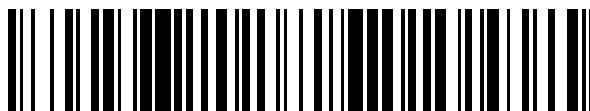


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 089**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2007** **E 07722883 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015** **EP 1989209**

54 Título: **Derivados de aza-tia-benzazuleno y uso farmacéutico de los mismos**

30 Prioridad:

23.02.2006 EP 06003702

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.07.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Werk Rosental, Schwarzwaldallee 215, WRO-1032
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BOLLINGER, PIETRO;
PRASHAD, MAHAVIR;
RISS, BERNHARD;
DAWSON KING, JANET;
HIESTAND, PETER C.;
LIU, YUGANG;
KING, JONATHAN;
SCHMID, VINCENT y
SCHUERCH, FRIEDRICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 540 089 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de aza-tia-benzazuleno y uso farmacéutico de los mismos

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a nuevos derivados de aza-tia-benzoazuleno de fórmula I, a su preparación, al uso de estos nuevos compuestos para la preparación de composiciones farmacéuticas, al uso de estos compuestos nuevos y a composiciones para tratar la artritis y afecciones relacionadas con la artritis, así como con el tratamiento del dolor en animales y seres humanos. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, preferentemente veterinarias y a procedimientos para reducir la inflamación y el dolor asociados con inflamación aguda o crónica de partes del cuerpo, en particular articulaciones por lesiones o por afecciones artríticas y otras enfermedades.

Los animales domésticos, como los seres humanos, sufren dolor en respuesta a una serie de estímulos tales como: procesos inflamatorios y degenerativos, así como traumatismos y cirugía. El dolor tiene una función protectora, lo que tiene como resultado la evitación de circunstancias potencialmente peligrosas y permite que tengan lugar os procesos de cicatrización. Aunque la ablación total de las respuestas de dolor no es un objetivo deseable, existe una necesidad muy real de controlar el dolor en animales domésticos, así como en seres humanos, por razones humanas y éticas además de por razones económicas. Las razones humanas y éticas deberían ser autoevidentes. En el frente económico, los animales que sufren dolor de grado bajo o molestias no funcionan bien, ya sea un caballo de carreras o un animal de producción como un cerdo o un rumiante. La artrosis es una enfermedad de importancia concreta en perros, gatos y caballos. Las causas de esta enfermedad son complejas e implican factores conformationales y de envejecimiento que producen mayor desgaste en las articulaciones, así como procesos degenerativos tales como displasia de cadera y de codos y osteocondrosis desecante. Las causas de estas afecciones son una mezcla compleja de factores genéticos, nutricionales y de tratamiento. La artrosis tiene como resultado un dolor crónico considerable de grado bajo en perros y gatos, como también lo hace en seres humanos. Otra causa más rara de dolor artrítico grave sostenido es la enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide. La enfermedad se ha descrito en especies domésticas pero no se ha encontrado con nada parecido a la frecuencia de la artrosis. Además del dolor encontrado en estas enfermedades, también tienen un componente degenerativo significativo. Los procesos inflamatorios dentro de la estructura de la articulación tienen como resultado la liberación de una multiplicidad de mediadores proinflamatorios, tales como las citocinas interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral, y metaloproteinasas de la matriz (MMP) y otras proteinasas. Estos factores perpetúan la degeneración y la inflamación. El resultado final es un círculo vicioso de acontecimientos que conduce a una implacable enfermedad progresiva.

La artritis es un término general para los cambios anormales en una articulación. La artritis puede surgir de la destrucción del tejido articular tras una infección, de defectos congénitos que afectan a la arquitectura estructural, y del estrés y el traumatismo en las superficies articulares y las estructuras de soporte. Se supone que los trastornos del sistema inmunológico pueden conducir a la inflamación y degeneración del tejido articular. En los casos que se ven habitualmente de displasia de cadera, la artritis se debe en parte a la conformación anormal y puntos de tensión desalineados de la articulación coxofemoral. El cartílago se ve afectado negativamente y se desgasta más rápido de lo que puede regenerarse. La capa ósea debajo del cartílago de amortiguación puede quedar expuesta y se inflama; la cápsula articular que rodea a la articulación se engrosa, se hace menos elástica y altamente sensible. Los vasos sanguíneos que van a y desde el área de la articulación se dilatan y la articulación se hincha y se inflama. Los tejidos elásticos de la articulación anquilosada se pueden acumular depósitos de calcio y los terminales nerviosos envían señales de dolor al cerebro. El movimiento está cada vez más restringido debido a la degeneración de la articulación, y la incomodidad y el dolor urge al paciente para reducir el uso de la articulación. Por desgracia, el uso reducido agrava más los problemas asociados con la artritis debido a que el paciente engorda y el desuso continuado limita adicionalmente la movilidad articular.

Teniendo en cuenta la complejidad de los síntomas relacionados con los diferentes tipos de artritis y enfermedad inflamatoria, sigue existiendo una necesidad de, composiciones que incluyan componentes analgésicos y antiinflamatorios, así como componentes para proteger contra la abrasión del tejido conjuntivo y para apoyar su producción. Teniendo en cuenta diferentes efectos secundarios de los tratamientos actuales, también sigue existiendo la necesidad de composiciones que eviten efectos secundarios como dispepsia, úlcera y hemorragia gastrointestinal y diseñadas para el tratamiento tanto a corto como a largo plazo.

Las enfermedades inflamatorias más frecuentes del sistema músculo-esquelético son: artritis (artrosis y artritis reumatoide en seres humanos y animales domésticos) y enfermedad de los huesos naviculares que se produce principalmente en los caballos.

La artritis es una enfermedad que afecta a las articulaciones. Hay varias formas, pero la más frecuente son la artrosis y la artritis reumatoide. Todas las formas de artritis se producen en seres humanos y animales no humanos. Por otra parte, hay muchos dolores menores comunes, que no son artritis, pero se deben a una lesión, esguince o inflamación de los tendones y los ligamentos, y se denomina reumatismo de tejidos blandos.

Reumatismo de tejidos blandos: El nombre se refiere a molestias o dolores que surgen de las estructuras que rodean a la articulación, tales como tendones, músculos, bolsas y ligamentos. Este complejo de la enfermedad puede deberse a factores mecánicos, como el uso excesivo o el mal uso de estas estructuras o como una característica de una enfermedad artrítica. La artritis se refiere a la inflamación dentro de la articulación que provoca dolor, hinchazón y calor alrededor de la articulación y que con frecuencia se acompaña de dificultad para usar la articulación. La artritis puede conducir a daños en la articulación. Este daño puede ser localizado cuando se siente dolor en una región o generalizado cuando se siente dolor, ya sea en todo o en muchas partes del cuerpo. El reumatismo de tejidos blandos no solo se produce en seres humanos, sino también es un problema grave en la población en envejecimiento de mascotas como gatos, pero sobre todo perros. El diagnóstico de esta enfermedad en animales es más difícil que en seres humanos, en los que se puede observar, por ejemplo las siguientes áreas habituales de reumatismo de tejidos blandos localizado:

- Dedo en resorte: el dolor se siente a lo largo de los dedos afectados, que a veces tiene la sensación de romperse cuando se extiende, provocado por el uso prolongado de las manos.
- Tenosinovitis de Quervain: el dolor se siente a lo largo de la parte exterior del pulgar y a lo largo de la muñeca, se ve a menudo en las madres con bebés pequeños.
- Codo de tenista: el dolor se siente en la parte externa del codo causado por actividades extenuantes que implican el brazo extendido.
- Tendinitis en el hombro: el dolor es provocado en ciertos puntos de los movimientos, sobre todo mientras levanta el brazo o intenta llegar a la espalda.
- Bursitis trocantérea: el dolor se siente en la parte externa de la articulación de la cadera y en el muslo debido a la inflamación de la bolsa fuera de la cadera.
- Bursitis alrededor de la rodilla: hay varias bolsas alrededor de la articulación de la rodilla que pueden inflamarse debido a la presión, es decir, con la posición de rodillas prolongada o en asociación con artritis.
- Dolor en el talón: puede ser el resultado de la inflamación del tendón de Aquiles o el tejido debajo del talón. Ambos producen dolor y rigidez al comenzar a andar y dolor con la sedestación o escalada prolongadas.
- Parte delantera del pie: los juanetes pueden dar lugar a dolor en los lados de la parte delantera del pie.

Signos de peligro en el reumatismo tejidos blandos son, por ejemplo: la articulación está roja; caliente, hinchada, dolorosa y difícil de mover; los músculos se hacen más pequeños; el hueso aparece torcido; aparecen erupciones, los ganglios linfáticos se agrandan; se desarrollan fiebre y escalofríos y existe pérdida de peso.

La artrosis (OA) es una enfermedad frecuente que se desarrolla cuando los revestimientos de las articulaciones no consiguen mantener la estructura normal, lo que da lugar a dolor y disminución de la movilidad. Se asocia con el envejecimiento y lesiones (lo que solía llamarse artritis por "uso y desgaste") y puede ser secundaria a muchas otras afecciones. Sin embargo, en la mayoría de los casos su verdadera causa sigue siendo desconocida. Es una enfermedad degenerativa que afecta con mayor frecuencia a los dedos, el cuello, la parte inferior de la espalda, las caderas, las rodillas y otras articulaciones. Es más frecuente con la edad y en los casos de lesiones en la articulación, el uso excesivo de las articulaciones y con exceso de peso. Por ejemplo, en EE. UU. más de 20 millones de individuos tienen artrosis. Para cuando llegan a los 65 años, más del 50 % de las personas desarrollan esta afección.

La artrosis es una enfermedad frecuente, no sólo en seres humanos sino también bien es bien conocida en perros. Es la causa más frecuente de dolor crónico en perros, y aproximadamente 1 de cada 5 perros adultos no pueden saltar, subir escaleras, etc., debido a dolor artrítico. Muchos casos de artrosis se producen por errores de desarrollo sufridos en la etapa de cachorro. Los traumatismos en las articulaciones también podrían ser el precursor de los cambios articulares degenerativos más tarde en la vida. Esta enfermedad crónica progresiva se caracteriza por degeneración y destrucción del cartílago articular y por alteraciones en el hueso subcondral y el líquido sinovial. Las terapias actuales con fármacos y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como el ácido hialurónico no parecen tener efectos significativos en retardar la progresión de la enfermedad. La artrosis se ve a menudo en gatos mayores, pero también puede verse en gatos jóvenes y de mediana edad si el animal ha tenido enfermedad significativa o algún tipo de traumatismo en las articulaciones.

La artritis reumatoide afecta a más de 2 millones de personas, más del 60 % de las cuales son mujeres. Cualquier persona puede contraer artritis reumatoide, incluidos los niños y los ancianos. Sin embargo, la enfermedad suele comenzar en los años adultos jóvenes a de mediana edad. Entre las personas con AR, las mujeres superan a los hombres en una relación de 3 a 1. En Estados Unidos, aproximadamente el uno por ciento de la población, o 2,5 millones de personas, tienen artritis reumatoide. Puede producirse a cualquier edad, pero generalmente aparece entre las edades de 20 y 45 años. Los síntomas característicos de la artritis inflamatoria son inflamación y dolor de una y más articulaciones. Las articulaciones afectadas están a menudo más calientes que las otras articulaciones del cuerpo. La rigidez de las articulaciones cuando al levantarse por la mañana o después de descansar por un

tiempo es muy habitual y es a veces el primer síntoma.

La artritis reumatoide no solo se produce en seres humanos sino también es frecuente en las mascotas. Esta afección se puede ver en perros y gatos de cualquier edad. Síntomas que se deben buscar: renuencia a caminar, reducción del movimiento, cojera o favorecer a un lado del cuerpo, letargo, fiebre, pérdida de apetito, dolor y malestar evidentes.

La enfermedad del hueso navicular (NBD) es una enfermedad complicada que es una causa frecuente de cojera en los caballos. La enfermedad resulta en cambios degenerativos en el hueso navicular, el cartílago y el tendón flexor digital profundo. A menudo, la enfermedad se asocia principalmente con el cartílago y los tendones en lugar de con el hueso. La NBD tiene que tratarse mediante procedimientos elaborados, pero, sin embargo, casi siempre se traduce en la pérdida del caballo afectado, por lo demás sano. La NBD golpea a todas las razas de caballos y por lo general se produce en caballos 6-12 años de edad. La NBD comienza de forma insidiosa pero puede detectarse sin excepción ya en una fase en la cual el caballo no muestra ningún síntoma todavía.

La NBD generalmente se produce solo en las patas delanteras del caballo, es más frecuente en los de tipo de caza de peso medio a pesado, en particular aquellos que se guardan como rocines en lugar de caballos de carreras o de saltos, y es extremadamente rara en ponis. Los factores que podrían influir aquí son el peso del caballo en proporción al tamaño de su casco y también la protección contra el navicular puede ser adquirirse con un trabajo físico lento y prolongado que los animales de competición realizan y que los ponis de pasto hacen de forma natural.

La fisiopatología de la NBD no está del todo clara. Entre las numerosas teorías sobre su etiología, dos son de interés preeminente: por un lado se culpa a la mala circulación sanguínea en el pie y, por otro, a los cambios en las propiedades biomecánicas del pie, es decir, el hueso navicular, de los caballos. En consecuencia, hay principalmente dos procedimientos de tratamiento, que a menudo se emplean: la explicación biomecánica de la enfermedad exige las correspondientes medidas del herrador, así como procedimientos quirúrgicos. La teoría de la circulación sanguínea, por otra parte, más bien indica el tratamiento farmacológico del caballo que tiene por objeto mejorar la circulación de la sangre en el hueso navicular, y también en el tejido circundante. Por lo tanto, se han hecho intentos para conseguir una mejora utilizando anticoagulantes, por ejemplo, warfarina. La inflamación del hueso afectado se trata también con fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Sin embargo, estos procedimientos son solamente un éxito parcial, su eficacia es difícil de evaluar, son elaborados y, en particular, no logran una curación permanente de la enfermedad. En consecuencia, todavía hay una necesidad urgente de resolver el problema. Dado que hasta ahora no existen modelos fiables para la NBD, las composiciones veterinarias de la invención tienen que probarse en los caballos que sufren esta enfermedad.

Además de la NBD, todas las enfermedades mencionadas anteriormente no solo se producen en seres humanos, sino que también se observan en animales. Cuando más viejo es el animal, más alto es el riesgo de que se sufra una o más de estas enfermedades. Sobre todo, la población de animales de compañía cada vez dura más y hay una necesidad real de que la enfermedad se diagnostique pronto y se trate adecuadamente.

