EXP. 00 097925 ①

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 97925

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097925 00000000 Folios: 365
Fecha (AMD): 2000-12-27 16:58:25
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): DAVID DUANE THOMPSON, ANDREW GEORGE LEE, WESLEY WARREN DAY, ROBERT LOUIS ROSATI.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE RESPONDEN A ESTROGENOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País: US (32) Fecha: Enero 12, 2000 (31) No. Solicitud: 60/175,752

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A 61 K 31/445, 31/46

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒

Recibo de la tasa respectiva ☒

Re[illegible] de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud ☒

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☒

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☒

C[illegible]o reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐

Otros Documentos **Sustitución** ☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03097925 00000000 Folios: 365
Fecha (RAD): 2003-12-27 16:58:25
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,[illegible]
FECHA : DICIEMBRE 18 DE [illegible]

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

CONSIGNANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110 6	3147023	[illegible]
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110 6	3147024	10,000.00

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

CANT.	SERVICIOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	[illegible]
		TOTAL : $	[illegible]

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : ____________________

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. ____________________

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 NO. 7-25, PISO 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE RESPONDEN A ESTROGENOS".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció Alonso [illegible]

Quién exhibió la C.C. No. 79743266

expedida en ______________ T.P. 90281

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a Interesado

22 DIC 2000

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

REPUBLICA [illegible]
NOTARIA [illegible]
SANTAFE DE [illegible]

ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road**, Groton **Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañia judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997

HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE [illegible] A LA VISTA
[illegible] 2000
C. O. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
[illegible]

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mi a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998

ROB.RTO M. [illegible]
Traductor e [illegible] Oficial
Resolución No. 00[illegible]
Minjusticia [illegible]

[illegible] NOTARIO ONCE DE ESTE [illegible] HACE CONSTAR QUE ESTA [illegible] COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE [illegible] TENIDO A LA VISTA
[illegible] DIC 2000
[illegible] D.C. - COLOMBIA [illegible] de BAUTISTA [illegible] ONCE [illegible]

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legitima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

   Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York

ONCE DE ESTE
CONSTAR QUE ESTA
COINCIDE CON EL ORIGI
VIST
2000
No. 0041
1996

Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 18 AM 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
MinJusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
1138722
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIO ONCE DE
HAGO CONSTAR QUE
LA COINCIDE CON EL
TENIDO A LA VISTA
DIC 2000

10

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

Federico M[illegible]
Cónsul de Colombia

27 D[illegible]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065418
CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPE
LAS FUNCIONES INDICAD

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 AM 9:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Form 1 21320

State of New York
County of New York, } ss.: NEW YORK

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphas

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1 1991

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

... ESTE ... ESTA
FOTOCOPIA ... QUE HE ...
2 . DIC 20..

120

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 286-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

~~ALLEN J. SPIEGEL~~
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección. continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

[illegible] CONSTAR QUE ESTA [illegible] CONCUERDA CON EL ORIGI- [illegible] A LA VISTA [illegible] DIC. 2000 [illegible]

Dado y firmado en [illegible]
New York, Estados
Unidos de América.

a los 8 días del mes de [illegible]

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires [illegible]

✱ Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.

NOTARIO ONCE
HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON
27 2003

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 286-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October 1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of [illegible] age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Th[illegible]he juridical person
[illegible]ER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is [illegible] within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 10, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible], 113
Teléf. [illegible] MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 15 NOV 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible], 113
Teléf. [illegible] MADRID

PATRICIA KOCH MORENO
ING [illegible] Y ALEMAN
[illegible] 115
C [illegible] - MADRID
Telef. [illegible]

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

14 de septiembre de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/175,752 ✓

FECHA DE PRESENTACION: 12 de enero de 2000 ✓

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

N. WILLIAMS

Oficial de certificaciones

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLÉS Y [illegible]
[illegible]
TEL. [illegible] - MADRID

[illegible] de septiembre de 2000

ALLEN SPIEGEL

Por la presente se informa que el documento solicitado en su orden de solicitud de 20 de noviembre de 1999 es una reproducción fiel de la copia del registro oficial del documento

60175752 SOLICITUD DE PATENTE CERTIFICADA TAL Y COMO SE PRESENTÓ - PSF

( ) La solicitud de patente adjunta presentada es una reproducción de la solicitud tal y como se presentó originalmente y se ha registrado usando un equipo de escaneado o microfilmación de alta calidad. Las copias de páginas/documentos que no pudieron ser escaneados no se han incluido, al igual que las páginas/documentos que se recibieron después de la fecha de presentación original. Pueden solicitarse por separado copias de estas páginas/documentos.

(X) El documento adjunto es una reproducción de la mejor fuente disponible de la copia oficial de la oficina de dicho documento.

Para cualquier pregunta o solicitud de información adicional, pónganse en contacto con nuestro Departamento de Atención al Cliente.

Dirección Postal
Oficina de patentes y marcas de los Estados Unidos
Oficina de registros públicos, Servicio al Cliente
Crystal Gateway 4, Suite 300
Washington DC 20231

Dirección de Envío
Oficina de patentes y marcas de los Estados Unidos
Oficina de registros públicos, Servicio al Cliente
1213 Jefferson Davis Highway, Suite 300
Arlington VA 22202

Para acelerar la ejecución de sus encargos, por favor especifique el caso apropiado:
Box 9 (Venta de copias) para copias no certificadas o,
Box 10 para copias certificadas de documentos PTO
Tf: (703)308-9726 Fax: (703) 308-7048
E-mail: PTCS@USPTO.GOV o Certdiv@USPTO. GOV

Ref: NGW 297134

PATRICIA K.(E MORENO
AN
INC
MADRID
Teléf.

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

N° de Archivo PC10640   Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT
Rosati	Robert	L.	Stonington, CT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE RESPONDEN A ESTRÓGENOS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Gregg C. Bensong
Pfizer Inc.
Patent Department
Box 519, Eastern Point Road
Groton, CT 06340

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción,	48
X Reivindicaciones,	25
X DibujosNúm. hojas	1
X Otros (especificar)Resumen,	1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico IMPORTE TASAS para cubrir tasas solicitud provisionalSOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

XEl Comisionado está autorizado para
cargar las tasas de solicitud en la
Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)   FECHA 11 enero 2000
Steve W. Collier   N° DE REGISTRO 42,429
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EJ248205281US

PATRICIA KOCH MORENO
ING
MADRID
Teléf.

US 60/175,752 solicitada el 12 de enero de 2000

COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE RESPONDEN A ESTRÓGENOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a composiciones y a procedimientos para el tratamiento de afecciones que responden a estrógenos. Las composiciones y procedimientos utilizan compuestos agonistas/antagonistas de estrógenos. Con las composiciones y procedimientos de la presente invención se tratan afecciones tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, tanto en hombres como en mujeres post-menopáusicas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En las mujeres premenopáusicas, el 17β-estradiol producido por los ovarios es el estrógeno circulante principal. Las concentraciones de estradiol en suero son bajas en las niñas preadolescentes y aumentan en la menarquía. En las mujeres, estas concentraciones varían de aproximadamente 100 pg por mililitro (367 pmoles por litro) en la fase folicular a aproximadamente 600 pg por mililitro (2200 pmoles por litro) en el momento de la ovulación. Pueden elevarse hasta casi 20.000 pg por mililitro (70.000 pmoles por litro) durante el embarazo. Después de la menopausia, las concentraciones de estradiol en suero se reducen a valores

PATRICIA KOCH MORENO

similares o menores que los encontrados en los hombres de edad similar (de 5 a 20 pg por mililitro [de 18 a 74 pmoles por litro]) (Yen, S.S.C. y Jaffe, R.B., eds. Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders, (1991)).

Los estrógenos esteroideos se forman fundamentalmente a partir de androstenodiona o testosterona como precursores inmediatos. La reacción implica la aromatización del anillo A, y se cataliza en tres etapas por un complejo de enzimas monooxigenasas (aromatasas) que usa NADPH y oxígeno molecular como cosubstratos, (Miller, W.L., *Endocr. Rev.*, 9:295-318 (1988)). En la primera etapa de la reacción, se hidroxila C 19 (el grupo metilo angular que reside en el C 10 del andrógeno precursor). Una segunda hidroxilación ocasiona la eliminación del grupo hidroximetilo C 19 recién formado, y una hidroxilación final en C 2 ocasiona la formación de un intermedio inestable que se redispone formando el anillo fenólico A. La reacción entera consume tres moléculas de NADPH.

La actividad aromatasa reside dentro de una glicoproteína transmembrana ($P_{450,arom}$) que es homóloga a la familia de las monooxigenasas del citocromo P_{450} (Nebert, D.W. y Gonzalez, F. J., Annu. Rev. Biochem. 56:945-993, (1987); Corbin, C.J., y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:8948-8952 (1988)); también es esencial una flavoproteína

MORENO
RID
Telé:

omnipresente, la NADPH citocromo P_{450} reductasa. Las dos proteínas se localizan en el retículo endoplásmico de las células granulosas de los ovarios, las células de Sertoli testiculares y las células de Leydig, en los adipocitos, en los sincitiotrofoblastos placentarios, en el blastocisto de preimplantación y en diversas regiones cerebrales, incluyendo el hipotálamo.

En las mujeres premenopáusicas, los ovarios son la fuente principal de estrógenos. El producto secretor principal es el estradiol, sintetizado por las células granulosas a partir de precursores androgénicos proporcionados por las células tecales. El estradiol secretado se oxida reversiblemente formando estrona, y estos dos estrógenos pueden convertirse en estriol. Estas transformaciones se realizan principalmente en el hígado, donde la interconversión entre estrona y estradiol se cataliza por la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

En los hombres y en las mujeres postmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos es el tejido adiposo. En este y en otros tejidos periféricos, la estrona se sintetiza a partir de deshidroepiandrosterona, que se secreta por la corteza suprarrenal. Así pues, la contribución de los estrógenos por el tejido adiposo se regula, en parte, por la disponibilidad de precursores androgénicos (Mendelson, C.R. y Simpson, E.R., Mol. Cell Endocrinol., (52:169-176, (1987)).

PATRICIA [illegible] MORENO
ING. [illegible]
C. [illegible]
Telef. 519 [illegible] - MADRID

Ciertas enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, implican una regulación aberrante de la inmunidad humoral y mediada por células y a menudo están asociadas con un nivel anormal o aumentado de células T, células B y funciones efectoras de macrófagos dirigidas hacia los autoantígenos. Se considera que la activación de estos componentes celulares hacia los autoantígenos está relacionada con la alteración de los mecanismos de retroalimentación asociados con la autotolerancia. Las enfermedades autoinmunes incluyen un amplio espectro de entidades clínicas y, a pesar de las diferencias en los órganos diana, tienen muchas analogías. Éstas incluyen su preponderancia en mujeres fértiles, variando la relación entre mujeres y hombres de 50:1 en la tiroiditis de Hashimoto a 10:1 en el lupus sistémico eritematoso (SLE) y a 2:1 en la miastenia grave (Ahmed y col., Am. J. Path., 121:531 (1985)). Además, todas estas enfermedades se caracterizan por la cronicidad, la tendencia de remisión clínica y "manifestaciones súbitas" por razones poco entendidas, y la implicación de otros órganos. Aunque en esencialmente todas las enfermedades autoinmunes se han descrito la presencia de autoanticuerpos, la expresión inapropiada de antígenos de clase II, la activación de los macrófagos y la infiltración de células T en el órgano diana, no se comprenden bien ni los mecanismos de inducción que producen la activación de la

PATRICIA ... MORENO
ING ...
... MADRID
Telf. ...

enfermedad ni la progresión de la enfermedad. Por consiguiente, la terapia para estas enfermedades ha sido insatisfactoria desde hace mucho tiempo e implica el uso de sales de oro, metotrexato, agentes antipalúdicos, glucocorticoides (metilprednisolona) y otros inmunosupresores, así como plasmaféresis e intentos de inducir tolerancia. El tratamiento de las enfermedades autoinmunes no ha mejorado significativamente durante la última década y principalmente está asociado al uso de agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos para tratar los síntomas de la enfermedad. Claramente, aunque se requiere la supresión de la respuesta inmune específica dirigida contra el hospedador, la inmunosupresión generalizada, como la producida con glucocorticoides, tiene riesgos importantes en términos del perfil de efectos secundarios y la propensión del sujeto inmunosuprimido a tener un mayor riesgo de sufrir otras enfermedades infecciosas y no infecciosas.

