is attached hereto.
☒ was filed on November 15, 2012 as Application Serial No. PCT/IL2012/050461

1) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with the application and any continuing or divisional or reissue applications thereof and also to execute separate assignments in connection with such applications as the Assignee may deem necessary or expedient or essential to its full protection and title in and to the invention hereby transferred.

2) The undersigned agree(s) to execute all papers necessary in connection with any interference which may be declared concerning this application or continuation or division or re-issue thereof and to cooperate with the Assignee in every way possible in obtaining evidence and going forward with such interference.

3) The undersigned agree(s) to perform all affirmative acts which may be necessary to obtain a grant of a valid United States patent to the Assignee.

4) The undersigned agree(s) to communicate to the Assignee or representatives thereof any facts known to me (us) respecting the invention and improvements thereof, and will, upon request, but without expense to me (us), testify in any legal proceedings regarding the invention.

5) The undersigned hereby authorize(s) and request(s) the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patents of the United States resulting from said application or any division or divisions or continuing applications thereof to the said Assignee, as Assignee of the entire interest, and hereby covenants that he has (they have) full right to convey the entire interest herein assigned, and that he has (they have) not executed and will not execute, any agreement in conflict herewith.

6) The undersigned hereby grant(s) the firm of Reinhold Cohn and Partners the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent Office for recordation of this document.

7) All existing rights and future rights relating to the invention are hereby assigned

8) This Assignment shall be binding upon my (our) heirs, executors, administrators, and/or assigns, and shall inure to the benefit of the heirs, executors, administrators, successors and/or assigns of the Assignee.

In witness whereof, executed by the undersigned on the date(s) opposite the undersigned name(s).

Full Name of Inventor: Shmuel BEN-SASSON

Inventor's Signature:

Shmuel Ben-Sasson

Date:

17.1.2013

Full Name of Inventor: Arie DAGAN

Inventor's Signature:

Dagan arie

Date:

17.1.2013

Full Name of Inventor: Sharon PERLES

Inventor's Signature:

Sharon Perles

Date:

17.1.2013

Date 17/1/13

Witness

Shira

Date 17/1/13

Witness

Shira

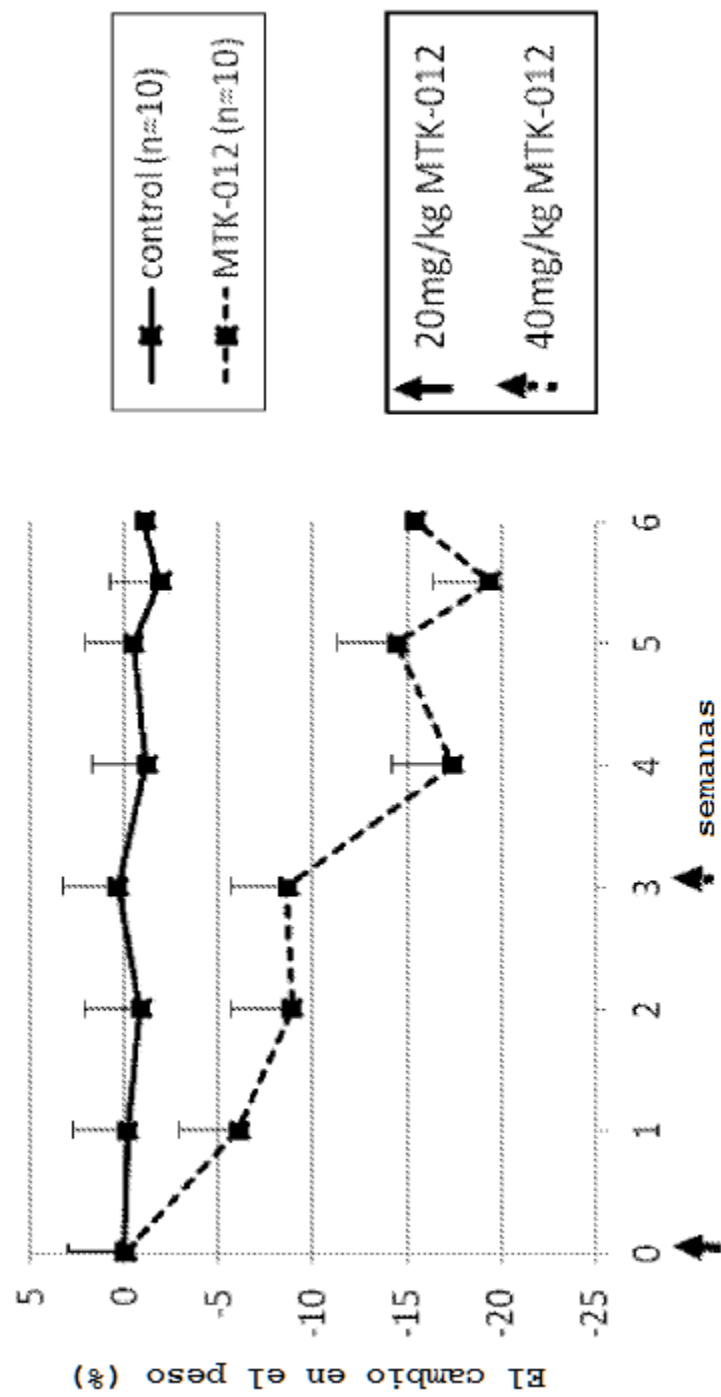


Fig. 1



Fig. 2A



Fig. 2B

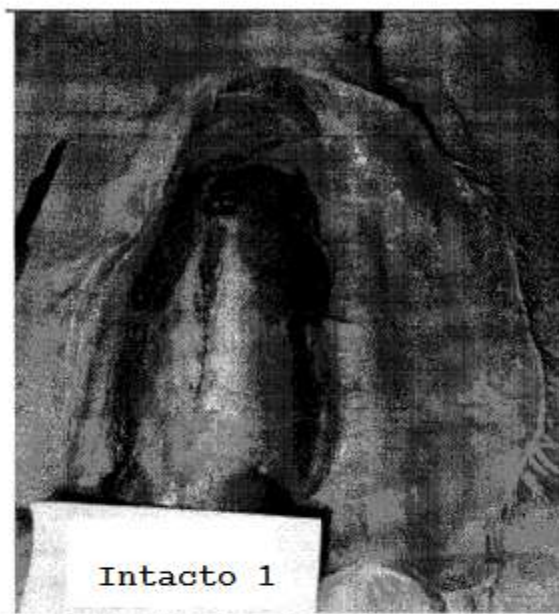


Fig. 3A

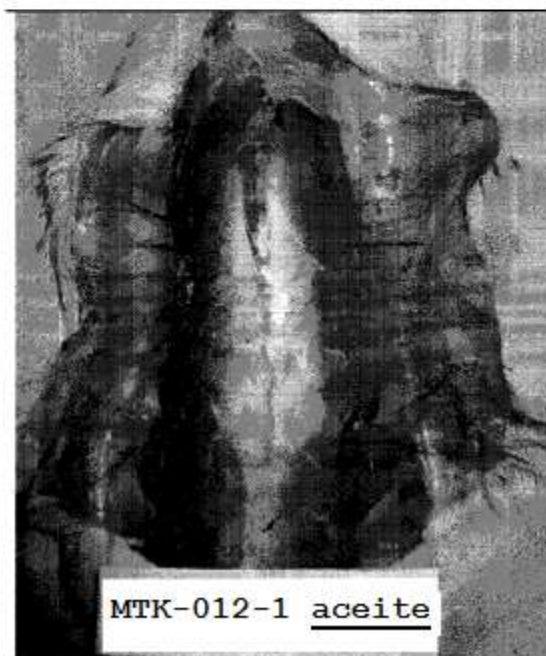


Fig. 3B



Fig. 3C

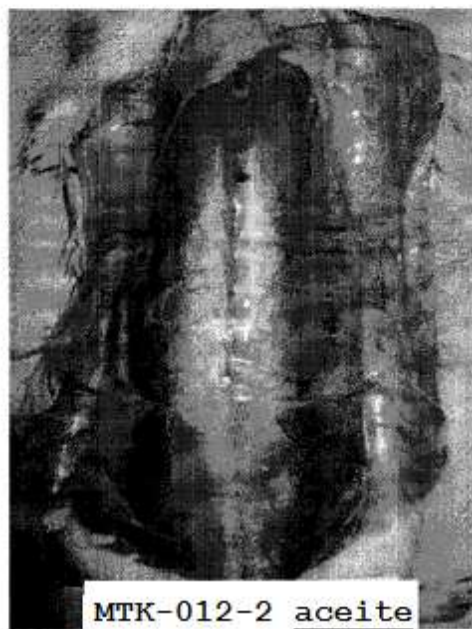


Fig. 3D