Todas estas afecciones y trastornos son objeto de una investigación continua en busca de mejores tratamientos que combinen el alivio del dolor y la modificación de la enfermedad evitando los efectos secundarios, como los daños en el estómago y la mucosa intestinal.

El dolor y la inflamación son también características de otras condiciones que afectan a las especies de animales domésticos, especialmente en enfermedades infecciosas, traumatismos y secundarias a cirugías, y este dolor también requiere tratamiento.

Actualmente, los fármacos disponibles para el tratamiento del dolor y el alivio del dolor entran dentro de dos categorías principales. En primer lugar están los opiáceos y los derivados de opiáceos. Estos son analgésicos potentes, pero tienden a tener una duración de la acción bastante corta y tienen una serie de efectos secundarios indeseables tales como somnolencia y estreñimiento. Una consideración adicional en la consideración de los opiáceos es que ofrecen muchas oportunidades para el abuso y, como tal, no son adecuados para su uso en la práctica ambulatoria. El segundo grupo de los analgésicos de uso habitual lo componen los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mejor representados por los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Estos fármacos inhiben la prostaglandina y otra producción de eicosanoides mediante la inhibición de la enzima COX. Los inhibidores de la COX de primera generación, tales como el ibuprofeno y el diclofenaco, tienen, en algunos casos, efectos secundarios renales y gastrointestinales muy marcados y muy graves. Los efectos gastrointestinales son particularmente marcados en los perros y gatos y pueden ser mortales. Esto los hace poco atractivos para uso veterinario y, ciertamente, no se puede utilizar en afecciones crónicas tales como artrosis. Los fármacos más nuevos que inhiben la COX 2 van selectivamente de alguna manera hacia el alivio de este problema en cuanto a que inhiben la enzima COX que se induce en los procesos inflamatorios y preservan a la COX 1 que se expresa constitutivamente en el tracto gastrointestinal y que tiene función protectora. Sin embargo, como se conoce a partir de datos recientes sobre estos fármacos en seres humanos que hay, sin embargo, consecuencias gastrointestinales de la utilización de estos fármacos. Es razonable esperar que el mismo tipo de problemas se manifieste en perros y gatos.

El documento WO00/64904 divulga compuestos de amidina 5,7-biheterocíclica y el documento WO00/73313 ciertos

compuestos tricíclicos de tienobenzazepina, cada uno para su uso como inhibidores de la enzima óxido nítrico sintasa. En ninguno de los documentos se muestran datos que muestran un efecto en el tratamiento de cualquier enfermedad, tales como una enfermedad inflamatoria o dolor.

Por todas estas razones hay una gran necesidad de analgésicos con un nuevo modo de acción para permitir el alivio del dolor en muchas especies animales diferentes, sino también en seres humanos, con especial énfasis en el uso a largo plazo, especialmente en animales domésticos como perros y gatos. Los compuestos de la presente invención no son ni opiáceos ni inhibidores de la COX y satisfarán esta necesidad. Son mucho mejor tolerados por los animales, especialmente perros y gatos, que los inhibidores de la COX.

Adicionalmente, la artritis es una enfermedad degenerativa progresiva, como los inventores han descrito anteriormente en el presente documento. Los fármacos que afectan a los mediadores implicados en este proceso podrían tener un efecto directo sobre el proceso patológico implicado y ralentizar, o incluso detener, la progresión de la enfermedad. La presente invención puede actuar de este modo además de sus efectos analgésicos.

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

Divulgación de la invención

La presente invención se basa en la síntesis de una nueva clase de compuestos, es decir, derivados de aza-tia-benzazuleno de fórmula I como se define en el presente documento a continuación, que muestran un efecto beneficioso en la profilaxis y terapia de una amplia gama de enfermedades inflamatorias. Ahora, sorprendentemente se ha encontrado que la administración de un compuesto de la fórmula I o una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo un compuesto de la fórmula I a un ser humano o a un animal no humano que sufre una o más de las enfermedades citadas anteriormente tiene como resultado una mejora significativa y sostenida de la calidad de vida y una reducción significativa del dolor causado por la enfermedad. Con estudios radiográficos debería ser posible para demostrar que los compuestos y las composiciones de la invención no sólo muestran un efecto beneficioso sobre los síntomas, sino que en realidad actúan como un modificador de la enfermedad, es decir presentan un efecto curativo verdadero. Sorprendente es también el efecto beneficioso de la composición de la invención sobre la enfermedad del hueso navicular (NBD) en caballos. Una ventaja particularmente importante de los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de este tipo es su eficacia pronunciada y la capacidad de uso a largo plazo sin causar efectos adversos en el ser humano o animal tratado, especialmente en los perros. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención tienen una influencia muy positiva en la formación de huesos y cartílagos. Inesperadamente, estas composiciones no muestran los efectos secundarios indeseados en los animales domésticos, especialmente en perros, que se observan después del tratamiento con AINE, como por ejemplo diclofenaco.

En principio, los seres humanos y animales no humanos pueden ser una diana para este tipo de tratamiento. La expresión animales no humanos incluye animales de granja, tales como vacas, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral, tales como gallinas, pavos y gansos, animales criados por su piel, tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales domésticos y mascotas, tales como perros y gatos. Los animales diana más preferidos son mascotas como perros y gatos, especialmente perros, que sufren una o más enfermedades descritas anteriormente en el presente documento. Un importante grupo objetivo consiste en mascotas que envejecen, especialmente gatos y perros mayores, preferentemente perros mayores. Otro grupo objetivo preferido consiste en animales ungulados, incluidos los animales salvajes y domésticos, como antílopes, camellos, vacas, ciervos y alces, burros, jirafas, cabras, llamas y alpacas, hipopótamos, caballos, alces, okapis, cerdos, rinocerontes, unicornios, jabalíes y cebras, pero especialmente ganado bovino y caballos, y animales productores de carne utilizados para la cría, especialmente cerdos. Otros animales no humanos por supuesto, no se excluyen.

Los ingredientes activos de la fórmula I son compuestos nuevos y se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento de preparación descrito en el presente documento a continuación.

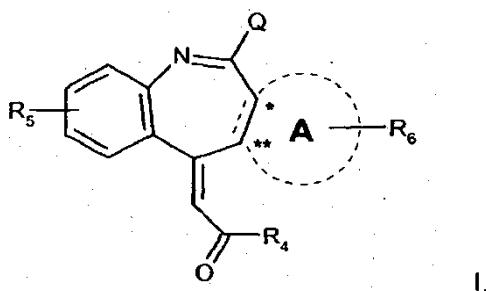
Vías de administración, dosis y frecuencia de dosificación: Se ha previsto que la presente invención se administre por vías sistémicas o no sistémicas, preferentemente sistémicas, por ejemplo por vía oral, tópica (transdérmica, transmucosa) o en forma de supositorio, vías subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intraarticular. La vía de administración preferida es la vía oral, subcutánea e intramuscular. La más preferida es la absorción oral. La dosis diaria recomendada para los compuestos de la fórmula I es una cantidad terapéuticamente eficaz que depende del peso corporal del ser humano o animal que tiene que tratarse y la gravedad de los síntomas. En general, la cantidad terapéuticamente eficaz es, para la mayoría de los seres humanos y los animales de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg / kg / día, preferentemente de 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día. El compuesto de la presente invención se dosificará a una frecuencia que varía desde varias veces al día, una vez al día, una vez cada segundo día a una vez a la semana. Con formulaciones de depósito especiales se podría reducir la frecuencia de tratamiento a una vez al mes o cada tres meses.

Puede ser ventajoso añadir a la composición de la invención una cantidad biológicamente eficaz de los productos

naturales que tienen un impacto beneficioso en condiciones inflamatorias. Ejemplos de estos compuestos naturales beneficiosos son extractos estandarizados de sauce blanco, mejillón verde, ácido boswélico, glucosamina y condroitínsulfato.

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

5 Es un objetivo primario de la presente invención proporcionar un nuevo compuesto de aza-tia-benzoazuleno de fórmula I



10 en la que

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

R₁ y R₂ Independientemente uno de otro es H, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilcarbonilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carboxi-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ o R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y opcionalmente un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno adicional, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

20 R₃ es alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilcarbonilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, carboxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;

R ₄	es OH, NH ₂ , alquilalcoxi C ₁ -C ₆ , alquilamino C ₁ -C ₆ , di(alquil C ₁ -C ₆)amino, amino(alquil C ₁ -C ₆)amino, alquiltio C ₁ -C ₆ , ariloxi no sustituido o sustituido de una a cinco veces, arilamino no sustituido o sustituido o sustituido de uno a cinco veces, seleccionándose los sustituyentes de
25	forma independiente entre sí del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , halo-alquenilo C ₂ -C ₆ , alquínilo C ₂ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₆ , alquenilo C ₂ -C ₆ , halo-alquenilo C ₂ -C ₆ , alquiltio C ₁ -C ₆ , halo-
30	alquiltio C ₁ -C ₆ , alquilo C ₁ -C ₆ sulfonilo, halo-alquilsulfonilo C ₁ -C ₆ , alquilsulfonilo C ₁ -C ₆ , halo-
	alquilsulfonilo C ₁ -C ₆ , alquilsulfonilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilsulfonilo C ₁ -C ₆ , alqueniltio C ₂ -C ₆ , halo-
	alqueniltio C ₂ -C ₆ , alquenilsulfonilo C ₂ -C ₆ , halo-alquenilsulfonilo C ₂ -C ₆ , alquenilsulfonilo C ₂ -C ₆ ,
	halo-alquenilsulfonilo C ₂ -C ₆ , alquilamino C ₁ -C ₆ , di-alquilamino C ₁ -C ₆ , alquilsulfonilamino C ₁ -C ₆ ,
	halo-alquilsulfonilamino C ₁ -C ₆ , alquilcarbonilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilcarbonilo C ₁ -C ₆ y alcocarbonilo
	C ₁ -C ₆ .

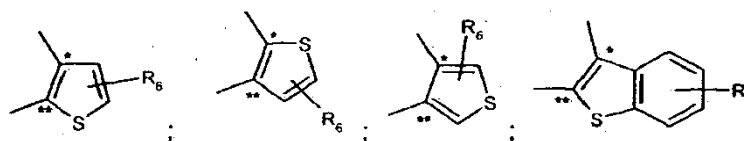
35 R₅ es H, halógeno, NO₂, CN, NH₂, SH, OH, CO₂H, CHO, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarboxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆ o alquilsulfonilamino C₁-C₆;

R₆ es H, halógeno, NO₂, CN o alquilo C₁-C₆; y

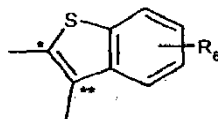
el sistema de anillo



40 se selecciona del grupo que consiste en



y



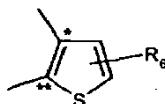
y un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Por el término "éster fisiológicamente aceptable" tal como se aplica a los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de fórmula I, se entiende ésteres en los que el grupo carboxílico está esterificado y que son hidrolizables bajo condiciones fisiológicas para producir un alcohol que es en sí mismo fisiológicamente aceptable, por ejemplo, no tóxico a niveles de dosificación deseados. Tales ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres con alcoholes alifáticos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.
- 10 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales, por ejemplo, sales de adición de ácido. Estos se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, típicamente ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un ácido de halógeno, o con ácidos carbónicos orgánicos fuertes, típicamente ácidos alcanocarbónicos C₁-C₄ sustituidos cuando sea adecuado por, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarbónicos que son insaturados cuando sea necesario, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, maleico, fumárico o ftálico, típicamente ácidos hidroxycarbónicos, por ejemplo, ácido ascórbico, láctico, málico, tartárico o cítrico, o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, típicamente ácidos alcano C₁-C₄ o arilsulfónicos sustituidos cuando sea apropiado por, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, ácido metano-sulfónico o ácido p-toluenosulfónico. En un sentido más amplio, los compuestos de fórmula I con al menos un grupo ácido pueden formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, normalmente sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo, etil, dietil, trietil o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina. Además, cuando sea adecuado también se pueden formar las sales internas correspondientes. Se prefiere la forma libre. Entre las sales de los compuestos de fórmula I, se prefieren las sales hidroquímicamente beneficiosas. Anteriormente y a
- 15 20 25 continuación en el presente documento, se entiende que los compuestos libres de fórmula I y sus sales incluyen, en su caso, también, por analogía, las sales correspondientes o los compuestos libres de fórmula I. Lo mismo se aplica a los enantiómeros puros de fórmula I y sus sales.

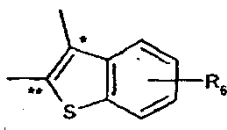
Un subgrupo preferido de compuestos dentro de la fórmula I consiste en compuestos en los que el sistema de anillos



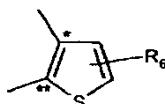
- 30 se selecciona del grupo que consiste en



o



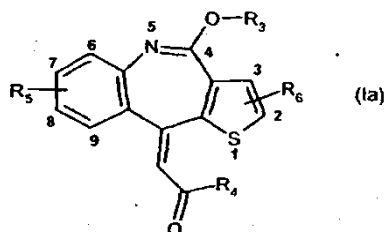
lo más preferentemente



35

y R_6 es como se define en la fórmula I.

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



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I o indican preferentemente

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

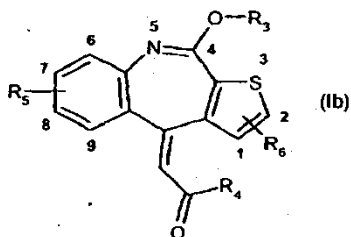
R_4 es OH, NH_2 , o alquilo C_1-C_6 , lo más preferentemente OH, metoxi o etoxi; y

R_5 es H, o halógeno, más preferentemente H, F, o Cl. Este grupo se ilustra en la tabla 1.

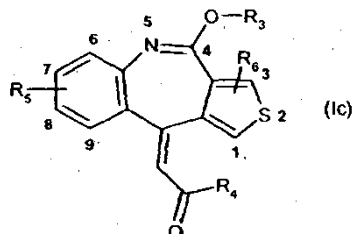
Una realización preferida dentro de los compuestos de la fórmula Ia es cualquier compuesto individual seleccionado del grupo que consiste en ácido [7-cloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [7-cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-dicloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-dicloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; y ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético.