Los leucocitos polimorfonucleares (PMNL) juegan un papel regulador en las enfermedades inflamatorias. Estas células, cuando se activan, sintetizan y liberan moléculas con oxígeno central, quimioatrayentes y enzimas hidrolíticas. Hay indicios de que las moléculas con oxígeno central juegan un papel perjudicial en varias enfermedades tales como enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoides,

[illegible] MORENO
ING[illegible] IAN
c. Cartagena, 113
Telf. 519 [illegible] - MADRID

SLE y otras. En el caso de una enfermedad autoinmune, por ejemplo, SLE, el inicio de la respuesta inflamatoria es que los autoantígenos estimulan los neutrófilos o PMNL del propio huésped, que secretan oxidantes fuertes que dañan las células y los tejidos circundantes.

Los estrógenos parecen estar implicados en las enfermedades autoinmunes aunque su papel en la progresión o regresión de la enfermedad es complejo y depende de la naturaleza de la enfermedad autoinmune. Por ejemplo, los estrógenos parecen tener efectos beneficiosos sobre la artritis reumatoide, mientras que tienen un efecto de exacerbación sobre el lupus sistémico (Chander y Spector; Ann. Rheum. Dis. 50:139). Como se informa por Jansson (Free Rad. Res. Comms., 14(3):195-208, (1991)), los estrógenos aumentan la actividad de una enzima generada por los PMNL, la mieloperoxidasa, que regula la producción de oxidantes a partir de peróxido de hidrógeno. Esta enzima convierte el peróxido de hidrógeno en ácido hipocloroso, un oxidante fuerte. Al aumentar la actividad enzimática y, por lo tanto, la presencia de ácido hipocloroso, aumenta la probabilidad de que existan fuerzas oxidativas en los tejidos, células y diversas macromoléculas presentes en las enfermedades inflamatorias/autoinmunes crónicas.

El documento EP 664 125 A1 informa que la inhibición de la mieloperoxidasa puede conseguirse mediante tratamiento con ciertas 3-aroil benzotiofinas. El exceso de mieloperoxidasa está asociado con afecciones que incluyen el lupus sistémico eritematoso, la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia grave, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple.

Se ha demostrado que los estrógenos tienen un papel supresor sobre la función de las células T y también un efecto inmunoestimulador sobre las células B. Por lo tanto, los compuestos semejantes a los estrógenos serían beneficiosos en enfermedades asociadas con la activación de las células T, incluyendo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillan Barre y la tiroiditis de Hashimoto, a través de la inhibición de la función de las células T (Holmadahl, J., Autoimmun. 2:651 (1989).

Además de los efectos supresores de los estrógenos sobre las células T, los estrógenos pueden tener papeles protectores adicionales. Marui y col., (J. Clin. Invest. 92:1866 (1993)) han informado recientemente que los antioxidantes suprimen la expresión endotelial de VCAM-1. VCAM-1 es el ligando para VLA4, la integrina de células T y de macrófagos asociada con el tráfico de estas células fuera de la vasculatura y en el interior del espacio perivascular y de los órganos diana. Como los estrógenos son antioxidantes, es de esperar que los estrógenos y los análogos relacionados inhiban el tráfico de células

PAT [illegible] MORENO
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

dependiente de VLA-4 y, por lo tanto, que impidan la cascada inmune asociada con las enfermedades mediadas por procesos autoinmunes.

Los estrógenos juegan un papel perjudicial en otras enfermedades autoinmunes que incluyen el lupus sistémico y la glomérulonefritis, enfermedades asociadas con complejos inmunes. Aunque no se conocen los mecanismos responsables de la progresión de las enfermedades mediadas por estrógenos, se ha informado la capacidad de los estrógenos de aumentar la fagocitosis mediada por Fc (Friedman y col., J. Clin. Invest. 76:162 (1985)), la expresión de antígenos de clase II y la producción de IL-1 por los macrófagos de roedores tratados con estrógenos (Flynn, Life Sci., 38:2455 (1986). Sería de esperar que el aumento de estas funciones efectoras mediadas por macrófagos contribuyera a la cascada inmune asociada con la autodestrucción.

En los Estados Unidos, el cáncer de intestino grueso se encuentra en segundo lugar, después del cáncer de pulmón, como causa de muerte por cáncer. En 1996 se produjeron aproximadamente 133.500 nuevos casos, que produjeron 54.900 muertes. El porcentaje de incidencia de esta afección maligna extremadamente común no ha cambiado sustancialmente durante los últimos 40 años, aunque, por algunas razones, la tasa de mortalidad se ha reducido en los últimos años, particularmente en las mujeres. El cáncer colorrectal

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible]
Telef. [illegible] MADRID

generalmente se produce en individuos de 50 años o más.

Se considera que la mayoría de los cánceres colorrectales, independientemente de su etiología, se producen a partir de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protrusión generalmente visible de la superficie mucosa y puede clasificarse patológicamente como un hamartoma no neoplástico (pólipo juvenil), una proliferación hiperplástica de la mucosa (pólipo hiperplásico) o un pólipo adenomatoso. Sólo los adenomas son claramente premalignos, y sólo una minoría de tales lesiones se transforman en cánceres. Los estudios de vigilancia de la población y los exámenes de autopsias han revelado que pueden encontrarse pólipos adenomatosos en el colon de aproximadamente el 30 por ciento de las personas de mediana edad o de edad avanzada. Basándose en esta prevalencia y en la incidencia conocida de cánceres colorrectales, parece ser que menos de un 1 por ciento de los pólipos se vuelven malignos. La mayoría de los pólipos no producen síntomas y no se detectan clínicamente. Puede encontrarse sangre oculta en las heces en menos de un 5 por ciento de los sujetos con tales lesiones.

En el ADN obtenido a partir de pólipos adenomatosos, lesiones displásicas y pólipos que contienen focos microscópicos de células tumorales (carcinoma in situ), se han descrito varios cambios moleculares, que se considera que representan un proceso de múltiples etapas en la evolución

PAT MORENO
ING
MADRID
Telé

de la mucosa colónica normal a un carcinoma invasivo amenazador para la vida. Estas etapas de desarrollo hacia la carcinogénesis incluyen mutaciones puntuales en el proto-oncogen K-ras; hipometilación del ADN, que conduce a la activación de genes; pérdida de ADN ("pérdida alélica") en el sitio de un gen supresor de tumores [el gen coli de poliposis adenomatosa (APC)] localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida alélica en el sitio de un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 18q [el denominado delecionado en el gen del cáncer colorrectal (DCC)]; y pérdida alélica en el cromosoma 17p, asociada con mutaciones en el gen supresor de tumores p53. Así pues, el modelo proliferativo alterado de la mucosa colónica, que ocasiona la progresión a un pólipo y después a un carcinoma, puede implicar la activación mutacional de un oncogen seguido de y acoplado con la pérdida de genes que normalmente suprimen la tumorigénesis. Aunque el presente modelo incluye cinco de tales alteraciones moleculares, probablemente hay otras implicadas en el proceso carcinogénico. Sigue sin saberse si las aberraciones genéticas siempre se producen en un orden definido. Sin embargo, basándose en este modelo, se cree que la neoplasia se desarrolla sólo en los pólipos en los que tienen lugar todos estos acontecimientos mutacionales. (Mayer, R. J., *Gastrointestinal Tract Cancer*, Capítulo 92, en Harrison's Principles of Internal Medicine,

[illegible] MORENO
[illegible] AN
ING [illegible]
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Telé [illegible]

14ª ed., 1998).

Varios materiales que se producen de forma natural y sintéticos administrados por vía oral se han evaluado como posibles inhibidores del cáncer de colon. La clase más eficaz de estos agentes quimiopreventivos es la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que se cree que suprimen la proliferación celular mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Ciertos estudios de control de casos han indicado que el uso regular de aspirina reduce el riesgo de adenomas y carcinomas de colon, así como el riesgo de muerte debida al cáncer de intestino grueso; este efecto inhibidor de la carcinogénesis de colon parece aumentar con la duración del uso del fármaco. Aunque las vitaminas antioxidantes, tales como ácido ascórbico, los tocoferoles y el β-caroteno, están presentes en dietas ricas en frutas y verduras, que se han asociado con menores proporciones de cáncer colorrectal, se han considerado ineficaces en un ensayo aleatorio prospectivo como medio para reducir la incidencia de adenomas posteriores en sujetos que ya se habían sometido a la eliminación de un adenoma de colon. En estudios prospectivos de grupos, la terapia de reposición de estrógenos se ha asociado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en mujeres, posiblemente por un efecto sobre la síntesis y la composición de los ácidos biliares. La otra reducción inexplicada de la mortalidad

PATRICIA MATA MORENO
INGL... VAN
... nº 113
... MADRID
Teléf. 51...

debida al cáncer colorrectal en las mujeres puede ser el resultado del amplio uso de la terapia de reposición de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas. (Mayer, R. J., *Gastrointestinal Tract Cancer*, Capítulo 92, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).

La curación de heridas normalmente es una secuencia coordinada y estereotipada de acontecimientos que incluyen (a) la rotura de tejidos y la pérdida de la arquitectura normal del tejido; (b) necrosis celular y hemorragia; hemostasis (formación de coágulos); (c) infiltración de células inflamatorias segmentadas y mononucleares, con congestión vascular y edema tisular; (d) disolución del coágulo así como de las células y los tejidos dañados por células mononucleares (macrófagos) y (e) formación de tejido de granulación (fibroplasia y angiogénesis). Esta secuencia de acontecimientos celulares se ha observado en heridas de todos los tejidos y órganos generadas en un gran número de especies de mamíferos (Gailet y col., 1944, Curr. Opin. Cell. Biol. 6:717-725).

Los estrógenos aceleran el crecimiento de las células endoteliales in vitro e in vivo (Morales, D.E., y col., Circulation, 91:755-63 (1995); Krasinski, K., y col., Circulation, 95:1768-72 (1997)). La rápida reendotelización inducida por los estrógenos después de una lesión vascular puede deberse en parte al aumento de la expresión local del

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. [illegible] no. 13
Teléf. 519 [illegible] MADRID

factor de crecimiento del endotelio vascular. Los estrógenos también inhiben la apoptosis de células endoteliales humanas cultivadas de una forma dependiente del receptor de estrógenos (Spyridopoulos, I., y col., Circulation, 95:1505-14 (1997)). La rápida restauración de la integridad endotelial por la acción de los estrógenos puede contribuir a la atenuación de la respuesta a las lesiones aumentando la disponibilidad de óxido nítrico, que puede inhibir directamente la proliferación de células del músculo liso (Cornwell, T.L., y col., Am. J. Physiol., 267:C1405-C1413 (1994)). Los estrógenos inhiben directamente la migración y la proliferación de las células del músculo liso in vitro (Kolodgic F.D., y col., Am. J. Pathol., 148: 969-76 (1996); Bhalla, R.C., y col., Am. J. Physiol., 272: H1996-H2003 (1997)).

Las terapias de curación de heridas disponibles actualmente implican la administración de proteínas terapéuticas. Tales proteínas terapéuticas pueden incluir factores reguladores implicados en el proceso de curación normal, tales como hormonas sistémicas, citocinas, factores del crecimiento y otras proteínas que regulan la proliferación y diferenciación de las células. Se ha notificado que los factores del crecimiento, las citocinas y las hormonas que tienen tal capacidad de curación de heridas incluyen, por ejemplo, la superfamilia del factor β

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

de crecimiento de transformación (TGF-β) de proteínas (Cox, D. A., Cell Biology International, 19:357-371 (1995)), el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (FGF) (Slavin, J., Cell Biology International, 19:431-444 (1995)), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y agentes reguladores de calcio tales como la hormona paratiroidea (PTH).

La evidencia epidemiológica sugiere que los estrógenos pueden proteger contra las cataratas. Aunque las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres de desarrollar cataratas, este mayor riesgo se produce después de la menopausia, cuando los estrógenos han disminuido. Livingston, P.M., y col., Dev. Opthalmol. 26:1-6, (1994); Klein, B.E., y col., Arch. Ophthalmol. 116:219-225, (1998)). En un estudio de 544 mujeres, un inicio precoz de la menopausia se asoció con un riesgo 2,9 veces mayor de desarrollar cataratas (Shibata, T., y col., Dev. Opthalmol. 26:25-33, (1994)). Además, los resultados de tres estudios epidemiológicos pequeños sugieren que la terapia de reposición de estrógenos después de la menopausia reduce la incidencia de cataratas (Klein, B.E., y col., Arch. Ophthalmol. 112:85-91, (1994); Cumming, R.G. y Mitchell, P., Am. J. Epidemiol., 145:242-249, (1997); Benitez del Castillo, J.M., y col., Ophthalmology, 104:970-973, (1997)). Un modelo de rata in vivo de cataratas relacionadas con la edad sugiere que el efecto protector de

PATRICIA MACH MORENO
ING[illegible] [illegible]AN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

los estrógenos es un efecto genómico (Bigsby, R.M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:9328-9332, (1999)).