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

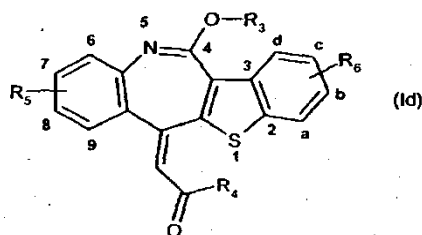
Un subgrupo interesante de compuestos dentro de la fórmula I consiste en compuestos de la fórmula Ib



25 en la R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I. Este grupo se ilustra en la tabla 2. Otro subgrupo más interesante de compuestos dentro de la fórmula I consiste en los compuestos de la fórmula Ic



en la R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I. Este grupo se ilustra en la tabla 3. Este grupo se ilustra en la tabla 3. Otro subgrupo preferido de compuestos dentro de la fórmula I consiste en los compuestos de la fórmula Id



en la que R_3 , R_4 y R_5 se definen como en la fórmula I. El Grupo Id se ilustra en la tabla 4.

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

Alquilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halógeno-alquilo, alquilamino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena lineal, es decir metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o ramificada, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo. Cicloalquilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halocicloalquilo, cicloalcoxi y cicloalquiltio, - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

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

Alquinilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los dobles enlaces conjugados o aislados - bien de cadena lineal, por ejemplo, propargilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 3-hexen-1-ino o 1,5-heptadien-3-ino, o ramificada, por ejemplo, 3-metilbut-1-ino, 4-etilpent-1-ino, 4-metilhex-2-ino o 2-metilhept-3-ino.

Arilo es fenilo o naftilo.

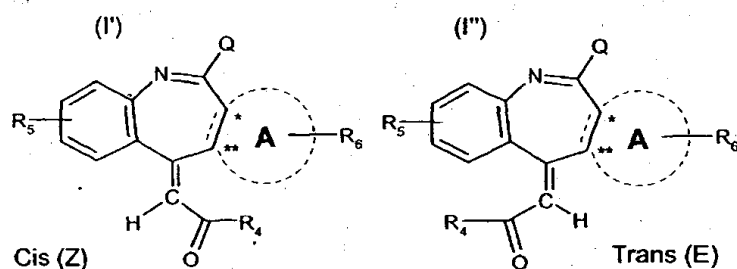
Como norma, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Lo mismo se aplica a halógeno en combinación con otros significados, tales como halógenoalquilo. El halógeno más preferido es cloro.

Los grupos y compuestos que contienen carbono sustituido con halógeno pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, por lo cual en el caso de halogenación múltiple, los sustituyentes halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Ejemplos de alquil-halógeno - como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halógeno-alcoxi o halógeno-alquiltio, - son metilo, que está mono- a trisustituido con flúor, cloro y / o bromo, tales como CHF_2 o CF_3 ; etilo que está mono- a pentasustituido con flúor, cloro y / o bromo, tales como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF o CClFCHClF ; propilo o isopropilo, mono- a heptasustituido con flúor, cloro y / o bromo, tales como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros, mono- a nonasustituido con flúor, cloro y / o bromo, tales como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHFCF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros sustituido de una a once veces por flúor, cloro y / o bromo, tales como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o uno de sus isómeros sustituido una a trece veces por flúor, cloro y / o bromo, tales como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ o $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Los grupos alcoxi tienen, preferentemente, una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, así como los isómeros pentiloxi y hexiloxi; preferentemente metoxi y etoxi. Los grupos halógenoalcoxi tienen, preferentemente, una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Halógenoalcoxi es, por ejemplo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; preferentemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi y trifluorometoxi.

Un ejemplo de alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$, de cicloalquilcarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ es ciclopropil- C(O)- , de alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$, de di(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -carboxi-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{CH}_3\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-}$, de amino-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, de hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{HO-CH}_2\text{-}$ o $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$, de alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es $\text{CH}_3(\text{H})\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$.

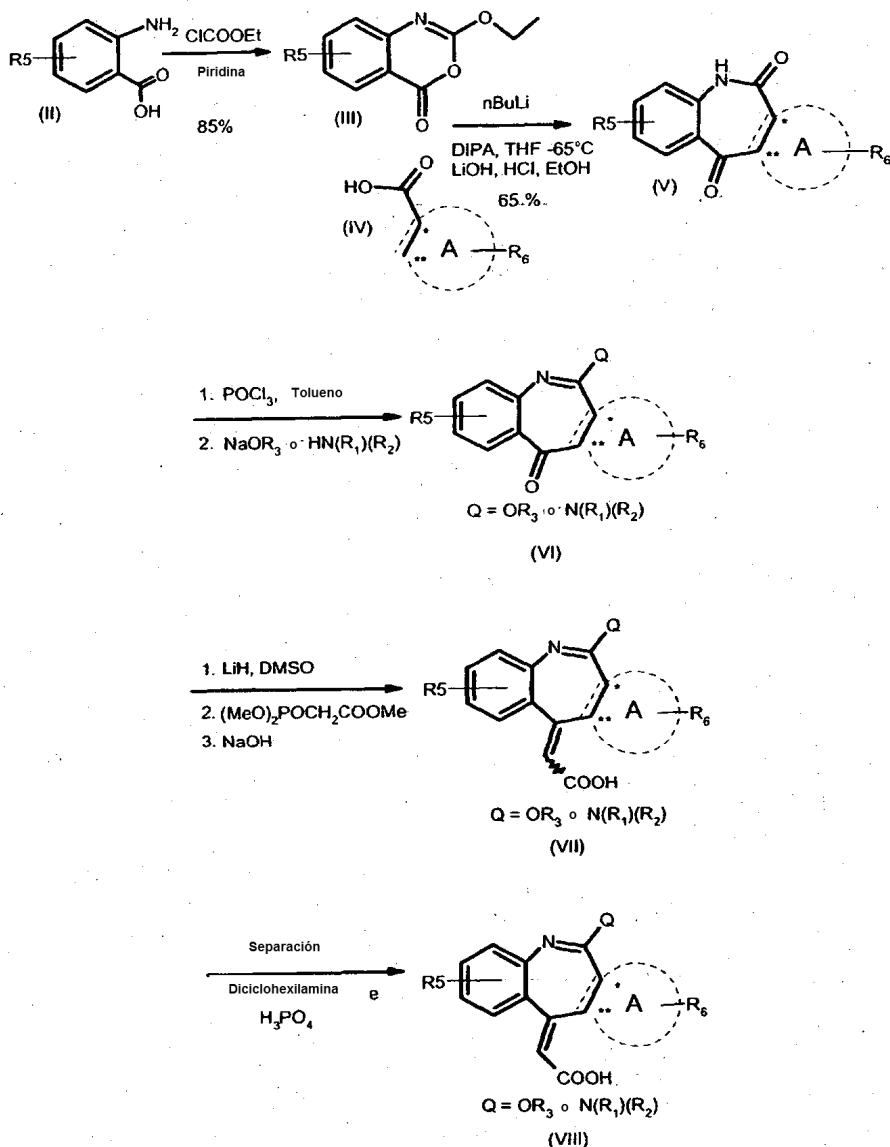
Los compuestos de la fórmula I, existen en las dos formas isoméricas cis y trans, es decir, los isómeros Z y E. La presente invención se debe entender como que abarca los isómeros individuales tanto cis como trans así como mezclas de los mismos. En la presente descripción y reivindicaciones, los isómeros cis (Z) y trans (E) se designan de acuerdo con la nomenclatura CIP convencional [Angew. Chem. 94, 614 (1982) y Loc. cit.]. Así, el isómero cis es el isómero de fórmula I' y el isómero trans isómero de fórmula I "



En general, se hace referencia a los isómeros cis (Z). Por consiguiente los compuestos de la invención están preferentemente en forma predominantemente cis. Lo más preferentemente están en forma cis pura o sustancialmente pura. Los isómeros individuales cis y trans de los compuestos de la invención pueden obtenerse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia, por ejemplo, mediante separación de mezclas de isómeros cis / trans, por ejemplo, cromatográficamente.

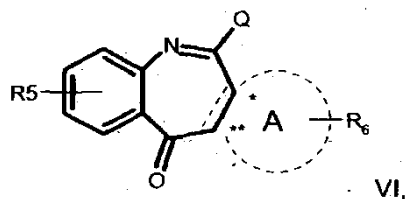
Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar como se resume en el siguiente esquema de síntesis y se explica e ilustra con mayor detalle más adelante en el presente documento.

Esquema de síntesis:



Un objeto adicional de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I,

respectivamente en forma libre o en una forma de éster fisiológicamente aceptable o forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo caracterizado porque un compuesto de fórmula



que es conocido o puede producirse de manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en la que R_5 , R_6 , A y Q se definen como se indica en la fórmula I, se hace reaccionar en un procedimiento de reacción de Horner-Wittig con un compuesto de fórmula $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{COOMe}$ IX,

que se conoce o se puede preparar de forma análoga a los compuestos conocidos correspondientes, opcionalmente en presencia de un catalizador básico, el éster racémico resultante se saponifica opcionalmente en presencia de un catalizador básico y el isómero deseado aislado, opcionalmente en presencia de una amina, a partir de la mezcla isomérica resultante, y si se desea, un compuesto de fórmula I obtenible de acuerdo con el procedimiento o de otra forma, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de fórmula I, una mezcla de isómeros obtenible de acuerdo con el procedimiento se separa y el isómero deseado aislado y / o un compuesto libre de fórmula I obtenible de acuerdo con el procedimiento se convierte en una sal o una sal de un compuesto de fórmula I obtenible de acuerdo con el procedimiento se convierte en el compuesto libre de fórmula I o en otra sal.

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

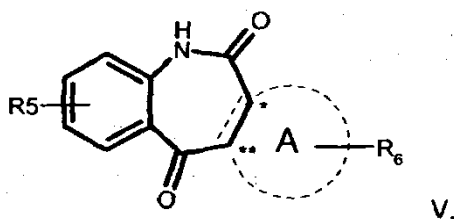
Las parejas de reacción pueden hacerse reaccionar unos con otros tal como son, es decir, sin la adición de un disolvente o diluyente, por ejemplo, en la masa fundida. En la mayoría de casos, sin embargo, la adición de un disolvente o diluyente inerte, o una mezcla de los mismos, es una ventaja. Ejemplos de tales disolventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, terc-butilmetiléter, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, dimetiléter de etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona; amidas tales como N, N-dimetilformamida, N, N-dietil-formamida, N, N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Los disolventes preferidos son sulfóxidos, en particular dimetilsulfóxido.

Las bases adecuadas para facilitar la reacción son, por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsililo-amidas; alquilaminas, alquilendiaminas, opcionalmente ciclo-alquilaminas N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Las que se pueden mencionar a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, terc-butanolato, hidróxido, carbonato, hidruro, diisopropilamida de litio, potasio bis (trimetilsilil) amida, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetil-amina, N, N-dietilaminilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino) piridina, quinuclidina, N-metil-morfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio, así como 1,5-diazabicyclo [5,4,0] undec-5-eno (DBU). Se da preferencia a los hidruros de metal alcalino o de metales alcalinotérreos, especialmente a hidruros metálicos, en particular hidruro de litio, para el procedimiento de Horner-Wittig e hidróxido sódico para la saponificación del éster.

La reacción tiene lugar ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 80 °C.

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

Todavía un objeto adicional de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula VI, respectivamente en forma libre o en una forma de sal, por ejemplo caracterizado porque un compuesto de fórmula



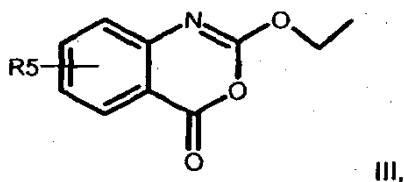
que es conocido o puede producirse de manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, en los que R_5 , R_6 , y A se definen como para la fórmula I, se hace reaccionar con POCl_3 para dar un compuesto intermedio de fórmula VI, en la que Q es Cl , que después se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de un catalizador básico, se con HOR_3 o $\text{HN}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$, que son conocidos o pueden producirse análogamente a los compuestos conocidos correspondientes y en los que R_1 , R_2 , y R_3 se definen como para la fórmula I.

Las parejas de reacción pueden hacerse reaccionar unos con otros tal como son, es decir, sin la adición de un disolvente o diluyente, por ejemplo, en la masa fundida. En la mayoría de casos, sin embargo, la adición de un disolvente o diluyente inerte, o una mezcla de los mismos, es una ventaja. Ejemplos de tales disolventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, terc-butilmetiléter, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, dimetiléter de etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona; amidas tales como N , N -dimetilformamida, N , N -dietil-formamida, N , N -dimetilacetamida, N -metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Los disolventes preferidos son hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos, en particular tolueno.

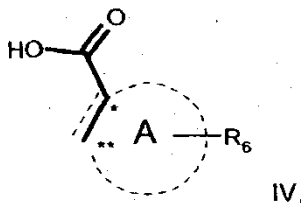
La reacción tiene lugar ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C , preferentemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C .

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

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



que es conocido o puede ser producido de manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en el que R_5 se define como se indica para la fórmula I, opcionalmente en presencia de un catalizador básico, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



que es conocido o puede producirse de manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en el que R_6 y A se definen como se da para la fórmula I.

Las parejas de reacción pueden hacerse reaccionar unos con otros tal como son, es decir, sin la adición de un disolvente o diluyente, por ejemplo, en la masa fundida. En la mayoría de casos, sin embargo, la adición de un disolvente o diluyente inerte, o una mezcla de los mismos, es una ventaja. Ejemplos de tales disolventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres,

tales como éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, terc-butilmetiléter, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, dimetiléter de etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahydrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona; amidas tales como N, N-dimetilformamida, N, N-dietil-formamida, N, N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Los disolventes preferidos son éteres, en particular tetrahydrofurano o dioxano.

Las bases adecuadas para facilitar la reacción son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsililo-amidas. Las que se pueden mencionar a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, terc-butanolato, hidróxido, carbonato, hidruro, diisopropilamida de litio, potasio bis (trimetilsilil) amida o hidruro de calcio. Se da preferencia a los hidruros y dialquilamidas de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, especialmente a dialquilamidas de metales, en particular diisopropilamida de litio.

La reacción tiene lugar ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 30 °C.

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

En el área veterinaria, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden usar solos o en combinación con otros biocidas. Puede ser ventajoso para resolver con un tratamiento de dos o más problemas diferentes. Por lo tanto los compuestos de la fórmula I se pueden combinar, por ejemplo, con pesticidas para ampliar el espectro de actividad. Si el intervalo de actividad ha de extenderse a los endoparásitos, por ejemplo, antiparasitarios, los compuestos de fórmula I se combinan adecuadamente con sustancias que tienen propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también pueden usarse en combinación con composiciones antibacterianas. Las parejas de combinación pesticidas pueden ser adulticidas, es decir, compuestos que son eficaces en particular contra la etapa adulta de los parásitos diana o reguladores del crecimiento que, en su lugar, atacan a los estadios juveniles de los parásitos. Algunas combinaciones pueden también dar lugar a un efecto sinérgico, por ejemplo, la cantidad total de ingrediente activo puede o reducen los efectos secundarios indeseables, lo que es deseable desde un punto de vista ecológico y sanitario. Los grupos preferidos de parejas de combinación y las parejas de combinación especialmente preferidas se citan a continuación, con lo cual las combinaciones pueden contener una o más de estas parejas, además de un compuesto de fórmula I.