El cáncer de mama es una enfermedad dependiente de hormonas. Las mujeres sin ovarios funcionales que nunca reciben una terapia de reposición de estrógenos no desarrollan cáncer de mama. La relación entre mujeres y hombres para la enfermedad es de aproximadamente 150 a 1. Una serie de descubrimientos indica que las hormonas juegan un papel crítico como promotores de la enfermedad. Para la mayoría de las malignidades epiteliales, un gráfico log-log de incidencia frente a la edad muestra un aumento en línea recta con cada año de vida. Un gráfico similar para el cáncer de mama muestra el mismo aumento en línea recta, pero con una reducción de la pendiente que comienza en la edad de la menopausia. Las tres fechas en la vida de una mujer que tienen un impacto importante sobre la incidencia de cáncer de mama son la edad de la menarquía, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. La mujer que experimenta la menarquía a los 16 años, tiene sólo de un 50 a un 60 por ciento de riesgo de padecer cáncer de mama en su vida con respecto a las mujeres que experimentan la menarquía a los 12 años. Análogamente, la menopausia que se produce 10 años antes de la edad media (52 años), ya sea natural o inducida quirúrgicamente, reduce el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida en aproximadamente un 35 por ciento.

[illegible] MORENO
[illegible] ADRID
Tel. [illegible]

En comparación con las mujeres nulíparas, las mujeres que tienen el primer embarazo a término a los 18 años, tienen de un 30 a un 40 por ciento de riesgo de padecer cáncer de mama. Así pues, la longitud de la vida menstrual -- particularmente la fracción que transcurre antes del primer embarazo a término -- es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Este factor puede responder del 70 al 80 por ciento de la variación en la frecuencia de cáncer de mama en diferentes países.

La variación internacional ha proporcionado algunas de las pistas más importantes sobre la carcinogénesis hormonal. Una mujer que viva hasta los 80 años en Norteamérica tiene 1 probabilidad de 9 de desarrollar un cáncer de mama invasivo. Las mujeres asiáticas tienen un riesgo de padecer cáncer de mama de cinco a diez veces menor que las mujeres de Norteamérica o de Europa Occidental. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente menores de estrógenos y progesterona. Estas diferencias no pueden explicarse en una base genética, porque las mujeres asiáticas que viven en un medio Occidental tienen un riesgo idéntico al de las mujeres Occidentales. Estas mujeres también difieren notablemente en altura y peso de la mujer asiática que vive en Asia; la altura y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarquía y tienen efectos sustanciales sobre las concentraciones en plasma de estrógenos. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, Capítulo 91, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).

La menopausia se produce de forma natural a una edad media de 50 a 51 años en los Estados Unidos. A medida que envejecen los ovarios, disminuye la respuesta a las gonadotropinas de la pituitaria (hormona estimulante del folículo [FSH] y hormona luteinizante [LH]), dando como resultado inicialmente el acortamiento de las fases foliculares (por lo tanto, el acortamiento de los ciclos menstruales), menos ovulaciones, la reducción de la producción de progesterona y más irregularidad en los ciclos. Finalmente, el folículo ya no responde y no produce estrógenos. La fase transicional, durante la cual una mujer sale de la fase reproductora, empieza antes de la menopausia. Se denomina climaterio o perimenopausia, aunque muchas personas lo denominan menopausia.

La menopausia prematura se refiere al fallo de los ovarios de causa desconocida que se produce antes de los 40 años. Puede estar asociado con el hábito de fumar, vivir en altitudes elevadas o un estado nutricional deficiente. Una menopausia artificial puede deberse a una ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o a cualquier proceso que obstaculice el suministro de sangre a los ovarios.

Los síntomas del intervalo climatérico pueden ser de inexistentes a graves. Los sofocos (rubores) y la sudoración

[illegible] MORENO
[illegible] MADRID
Telf. [illegible]

secundaria a la inestabilidad vasomotora afectan al 75% de las mujeres. La mayoría tienen sofocos durante más de 1 año, y del 25 al 50% durante más de 5 años. Las mujeres sienten calor y pueden sudar algunas veces profusamente. La piel, especialmente de la cabeza y el cuello, se vuelve roja y caliente. El sofoco, que puede durar de 30 segundos a 5 minutos, puede ir seguido de escalofríos. Los síntomas vasomotores de los sofocos coinciden con el inicio de los pulsos de LH, pero no siempre los aumentos de LH están asociados con un sofoco, lo que sugiere que el control hipotalámico de los pulsos de LH es independiente del de los sofocos. Esta independencia se confirma por la aparición de sofocos en mujeres con disfunción de la pituitaria y que no secretan LH y/o FSH.

Pueden producirse síntomas psicológicos y emocionales --- incluyendo fatiga, irritabilidad, insomnio, incapacidad de concentrarse, depresión, pérdida de memoria, dolor de cabeza, ansiedad, nerviosismo y timidez. La interrupción del sueño por los sofocos recurrentes contribuye a la fatiga y a la irritabilidad. También pueden producirse desvanecimientos intermitentes, parestesias, palpitaciones y taquicardias. También son comunes las náuseas, el estreñimiento, la diarrea, la artralgia, la mialgia, las manos y pies fríos y el aumento de peso.

La gran reducción de los estrógenos ocasiona cambios

PATRICIA KOCH MORENO
ING
MADRID
Teléf.

profundos en el tracto genital inferior; por ejemplo, la mucosa vaginal y la piel vulvar se vuelven más finas, cambia la flora bacteriana normal y los labios menores, el clítoris, el útero y los ovarios reducen su tamaño. La inflamación de la mucosa vaginal (vaginitis atrófica) puede hacer que la mucosa adopte el aspecto de una fresa y puede producir frecuencia y urgencia urinaria, sequedad vaginal y dispareunia. Las mujeres tienden a perder el tono del músculo pélvico y a desarrollar incontinencia urinaria, cistitis y vaginitis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico logarítmico de unión competitiva lineal de PPTN y 17β-estradiol al receptor de estrógenos humano. El eje X representa el porcentaje de estrógenos marcados con radioisótopos unidos al receptor. El eje Y representa la concentración molar del ligando añadido. Los valores son media ± SEM.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos. Las composiciones comprenden un agonista/antagonista de estrógenos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones son eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la

MORENO
13
Teléf. 519 59 90 - MADRID

piel y las cataratas.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a procedimientos de tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos. Específicamente, los procedimientos se refieren a procedimientos de tratamiento de la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Los procedimientos comprenden la administración de una cantidad eficaz de los agonistas/antagonistas de estrógenos descritos en este documento.

Un tercer aspecto de la invención es que las composiciones y procedimientos para tratar las afecciones que responden a estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, son eficaces, mientras que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

Como cuarto aspecto, la presente invención proporciona estuches para uso por un consumidor para tratar afecciones que responden a estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. El estuche comprende a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente

Teléf. 519 59 90 - MADRID

aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica para tratar afecciones que responden a los estrógenos tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Las instrucciones también pueden indicar que el estuche es para el tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, mientras que se reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

Como quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar afecciones que responden a los estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Estas indicaciones también se tratan por el medicamento mientras que se reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

Un sexto aspecto de la invención se refiere a formulaciones tópicas para el tratamiento de arrugas de la piel. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención pueden fabricarse en una amplia

[illegible] MORENO
[illegible] MAN
ING [illegible]
[illegible], 113
Telef. [illegible] - MADRID

diversidad de tipos de productos. Éstos incluyen, pero sin limitación, lociones, cremas, aceites de bronceado, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, espumas y cosméticos. Estos tipos de producto pueden comprender varios tipos de sistemas de vehículo que incluyen, pero sin limitación, soluciones, emulsiones, geles y sólidos. Las formulaciones tópicas comprenden una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos y pueden incluir opcionalmente otros agentes contra las arrugas tales como filtros solares y protectores solares, agentes anti-inflamatorios, antioxidantes/eliminadores de radicales, quelantes, retinoides y N-acetil-L-cisteína.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones y a procedimientos para el tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos. A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen los significados definidos más adelante.

"Tratamiento", como se usa en este documento, incluye el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo y "tratar", como se usa en este documento, se refiere al acto de proporcionar el tratamiento preventivo y/o paliativo.

Un "sujeto" es un animal, incluyendo la especie humana, que se puede tratar con las composiciones, procedimientos y

PATENTES [illegible]
ING[illegible]
c Cartagena, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

estuches de la presente invención. El término "sujeto" o "sujetos" pretende hacer referencia tanto al género masculino como al género femenimo, a menos que se indique específicamente un género.

"Las afecciones que responden a los estrógenos" incluyen las afecciones causadas por deficiencia de estrógenos o las que se tratan con suplementación o reposición de estrógenos. Estas afecciones incluyen la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas.

"Los efectos adversos asociados con los estrógenos" incluyen sensibilidad anormal de mama, cáncer de mama, indigestión gaseosa, dolor de cabeza, aumento de la coagulación sanguínea y hemorragia menstrual en las mujeres. Una terapia de estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de carcinoma endometrial. Las mujeres sometidas a una terapia de estrógenos a largo plazo pueden tener un mayor riesgo que no se invierte por la administración concurrente de progestina (N. Engl. J. Med. 332:1589, (1995)). En los hombres, los efectos adversos de los estrógenos incluyen un aumento de la coagulación sanguínea, ginecomastia, feminización y reducción de la libido.

El término "mujeres post-menopáusicas" se define para incluir no sólo mujeres de edad avanzada que han pasado la menopausia, sino también mujeres que se han sometido a una

ING... C/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

histerectomía o que, por alguna otra razón, han suprimido la producción de estrógenos, tales como las que han experimentado una administración a largo plazo de corticosteroides, sufren el síndrome de Cushions o tienen disgénesis gonadal.

"Cáncer de mama" se define como una proliferación maligna de células epiteliales que recubren los conductos o lóbulos de la mama.

Un "agonista/antagonista de estrógenos" es un compuesto que afecta a algunos de los receptores de los estrógenos, pero no necesariamente a todos y, en algunos casos, antagoniza o bloquea a los estrógenos. También se conoce como un "modulador selectivo de los receptores de los estrógenos" (SERM). Los agonistas/antagonistas de los estrógenos también pueden denominarse antiestrógenos, aunque tienen alguna actividad estrogénica en algunos receptores de los estrógenos. Por lo tanto, los agonistas/antagonistas de los estrógenos no son lo que se denomina comúnmente como "antiestrógenos puros". Los antiestrógenos que también pueden actuar como agonistas se denominan antiestrógenos de Tipo I. Los antiestrógenos de Tipo I activan el receptor de los estrógenos uniéndose fuertemente en el núcleo durante un período de tiempo prolongado, pero impidiendo la reposición de los receptores (Clark, y col., Steroids 22:707, 1(973); Capony, y col., Mol Cell Endocrinol, 3:233, (1975)).

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible] MAN
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

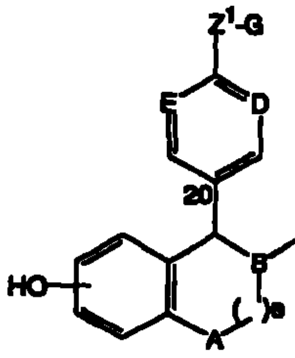
Los procedimientos a los que se ha hecho referencia anteriormente para tratar las afecciones que responden a los estrógenos generalmente se refieren a las ventajas y/o supervivencia a largo plazo. Los efectos clínicos beneficiosos se pueden observar en pocas semanas, por ejemplo 2-3 semanas, sin embargo, esto no implica que los sujetos no se beneficien del tratamiento antes de la observación clínica real. Sin embargo, se prefiere que la administración se realice a largo plazo; es decir durante más de 16 semanas y, preferiblemente, durante más de 6 meses.

Sin deseo de limitarse por ninguna teoría individual, se cree que los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención y las composiciones que contienen estos agonistas/antagonistas de estrógenos tratan afecciones que responden a los estrógenos tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, debido a la actividad en el receptor de los estrógenos. Los agonistas/antagonistas de los estrógenos de la presente invención ejercen un efecto estrogénico positivo en los animales en el tratamiento de la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Los efectos se consiguen sin el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos, debido a los efectos antiestrogénicos de los agonistas/antagonistas de

[illegible] MORENO
ING. [illegible] ALEMAN
[illegible] 113
Telf. [illegible] - MADRID

estrógenos en otros tejidos tales como el tejido mamario.