Parejas adecuadas en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo, insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, que se citan a continuación y son conocidos por la persona experta en la técnica durante mucho tiempo, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores del crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de banda ancha, acaricidas de banda ancha y nematocidas; y también los bien conocidos antihelmínticos y perjudiciales para insectos y/o ácaros, incluyendo repelentes o desprendedores.

Ejemplos no limitativos de insecticidas y acaricidas adecuados son:

1. Abamectina	9. Amitraz
2. AC 303 630	10. Avermectina B ₁
3. Acefat	11. AZ 60541
4. Acrinatrina	12. Azinfos A
5. Alanicarb	13. Azinfos M
6. Aldicarb	14. Azinfos-metilo
7. α-Cipermetrina	15. Azociclotina
8. Alfametrina	16. Toxina de Bacillus subtil.
17. Bendiocarb	50. Demeton M
18. Benfuracarb	51. Demeton S

(continuación)

19. Bensultap	52. Demeton-S-metilo
20. β -Ciflutrina	53. Dibutilaminotio
21. Bifentrina	54. Diclofentión
22. BPMC	55. Diclifos
23. Brofenprox	56. Dietion
24. Bromofos A	57. Diflubenzurón
25. Bufencarb	58. Dimetoat
26. Buprofezina	59. Dimetilvinfos
27. Butocarboxina	60. Dioxation
28. Butilpiridaben	61. DPX-MP062
29. Cadusafos	62. Edifenfos
30. Carbaril	63. Enamectina
31. Carbofuran	64. Endosulfan
32. Carbofention	65. Esfenvalerat
33. Cartap	66. Etiofencarb
34. Cloetocarb	67. Etion
35. Cloretoxifos	68. Etofenprox
36. Clorfenapir	69. Etoprofos
37. Clorfluazuron	70. Etrimfos
38. Clormefos	71. Fenamifos
39. Clorpirifos	72. Fenazaquina
40. Cis-Resmetrina	73. Fenbutatinoxid
41. Clocitrina	74. Fenitrothion
42. Clofentezina	75. Fenobucarb
43. Cianofos	76. Fenobucarb
44. Cicloprotrina	77. Fenotiocarb
45. Ciflutrina	78. Fenoxicarb

(continuación)

46. Cihexatina		79. Fenpropatrina
47. Ciromazina		80. Fenpirad
48. D 2341		81. Fenpiroximato
49. Deltametrina		82. Fention
83. Fenvalerato		116. Metiocarb
84. Fipronil		117. Metomil
85. Fluazinam		118. Metopreno
86. Fluazuron		119. Metolcarb
87. Flucicloxuron		120. Mevinfos
88. Flucitrinat		121. Milbemectina
89. Flufenoxuron		122. Moxidectina
90. Flufenprox		123. Naled
91. Fonofos		124. NC 184
92. Formotion		125. NI-25, Acetamiprid
93. Fostiazat		126. Nitenpiram
94. Fubfenprox		127. Ometoat
95. HC		128. Oxamil
96. Heptenofos		129. Oxidemeton M
97. Hexaflumuron		130. Oxideprofos
98. Hexitiazox		131. Paration
99. Hidropreno		132. Paration-metilo
100. Imidacloprid		133. Permetrina
101. Hongos activos contra insectos		134. Fentoat
102. Nematodos activos contra insectos		135. Forat
103. Virus activos contra insectos		136. Fosalona
104. Iprobenfos		137. Fosmet
105. Isofenfos		138. Foxim

(continuación)

106. Isoprocarb		139. Pirimicarb
107. Isoxation		140. Pirimifos A
108. Ivermectina		141. Pirimifos M
109. λ -Cihalotrina		142. Promecarb
110. Lufenuron		143. Propafos
111. Malation		144. Propoxur
112. Mecarbam		145. Protiofos
113. Mesulfenfos		146. Protoat
114. Metaldehid		147. Piraclofos
115. Metamidofos		148. Piradafention
149. Piresmetrina		182. Triflumuron
150. Piretrum		183. Trimetacarb
151. Piridaben		184. Vamidotion
152. Pirimidifen		185. Vetrazina
153. Piriproxifen		186. XMC (3,5,-Xililmetilcarbamat)
154. RH 5992		187. Xililcarb
155. RH-2485		188. II 5301/5302
156. Salition		189. ζ -Cipermetrina
157. Sebufos		190. Zetametrina
158. Silafluofen		
159. Espinosad		
160. Sulfotep		
161. Sulprofos		
162. Tebufenozida		
163. Tebufenpirad		
164. Tebupirimfos		
165. Teflubenzuron		
166. Teflutrina		

(continuación)

167. Temefos		
168. Terbam		
169. Terbufos		
170. Tetraclorvinfos		
171. Tiafenox		
172. Tiodicarb		
173. Tiofanox		
174. Tionazina		
175. Turingiensina		
176. Tralometrina		
177. Triarten		
178. Triazamato		
179. Triazofos		
180. Triazuron		
181. Triclorfon		

Ejemplos no limitantes de antihelmínticos adecuados (antiparasitarios) se citan a continuación, por lo que algunos de estos representantes tienen actividad insecticida y acaricida además de la actividad antihelmíntica, y pueden haberse citado ya anteriormente.

- 5 (A1) Praziquantel = 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- α]isoquinolina
- (A2) Closantel = 3,5-diiodo-N-[5-cloro-2-metil-4-(α -ciano-4-clorobencil)fenil]-salicilamida
- (A3) Triclabendazol = 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltio-1H-bencimidazol (A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1b]tiazol
- 10 (A5) Mebendazol = éster metílico de ácido (5-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)carbamínico (A6) Omfalotina = un producto de fermentación macrocíclica del hongo *Omphalotus olearius* descrito en el documento WO 97/20857
- (A7) Abamectina = avermectina B1
- (A8) Ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1
- (A9) Moxidectina = 5-O-demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)-milbemicina B
- (A10) Doramectina = 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metipropil)-avermectina A1a
- 15 (A11) Milbemectina = mezcla de milbemicina A3 y milbemicina A4
- (A12) Milbemicinoxima = 5-oxima de milbemectina

Ejemplos no limitativos de repelentes y desprendedores adecuados son:

- (R1) DEET (N, N-dietil-m-toluamida)
- (R2) KBR 3023 N-butil-2-oxicarbonil-(2-hidroxi)-piperidina

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

Las dichas parejas en la mezcla son mejor conocidas por los especialistas en este campo. La mayor parte se describen en varias ediciones del The Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y otras en las diversas ediciones del The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, EE.UU. o en la literatura de patentes. Por lo tanto, el siguiente listado se limita a unos pocos lugares en los que se pueden encontrar a modo de ejemplo.

- (I) 2-Metil-2-(metiltio)propionaldehído-O-metilcarbamoiloxima (Aldicarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 26;
- (II) S-(3,4-Dihidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ilmetil)-O,O-dimetil-fosforoditioato (Azinfos-metilo), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 67;
- (III) Etil-N-[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-iloxicarbonil-(metil)aminotio]-N-isopropil-β-alaninato (Benfuracarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 96;
- (IV) 2-Metilbipfenil-3-ilmetil-(Z)-(1RS)-cis-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Bifentrina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 118;
- (V) 2-terc-butilimino-3-isopropil-5-fenil-1,3,5-tiadiazian-4-ona (Buprofezina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 157;
- (VI) 2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-metilcarbamato (Carbofuran), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 186;
- (VII) 2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-(dibutilaminotio)metilcarbamato (Carbosulfan), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 188;
- (VIII) S,S'-(2-dimetilaminotrimetilen)-bis(tiocarbamato) (Cartap), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 193;
- (IX) 1-[3,5-Dicloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil]-3-(2,6-difluorobenzoil)-urea (Clorfluazuron), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 213;
- (X) O,O-Dietil-O-3,5,6-tricloro-2-piridil-fosforotioato (Clorpirifos), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 235;
- (XI) (RS)-α-Ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil-(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Ciflutrina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 293;
- (XII) Mezcla de (S)-α-Ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-propenil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato i (R)-α-ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Lambda-Cihalotrina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 300;
- (XIII) Racemato que consiste en (S)-α-ciano-3-fenoxibencil-(1R,3R)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato y (R)-α-ciano-3-fenoxibencil-(1S,3S)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (alfa-cipermetrina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 308;
- (XIV) Mezcla de los estereoisómeros de (1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato de (S)-α-ciano-3-fenoxibencilo (zeta-cipermetrina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 314;
- (XV) (S)-α-ciano-3-fenoxibencil-(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Deltametrina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 344;
- (XVI) (4-Clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (diflubenzuron), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-hexacloro-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ilenbismetilen)-sulfito (Endosulfan), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 459;
- (XVIII) α-Etiltio-o-tolil-metilcarbamato (Etiofencarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 479;
- (XIX) O,O-Dimetil-O-4-nitro-m-tolil-fosforotioato (Fenitroton), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 514;

- (XX) 2-sec-Butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;
- (XXI) (RS)- α -ciano-3-fenoxibencil-(RS)-2-(4-clorofenil)-3-metilbutirato (Fenvalerato), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 539;
- 5 (XXII) S-[Formil(metil)carbamoilmetil]-O,O-dimetil-fosforoditioato (Formotion), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 625;
- (XVIII) 4-metiltio-3,5-xilil-metilcarbamato (Metiofencarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 813;
- 10 (XXIV) 7-clorobiciclo[3,2,0]hepta-2,6-dien-6-il-dimetilfosfato (Heptenofos), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 670;
- (XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina (imidacloprid), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 706;
- (XXVI) 2-isopropilfenil-metilcarbamato (Isoprocarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 729;
- 15 (XXVII) O-S-dimetil-fosforoamiditioato (Metamidofos), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 808;
- (XXVIII) S-metil-N-(metilcarbamoiloxi)tioacetimidato (Metomil), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 815;
- 20 (XXIX) Metil-3-(dimetoxifosfinoiloxi)but-2-enoato (Mevinfos), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 844;
- (XXX) O,O-dimetil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Paration), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 926;
- (XXXI) O,O-dimetil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Paration), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 928;
- 25 (XXXII) S-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetil-O,O-dietil-fosforditioato (Fosalona), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 963;
- (XXXIII) 2-dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-il-dimetilcarbamato (Pirimicarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 985;
- 30 (XXXIV) 2-isopropoxifenil-metilcarbamato (Propoxur), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1036;
- (XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (Teflubenzuron), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British-Crop Protection Council, Londres, página 1158;
- (XXXVI) S-terc-butiltiometil-O,O-dimetil-fosforoditioato (Terbufos), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1165;
- 35 (XXXVII) Etil-(3-terc-butil-1-dimetilcarbamoil-1H-1,2,4-triazol-5-il-tio)-acetato, (Triazamato), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British-Crop Protection Council, Londres, página 1224;
- (XXXVIII) Abamectina, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 3;
- 40 (XXXIX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;
- (XL) N-terc-butil-N-(4-etilbenzoi)-3,5-dimetilbenzohidrazida (Tebufenozida), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1147;
- (XLI) ($\pm$)-5-amino-1-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)-4-trifluorometil-sulfinilpirazol-3-carbonitrilo (Fipronilo), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 545;
- 45 (XLII) (RS)- α -ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanecarboxilato (beta-Ciflutrina), del The Pesticide Manual, 11ª Ed (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 295;

- (XLIII) (4-Etoxifenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil)propil](dimetil)silano (Silafluofen), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British-Crop Protection Council, Londres, página 1105;
- (XLIV) (*E*)- α -(1,3-dimetil-5-fenoxipirazol-4-il-metilenamino-oxi)-p-toluato de terc-butilo (Fenpiroximato), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British-Crop Protection Council, Londres, página 530;
- 5 (XLV) 2-*terc*-butil-5-(4-*terc*-butilbenciltio)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona (Piridaben), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1161;
- (XLVI) 4-[[4-(1,1-dimetilfenil)fenil]etoxi]-quinazolina (Fenazaquin), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 507;
- 10 (XLVII) 4-Fenoxifenil-(*RS*)-2-(piridiloxi)propil-éter (Piriproxifeno), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1073;
- (XLVIII) 5-Cloro-*N*-(2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil)-6-etilpirimidin-4-amina (Pirimidifeno), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1070;
- (XLIX) (*E*)-*N*-(6-cloro-3-piridilmetil)-*N*-etil-*N'*-metil-2-nitrovinilidenediamina (Nitenpyram), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 880;
- 15 (L) (*E*)-*N*¹-[(6-cloro-3-piridil)metil]-*N*²-ciano-*N*¹-metilacetamidina (NI-25, Acetamiprid), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 9;
- (LI) Avermectina B₁, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 3;
- 20 (LII) un extracto de una planta activo contra insectos, especialmente (2*R*,6*aS*,12*aS*)-1,2,6,6*a*,12,12*a*-hexhidro-2-isopropenil-8,9-dimetoxi-cromeno[3,4-*b*]furo[2,3-*h*]cromen-6-ona (Rotenona), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1097; y un extracto de *Azadirachta indica*, especialmente azadiractina, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 59; y
- 25 (LIII) una preparación que contiene nematodos activos contra insectos, preferentemente, *Heterorhabditis bacteriophora* y *Heterorhabditis megidis*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 671; *Steinernema feltiae*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1115 y *Steinernema scapterisci*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1116;
- 30 (LIV) una preparación obtenible a partir de *Bacillus subtilis*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 72; o de una cepa de *Bacillus thuringiensis* con la excepción de compuestos aislados de GC91 o de NCTC11821; el Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 73;
- 35 (LV) una preparación que contiene nematodos activos contra hongos, preferentemente, *Verticillium lecanii*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1266; *Beauveria brogniartii*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 85 y *Beauveria bassiana*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 83;
- 40 (LVI) una preparación que contiene nematodos activos contra virus, preferentemente, *Neodiprion Sertifer NPV*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1342; *Mamestra brassicae* NPV, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 759 y el virus *Cydia pomonella granulosus*, del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 291;
- 45 (CLXXXI) 7-Cloro-2,3,4*a*,5-tetrahidro-2-[metoxycarbonil(4-trifluorometoxifenil)-carbamoil]indol[1,2*e*]oxazolin-4*a*-carboxilato (DPX-MP062, Indoxcarb), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 453;
- (CLXXXII) *N*-*terc*.-butil-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida (RH-2485, Metoxifenoza), del The Pesticide Manual, 11ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1094;
- (CLXXXIII) éster isopropílico del ácido (*N*-[4-metoxi-bifenil-3-il]-hidrazinacarboxílico (D 2341), de la Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487 - 493;
- 50 (CLXXXIV) Espinosad es una mezcla de espinosina A y espinosina D; US-5.362,634; (R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, August 25 - 29 (1996), AGRO-020. Publisher: Ameritan Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.