Los agonistas/antagonistas de estrógeno de la presente invención incluyen los compuestos descritos en el documento US 5.552.412 que se incorpora en su totalidad. Los compuestos se describen por la fórmula (I) mostrada a continuación:



en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido

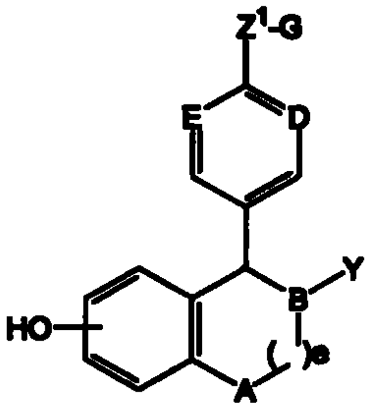
PATRICIA
ING
C
ADRID
Teléf.

con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

PATENTES ... MADRID
Teléf.

las cataratas, debido a la actividad en el receptor de los estrógenos. Los agonistas/antagonistas de los estrógenos de la presente invención ejercen un efecto estrogénico positivo en los animales en el tratamiento de la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Los efectos se consiguen sin el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos, debido a los efectos antiestrogénicos de los agonistas/antagonistas de estrógenos en otros tejidos tales como el tejido mamario.

Los agonistas/antagonistas de estrógeno de la presente invención incluyen los compuestos descritos en el documento US 5.552.412 que se incorpora en su totalidad. Los compuestos se describen por la fórmula (I) mostrada a continuación:



(I)

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y

PAT ... HO
INC ... AN
C. ...
Teléf. 519 ... MADRID

N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Teléf.

sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

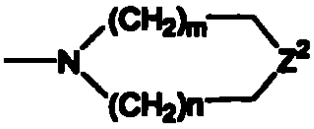
(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

(a) $-NR^7R^8$;

(b)

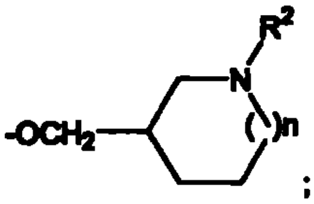


en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3

PATRICIA [illegible] MORENO
ING. [illegible]
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser  ;

W es

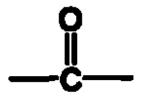
(a) $-CH_2-$;

(b) $-CH=CH-$;

(c) $-O-$;

(d) $-NR^2-$;

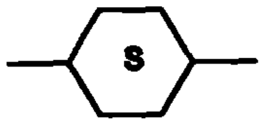
(e) $-S(O)_m-$;

(f)  $-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j)  ; o

(k) $-C\equiv C-$;

PATENTES KOCH MORENO
INGENIEROS
MADRID
Telef. 519

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno; o
- (b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

- (a) hidrógeno;
- (b) halógeno;
- (c) alquilo C_1-C_6;
- (d) alcoxi C_1-C_4;
- (e) aciloxi C_1-C_4;
- (f) alquil(C_1-C_4)tio;
- (g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;
- (h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;
- (i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);
- (j) aril-alquilo (C_1-C_4);
- (k) -CO_2H;
- (l) -CN;
- (m) -CONHOR;
- (n) -SO_2NHR;
- (o) -NH_2;
- (p) alquil C_1-C_4-amino;
- (q) dialquil C_1-C_4-amino;
- (r) -$NHSO_2R$;
- (s) -NO_2;
- (t) -arilo; o

PAT ... 10
... ADRID
Teléf. ...

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales

PATRICIA M... MORENO
... MADRID
Teléf. ...

de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

Halo significa cloro, bromo, yodo o fluoro o halógeno significa cloro, bromo, yodo o fluoro.

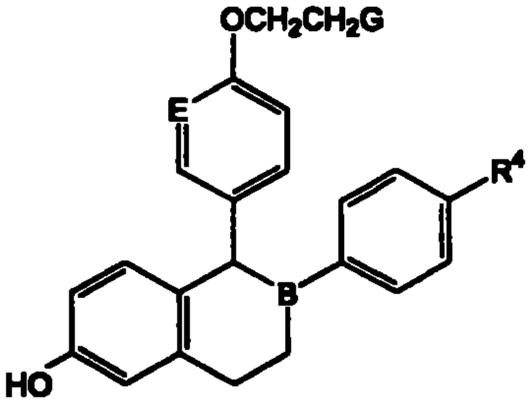
Alquilo significa hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada. Son ejemplos de tales grupos alquilo (asumiendo que la longitud señalada incluye el ejemplo particular) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

Alcoxi significa alquilo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada unido a través de un oxi. Son ejemplos de tales grupos alcoxi (asumiendo que la longitud señalada incluye el ejemplos particular) metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

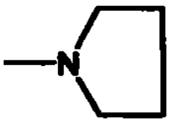
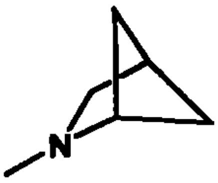
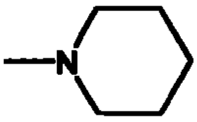
El signo positivo o negativo entre paréntesis usado en este documento en la nomenclatura indica la dirección de la rotación de la luz polarizada en el plano por el estereoisómero particular.

Otros compuestos preferidos de la invención, que también se describen en la Patente de estados Unidos No. 5.552.412, son de fórmula (IA):

c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID



(IA)

en la que G es  ,  o  ;

R^4 es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N.

Los compuestos especialmente preferidos de la invención para las composiciones y procedimientos son:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

MORENO
.AN
MADRID
Teléf.

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sus sales. Una sal especialmente preferida de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol es la sal tartrato.

El químico de experiencia habitual reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica, tautomérica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros, tautómeros e isómeros configuracionales. Todos tales isómeros y las mezclas de los mismos están incluidos en esta invención. También están incluidos los hidratos de los compuestos de esta invención.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los mencionados en la Fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C,

[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y de carbono 14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o la necesidad de dosis menores y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos señalados y/o ejemplificados en la patente de Estados Unidos 5.552.412 y sustituyendo el reactivo no marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos disponible.

Los químicos farmacéuticos reconocerán fácilmente que

PATE
ADRID
Teléf.

los compuestos fisiológicamente activos que tienen grupos hidroxi accesibles se administran frecuentemente en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. La bibliografía que menciona tales compuestos, tales como estradiol, proporciona un gran número de ejemplos de tales ésteres. Los compuestos de esta invención no son una excepción a este respecto y pueden administrarse eficazmente en forma de un éster, formado sobre los grupos hidroxi, como podría esperar un especialista en química farmacéutica. Se cree que tales ésteres se escinden metabólicamente en el cuerpo, produciendo el compuesto con un grupo hidroxi libre. Es posible, como se sabe desde hace mucho tiempo en la química farmacéutica, ajustar la velocidad o duración de la acción del compuesto eligiendo los grupos éster apropiados.

Se prefieren ciertos grupos éster como constituyentes de los compuestos de esta invención. Los compuestos de fórmula I o IA pueden contener grupos éster en diversas posiciones, como se ha definido anteriormente en este documento, representándose estos grupos como $-COOR_9$, siendo R_9 alquilo C_1-C_{14}, cloroalquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_5-C_7, fenilo o fenilo mono- o di-sustituido con alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, hidroxi, nitro, cloro, fluoro o tri(cloro o fluoro)metilo.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención pueden

PAT[illegible]
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Telf. [illegible]

formarse con los propios compuestos, o con cualquiera de sus ésteres, e incluyen las sales farmacéuticamente aceptables que a menudo se usan en la química farmacéutica. Por ejemplo, pueden formarse sales con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, ácidos sulfónicos que incluyen agentes tales como el ácido naftalenosulfónico, metanosulfónico y toluenosulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido pirosulfúrico, el ácido metafosfórico, el ácido succínico, el ácido fórmico, el ácido ftálico, el ácido láctico y similares, más preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido acético y ácido propiónico.

Los compuestos de esta invención, como se ha descrito anteriormente, pueden administrarse en forma de sales de adición de ácidos. Las sales se forman convenientemente, como es habitual en la química orgánica, mediante la reacción de un compuesto de esta invención con un ácido adecuado, tal como se ha descrito anteriormente. Las sales se forman rápidamente con altos rendimientos a temperaturas moderadas y a menudo se preparan simplemente aislando el compuesto a partir de un lavado ácido adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido formador de la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado o en un disolvente orgánico acuoso, tal como un alcanol, cetona o éster. Por otra parte,

PATENTES ... MADRID
Teléf. ...

si se desea un compuesto de esta invención en forma de la base libre, se aísla a partir de una etapa de lavado final básico, de acuerdo con la práctica habitual. Una técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la solución minuciosamente, tal como sobre tamices moleculares, antes de burbujear gas de cloruro de hidrógeno a su través. Una sal preferida de la presente invención es la sal D-(-)-tartrato.

La dosis de un compuesto de esta invención a administrar a un ser humano es bastante variable y está sujeta al juicio del médico correspondiente. Debe indicarse que puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando se administra en forma de una sal, tal como un laureato, cuyo radical formador de la sal tiene un peso molecular apreciable. El intervalo general de proporciones de administración eficaces de los compuestos es de aproximadamente 0,001 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Un intervalo de proporciones preferido es de aproximadamente 0,01 mg/día a 10 mg/día. Por supuesto, a menudo es práctico administrar la dosis diaria del compuesto en partes, a diversas horas del día. Sin embargo, en cualquier caso, la cantidad del compuesto administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

La vía de administración de los compuestos de esta

PATRICIA [illegible] MORENO
ING. [illegible]
C. [illegible] MADRID
Teléf. 51[illegible]

invención no es crítica. Se sabe que los compuestos se absorben desde el tracto alimentario y, por lo tanto, normalmente se prefiere, por razones de conveniencia, administrar el compuesto por vía oral. Sin embargo, los compuestos pueden administrarse de una forma igualmente eficaz por vía percutánea o en forma de supositorios para la absorción por el recto, si se desea en un caso dado. Pueden usarse todos los tipos de composiciones habituales, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones. Las composiciones se formulan de manera que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de la dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido.

En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos habituales en la química farmacéutica y mediante los procedimientos señalados y/o ilustrados en la patente de Estados Unidos No. 5.552.412.

Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un diluyente adecuado e introduciendo la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los diluyentes habituales incluyen sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa,

PAT[illegible] MORENO
ING[illegible]
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se preparan mediante compresión directa, mediante granulación en húmedo o mediante granulación en seco. Sus formulaciones habitualmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato cálcico, sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como el almidón, la gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras.

En una formulación de comprimido puede ser necesario un lubricante para impedir que el comprimido y los punzones se adhieran a la matriz. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos tales como el talco, el estearato de magnesio y calcio, el ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que facilitan la disgregación de un comprimido para liberar un

PAT. ... ING ... MADRID
Teléf.

compuesto cuando el comprimido se humedece. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas, más particularmente, pueden usarse, por ejemplo, almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como lauril sulfato sódico.

Los comprimidos a menudo se recubren con azúcar como agente para dar sabor y sellante, o con agentes protectores que forman películas para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos también pueden formularse como comprimidos masticables, usando grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tales como manitol en la formulación, como está bien establecido en la técnica.

Cuando se desea administrar un compuesto en forma de un supositorio, pueden usarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Se usan ampliamente las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

El efecto de los compuestos puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por ejemplo,

PATENT MORENO
MADRID
Telé:

puede prepararse un gránulo del compuesto que se disuelva lentamente e incorporarse en un comprimido o cápsula. La técnica puede mejorarse fabricando gránulos de varias velocidades de disolución diferentes y rellenando las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista a la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de actuación a largo plazo mediante la disolución o suspensión del compuesto en vehículos aceitosos o emulsionados que permiten que sólo se disperse lentamente en el suero.

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma in vivo para producir un compuesto de la presente invención. La transformación puede realizarse por diversos mecanismos, tales como a través de hidrólisis en la sangre. En T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de *A.C.S. Symposium Series*, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, se proporciona una buena discusión del uso de profármacos.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_8), alcanoiloxi (C_2-C_{12})-metilo, 1-

PATENTES ... MORENO
ING ... AN
Teléf. 519 ... MADRID

(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C_1-C_2)-amino-alquilo (C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquil (C_1-C_2)-carbamoil-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3).

De forma similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional de alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloxi (C_1-C_6)-metilo, 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcoxi (C_1-C_6)-carboniloximetilo, N-alcoxi (C_1-C_6)-carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), α-amino-alcanoílo (C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, seleccionándose independientemente cada grupo α-aminoacilo entre los L-aminoácidos que se producen de forma natural, $P(O)(OH)_2$, -$P(O)(O$-alquilo $(C_1$-$C_6))_2$ o glicosilo (el radical que resulta

113
MADRID
Teléf.

de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo de amina funcional, puede formarse un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno del grupo amina por un grupo tal como R^X-carbonilo, R^XO-carbonilo, $NR^XR^{X'}$-carbonilo, siendo cada uno de R^X y $R^{X'}$ independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o siendo R^X-carbonilo un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo-natural α-aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^X$, (siendo Y^X H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo), $-C(OY^{X0})Y^{X1}$, siendo Y^{X0} alquilo (C_1-C_4) y siendo Y^{X1} alquilo (C_1-C_6), carboxi-alquilo (C_1-C_6), amino-alquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)-aminoalquilo, $-C(Y^{X2})Y^{X3}$, siendo Y^{X2} H o metilo y siendo Y^{X3} mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)-amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de los procedimientos de la presente invención que es capaz de tratar los síntomas de las afecciones patológicas descritas. Por supuesto, la dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con esta invención se determinará por las circunstancias particulares relacionadas con el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del sujeto y la gravedad de la

c. ...na, 113
Teléf. 616 59 90 - MADRID

afección patológica a tratar.

Para el tratamiento de las arrugas de la piel, un procedimiento preferido de la administración del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas es mediante aplicación tópica. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención pueden estar en una amplia diversidad de tipos de productos. Éstos incluyen, pero sin limitación, lociones, cremas, aceites de bronceado, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, espumas y cosméticos. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas excipientes que incluyen, pero sin limitación, soluciones, emulsiones, geles y sólidos. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención formuladas como soluciones, típicamente incluyen un disolvente acuoso u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los términos "disolvente acuoso farmacéuticamente aceptable" y "disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable" se refieren a un disolvente que es capaz de tener disuelto el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, y posee perfiles de seguridad aceptables (por ejemplo, características de irritación y sensibilización). Estas soluciones contienen de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, y de

[illegible] MORENO
[illegible] MAN
[illegible] MADRID

aproximadamente un 80% a aproximadamente un 99,999%, más preferiblemente de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 99,9% de un disolvente acuoso u orgánico aceptable. Si las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención se formulan como un aerosol y se aplican a la piel como una pulverización, a la composición en solución se añade un propulsor. Los ejemplos de los propulsores útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos de bajo peso molecular clorados, fluorados y clorofluorados. Puede encontrarse una descripción más completa de propulsores útiles en la presente invención en Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 2ª Edición, Vol. 2, páginas 443-465 (1972). Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención comprenden además de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 50% de un emoliente tópico farmacéutica y cosméticamente aceptable. Como se usa en este documento, "emolientes" hace referencia a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Se conoce una amplia diversidad de emolientes adecuados que pueden usarse en la presente invención. Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª Edición, Vol. 1, páginas 32-43 (1972), contiene numerosos ejemplos de materiales adecuados. Los ejemplos de clases de emolientes útiles incluyen los siguientes:

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Telél.

1. Aceites y ceras hidrocarbonadas. Los ejemplos incluyen aceite mineral, vaselina, parafina, ceresina, ozoquerita, cera microcristalina, polietileno y perhidroescualeno.

2. Aceite de silicona, tal como dimetil polisiloxanos, metilfenil polisiloxanos, copolímeros de silicona glicol solubles en agua y solubles en alcoholes.

3. Ésteres de triglicéridos, por ejemplo, grasas y aceites vegetales y animales. Los ejemplos incluyen aceite de ricino, aceite de cartamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo y aceite de soja.

4. Ésteres de acetoglicérido, tales como monoglicéridos acetilados.

5. Glicéridos etoxilados, tales como glicerilmonoestearato etoxilado.

6. Ésteres alquílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. En la presente invención son particularmente útiles los ésteres metílico, isopropílico y butílico de ácidos grasos. Los ejemplos de otros ésteres alquílicos útiles incluyen laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de iso-hexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de

PAT ENO
MADRID
Teléf.

di-hexildecilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo y lactato de cetilo.

7. Ésteres alquenílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen miristato de oleílo, estearato de oleílo y oleato de oleílo.

8. Ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen los ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y erúcico.

9. Alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Son ejemplos de alcoholes grasos satisfactorios los alcoholes laurílico, miristílico, cetílico, hexadecílico, estearílico, isoestearílico, hidroxiestearílico, oleílico, ricinoleílico, behenílico y erucílico, así como el 2-octil dodecanol.

10. Éteres de alcoholes grasos. Los alcoholes grasos etoxilados de 10 a 20 átomos de carbono incluyen los alcoholes laurílico, cetílico, estearílico, isoestearílico, oelílico y de colesterol, que tienen unidos de 1 a 50 grupos de óxido de etileno o de 1 a 50 grupos de óxido de propileno.

11. Éter-ésteres tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados.

12. Lanolina y derivados. Son ejemplos de emolientes derivados de lanolina: lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina,

PAT[illegible] [illegible] AN [illegible] ADRID Teléf. 5[illegible]

lanolato de isopropilo, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilados, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilada, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilada, linoleato de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ésteres de alcoholes etoxilados, hidrogenolisis de lanolina, lanolina hidrogenada etoxilada, lanolina de sorbitol etoxilada y bases de absorción de lanolina líquidas y semisólidas.

13. Alcoholes polihidroxílicos y derivados de poliéteres. Son ejemplos de este caso de materiales el propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles 2000 y 4000, polioxietileno polioxipropilenglicoles, polioxipropileno polioxietilenglicoles, glicerol, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxipropilsorbitol, polietilenglicoles 200-6000, metoxi polietilenglicoles 350, 550, 750, 2000 y 5000, homopolímeros de poli[óxido de etilo], (100.000-5.000.000), polialquilenglicoles y derivados, hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol), 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etil,3-hexanodiol), glicol vecinal C15-C18 y derivados de polioxipropileno de trimetilolpropano.

14. Ésteres de alcoholes polihidroxílicos. Son ésteres de alcoholes polihidroxílicos satisfactorios para uso en la presente invención los ésteres de ácidos mono- y di-grasos

113
MADRID

de etilenglicol, ésteres de ácidos mono- y di-grasos de dietilenglicol, ésteres de ácidos mono- y di-grasos de polietilenglicol (200-6000), ésteres de ácidos mono- y di-grasos de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres de ácidos mono- y di-grasos de glicerilo, ésteres de ácidos poligrasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster de ácidos grasos de polioxietileno poliol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano.

15. Ésteres de ceras tales como cera de abejas, esperma de ballena, miristato de miristilo y estearato de estearilo.

16. Derivados de cera de abejas, por ejemplo, cera de abejas de polioxietileno sorbitol. Éstos son productos de reacción de cera de abejas con sorbitol etoxilado, con un contenido variable de óxido de etileno, que forman una mezcla de éter-ésteres.

17. Ceras vegetales que incluyen cera de carnauba y cera de candelilla.

18. Fosfolípidos, tales como lecitina y derivados.

19. Esteroles. Son ejemplos el colesterol y los ésteres de ácidos grasos del colesterol.

20. Amidas, tales como amidas de ácidos grasos, amidas de

PATRICIA ... MORENO
ING ... AN
... MADRID
Telf. ...

ácidos grasos etoxilados y alcanolamidas de ácidos grasos sólidas.

Son emolientes particularmente útiles que proporcionan el acondicionamiento de la piel el glicerol, el hexanotriol, el butanotriol, el ácido láctico y sus sales, la urea, el ácido pirrolidona carboxílico y sus sales, los aminoácidos, la guanidina, el diglicerol y el triglicerol. A partir de un sistema de vehículo en solución puede obtenerse una loción. Las lociones típicamente comprenden de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 10%, del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas; de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10%, de un emoliente; y de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 90%, preferiblemente de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 80% de agua. Otro tipo de producto que puede formularse a partir de un sistema de vehículo en solución es una crema. Una crema de la presente invención comprende de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas; de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50%, preferiblemente de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% de un emoliente, y de

[illegible] MARCHO
[illegible] AN
[illegible] 115
[illegible] MADRID
Teléf. 5 [illegible]

aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85%, preferiblemente de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 75% de agua. Otro tipo de producto que puede formularse a partir de un sistema de vehículo en solución es una pomada. Una pomada puede comprender una base sencilla de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos (oleaginosos). Las pomadas también pueden comprender bases de pomada de absorción que absorben agua para formar emulsiones. Los vehículos de pomadas también pueden ser solubles en agua. Una pomada también puede comprender de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10% de un emoliente más de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un agente espesante. Los ejemplos de los agentes espesantes adecuados incluyen: derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa e hipromelosa), polímeros sintéticos de alto peso molecular (por ejemplo, polímero de carboxivinilo y alcohol polivinílico), hidrocoloides vegetales (por ejemplo, goma de karaya y goma de tragacanto), espesantes de arcilla (por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio coloidal y bentonita) y polímeros de carboxivinilo (CARBOPOLS®; vendido por B. F. Goodrich Company, tales polímeros se describen con detalle en la Patente de Estados Unidos No. 2.798.053, Brown, expedida el 2 de julio de 1975). Puede encontrarse una descripción más completa de los agentes espesantes útiles en la presente invención en Segarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª Edición, Vol. 1, páginas 72-73 (1972). Si el vehículo se formula como una emulsión, de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 5% del sistema de vehículo está constituido por un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Se describen emulsionantes adecuados, en, por ejemplo, McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición norteamericana, páginas 317-324 (1986). Los emulsionantes preferidos son aniónicos o no iónicos, aunque también pueden usarse otros tipos.

Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones y también como soluciones. Típicamente, tales lociones comprenden de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas; de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un emoliente; de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 75%, preferiblemente de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 95% de agua; y de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% de un emulsionante. Tales cremas típicamente comprenden de aproximadamente un 0,00001%

113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un emoliente; de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80%, preferiblemente de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70% de agua; y de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 5% de un emulsionante.

Las preparaciones para el cuidado de la piel en emulsiones individuales, tales como las lociones y cremas, del tipo de aceite en agua y de agua en aceite son bien conocidas en las técnicas cosméticas y son útiles en la presente invención. En la presente invención también son útiles composiciones de emulsiones de múltiples fases, tales como las de tipo de agua en aceite en agua. En general, tales emulsiones individuales o de múltiples fases contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales. En la presente invención también son útiles los sistemas de vehículo en emulsión triple que comprenden una composición en emulsión fluida de aceite en agua en silicona.

Otro sistema de vehículo en emulsión útil en las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención es un sistema de vehículo en

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLES [illegible]
c/ [illegible] MADRID
Teléf. 519 [illegible]

microemulsión. Tal sistema preferiblemente comprende de aproximadamente un 9% a aproximadamente un 15% de escualano; de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 40% de aceite de silicona; de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 20% de un alcohol graso; de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de ácido monograso de polioxietileno sorbitano (disponible en el mercado con el nombre comercial Tweens) u otros no iónicos; y de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 20% de agua. Este sistema de vehículo se combina con de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas.

Si las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención se formulan como un gel o una barra cosmética, se añade una cantidad adecuada de un agente espesante, como se ha descrito anteriormente, a una formulación de crema o loción. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención también pueden formularse como productos de maquillaje tales como bases de maquillaje. Las bases de maquillaje están basadas en soluciones o lociones con cantidades apropiadas de espesantes, pigmentos y aromas. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención pueden contener, además de los componentes mencionados anteriormente, una amplia diversidad de materiales solubles

[illegible] MORENO
[illegible] 113
MADRID
Teléf. [illegible]

en aceite y/o materiales solubles en agua adicionales usados convencionalmente en composiciones tópicas, a sus niveles establecidos. En las composiciones de esta invención también pueden estar presentes diversos materiales solubles en agua. Éstos incluyen humectantes, tales como glicerol, sorbitol, propilenglicol, glucosa alcoxilada y hexanotriol, etil celulosa, alcohol polivinílico, carboxi metilcelulosa, gomas vegetales y arcillas tales como VEEGUM® (silicato de magnesio y aluminio, R. T. Vanderbilt, Inc.); proteínas y polipéptidos, conservantes tales como ésteres metílico, etílico, propílico y butílico del ácido hidroxibenzoico (Parabens® - Mallinckrodt Chemical Corporation), EDTA, metilisotiazolinona y ureas de imidazolidinilo (Germall 115® - Sutton Laboratories); y un agente alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico para neutralizar, si se desea, parte de los ácidos grasos o el espesante que pueden estar presentes. Además, las composiciones tópicas de la presente invención pueden contener adyuvantes cosméticos convencionales tales como colorantes, opacificantes (por ejemplo, dióxido de titanio), pigmentos y perfumes. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención también pueden incluir una cantidad segura y eficaz de un agente para aumentar la penetración. Una cantidad preferida de agente para mejorar la penetración es de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% de la

[illegible] MORENO
[illegible] AN
ING [illegible]
C. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

composición. En las composiciones de la presente invención también pueden incluirse otros aditivos convencionales para productos del cuidado de la piel. Por ejemplo, pueden usarse colágeno, ácido hialurónico, elastina, hidrolizados, aceite de onagra, aceite de jojoba, factor del crecimiento epidérmico, saponinas de soja, mucopolisacáridos y mezclas de los mismos. En las composiciones de la presente invención también pueden incluirse diversas vitaminas. Por ejemplo, la Vitamina A, y sus derivados, la Vitamina B2, la biotina, el ácido pantoténico, la Vitamina D y mezclas de los mismos.