Como consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto esencial adicional de la presente invención se refiere a preparaciones de combinación para el tratamiento simultáneo de afecciones inflamatorias y el control de parásitos importantes en términos económicos en animales no humanos de sangre caliente, caracterizadas porque las composiciones veterinarias contienen, además de un compuesto de fórmula I, al menos un ingrediente activo adicional que tiene la misma esfera de actividad o una diferente y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente invención no está restringida a combinaciones por dos.

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

En una realización preferida dicha composición farmacéutica se administra a través de una vía sistémica, por ejemplo por vía parenteral o, preferentemente, oral a seres humanos o animales, ya sea como tratamiento profiláctico o, preferentemente, curativo.

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

Una parte importante de la presente invención es una composición farmacéutica para administración oral que, cuando se ingiere, es eficaz en el tratamiento del dolor y el malestar de dolencias inflamatorias tales como, pero no limitado a, artritis reumatoide, artrosis, displasia de cadera, artritis reumatoide juvenil, reumatismo de tejidos blandos, gota, dolor lumbar, sufrimientos, esguinces, dolor de cabeza, dolor de espalda y dolor muscular general después del ejercicio y el esfuerzo.

Todavía es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición para administrar por vía oral que mejora la salud general, la calidad de vida, y el bienestar de los seres humanos y animales que sufren enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo reumatismo y artritis.

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

También es un objeto de la presente invención proporcionar una composición segura y eficaz para el tratamiento del dolor, la inflamación y la hinchazón en individuos para los que los AINE ya no son deseables debido a gastrotoxicidad, intolerancia intestinal y el riesgo de daño renal.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición que se formula utilizando ingredientes botánicos biológicos rigurosamente y correctamente identificados, analizados, y documentados respectivamente de los que se han extraído ingredientes activos para preparar un concentrado, lo que resulta en la composición final estandarizada para contener niveles mínimos de ciertas sustancias químicas indicadoras que tienen las características fisiológicas deseadas.

Realizaciones preferidas de la presente invención son:

- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I junto con un vehículo fisiológicamente aceptable.
- Una composición farmacéutica que comprende, además de una cantidad eficaz de extracto estandarizado de corteza de sauce blanco, mejillón verde, ácido boswélico, glucosamina, y / o condroitínsulfato.
- Más preferida es una forma de dosificación que comprende una dosis diaria del compuesto de la fórmula I de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg / kg / día, preferentemente de 1 a aproximadamente 500 mg / kg / día, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg / kg / día, más preferentemente de 2 a aproximadamente 100 mg / kg / día, incluso más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg / kg / día.
- Ventajosamente, dicha composición farmacéutica es una composición veterinaria.
- Una realización preferida de la presente invención consiste en una composición farmacéutica que comprende una dosis diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg / kg de corteza de sauce, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg / kg extracto de mejillón y de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg / kg ácidos boswélicos.
- Incluso más preferida es una composición farmacéutica de este tipo si comprende además una dosis diaria de 1 a 400 mg / kg de glucosamina y / o de 1 a 500 mg / kg de condroitínsulfato.

- Una realización preferida consiste en un compuesto para uso en un procedimiento para la prevención, metafilaxis o el tratamiento de la artrosis en un animal no humano y / o para reducir la inflamación y el dolor asociado con la inflamación aguda de partes del cuerpo. Este procedimiento comprende la administración de una composición tal como se ha establecido anteriormente.
- 5 • Otra realización preferida consiste en el uso de una de dichas composiciones veterinarias en un procedimiento para la prevención, metafilaxis o el tratamiento de la artrosis en un ser humano o un animal.
- También se prefiere el uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de una composición farmacéutica, preferentemente para la prevención, metafilaxis o el tratamiento de la artrosis en un ser humano o un animal, especialmente para reducir la inflamación y el dolor asociado con la inflamación aguda de partes del cuerpo y / o
- 10 para reducir la inflamación y el dolor asociado con la inflamación aguda de las partes del cuerpo, en particular articulaciones, debido a una lesión o debido a afecciones artríticas u otras condiciones de enfermedad.
- Una realización preferida adicional es una composición farmacéutica tal para la prevención, metafilaxis o el tratamiento de la artrosis.
- Además se prefieren compuestos para uso en procedimientos para la prevención, metafilaxis y tratamiento de la
- 15 artrosis en un ser humano o un animal, que comprenden una composición como se ha definido anteriormente a dicho ser humano o animal.
- El tratamiento preferido es la administración oral de uno de los compuestos descritos de la fórmula I ya sea solo o en combinación con otro componente beneficioso y preferentemente en forma de una composición farmacéutica.
- 20 No hace falta decir que los ingredientes activos de la presente invención se pueden combinar con otras sustancias beneficiosas, tales como vitaminas, por ejemplo, de la serie B o sales de manganeso.

En otra realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación para el tratamiento oral puede consistir en una o más cápsulas o comprimidos para el consumo oral animal. Los intervalos de dosificación definidos anteriormente en el presente documento son por 1 kg de peso corporal por día. Esta dosis se puede administrar en

25 una sola forma de dosificación diaria en la que todos los componentes están presentes. Alternativamente, las composiciones de suplementos nutricionales para la presente invención se pueden administrar más de una vez, preferentemente dos veces, al día. El número de administraciones diarias dependerá de las necesidades del receptor animal no humano. Diferentes trastornos del tejido conjuntivo y las lesiones pueden requerir diferentes cantidades de las composiciones de la presente invención. A estos respectos, se pueden administrar varias dosis dependiendo de las necesidades particulares del animal no humano.

Estas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por procedimientos convencionales. Por ejemplo, los ingredientes descritos anteriormente se combinan como el ingrediente activo en mezcla íntima con al menos un vehículo adecuado de acuerdo con técnicas de formulación convencionales. El vehículo debe ser un vehículo fisiológicamente aceptable y puede tomar una amplia variedad de formas

35 dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

En la preparación de las composiciones veterinarias en forma de dosificación oral se puede emplear cualquier medio veterinario habitual. Para las preparaciones líquidas orales (por ejemplo, suspensiones, elixires, aditivos para piensos, y soluciones), se pueden usar medios que contienen, por ejemplo, agua, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Se pueden usar vehículos fisiológicamente aceptables

40 tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares para preparar aceites sólidos (por ejemplo, polvos, cápsulas, píldoras, comprimidos oblongos, comprimidos, gránulos microencapsulados, microcomprimidos, gránulos recubiertos y pastillas). Las cápsulas o comprimidos son la forma de dosificación oral preferida. También se pueden utilizar formas de liberación controlada. Por su facilidad de administración, las pastillas para chupar, los comprimidos, las pastillas los comprimidos oblongos y las cápsulas representan la forma de monodosis oral más ventajosa en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos veterinarios sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Una forma de dosificación preferida consiste en comprimidos altamente agradables al gusto que consisten en una matriz aceptable en la que el ingrediente activo se incorpora en una forma de sabor enmascarado. Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma

45 de una o más de estas formas de dosificación orales, es decir, una sola dosis puede estar en múltiples formas.

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

Los vehículos fisiológicamente aceptables adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y / o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio, en un sentido más amplio también aglutinantes, tales como pastas de almidón usando, por ejemplo maíz, trigo, arroz o almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y / o, si se desea,

55

disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, en un sentido más amplio también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y / o polietilenglicol. Los núcleos de los comprimidos pueden proporcionarse con recubrimientos adecuados, cuando sea apropiado, recubrimientos entéricos, utilizando, entre otros, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma árabe, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y / o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes, saborizantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Otras composiciones administrables por vía oral incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas selladas blandas que consisten en gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y / o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y cuando es apropiado, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los ingredientes activos, preferentemente, se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, y también se pueden añadir estabilizantes. Entre otras formas, se prefieren las cápsulas, que pueden masticarse fácilmente y tragarse enteras.

Las composiciones de la invención pueden prepararse de una manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la combinación de los ingredientes activos con vehículos sólidos, granulando una mezcla resultante cuando sea apropiado y procesando la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos después de la adición de excipientes adecuados.

Ingredientes activos adicionales naturales como corteza de sauge, extracto de mejillón y ácido boswélico se utilizan en estas composiciones en forma sólida estandarizada y, preferentemente, junto con, al menos, uno de los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de formulación, tales como expansores, por ejemplo disolventes o vehículos sólidos, o compuestos de superficie activa (tensioactivos). Para el uso en humanos y animales, tales como animales domésticos, ganado y mascotas, por supuesto, sólo se utilizan adyuvantes fisiológicamente aceptables.

No hace falta decir que los compuestos de la fórmula I de la presente invención se pueden combinar con otras sustancias beneficiosas, tales como vitaminas, por ejemplo, de la serie B o sales de manganeso.

Como alternativa y de uso particular en animales grandes, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse en bolas. Estas preparaciones se pueden elaborarse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, uno o más compuestos de la fórmula I en mezcla íntima con un vehículo adecuado según técnicas de mezclado convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral, sublingual, nasal, gútural, rectal, transdérmica o parenteral.

En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual. Para las preparaciones líquidas orales (por ejemplo, suspensiones, elixires, aditivos para pienso, y soluciones), se pueden usar medios que contienen, por ejemplo, agua, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares para preparar aceites sólidos (por ejemplo, polvos, cápsulas, píldoras, comprimidos oblongos, comprimidos, gránulos microencapsulados, microcomprimidos, gránulos recubiertos y pastillas). Las cápsulas o comprimidos son la forma de dosificación oral preferida. También se pueden utilizar formas de liberación controlada. Por su facilidad de administración, las pastillas para chupar, los comprimidos, las pastillas los comprimidos oblongos y las cápsulas representan la forma de monodosis oral más ventajosa en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una o más de estas formas de dosificación orales, es decir, una sola dosis puede estar en múltiples formas.

Para productos parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad o para fines de conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares.

Para la formulación de composiciones que se deben administrar a seres humanos, animales domésticos, ganado y mascotas, pueden usarse los adyuvantes y vehículos conocidos de la práctica médica y veterinaria para formas orales, parenterales e implantes.

Los vehículos adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y / o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio, en un sentido más amplio también aglutinantes, tales como pastas de almidón usando, por ejemplo maíz, trigo, arroz o almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y / o, si se desea, disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, en un sentido más amplio también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y / o polietilenglicol. Los núcleos de los comprimidos pueden proporcionarse con recubrimientos adecuados, cuando sea apropiado, recubrimientos entéricos, utilizando, entre otros, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma árabe, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y / o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes, saborizantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Otras composiciones farmacéuticas administrables por vía oral incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas selladas blandas que consisten en gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y / o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y cuando es apropiado, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los ingredientes activos, preferentemente, se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, y también se pueden añadir estabilizantes. Entre otras formas, se prefieren las cápsulas, que pueden masticarse fácilmente y tragarse enteras.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral son especialmente soluciones acuosas de los ingredientes activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales hidrosolubles, en el sentido más amplio también suspensiones de los ingredientes activos, tales como suspensiones inyectables aceitosas apropiadas utilizando disolventes o vehículos lipófilos adecuados, tales como aceites, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo, o triglicéridos, o suspensiones inyectables acuosas que contienen agentes que incrementan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y / o dextrano, y cuando es apropiado, estabilizantes.

Las composiciones farmacéuticas (fármacos) pueden prepararse de una manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la combinación de los ingredientes activos con vehículos sólidos, granulando una mezcla resultante cuando sea apropiado y procesando la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos después de la adición de excipientes adecuados.

Los ingredientes activos se emplean en estas composiciones en forma pura y un ingrediente sólido activo por ejemplo, en un tamaño específico de partículas, o preferentemente junto con, al menos, uno de los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de formulación, tales como expansores, por ejemplo, disolventes o vehículos sólidos, o compuestos de superficie activa (tensioactivos). Para el uso en humanos, animales domésticos, ganado y mascotas, por supuesto, sólo se utilizan adyuvantes fisiológicamente aceptables.

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

Habiendo explicado la presente invención, se percibirá más claramente percibida y se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos de formulación específicos, que están destinados a proporcionar ejemplos ilustrativos pero no limitantes. Representan formas de realización preferidas de la presente.

Las ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la descripción y reivindicaciones siguientes o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención.

En los siguientes ejemplos de formulación de uso en seres humanos, animales domésticos, ganado y mascotas, se entiende que la expresión "ingrediente activo" significa uno o más de los ingredientes activos citados en la reivindicación 1, preferentemente el compuesto ácido [2,7-dicloro- 10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-(4Z)-iliden]acético.

Ejemplos de formulación

Ejemplo F1: Comprimidos: que contiene un compuesto de la fórmula I se pueden preparar del siguiente modo:

Composición (para 1.000 comprimidos)

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

Preparación: Todos los ingredientes sólidos se pasan primero a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm. A continuación el ingrediente activo, la lactosa, el talco, y la mitad del almidón se mezclan. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua, y esta suspensión se añade a una solución en ebullición del polietilenglicol en 100 ml de agua. La pasta de almidón resultante se añade a la mezcla, y esta después se granula, añadiéndose agua cuando sea apropiado. El granulado se seca durante la noche a 35 °C, se pasa a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,2 mm, se mezcla con el estearato de magnesio, y se comprime para formar comprimidos cóncavos en ambos lados y con un diámetro de 6 mm.

- 10 Comprimidos: (cada uno contiene un total de 0,0183 g de ingrediente activo) se preparan del siguiente modo:

Composición (para 10.000 comprimidos)

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

Una mezcla del ingrediente activo, la lactosa y 274,70 g de almidón de patata se humedece con una solución etanólica de ácido esteárico y se granula a través de un tamiz. Después del secado, se agregan el almidón de patata restante, el talco, el estearato de magnesio y la sílice coloidal y la mezcla se comprime para formar comprimidos de 0,1 g cada uno en peso, que, si se desea, pueden ranurarse para permitir un ajuste más fino de la dosis.