Los agonistas/antagonistas de estrógenos también pueden incorporarse en composiciones limpiadoras de la piel contra las arrugas. Las composiciones limpiadoras de la piel de la presente invención comprenden, además de los agonistas/antagonistas de estrógenos contra las arrugas, un tensoactivo cosméticamente aceptable. El término "tensoactivo cosméticamente aceptable" se refiere a un tensoactivo que no sólo es un limpiador eficaz de la piel, sino que también puede usarse sin riesgo de toxicidad, irritación, respuesta alérgica y reacciones indebidas similares. Además, el tensoactivo tiene que poder mezclarse con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas de tal forma que no haya interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia de la composición para tratar las arrugas presentes en la piel de un mamífero. Las composiciones

[illegible] MORENO
[illegible] LEHMAN
ING [illegible] 113
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

limpiadoras de la piel de la presente invención contienen de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, y de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 90%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un tensoactivo cosméticamente aceptable. La forma física de la composición limpiadora de la piel no es critica. Las composiciones pueden formularse, por ejemplo, como barras de tocador, líquidos, pastas o espumas. Las barras de tocador son las más preferidas, ya que esta es la forma de agente limpiador usada con más frecuencia para lavar la piel. El componente tensoactivo de las composiciones de la presente invención se selecciona entre tensoactivos aniónicos, no iónicos, bipolares, anfóteros y anfólitos, así como mezclas de estos tensoactivos. Tales tensoactivos son bien conocidos para los especialistas en la técnica de detergencia. Las composiciones limpiadoras de la presente invención pueden contener opcionalmente, a sus niveles establecidos en la técnica, materiales que se usan convencionalmente en las composiciones limpiadoras de la piel.

Los vehículos y las formulaciones "cosméticamente aceptables" hacen referencia a vehículos y formulaciones que pueden usarse sin riesgo de toxicidad, irritación, respuestas

MORENO
JUAN
115
ADRID
Teléf. 51

alérgicas y reacciones indebidas similares. Además, el vehículo y la formulación tienen que poder mezclarse con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas de tal forma que no haya interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia de la composición para el tratamiento de las arrugas existentes en la piel de un mamífero.

Otros productos para el cuidado de la piel para el tratamiento de arrugas de la piel pueden contener combinaciones de ingredientes activos. Tales combinaciones incluyen:

A. Filtros solares y protectores solares. Puede conseguirse una regulación óptima de las arrugas de la piel debidas a la exposición a la luz U.V. usando una combinación del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas de la presente invención junto con filtros solares o protectores solares. Los protectores solares útiles incluyen, por ejemplo, óxido de cinc y dióxido de titanio. Las foto-lesiones son la causa predominante de arrugas de la piel. Así pues, para prevenir la aparición de arrugas, lo más deseable sería una combinación del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas con un filtro solar UVA y/o UVB. La inclusión de filtros solares en composiciones de la presente invención proporcionará una protección inmediata contra las lesiones agudas producidas por los rayos UV. Así pues, el filtro solar prevendrá la formación de nuevas arrugas debida

c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

a la radiación UV, mientras que el agente contra las arrugas trata las arrugas existentes y la atrofia de la piel. Para uso en combinación con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, son adecuados varios agentes de filtro solar convencionales. Segarin, y col., en el Capítulo VIII, páginas 189 y siguientes, de Cosmetics Science and Technology, describen numerosos agentes adecuados. Los agentes de filtro solar adecuados específicos incluyen, por ejemplo: ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (ésteres etílico, iso-butílico y glicerílico; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-aminobenzoatos; ésteres metílico, mentílico, fenílico, bencílico, feniletílico, linalílico, terpinílico y ciclohexenílico); salicilatos (ésteres amílico, fenílico, bencílico, mentílico, glicerílico y de dipropilenglicol); derivados del ácido cinámico (ésteres metílico y bencílico, α-fenil cinamonitrilo; piruvato de butil cinamoílo); derivados del ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metil umbeliferona, metilacetoumbeliferona); derivados del ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina y los glucósidos esulina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales de sodio del ácido 2-naftol-3,6-disulfónico y del ácido 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales, o- y p-

PATENT
INC
MADRID
Telef. 51

hidroxibifenildisulfonatos; (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzoxazol, metil naftoxazol, diversos aril benzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas sustituidas con hidroxi o metoxi; ácidos úrico y viloúrico; ácido tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetiléter); (butil carbotol)(6-propil piperonil) éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenceno, dioxibenzona, benzorresorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoil-metano; butilmetoxi dibenzoilmetano; etocrileno; y 4-isopropil-dibenzoilmetano. Pueden usarse mezclas de compuestos de filtro solar para optimizar las propiedades de filtro solar deseadas de la formulación. En las composiciones de la presente invención puede usarse una cantidad segura y eficaz de filtro solar. El agente de filtro solar tiene que ser compatible con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. Generalmente, la composición puede comprender de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10% de un agente de filtro solar. Las cantidades exactas variarán dependiendo del filtro solar elegido y del Factor de Protección Solar (SPF) deseado. A cualquiera de las

PATRICIA [illegible]
ING. [illegible]
Telé. [illegible] RID

composiciones de la presente invención también puede añadirse un agente para mejorar la consistencia en la piel de esas composiciones, particularmente para mejorar su resistencia a eliminarse por lavado o enjugado.

B. Agentes anti-inflamatorios: En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas, se incluye un agente anti-inflamatorio como agente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de un agente anti-inflamatorio aumenta los efectos beneficiosos del tratamiento de las arrugas de las composiciones. El agente anti-inflamatorio protege fuertemente en el intervalo de radiación UVA (aunque también proporciona algo de protección UVB), con lo que previene la formación de nuevas arrugas debidas a la radiación UV, mientras que el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas trata las arrugas existentes. Así pues, la combinación proporciona una amplia protección. El uso tópico de agentes anti-inflamatorios reduce el fotoenvejecimiento de la piel debido a la exposición crónica a la radiación UV. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un agente anti-inflamatorio, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% de la composición. La cantidad exacta de agente anti-inflamatorio

Teléf. 519 ... MADRID

a utilizar en las composiciones dependerá del agente antiinflamatorio particular utilizado, ya que tales agentes variarán en potencia. Pueden usarse agentes antiinflamatorios esteroideos, incluyendo, pero sin limitación, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriaminolona, alfa-metil dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetonuro de fluclorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetonuro de fluosinolona, fluocinonida, éster butílico de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednideno (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetonuro de triamcinolona, conisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorosona, acetonuro de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y sus ésteres, cloroprednisona, acetato de clorprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, difluprednato, flucloronida, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona,

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

dipropionato de beclometasona, triamcinolona y mezclas de los mismos.

Una segunda clase de agentes anti-inflamatorios que es útil en las composiciones de la presente invención incluye los agentes anti-inflamatorios no esteroideos. La diversidad de compuestos incluidos en este grupo es bien conocida para los especialistas en la técnica. Para una descripción detallada de la estructura química, síntesis, efectos secundarios, etc., de los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, puede hacerse referencia a textos convencionales que incluyen Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), y Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, y col., Academic Press, Nueva York (1974). Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos específicos útiles en la composición de la presente invención incluyen, pero sin limitación: 1) los oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam y sudoxicam; 2) los salicilatos, tales como aspirina, disalcid, benorilato, trilisato, safaprin, solprin, diflunisal y fendosal; 3) los derivados de ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiract, clidanaco, oxepinaco y felbinaco; 4) los fenamatos, tales como los ácidos de mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico

PATRICIA KOCH MORENO
ING
MADRID
Teléf.

y tolfenámico; 5) los derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaprofénico; y 6) los pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona. También pueden emplearse mezclas de estos agentes anti-inflamatorios no esteroideos, así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, para la aplicación tópica es particularmente útil el etofenamato, un derivado del ácido flufenámico. De los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, se prefieren el ibuprofeno, naproxeno, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, piroxicam y felbinaco; y son más preferidos el ibuprofeno, naproxeno y ácido flufenámico. Otra clase de agentes anti-inflamatorios que son útiles en la presente invención son los descritos en la Patente de Estados Unidos No. 4.912.248, Mueller, expedida el 27 de marzo de 1990. Esta patente describe compuestos y mezclas diastereoméricas de compuestos de éster específicos que contienen 2-naftilo, especialmente compuestos de éster de naproxeno y de éster de naproxol, que tienen 2 o más centros quirales. Por ejemplo, en la presente invención son útiles compuestos seleccionados entre (S)-naproxen-(S)-2-butil éster, (S)-naproxen-(R)-2-butil éster, (S)-naproxol-

PATRICIA KOCH MORENO
ING.
MADRID
Telf.

(R)-2-metilbutirato, (S)-naproxol-(S)-2-metil butirato, mezclas diastereoméricas de (S)-naproxen-(S)-2-butil éster y (S)-naproxen-(R)-2-butil éster, y mezclas diastereoméricas de butirato de (S)-naproxol-(R)-2-metilo y butirato de (S)-naproxol-(S)-2-metilo. Finalmente, en la presente invención también son útiles los denominados agentes anti-inflamatorios "naturales". Por ejemplo, pueden usarse cera de candelilla, alfa bisabolol, aloe vera, Manjistha (extracto de plantas del género Rubia, particularmente Rubia cordifolia) y Guggal (extracto de plantas del género Commiphora, particularmente Commiphora mukul). Otra composición preferida de la presente invención comprende el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, un filtro solar y un agente anti-inflamatorio, conjuntamente, para el tratamiento de las arrugas.

C. Anti-Oxidantes/Eliminadores de Radicales: En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas, se incluye un antioxidante/eliminador de radicales como agente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de un antioxidante/eliminador de radicales aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un agente antioxidante/eliminador de radicales,

AN
ADRID
Teléf.

preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% de la composición. Pueden usarse antioxidantes/eliminadores de radicales tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7-8-tetrametilcroman-2-carboxílico (disponible en el mercado con el nombre comercial Trolox®), ácido gálico y sus ésteres alquílicos, especialmente galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres alquílicos, ácido sórbico y sus sales, los ésteres de ascorbilo de ácidos grasos, aminas (por ejemplo, N,N dietilhidroxilamina, amino-guanidina), compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutatión) y ácido dihidroxi fumárico y sus sales. En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas, las composiciones comprenden uno, dos o tres de los siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio y/o un agente antioxidante/eliminador de radicales, incluidos como principios activos junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de dos o tres de estos agentes con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas.

[illegible]
INGE[illegible]
c. [illegible] 113
Teléf. 515 [illegible] MADRID

D. Quelantes: En una composición preferida de la presente invención para tratar las arrugas, se incluye un agente quelante como ingrediente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. Como se usa en este documento, "agente quelante" significa un agente activo capaz de retirar un ion metálico de un sistema mediante la formación de un complejo, de forma que el ion metálico ya no pueda participar o catalizar reacciones químicas. La inclusión de un agente quelante aumenta los efectos beneficiosos para el tratamiento de las arrugas de la composición. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de agente quelante, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5%, de la composición. Los quelantes preferidos útiles en las composiciones de la presente invención son furildioxima y derivados de la misma, más preferiblemente anfi-2-furildioxima. En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas y la atrofia, las composiciones comprenden uno, dos, tres o cuatro de los siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-oxidante/eliminador de radicales y/o un agente quelante, incluidos como principios activos junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las

MORENO
..AN
..DRID
Teléf.

arrugas. La inclusión de dos, tres o cuatro de estos agentes con los agonistas/antagonistas de estrógenos contra las arrugas aumenta los efectos beneficiosos para el tratamiento de las arrugas de la composición.