Ejemplo F2: Cápsulas: cada una contiene un total de 0,022 g de ingrediente activo, se preparan del siguiente modo:

Composición (por 1.000 cápsulas)

Ingrediente activo	22,00 g
Lactosa	249,80 g
Gelatina	2,00 g

Almidón de maíz	10,00 g
Talco	15,00 g
Agua	c.s.

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

5 **Ejemplo F3: Premezcla** (aditivo para piensos)

0,16	partes en peso de ingrediente activo
4,84	partes en peso de fosfato de calcio secundario, alúmina, aerosil, carbonato o carbonato de calcio se mezclan hasta homogeneidad con
95	partes en peso de un alimento para animales
o	
0,41	partes en peso de ingrediente activo
5,00	partes en peso de carbonato de aerosil / carbonato de calcio (1: 1) se mezclan hasta homogeneidad con
94,59	partes en peso de un alimento disponible comercialmente.

Ejemplo F4: Bolos:

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

- 10 La metilcelulosa se agita primero en agua. Después de que el material se ha hinchado, el ácido silícico se agita y la mezcla se suspende homogéneamente. El ingrediente activo y el almidón de maíz se mezclan. La suspensión acuosa se trabaja en esta mezcla y se amasa hasta obtener una masa. La masa resultante se granula a través de un tamiz de 12 M y se seca. En una etapa adicional, los 4 adyuvantes se mezclan a fondo. Finalmente, los premezclas resultantes de las primera dos etapas parciales se mezclan y se comprimen para formar bolos.

Ejemplo F5: Inyectables:**A. Vehículo oleoso (liberación lenta)**

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

o

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

- 5 **Preparación:** El ingrediente activo se disuelve en parte del aceite con agitación y, cuando sea adecuado, calentamiento suave, luego se llega hasta el volumen deseado y se esteriliza mediante filtración a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,22 µm

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

10 **Ejemplo F6: Soluciones para la dilución con agua potable):**

15 % de ingrediente activo en 2,2-dimetil-4-hidroxi-metil-1,1,3-dioxolano

10 % de ingrediente activo en dietilenglicolmonoetiléter

10 % de ingrediente activo en polietilenglicol (peso mol.300)

5 % de ingrediente activo en glicerol

15 **Ejemplo F7: Polvo Soluble:**

25 partes de ingrediente activo

1 parte de lauril sulfato sódico

3 partes de sílice coloidal

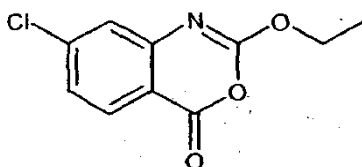
71 partes de urea

- 20 Los constituyentes se mezclan y la mezcla se muele finamente en un molino adecuado. Otros ingredientes o agentes activos biocidas, que son inertes frente a los ingredientes activos y aceptables para seres humanos o animales a tratar, o sales minerales o vitaminas, pueden mezclarse con las composiciones descritas.

- Se pueden realizar muchas modificaciones sin apartarse del espíritu básico de la presente invención. Por consiguiente, los expertos en la técnica apreciarán que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de otro al descrito específicamente en el presente documento.

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

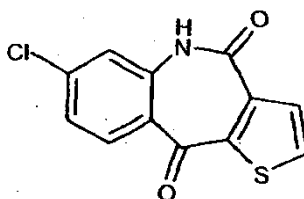
Los siguientes ejemplos de preparación son ilustrativos del procedimiento de preparación de la presente invención pero no la limitan a los compuestos específicos y las condiciones de los procedimientos.

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

Un matraz de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida para nitrógeno se carga con cloroformiato de etilo (2,21 kg) y

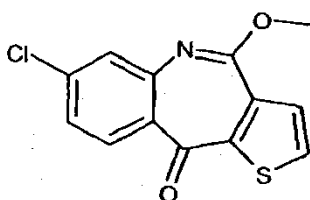
acetonitrilo (1,97 kg). La solución transparente se enfría hasta -10 °C y se añade una solución de ácido 4-cloroantranílico (1 kg) en piridina (2,42 kg) durante 2 horas a -10 °C. Después se mantiene la agitación durante 1 hora. La temperatura se eleva lentamente a 10 °C, y se añade tolueno (3,47 kg) durante 10 minutos a 15 °C, seguido de agua desionizada (4 kg), añadida durante 5 minutos a 15 °C. La mezcla se agita a 15 °C durante 5 minutos y se deja reposar durante 10 minutos. La capa acuosa inferior se descarta y se añade agua desionizada (2 kg) durante 5 minutos con agitación eficiente a 15 °C. Después de 5 minutos de agitación, la mezcla se deja reposar durante 10 minutos y la capa acuosa inferior se descarta. El lavado se repite dos veces con 2 kg de agua. El tolueno se separa por destilación a 35 °C bajo presión reducida (2 - 4 kPa). A la mezcla resultante heptano (2 l) se añade heptano (3 l) durante 5 minutos. La mezcla se agita y se enfría a una temperatura interna de -10 °C durante un período de 40 minutos. La mezcla se agita a esta temperatura durante 1 hora adicional. A continuación, el sólido se recoge mediante filtración, se lava con heptano (2 x 1 l) y se seca a vacío (8-10 kPa) a 45 °C. El producto bruto obtenido de esta manera, que tiene un punto de fusión de 83-88 °C, se utiliza como tal para la siguiente etapa.

Ejemplo P2: Preparación de 7-cloro-9H-3-tia-9-aza-benzoflazuolen-4,10-diona



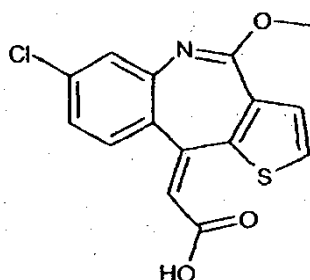
Un matraz de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida para nitrógeno se carga con ácido tiofen-2-carboxílico (448,2 g) y tetrahidrofurano (4,7 l) y se agita hasta la disolución. La solución se enfría hasta 0 °C y se añade diisopropilamina (245 ml) durante 5 minutos. A continuación, se añade una solución 1,6 M de butil-litio en hexano (4,8 litros) durante 2,5 horas mientras se mantenía la temperatura interna a 0 °C. La mezcla se agita durante una hora adicional antes de enfriar hasta -65 °C. Después se disuelve 7-cloro-2-etoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (830 g), disuelto en tetrahidrofurano (1,7 litros) durante 1 hora. La mezcla se agita a -65 °C durante 1 hora, después se calienta a 0 °C durante 40 minutos y se agita durante 30 minutos. Después se añade agua (4 l) durante 10 minutos dejando que la temperatura se eleve a 20 °C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 16 horas antes de concentrarse a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. Para residuo se añaden etanol (11 l) e hidróxido de litio (295,5 g). La mezcla se calienta hasta 60 °C durante 45 minutos, se agita a esta temperatura durante 3 horas, después la temperatura se eleva a 75 °C durante 10 minutos y se añade ácido clorhídrico (2 l, 37 % m / m) durante 10 minutos a reflujo suave. La mezcla se agita durante una hora a 60-65 °C. La suspensión se enfría después hasta la temperatura ambiente y el sólido se recoge, se lava 5 veces con agua (total de 4,2 l), etanol (5 l total) y se seca a vacío (60 °C, 5 kPa) para dar el compuesto del título con un punto de fusión > 280 °C.

Ejemplos P3: Preparación de 7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzoflazuolen-4-ona



Un matraz de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida para nitrógeno se carga con 7-cloro-9H-3-tia-9-aza-benzoflazuolen-4,10-diona (559,6 g), tolueno (6,8 kg) y dimetilformamida (100,73 g). A la suspensión agitada se añade Oxidocloruro de fósforo (357,2 g) durante 5 minutos a 20-25 °C. Los tubos se lavan con tolueno (774 g), después, la temperatura se eleva a 108 °C durante 1 hora y se continua la agitación durante aproximadamente 5 horas. A continuación, la mezcla se enfría a -5 °C y se añade una solución al 30 % de metilato de sodio (1,43 kg) durante 30 minutos a -5 °C. Después de la adición, la mezcla se calienta a 40 °C durante una hora y el disolvente se destila a 20-45 °C a presión reducida. Al residuo se añade agua desionizada (6,7 kg) y la mezcla se concentra a presión reducida hasta 7l. Después se añade heptano (3,06 kg) y la temperatura se eleva a 70 °C durante 1 hora, seguido de agitación adicional de 10 minutos. Después, la suspensión se enfría hasta 0 °C y el sólido se recoge por filtración, se lava con heptano (2 x 383 g) y agua desionizada (2 x 1,1 kg) y se seca a vacío a 65 °C para dar el compuesto del título con un punto de fusión de > 195-197 °C.

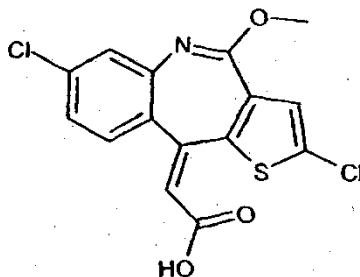
Ejemplo P4: Preparación de ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzoflazuolen-(4Z) iliden]-acético



Un matraz de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida para nitrógeno se carga con hidruro de litio (25 g) y dimetilsulfóxido (3,55 kg). A la suspensión se añade acetato de trimetilfosfona (574,1 g) se añade durante 30 minutos a 20 °C. La mezcla de reacción se agita a 30 °C durante 1 hora, a continuación se añade 7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f] azulen-4-ona (700 g) en una porción usando un embudo de polvo lavado después con dimetilsulfóxido (306 g). La temperatura se eleva hasta 60 °C durante 40 minutos y la mezcla se agita durante 5 horas. La reacción se enfría hasta 25 °C durante un período de 30 minutos y se añade una solución de hidróxido de sodio (171,2 g) en agua desionizada (1,07 kg) durante 30 minutos. La mezcla se agita durante 30 minutos y luego se añaden acetato de isopropilo (4,3 l) y agua desionizada (7 kg). La mezcla bifásica se agita a 20-25 °C durante 5 minutos y se separa la capa acuosa inferior. A esta capa se añade acetato de isopropilo (2,7 kg) y después de 5 minutos de agitación se separa la capa acuosa inferior. A esta capa acuosa se añade acetato de isopropilo (4,9 kg), seguido de ácido fosfórico (714,5 kg) durante 20 minutos a 20-30 °C (con un pH final de 3-3,5). Después, la mezcla se calienta hasta 60-65 °C durante 60 minutos y se separan las fases. La fase orgánica se lava tres veces con agua desionizada (2,09 kg), se enfría lentamente hasta -10 °C durante 2 horas y después se agita durante 1 hora permitiendo la cristalización parcial del isómero no deseado. La suspensión se filtra y el licor madre se concentra a un mínimo. Este último se diluye con etanol abs. (3,32 l) y se concentra de nuevo para eliminar totalmente el acetato de isopropilo. Este último se diluye de nuevo con etanol abs. (3,32 l) y se añade diciclohexilamina (380 g) a aproximadamente 60 °C durante un período de 20 minutos. La solución clara se enfría después hasta 15 °C durante 2 horas y se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y finalmente se filtra. El sólido se lava con etanol (2 x 275 g) y se seca a 60 °C a presión reducida para obtener el compuesto enriquecido sal de diciclohexilamina del ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo [f] azulen- (4Z) -iliden]-acético.

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

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

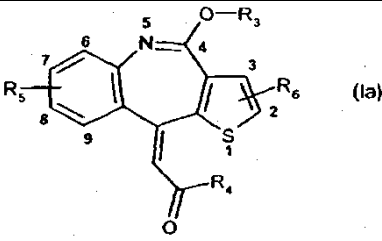


Un matraz de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición y un condensador con entrada-salida para nitrógeno se carga con diisopropilamina (462,9 ml) y tetrahidrofurano (4,2 l). La solución se enfría hasta -78 °C y se añade n-butil litio (1,71 l, 1,6 M en hexano) durante un período de 1 hora. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora y se añade ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo [f] azulen- (4Z) iliden] -acético (350 g), se disuelve en tetrahidrofurano (1,4 l), gota a gota durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura de -70 °C. La agitación se mantiene durante 1 hora a -78 °C. Después, la solución de color amarillo se transfiere a través de un tubo frío a una solución de hexacloroetano (77,9 g), disuelto en tetrahidrofurano (4,2 l), durante un período de 45 minutos mientras se mantiene la temperatura a -25 °C. Se deja que la solución de color amarillo se caliente lentamente hasta 0 °C durante 30 minutos y se mantiene a esta temperatura durante 30 minutos. Después, se añade agua desionizada (2,26 kg) durante 5 minutos y la emulsión resultante se concentra al vacío para eliminar el disolvente. A continuación se añaden terc-butilmetiléter (5,25 l) y agua (3 l). Después de agitación enérgica, la fase orgánica se retira y se sustituye con acetato de isopropilo (7 l). Después, la mezcla se acidifica con ácido fosfórico (339 l) para obtener un valor de pH de 2-3. Después, la fase orgánica se separa y se concentra a 1/10, se añade metanol (6,2 l) y la temperatura se eleva a 65 °C durante 40 minutos. La solución se destila hasta un volumen de 3,4 l, la suspensión resultante se enfría a -15 °C y se agita durante 1 hora. La precipitación cristalina se recoge mediante filtración, se lava con metanol frío

(500 ml) y se seca a vacío (50 °C, 2-5 kPa) para producir ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza- benzo [f] azulen- (4Z) iliden] acético con un punto de fusión 195-197 °C.

A continuación, Me representa metilo y Et etilo.

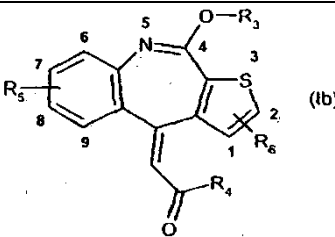
Tabla 1: Compuestos de la fórmula Ia

					
Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
1,001	OH	7-Cl	H	Me	Z
1,002	OH	H	H	Me	Z
1,003	OH	H	H	Me	E
1,004	OMe	H	H	Me	Z
1,005	OEt	H	H	Me	Z
1,005	OEt	H	H	Me	E
1,007	OH	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1,008	OH	7-Cl	2-Cl	Me	E
1,009	OH	H	2-Cl	Me	E
1,010	HN-(CH ₂) ₄ -NH ₂	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1,011	OH	7-F	2-F	Me	Z
1,012	NH ₂	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1,013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
1,014	SMe	7-Cl	2-Cl	Me	Z
1,015	S(i-propilo)	H	H	Me	Z
1,016	OH	7-Cl	2-Cl	Et	Z
1,017	OH	7-Cl	3-Cl	Me	Z
1,018	OH	8-Cl	2-Cl	Me	Z
1,018	OEt	7-Cl	H	Me	E
1,020	O(n-propilo)	7-F	H	Et	Z

(continuación)

Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
PF de 1,007 = 189 - 192 °C [isómero cis (Z)]					
PF de 1,008 = 213 - 216 °C [isómero trans (E)]					

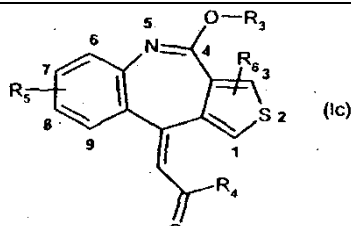
Tabla 2: Compuesto de la fórmula Ib

					
Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
2,001	OH	H	H	Me	Z
2,002	OH	H	H	Me	E
2,003	OEt	H	H	Me	E
2,004	OEt	H	H	Me	Z
2,005	OH	7-Cl	H	Me	E
2,005	OH	7-Cl	H	Me	Z
2,007	OMe	7-Cl	H	Me	E
2,008	OMe	7-Cl	H	Me	Z
2,009	OH	H	2-CO ₂ H	Me	Z
2,010	OEt	7-Cl	H	Me	Z
2,011	OH	7-F	2-F	Me	Z
2,012	NH ₂	7-Cl	2-Cl	Me	Z
2,013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
2,014	SMe	7-Cl	2-Cl	Me	Z
2,015	S(n-propilo)	H	H	Me	Z
2,016	OH	7-Cl	2-Cl	Et	Z
2,017	OH	7-Cl	1-Cl	Me	Z
2,018	OH	8-Cl	2-Cl	Me	Z

(continuación)

Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
2,019	OEt	7-Cl	H	Me	E
2,020	O(n-propilo)	7-F	H	Et	Z

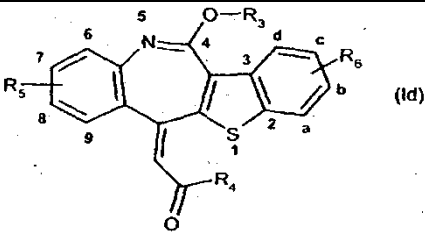
Tabla 3: Compuesto de la fórmula Ic

					
Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
3,001	OH	H	H	Me	E
3,002	OH	H	H	Me	Z
3,003	OEt	H	H	Me	E
3,004	OEt	H	H	Me	Z
3,005	OH	7-Cl	H	Me	E
3,006	OH	7-Cl	H	Me	Z
3,007	OMe	7-Cl	H	Me	E
3,008	OMe	7-Cl	H	Me	Z
3,009	OH	H	3-CO ₂ H	Me	Z
3,010	OEt	7-Cl	H	Me	Z
3,011	OH	7-F	3-F	Me	Z
3,012	NH ₂	7-Cl	3-Cl	Me	Z
3,013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
3,014	SMe	7-Cl	3-Cl	Me	Z
3,015	S(n-propilo)	H	H	Me	Z
3,016	OH	7-Cl	3-Cl	Et	Z
3,017	OH	7-Cl	1-Cl	Me	Z
3,018	OH	8-Cl	3-Cl	Me	Z

(continuación)

Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
3,019	OEt	7-Cl	H	Me	E
3,020	O(n-propilo)	7-F	H	Et	Z

Tabla 4: Compuesto de la fórmula Id

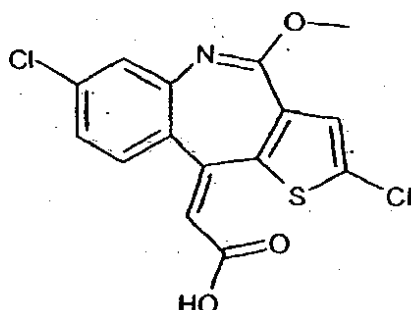
					
Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
4,001	OH	H	H	Me	Z
4,002	OH	H	H	Me	E
4,003	OMe	H	H	Me	Z
4,004	OEt	H	H	Me	Z
4,005	OH	7-Cl	H	Me	E
4,006	OH	7-Cl	H	Me	Z
4,007	OMe	7-Cl	H	Me	E
4,008	OMe	7-Cl	H	Me	Z
4,009	OH	H	a-CO ₂ H	Me	Z
4,010	OEt	7-Cl	H	Me	Z
4,011	OH	7-F	a-F	Me	Z
4,012	NH ₂	7-Cl	c-Cl	Me	Z
4,013	NHMe	7-Cl	H	Me	Z
4,014	SMe	7-Cl	a-Cl	Me	Z
4,015	S(n-propilo)	H	H	Me	Z
4,016	OH	7-Cl	a-Cl	Et	Z
4,017	OH	7-Cl	d-Cl	Me	Z

(continuación)

Nº	R ₄	R ₅	R ₆	R ₃	Configuración de olefina
4,018	OH	8-Cl	a-Cl	Me	Z
4,019	OEt	7-Cl	H	Me	E
4,020	O(i-propilo)	7-F	H	Et	Z

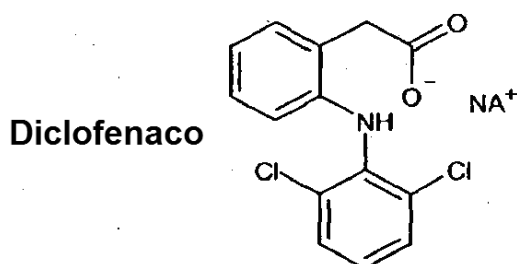
Ejemplos biológicos

A continuación, "COMPUESTO A" representa ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzof[f]azulen-(4Z) iliden]-acético de la fórmula

**COMPUESTO A**

de acuerdo con el ejemplo de preparación P5.

El diclofenaco, derivado de ácido bencenoacético, es un AINE (antiinflamatorio no esteroideo) del inhibidor de la ciclooxigenasa (COX). Este inhibidor no selectivo de la COX-2 se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artrosis y la espondilitis anquilosante, y también para varias afecciones inflamatorias no reumáticas. Químicamente, es la sal de sodio de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenoacético que muestra la siguiente estructura química:

**Diclofenaco**

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

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar el efecto analgésico y antiinflamatorio de una sola dosis del COMPUESTO A utilizando un modelo de sinovitis inducida por cristales de urato de la articulación de la rodilla en perros a través de análisis de la marcha cinética (fuerza de placa).

Materiales y procedimientos: Este ensayo se realiza según un protocolo aprobado por el Centro de Investigación en Salud Animal de Novartis en St-Aubin, Suiza, y en cumplimiento de la ley suiza de protección animal.

Animales: Para este estudio se reclutó un total de seis perros beagle (4 machos y 2 hembras) de edades comprendidas entre 2 y 9 años y un peso de 13 a 15,8 kg. Los perros se alojan en grupos de dos en jaulas con luz y temperatura controladas. A cada perro se ofrece 150-300 g de alimento en pastillas seco una vez al día por la mañana. El agua está disponible *ad libitum* a través de bebederos de tetina.

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

Inyecciones intraarticulares: Los perros son sedados con medetomidina (40 microg / kg, i.v.). La parte izquierda de la articulación de la rodilla derecha se pinza y se prepara asépticamente para inyección intrasinovial. Se inserta una aguja de calibre 20 lateral al ligamento rotuliano y se introduce en el espacio articular. Para asegurar la correcta colocación de la aguja, una pequeña cantidad de líquido sinovial se aspira con una jeringa vacía de 2 ml. Después se inyectan aproximadamente 2 ml de la suspensión de urato monosódico en la cavidad de la articulación a través de la aguja colocada previamente. A continuación, la sedación se antagoniza luego con inyección de atipamezol (40 µg / kg, i.v.). Después, se devuelve a los perros de vuelta a sus jaulas durante aproximadamente 3 horas. Por lo general, después de este período, la cojera inducida por la inyección de los cristales de urato monosódico suspensión se desarrolla hasta un punto en el que los perros no pueden soportar peso en la pata inyectada durante el reposo, caminando y trotando. Si en este momento, el grado cojera del perro no es suficiente, los perros se excluyen de esta parte del ensayo.

Tratamientos: Según el protocolo, ambos tratamientos se administran por vía oral aproximadamente 3 horas después de la inyección de la suspensión de cristales de urato monosódico suspensión y solo a los perros que desarrollaron cojera. Para la parte 1, la mitad de los perros se asignan al grupo tratado con el COMPUESTO A y los otros perros se asignan al grupo de control. Para la parte 2, los tratamientos se cruzan, por lo que a los perros que son tratados con el COMPUESTO A en la parte 1 se administra el tratamiento con placebo, y viceversa. Los tratamientos se administran a las dosis de 0 mg / kg (placebo) y 2 mg / kg. El COMPUESTO A se mezcla con una formulación de placebo (vehículo microemulsión sin ingrediente activo) solo, antes de la administración. Los volúmenes adecuados se dan en función de los pesos corporales de los perros por boca con jeringas. A partir de entonces, todas las jeringas se enjuagan con NaCl al 0,9 % y se aplican a los perros. Los perros control reciben 10 ml de la formulación placebo idéntica.

Análisis de la placa de fuerza: Para nuestro estudio se usa una plataforma biomecánica (OR6-6-1000, Advanced Mechanical Technologies Inc., Watertown, Mass.) que mide 3 fuerzas dimensionales y los impulsos. Se hace trotar a los perros sobre la placa de fuerza 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la administración de los tratamientos para obtener los datos de las fuerzas verticales y los impulsos de la extremidad afectada. Los valores basales incluyeron datos de la placa de fuerza obtenidos el día antes de la inducción de cojera y se fijan a 100 % de la capacidad del perro. Con el fin de minimizar el efecto de la variación interindividual, los autores eligen calcular y expresar los datos medidos como porcentaje de los valores basales. Mediante el uso de un software (Mediante el uso de un software (Adquirir 7.20e Software, Robert Wells, de la Universidad del Estado de Michigan, East Lansing, Mich.) instalado con la placa de fuerza y un ordenador, se mide la fuerza máxima vertical (ZpkF). Todos los datos se normalizan al peso corporal de los perros. También se registran y almacenan los datos sobre otras fuerzas de reacción del suelo (por ejemplo, impulso vertical, frenado y pico de propulsión) pero no se analizan. Los datos de 5 a 6 ensayos válidos de la extremidad inyectada en un punto de tiempo de medición determinado se promedian y se expresan como el porcentaje de los pre-valores. Si los perros no pueden trotar sobre la placa de fuerza, ya que no soportan suficiente peso sobre su pata inyectada para obtener medidas fiables se les da una puntuación de cero, que expresa la incapacidad del perro para trotar.

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

Resultados: De los doce inyecciones previstas de cristales de urato monosódico (6 en cada parte), 11 indujeron sinovitis como se esperaba, mostrando los perros una cojera de alto grado de 2 a 3 horas después de la inyección de cristales de urato monosódico. Una inyección en un perro indujo una cojera grado medio; este perro fue excluido después del ensayo. Todos los perros se recuperaron completamente de la cojera en un plazo de 24 horas.

La Tabla 1 muestra los resultados para las patas traseras inyectadas de los perros. Los resultados mostrados representan los valores medios de la fuerza pico Z (la fuerza vertical máxima de una pata sobre la placa de la fuerza durante una etapa) a partir de los seis pases válidos de cada perro y se expresaron como porcentaje de los pre-valores. Los pre-valores se miden el día antes de la inducción de la cojera. El tratamiento se da a T = 0H. Las medidas sobre la placa de fuerza se realizan antes del tratamiento (prevalores) y en los siguientes puntos de tiempo después del tratamiento: +1, +2, +3, +4 y +6 horas. Los resultados individuales, así como las medias de los dos grupos de tratamiento, se muestran en la Tabla 1.

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

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

5 La Tabla 1 muestra los resultados de la placa de fuerza de perros individuales (tratados con placebo y con el COMPUESTO A), así como las medias de los dos grupos de tratamiento, es decir, el pico de la fuerza Z (expresado como porcentaje de pre-valores) de las patas traseras inyectadas de cinco y seis perros tratados con placebo, respectivamente COMPUESTO A.

10 Como se observa en la Tabla 1, todos los perros no soportan peso hasta el punto de tiempo T + 1H. Todos los perros tratados con placebo se quedan cojos durante todo el período de medición del ensayo después del tratamiento (0 a 6 horas).

En el grupo tratado con el COMPUESTO A a 2 mg / kg por vía ora, un perro muestra una mejora temprana en T + 2 H; otros tres perros muestran un inicio de la acción en T + 3H con el pico de fuerza Z que van desde 71,9 hasta 86,7 %; los dos últimos perros respondieron al tratamiento 4 y 6 horas después de la administración del COMPUESTO A con 80,9 y 78,5 % de sus pre-valores.

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

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

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

Edema inducido por carragenina en ratas: Los efectos del COMPUESTO A se investigan en el modelo de edema inducido con carragenina. En este modelo se induce una hinchazón aguda de la pata mediante inyección subplantar de carragenina. La hinchazón de la pata tiene una duración de aproximadamente 8 horas y se resolvió completamente en 24 horas. El modelo se utiliza para evaluar las actividades antiinflamatorias de nuevas terapias y también es sensible a fármacos tales como inhibidores de la COX, como diclofenaco, que se utiliza como un compuesto de control positivo en el modelo.

Procedimiento: Ratas OFA macho (5 animales / grupo) se tratan por vía oral con el COMPUESTO A (1, 3 y 9 mg / kg), diclofenaco (3 mg / kg) o vehículo (formulación placebo). Una hora más tarde (0 horas), las ratas reciben una inyección intraplantar de 100 µl de una solución de 1 % p / v de carragenina en 0,9 % de solución salina en la pata trasera y el diámetro de la pata se mide por medio de un microcompás. Las medidas del diámetro de la pata se repiten 3 y 5 horas después de la inyección de la carragenina.

El porcentaje de inhibición de la inflamación en la pata a las 3 y 5 horas se calcula por referencia con los animales tratados con vehículo (inhibición del 0 %).

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

Tabla 2. Efecto del COMPUESTO A sobre la inflamación de la pata en el modelo de edema inducido con carragenina en ratas

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

El edema se induce mediante una inyección subplantar de carragenina en la pata de la rata. Los diámetros de la pata se miden en el momento de la inyección de carragenina (0 horas) y a las 3 y 5 horas. Los compuestos se administraron 1 hora antes de la inyección de carragenina. El COMPUESTO A se administró a 1, 3 y 9 mg / kg por vía oral y el diclofenaco a 3 mg / kg por vía oral.