E. Retinoides: En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas y de la atrofia se incluye un retinoide, preferiblemente ácido retinoico, como agente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de un retinoide aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un retinoide, preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 2%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 1% de la composición. Como se usa en este documento, "retinoide" incluye los análogos naturales y/o sintéticos de la Vitamina A o compuestos del tipo del retinol que poseen la actividad biológica de la Vitamina A en la piel, así como los isómeros geométricos y estereoisómeros de estos compuestos, tales como el ácido trans-retinoico y el ácido 13-cis-retinoico.

F. N-acetil-L-cisteína: En una composición preferida de la presente invención contra las arrugas, se incluye N-acetil-L-cisteína (NAC) como agente activo junto con el

PATRICIA ... MORENO
...AN
ING. ...
... RID
Teléf. ...

agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de NAC aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de NAC, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 50% de la composición. En una composición preferida de la presente invención contra las arrugas, las composiciones comprenden, uno, dos, tres, cuatro, cinco y/o los seis ingredientes siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-oxidante/eliminador de radicales, un agente quelante, un retinoide, y/o NAC, incluidos como principios activos junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de dos, tres, cuatro, cinco o los seis agentes con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas.

Procedimientos para Tratar las Arrugas de la Piel de un Mamífero: La presente invención se refiere además a un procedimiento para tratar las arrugas de la piel de un mamífero. Tal procedimiento comprende el tratamiento de la piel con una cantidad eficaz del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La cantidad de antagonista/antagonista contra las arrugas y la frecuencia

PATRICIA KOCH MORENO
INGL
MADRID
Teléf.

del tratamiento variarán ampliamente dependiendo del nivel de arrugas existentes en el sujeto, de la velocidad de formación de nuevas arrugas y del nivel de regulación deseado. Un procedimiento preferido para tratar la piel es mediante la inyección cutánea de una cantidad segura y eficaz del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas para tratar las arrugas presentes en la piel de un mamífero. El vehículo para la administración inyectable del agente contra las arrugas preferiblemente comprende agua o una solución salina. La cantidad de agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas y la frecuencia de inyección cutánea pueden variar ampliamente, dependiendo de las necesidades personales.

Un procedimiento más preferido para el tratamiento de la piel es mediante la aplicación tópica de una cantidad segura y eficaz de los agonistas/antagonistas de estrógenos contra las arrugas para tratar las arrugas de la piel de un mamífero. La cantidad de agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas y la frecuencia de aplicación tópica a la piel pueden variar ampliamente, dependiendo de las necesidades personales, pero se sugiere como ejemplo que la aplicación tópica varíe de aproximadamente una vez por semana a aproximadamente 10 veces al día, preferiblemente de aproximadamente dos veces por semana a aproximadamente 4 veces al día, más preferiblemente de aproximadamente 3 veces

PATENTES Y MARCAS
INGENIEROS ... AN
Teléf. ... MADRID

por semana a aproximadamente dos veces al día y más preferiblemente sea aproximadamente una vez al día. La composición para aplicación tópica comprenderá de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos. El período de aplicación tópica preferiblemente será un periodo de aproximadamente un mes a aproximadamente diez años. Un procedimiento preferido de la presente invención para tratar las arrugas de la piel de un mamífero implica la aplicación de tanto una cantidad segura y eficaz del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas como una cantidad segura y eficaz de uno o más de los siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-oxidante/eliminador de radicales, un agente quelante y/o un retinoide, a la piel, simultáneamente. Como se usa en este documento, "aplicación simultánea" o "simultáneamente" significa la aplicación de los agentes en la piel en los mismos sitios del cuerpo y aproximadamente al mismo tiempo. Aunque esto puede realizarse aplicando los agentes por separado a la piel, preferiblemente se aplica a la piel una composición que comprende todos los agentes deseados mezclados. La cantidad de agente de filtro solar aplicada generalmente es de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 0,1 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agente

MORENO
RID

anti-inflamatorio aplicada generalmente es de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agente antioxidante/eliminador de radicales aplicada generalmente es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agente quelante aplicada generalmente es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,1 mg por cm^2 de piel. La cantidad de retinoide aplicada generalmente es de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 0,02 mg por cm^2 de piel, preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,01 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas aplicada es de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 2 mg por cm^2 de piel y por aplicación, preferiblemente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 mg por cm^2 de piel por aplicación.

Ventajosamente, la presente invención también proporciona estuches para uso por un consumidor para tratar afecciones que responden a los estrógenos tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colón, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Los estuches

MADRID
Teléf.

comprenden a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar afecciones que responden a los estrógenos y/o para tratar específicamente la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Las instrucciones también pueden indicar que el estuche es para tratar afecciones que responden a los estrógenos y/o para tratar específicamente la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas cutáneas y las cataratas, mientras que se reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociado con la administración de estrógenos.

Un "estuche", como se usa en la presente solicitud, incluye un recipiente para contener las composiciones por separado tal como un frasco dividido o un envase dividido con una lámina. El recipiente puede tener cualquier forma convencional conocida en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o de cartón, un frasco o recipiente de vidrio o de plástico, una bolsa que pueda volverse a cerrar herméticamente (por ejemplo, una bolsa con un "repuesto" de comprimidos que se pondrá en un recipiente diferente) o un blister con dosis individuales que saldrán del envase por

[illegible]
[illegible] 113
Teléf. [illegible] - MADRID

presión de acuerdo con un programa terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, generalmente no se usará una caja de cartón convencional para conservar una suspensión líquida. Es posible usar más de un recipiente en un solo envase para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden incluirse en un frasco que a su vez está incluido en una caja.

Un ejemplo de tal estuche es el denominado blister. Los blister son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blister generalmente constan de una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar o pueden tener el tamaño y la forma apropiados para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y se sella la lámina de material relativamente rígido con la hoja de plástico por el lado de la hoja opuesto a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados individualmente o colectivamente, según se desee, en las

PATRICIA ... MORENO
INGL.
... nº. 113
Teléf. ... - MADRID

cavidades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden extraerse del blister presionando manualmente sobre la cavidad, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula después puede retirarse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo el recordatorio escrito del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, el farmacéutico o el sujeto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o las cápsulas, correspondiendo los números a los días del régimen en el que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación: "Primera semana, Lunes, Martes, Miércoles,"... etc... "Segunda semana, Lunes, Martes..."etc. Serán evidentes otras variaciones de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado.

Otra realización específica de un estuche es un distribuidor diseñado para suministrar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de uso deseado. Preferiblemente, el

PATRICIA KOCH MORENO
Teléf.

distribuidor dispone de un recordatorio, de forma que facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip que funciona a pilas, acoplada a una pantalla de cristal líquido, o a una señal auditiva recordatoria que, por ejemplo, muestra los datos de la toma de la última dosis diaria y/o recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Basándose en la lectura de la presente descripción y las reivindicaciones, serán evidentes para un especialista en la técnica las modificaciones de las composiciones y los procedimientos descritos en este documento. Las reivindicaciones adjuntas pretender incluir estas modificaciones.

Todas las reivindicaciones y patentes citadas se incorporan por referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Unión a Receptores de Estrógenos

La afinidad de unión a los estrógenos y al agonista/antagonistas de estrógenos se midió mediante el siguiente protocolo:

Clonación de ADNc de ERα humano: La región codificante de ERα humano se clonó por RT-PCR a partir de ARNm de células de cáncer de mama humano usando el sistema de PCR Expand™

PATRICIA ... MORENO
ING. ... AN
... MADRID
Telef. ...

High Fidelity de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). Los productos de PCR se clonaron en el estuche de clonación pCR2.1 TA (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se secuenciaron. Cada región codificante del receptor se subclonó en el vector de expresión de mamíferos pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Expresión en células de mamífero: Se sobreexpresaron proteínas del receptor en células 293T. Estas células, derivadas de células HEK293 (ATCC, Manassas, VA), se han modificado por ingeniería genética para expresar de forma estable el antígeno T y, por lo tanto, pueden replicar plásmidos que contienen un origen de replicación de SV40 en un alto número de copias. Las células 293T se transfectaron con células hERα-pcDNA3 o hERβ-pcDNA3 usando lipofectamina como se describe por el fabricante (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Las células se recogieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con EDTA 0,5 mM 48 h después de la transfección. Los sedimentos celulares se lavaron una vez con PBS/EDTA. Se prepararon lisados de células enteras por homogeneización en tampón TEG (Tris pH 7,4 50 mM, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, 5 μg/ml de aprotinina, 10 μg/ml de leupeptina y 0,1 mg/ml de Pefabloc) usando un homogeneizador Dounce. Los extractos se centrifugaron a 100.000 x g durante 2 h a 4°C y se recogieron los sobrenadantes. Las concentraciones de proteínas totales

PATRICIA KOCH MORENO
ING... AN
MADRID
Teléf. 51...

se determinaron usando el reactivo BioRad (BioRad, Hercules, CA).

Ensayo de unión competitiva: La capacidad de diversos compuestos para inhibir el $[^3H]$-estradiol se midió por un ensayo de unión competitiva usando carbón recubierto con dextrano como se ha descrito (Leake RE, Habib F 1987 Steroid hormone receptors: assay and characterization (Receptores de hormonas esteroideas: ensayo y caracterización). En: B. Green y R.E. Leake (eds). Steroid Hormones a Practical Approach. IRL Press Ltd. Oxford. 67-92). Se incubaron extractos de células 293T que expresaban hERα o hERβ en presencia de concentraciones crecientes de competidor y una concentración fija de $[^3H]$-estradiol (141 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) en TrisHCl pH 7,4 50 mM, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM y 0,5 mg/ml de β-lactoglobulina, en un volumen final de 0,2 ml. Todos los competidores se disolvieron en dimetilsulfóxido. La concentración final de receptor fue de 50 pM con $[^3H]$-estradiol 0,5 nM. Después de 16 h a 4°C, se añadió carbón recubierto con dextrano (20 μl). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, el carbón se retiró por centrifugación y el ligando radiactivo presente en el sobrenadante se midió por recuento de escintilación. Todos los reactivos se obtuvieron de Sigma (St. Louis, MO) a menos que se indique otra cosa.

Las afinidades de unión del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (PPTN) y del 17β-estradiol se midieron usando el receptor de estrógenos (ER) humano recombinante. La Figura 1 muestra los resultados de un experimento de unión en el que se descubrió que la unión de PPTN era similar a la del 17β-estradiol.

Ejemplo 2: Inhibición del Crecimiento de Células Tumorales de Mama Humanas In vitro

Los efectos anti-proliferativos *in vitro* de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (PPTN) se ensayaron usando dos tipos de líneas de células de cáncer de mama humano: en primer lugar, células MCF-7, que contienen ER así como receptores de progesterona (PgR), y en segundo lugar, células MDA-MB-231, que carecen de ER y PgR y permiten la determinación de un efecto que es independiente del mecanismo de ER. El efecto de PPTN sobre el crecimiento de estas líneas celulares diferentes se determinó mediante la incubación de las células con diversas concentraciones de compuesto durante 6 días.

Después se determinaron los efectos antiproliferativos mediante el recuento directo de células. PPTN inhibía el crecimiento de la línea MCF-7 de células ER-positivas. La CI_{50} para la inhibición del crecimiento fue de aproximadamente 3 a 5 x 10^{-11} M. En MDA-MB-231, que es una línea de células ER-negativas, el compuesto no inhibía la proliferación celular.

PATRICIA K'TT MORENO
INGL... Y ...
nº. ..3
...ADRID
Telef. ...

Estos resultados indican que la inhibición del crecimiento era específica para ER y no se debía a la citotoxicidad, ya que el compuesto no tenía ningún efecto medible sobre la línea celular ER-negativa.

Ejemplo 3: Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes.

Tratamiento de enfermedades autoinmunes espontáneas de ratones MRL/Mp-lpr/lpr mediante la administración de los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención.

En este examen se usan ratones MRL/Mp-lpr/lpr (Clea Japan, Inc,) hembra, de ocho semanas de edad. Se suspende un agonista/antagonista de estrógenos como se describe en este documento en carboximetilcelulosa para preparar una suspensión del 0,5%. Este compuesto se administra por vía oral a cada ratón una vez al día durante 13 semanas, a una dosis de 0,01 a 50 μg/día.