El COMPUESTO A demuestra inhibición relacionada con la dosis en el modelo de edema inducido por carragenina después de 3 y 5 horas, sobre una dosis de 1 a 9 mg / kg. El diclofenaco a 3 mg / kg es también muy eficaz en este modelo con una inhibición del 87-91 % en ambos momentos.

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

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

Los modelos animales de AR necesitan reflejar al menos algunas de las características que se encuentran en la AR humana (Billingham y col., 1979). Se ha propuesto que la artritis inducida por colágeno (AIC) cumpla estos requisitos (Durie y col., 1994). Especialmente la similitud en la fisiopatología de la articulación hace que este modelo animal sea más atractivo para la evaluación de medicamentos antirreumáticos (Takeshita y col., 1997). La hiperplasia sinovial, que es una parte integral de la enfermedad, es paralela a la migración de los leucocitos en el espacio articular, también se pueden encontrar erosión y destrucción de la superficie del cartílago (Holmdahl y col., 1985). La AIC en ratas, originalmente descrita por Trentham y col., 1977), se estableció y se realizaron amplios estudios con CsA, incluyendo imágenes tridimensionales de resonancia magnética (RMN) e histología (Beckmann y col., 1995; 1998). Se han notificado diferencias en la susceptibilidad de varias cepas de ratas para el desarrollo de la enfermedad (Cremer y col., 1995; Kamada y col., 1997; Knoerzer y col., 1997).

Procedimiento: Para este estudio, el COMPUESTO A y el inhibidor de la COX diclofenaco se disuelven en un disolvente que contiene 5 % de glucosa (5 ml / kg). Los compuestos se administran por vía oral una vez al día. Se utilizan ratas hembra de la cepa mestiza WAGxBUF / F1 (peso 130 g). Los animales se dividen en varios grupos, un grupo de placebo (N = 8), y cuatro grupos de tratamiento (cada N = 7-8). El tratamiento comienza en el pico de la enfermedad (día 0) y se prolonga durante 11 días. La inflamación se evalúa a intervalos de tiempo regulares, midiendo el espesor externo de las patas traseras en la región de los metatarsianos utilizando un microcompás. Las muestras de tejido para la evaluación histológica se obtienen al final del experimento *in vivo*, 5 horas después de la última dosis oral del COMPUESTO A o del placebo el día 11.

Resultados:

■ Inflamación de las patas traseras:

El diámetro de las patas traseras de las ratas antes de la inmunización media es de $3,09 \pm 0,01$ mm y aumentó hasta $5,36 \pm 0,14$ mm inmediatamente antes del tratamiento con el COMPUESTO A o diclofenaco (día 0). Desde el día 0 al día 11, la inflamación de las patas traseras de los animales tratados con vehículo, el COMPUESTO A o diclofenaco disminuye (Tabla 3).

Tabla 3: Medias de los grupos tratados con el COMPUESTO A y Diclofenaco de la inflamación de la pata trasera en la artritis inducida por colágeno en las ratas

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

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

El efecto del COMPUESTO A sobre la inflamación de la pata se muestra en la Tabla 4. Los datos mostrados representan la capacidad del tratamiento (COMPUESTO A a 4 dosis crecientes diferentes) para reducir el volumen de la pata trasera medido el día 2, el día 7 y el día 11.

Tabla 4: Efecto del COMPUESTO A sobre la inflamación de la pata trasera en la artritis inducida por colágeno en las ratas

	COMPUESTO A			
	0,3 mg/kg n=8	1 mg/kg n=7	3 mg/kg n=7	9 mg/kg n=7
Día 2	-33 % **	-40 % **	-59 % ***	-69 % ***
Día 7	-31 % *	-38 % **	-47 % ***	-75 % ***
Día 11	-20 %	-47 % ***	-71 % ***	-90 % ***
Día 0-11	$-29 \pm 9,2$ %	$-37 \pm 6,8$ %	$-51 \pm 7,1$ %	$-67 \pm 5,4$ %
Prueba de 2 colas de Dunnett: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, otros valores no significativos				

El COMPUESTO A administrado a dosis de 0,3, 1, 3 y 9 mg / kg al día por vía oral disminuye rápidamente, de forma dependiente de la dosis y estadísticamente significativamente la inflamación de la pata trasera (desde el día 2 al 11). Un análisis de la AUC durante los días 0 a 11 revela medianas de las inhibiciones de la inflamación de $29 \pm 9,2$ % (a 0,3 mg/kg), $37 \pm 6,8$ % (a 1 mg/kg), $51 \pm 7,1$ % (a 3 mg/kg) y $67 \pm 5,4$ % (a 9 mg/kg), respectivamente. El diclofenaco inhibe la inflamación de la pata en una medida significativa ($57 \pm 9,9$ %) cuando este compuesto se administra a una dosis de 1 mg / kg al día *por vía oral*. Un efecto perjudicial sobre la ganancia de peso corporal no se observa con el COMPUESTO A.

■ Histología:

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

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

	COMPUESTO A				Diclofenaco 1 mg/kg
	0,3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	9 mg/kg	
Aposición ósea	+4 %	-28 %	-35 % *	-51 % **	-38 %
Pérdida de PG	+1 %	-13 %	-28 % *	-40 % *	-24 %
Daño en el cartílago	-6 %	-24 %	-40 % *	-56 % ***	-32 %
Infiltración de células	+8 %	-7 %	-25 %	-34 % **	-22 %
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon)					

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

Conclusión: El COMPUESTO A disminuye muy significativamente y dependiente de la dosis la inflamación de las patas traseras ya a los 2 días de tratamiento, un efecto que es aún más fuerte a los 7 a 11 días desde la terapia. A este respecto, el compuesto es bastante comparable a un compuesto de referencia activo, tal como el inhibidor de la COX, diclofenaco. El COMPUESTO A no interfiere con la ganancia de peso corporal, lo que indicaría efectos adversos o tóxicos. Además, el comportamiento general de todos los animales es normal.

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

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

Ejemplos B4: Inflamación crónica I por artritis inducida con adyuvante

La artritis por adyuvante en ratas ha sido el modelo de inflamación crónica más usado. También es uno de los modelos más utilizados para la evaluación de fármacos antiinflamatorios y antiartríticos (Billingham, 1983). Se desarrolla una poliartritis crónica en varias articulaciones después de la inyección intradérmica de adyuvante completo de Freund (Winter y Nuss, 1966). Las lesiones se caracterizan por inflamación, periostitis y remodelación ósea. La lesión es predominantemente un periartritis en lugar de una verdadera artritis. Cualquier destrucción del cartílago que se produce parece ser secundaria a la resorción ósea y no hay signos de un ataque directo sobre el cartílago como un suceso iniciador (Smith y col., 1982).

La artritis por adyuvante puede tratarse usando dos esquemas de dosificación diferentes; ya sea comenzando en el momento de la inmunización con adyuvante (dosificación profiláctica) o desde el día 15 cuando la respuesta artrítica ya se ha establecido (dosificación terapéutica). Es más difícil para inhibir la artritis por adyuvante con esquemas de dosificación terapéutica en comparación con el esquema profiláctico. Ambas versiones de la artritis por adyuvante son, sin embargo, extremadamente sensibles a los efectos tanto de los inhibidores no selectivos de la COX como de los inhibidores selectivos de la COX 2, en la que se puede alcanzar una inhibición del 70 - 90 % de la inflamación a dosis adecuadas. Estos modelos pueden ser predictivo para algunos de los procedimientos que se consideran relevantes en la artritis reumatoide.

Inducción de artritis:

Procedimiento: Se inyecta a ratas Wistar hembra con un peso de 150-170 g (alojadas en condiciones estándar, 5 animales por jaula, con comida y agua *ad libitum*) i.d. en la base de la cola 0,1 ml de aceite mineral que contiene 0,6 mg de *Mycobacterium tuberculosis* destruida con calor liofilizada. Las ratas son tratadas por vía oral con una formulación con el COMPUESTO A o con placebo desde el día 15 al día 22 (programa de dosificación terapéutica) o en el COMPUESTO A desde el día 0 al día 14 tras la inmunización (programa de dosificación profiláctica). Al final del experimento, la inflamación de las articulaciones tarsianas se mide por medio de un microcompás. Para el estudio de comparación con diclofenaco, ambos compuestos se administran desde el día 15 al día 29 con lecturas los días 22 y 29. El porcentaje de inhibición de la inflamación de la pata se calcula por referencia a los animales artríticos tratados con placebo (inhibición del 0 %) y animales normales tratados con placebo (inhibición del 100 %). Se usaron cinco animales por grupo. Los datos se analizaron utilizando un ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunn.

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

Compuesto	Dosis mg/kg	Inflamación (mm) $\pm$ SEM	% de inhibición
Controles artríticos el día 0	-	7,3 $\pm$ 0,2	-
Controles artríticos el día 14	5 ml/kg	11,5 $\pm$ 0,7	-
COMPUESTO A	0,3	10,9 $\pm$ 0,6	14,3 *
	1	9,1 $\pm$ 0,5	57,1 *
	3	7,8 $\pm$ 0,2	88,1 **

* n.s. ** p < 0.05 (en comparación con los animales artríticos control).

- 5 El COMPUESTO A a una dosis de 3 mg / kg por vía oral inhibe el desarrollo de inflamación en la artritis inducida con adyuvante en desarrollo en un 88 %. La DE₅₀ calculada es 0,8 mg/kg por vía oral.

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

Compuesto	Dosis mg/kg	Inflamación (mm) $\pm$ SD	% de inhibición
Controles artríticos	5 ml/kg	8,06 $\pm$ 1,01	-
Diclofenaco	1	4,27 $\pm$ 0,31	47,1 *
COMPUESTO A	0,3	6,79 $\pm$ 0,9	15,8 *
	1	4,92 $\pm$ 0,63	39,0 *
	3	4,41 $\pm$ 0,59	45,0 *
	9	2,84 $\pm$ 0,73	64,7 **

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

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

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

Compuesto	Dosis mg/kg	Inflamación (mm) $\pm$ SD	% de inhibición	Inflamación (mm) $\pm$ SD	% de inhibición
7 días de tratamiento				14 días de tratamiento	
Controles artríticos	5 ml/kg	8,62 $\pm$ 0,69	-	7,70 $\pm$ 1,12	-
COMPUESTO A	1,25	4,22 $\pm$ 0,57	51,0 *	3,06 $\pm$ 0,63	60,3 *
	2,5	3,40 $\pm$ 0,92	60,5 *	2,93 $\pm$ 0,80	62,0 *

(continuación)

Compuesto	Dosis mg/kg	Inflamación (mm) $\pm$ SD	% de inhibición	Inflamación (mm) $\pm$ SD	% de inhibición
7 días de tratamiento			14 días de tratamiento		
	5	2,94 $\pm$ 1,28	65,0 *	2,23 $\pm$ 0,66	71,1 *
p <0,01 (en comparación con los animales artríticos control, lecturas el día 22 y el día 29).					

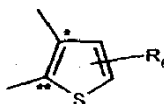
5 El COMPUESTO A inhibe la inflamación de las patas traseras en la artritis inducida por adyuvante establecida con una inhibición máxima de aproximadamente 71 % (COMPUESTO A a 5 mg / kg / día) después de 14 días de tratamiento. Las DE₅₀ estimada para el COMPUESTO A son iguales o inferiores a 1,25 mg / kg por vía oral utilizando un programa de tratamiento de una semana y menos de 1,25 cuando se utiliza un programa de tratamiento de 2 semanas.

y un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

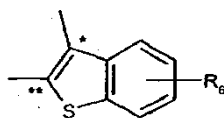
2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el sistema de anillo



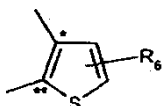
5 es seleccionado del grupo que consiste en



o



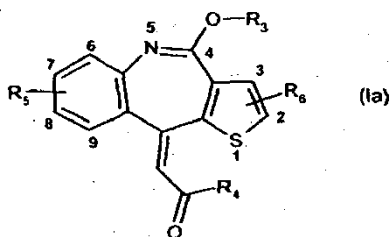
lo más preferentemente



10

y el sustituyente R_6 es definido como en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia



15

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

4. Un compuesto de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R_3 es alquilo C_1-C_6 , lo más preferentemente metilo o etilo; R_4 es OH, NH_2 o alquilo C_1-C_6 , lo más preferentemente OH, metoxi o etoxi; y R_5 es H, o halógeno o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

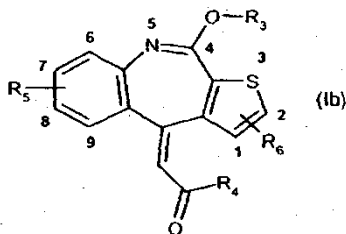
5. Un compuesto de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 3, que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: ácido [7-cloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [7-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [7-cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2-cloro-7-fluoro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-difluoro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-dicloro-10-hidroxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; ácido [2,7-dicloro-10-etoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético; y ácido [2,7-dicloro-10-metoxi-3-tia-9-aza-benzo[f]azulen-4-iliden]-acético o un éster fisiológicamente aceptable o una sal

25

farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

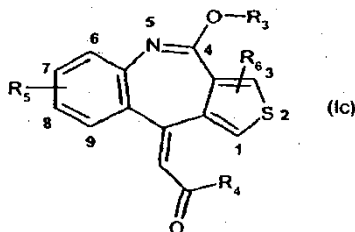
7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ib



5

en la que R₃, R₄ y R₅ se definen como en la fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

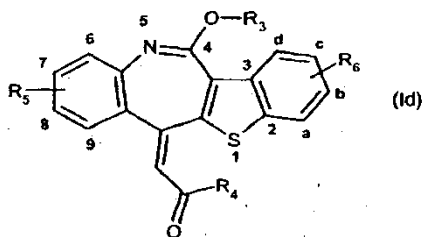
8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ic



10

en la que R₃, R₄ y R₅ se definen como en la fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Id



15 en la que R₃, R₄ y R₅ se definen como en la fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o un éster o sal fisiológicamente aceptable del mismo, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo del mismo fisiológicamente aceptable.

20 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 **caracterizada porque** es una forma de dosificación oral o transdérmica.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 **caracterizada porque** es una composición veterinaria en una forma de dosificación agradable al gusto.

25 13. El uso de un compuesto de fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de una composición farmacéutica.

14. El uso de un compuesto de fórmula I o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la inflamación, la artritis o el dolor en un ser humano o un animal.

15. Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de medios

- antiinflamatorios o antipiréticos, comprendiendo dicha composición i) un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1 o un éster fisiológicamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con ii) uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, en el que el procedimiento comprende: llevar al componente i) a una mezcla íntima con el componente ii) y efectuar la formulación o presentación de la composición para proporcionar, o permitir, su administración.
- 5