El bazo y los ganglios linfáticos del ratón MRL/Mp-lpr/lpr se hinchan notablemente con la edad debido a la presencia del gen de linfoproliferación (lpr). El lpr codifica para el antígeno Fas en cada ratón. Sin embargo, en los ratones MRL/Mp-lpr/lpr, una anormalidad de los genes altera la expresión del gen Fas. Como resultado, las células T autorreactivas no se someten a la selección negativa por medio del antígeno Fas del timo y aparecen en los tejidos periféricos provocando la hinchazón de los órganos linfáticos

PATRICIA MORENO
MADRID
Teléf.

y síntomas autoinmunes. La presencia de las células T autorreactivas también se confirmó en enfermedades autoinmunes de los seres humanos, tales como la artritis reumatoide.

La reducción de la hinchazón del bazo y los ganglios linfáticos en el ratón MRL/Mp-lpr/lpr indica que los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención pueden inhibir la aparición de las células T autorreactivas.

Ejemplo 4: Formación de Óxido Nítrico por Células Endoteliales Cultivadas.

La formación de NO se evalúa por la determinación de GMP cíclico intracelular en células endoteliales cultivadas, mientras que la liberación de NO desde estas células se mide por el efecto estimulador del NO sobre la actividad de la guanilil ciclasa soluble (Lückhoff, y col., Br. J. Pharmacol, 95:189, (1988); Wiemer y col., Hypertension, 18:558, (1991); Linz y col., J. Mol. Cell Cardiol, 24:909, (1992).

Se obtiene aorta bovina o porcina y se aíslan células endoteliales por digestión con dispasa. Las células se siembran en placas de 16 ó 24 pocillos y se desarrollan hasta la confluencia. Se suplementa medio F-12 de Eagle/Ham modificado de Dulbecco que contiene un 20% de suero de ternero fetal con penicilina (10 U/ml), estreptomicina (10 mg/ml), L-glutamato (1 mM/l), glutatión (5 mg/ml) y ácido L(+)ascórbico (5 mg/ml).

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLÉS Y [illegible] MAN
[illegible] 13
Teléf. [illegible] MADRID

Se usan cultivos primarios de células endotealiales. Después de retirar el medio de cultivo por aspiración, la monocapa se lava dos veces con 2 ml de HEPES-solución de Tyrode (37°C). Posteriormente, las células se preincuban a 37°C durante 15 minutos con 3-isobutil-1-metil-xantina (IBMX), (10^{-4} M). Después de este periodo de tiempo, se añaden los compuestos o disolventes. Después de periodos predeterminados, se retira rápidamente el medio de incubación. Posteriormente, las células se extraen inmediatamente con 0,6 ml de ácido trifluoroacético al 6% y se raspan con un raspador de caucho. La suspensión celular se sonica durante 10 segundos antes de centrifugarse durante 5 minutos a 4.000 g. Los sobrenadantes se extraen con 4 volúmenes de agua saturada con éter dietílico y las muestras se congelan (-20°C) hasta el análisis. El contenido de proteínas de las muestras se mide de acuerdo con Lowry y col (J. Biol Chem, 193:265, (1951)). El GMP cíclico puede determinarse en las muestras acetiladas por diversos procedimientos (Heath y col., Which Cyclic GMP Assay?, en Moncada, S., y col., (eds) The Biology of Nitric Oxide: 2 Enzymology, Biochemistry and Immunology. Portland Press, Londres, página 98, 1992), por ejemplo, usando un radioinmunoensayo disponible en el mercado (New England Nuclear). El contenido de GMP cíclico se expresa como picomoles de GMP por miligramo de proteína.

MADRID

La liberación de NO desde las células endoteliales se evalúa basándose en el efecto estimulador del NO sobre la actividad de la guanilil ciclasa soluble (purificada a partir de pulmón bovino) (Gerzer y col., Eur J Biochem 116:479, (1981)). La actividad de la enzima se determina en términos de la formación de [^{32}P]GMP cíclico a partir de α-[^{32}P]GTP. Las reacciones se realizan en un medio de reacción que contiene trietanolamina 30 mM HCl (pH 7,4), glutatión reducido 1 mM, $MgCl_2$ 4 mM, GMPc 1 mM y 0,1 mg/ml de g-globulina bovina (volumen total de 0,18 ml) a 37°C, en presencia de α-[^{32}P]GTP (0,03 mM; 0,2 mCi) y guanilil ciclasa soluble (4 mg). Se transfieren rápidamente a la mezcla de reacción muestras de 10 ml. Se deja que proceda la formación enzimática de GMPc durante 60 segundos y después se interrumpe mediante la adición de 450 ml de acetato de cinc (120 mM) y 500 ml de carbonato sódico (120 mM). Puede conseguirse una inhibición completa de la formación de GMPc mediante la preincubación de las monocapas durante 30 minutos con el inhibidor estereoespecífico de la NO sintasa, N^G-nitro-L-arginina.

Después de la adición de los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención se obtienen las curvas de tiempo-respuesta y de dosis-respuesta. Los datos se presentan como valores medios ± SEM de GMPc (pmol/mg de proteína) o actividad de guanilil ciclasa (pmol/mg/min).

Ejemplo 5: Medición In Vivo de las Propiedades Elásticas de la Piel Humana.

Los efectos de los agonistas/antagonistas de la presente invención se miden en sujetos usando un instrumento de Schade modificado (Kirk, E. y Koorning, S.A., J. Gerontol. 4:273, (1969)) como se describe por Dikstein y Hartzshtark en el Capítulo 6, In vivo measurement of some elastic propierties of human skin (Medición in vivo de algunas propiedades elásticas de la piel humana), en *Bioengineering and the Skin*, Marks, R. y Payne, P.A. eds., 1981, MTP Press Ltd., Lancaster, Inglaterra.

El área de medición del instrumento es una pieza de material plástico (hecho de Teflon®) que tiene una superficie específica de 0,2 cm². Está conectada a una varilla de medición de un metal ligero equilibrada de forma que la presión neta del sistema sea menor de 1 g/cm². La varilla de medición puede cargarse con pesos, aumentando de esta forma la presión a cualquier valor deseado. La varilla de medición se conecta a un transformador diferencial de variable lineal (LVDT). La salida del LVDT se registra gráficamente o se almacena electrónicamente para un análisis posterior. Se selecciona un área de piel facial (tal como el centro de frente) para la medición.

El sujeto descansa sobre su espalda con los ojos cerrados. La varilla de medición se ajusta de forma que toque la piel y se registra el resultado inicial del sistema

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLES [illegible] AN
[illegible] 13
C [illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

transductor LVDT hasta que se estabiliza. Después de estabilizar el valor inicial, se aplica un peso estándar (suficiente para ejercer una fuerza de 10 g/cm^2). Se registra la indentación de la varilla de medición durante 10 segundos y después se retira el peso de la varilla de medición y se registra el rebote durante 10 segundos más. El porcentaje de rebote se calcula dividiendo la distancia de rebote por la indentación total. Usando un intervalo de pesos sobre la varilla de medición para conseguir un intervalo de presión de 10 a 100 g/cm^2, se calcula una curva de profundidad de indentación frente a la presión para el área de la piel de ensayo. Se toman las medidas de rebote e indentación frente a la presión sobre el sujeto antes de administrarle un agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención. El sujeto después recibe el agonista/antagonista de estrógenos o se pide al sujeto que se aplique diariamente el agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención. Las mediciones de elasticidad de la piel se repiten 1, 3 y 6 meses después de la dosificación. Un aumento de la elasticidad de la piel asociado con la reducción de las arrugas se indica por una mayor puntuación de rebote y una relación más escarpada de la profundidad de penetración frente a la presión.

Ejemplo 6: Inhibición de la Formación de Cataratas

Los efectos de los agonistas/antagonistas de estrógenos

MORENO
JUAN
113
MADRID
Teléf. 51

de la presente invención se evalúan en ratas Sprague-Dawley hembra. Cuando tienen una edad de 45 a 60 días, las ratas se someten a una ovariectomía. Cada animal recibe una sola inyección intravenosa de 50 mg/kg de metilnitrosourea (MNU (disuelta en solución salina tamponada con fosfato (PBS) e inyectada a través de la vena de la cola dentro de un periodo de 15 minutos desde la preparación) y una cápsula de tratamiento Silastic® que contiene agonista/antagonista de estrógenos, que se implanta subcutáneamente en el lomo. El grupo de placebo recibe una cápsula Silastic® vacía. Las ratas no ovariectomizadas también se inyectan con MNU y sirven como control de animales normales.

Los ojos de cada animal se examinan diariamente para comprobar los cambios y las anormalidades generales. 40 semanas después de la inyección de NMU, los animales se sacrifican. Se retiran los ojos enteros de los animales eutanizados, se abre una hendidura a través de la córnea y se sumergen en un agente de fijación (formalina neutra/etanol/ácido acético/agua 2:3:1:3) durante 2 semanas como se describe por Roy y col., Hiroshima J. Med. Sci., 38:95-98, (1989). Los ojos después se procesan y se incluyen en parafina. Se preparan secciones de seis micrómetros y se tiñen con hematoxilina y eosina para el examen histológico del cristalino.

Para medir la opacidad de la córnea, los ojos de los

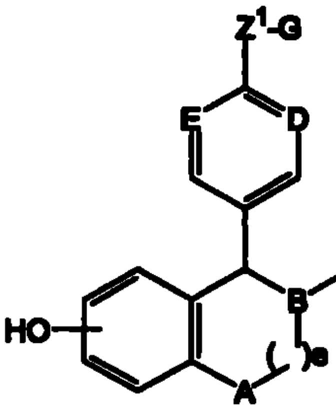
PAT[illegible] [illegible]NO
ING[illegible] [illegible]AN
[illegible] 113
[illegible] - MADRID
Telef. [illegible]

animales tratados con agonistas/antagonistas de estrógenos sacrificados y de los animales de control de placebo ovariectomizados y sacrificados se extruyen, se realiza una hendidura alrededor de la córnea y se extrae cuidadosamente el cristalino. El cristalino de cada ojo se pone en una placa de cultivo poco profunda que contiene PBS. La placa se pone en la plataforma de un microscopio de disección con el objetivo de 1,5 aumentos; un ocular está asociado a una videocámara de color de dispositivo acoplado a carga (modelo DXC-960MD, Sony). El cristalino se visualiza con la luz trasmitida y la imagen se captura usando un programa de imágenes (IPLAB SPECTRUM, Signal Analytics, Vienna, VA) en un ordenador. En el campo del microscopio está incluida una pieza de 2 mm de espesor (1 cm cuadrado) de Teflón blanco opaco para medir la luz transmitida. El programa de imágenes mide la intensidad de la luz transmitida (en unidades arbitrarias) al centro del cristalino. Análogamente, se mide la intensidad de la luz transmitida a través de la placa de cultivo a una posición fuera del cristalino para definir la transmisión del 100%. Las unidades de luz medidas desde la pieza de Teflon® se consideran el efecto de fondo y se usan para corregir las mediciones de transmisión de luz obtenidas para el cristalino y fuera del cristalino. La luz que pasa a través del cristalino se calcula como el porcentaje de transmisión.

PATRICIA ... INGENIERO ... MADRID
Teléf. ...

REIVINDICACIONES

1. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos con la siguiente fórmula (I):



(I)

en la que

A se selecciona entre CH$_2$ y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C$_3$-C$_8$, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C$_3$-C$_8$, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente

PATE
ING
13
MADRID
Teléf.

entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

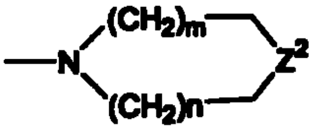
(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

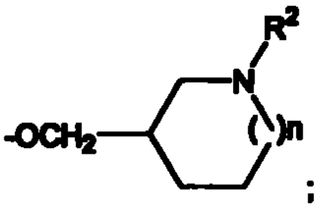
(a) $-NR^7R^8$;

PATRICIO ... MORENO
INGE... ... ...AN
C. ... nº. 113
... MADRID
Teléf. ...

(b)  ;

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser  ;

W es

(a) $-CH_2-$;

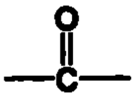
(b) $-CH=CH-$;

PATE... REINO
ING... AN
C ... 13
...ADRID
Telef. ...

(c) -O-;

(d) $-NR^2-$;

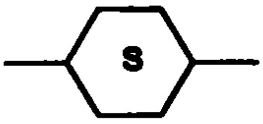
(e) $-S(O)_n-$;

(f) 
$-C(=O)-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j) 
; o

(k) $-C\equiv C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo C_1-C_6;

(d) alcoxi C_1-C_4;

(e) aciloxi C_1-C_4;

(f) alquil(C_1-C_4)tio;

PATENT... REÑO
...IAN
ING ... 15
... MADRID
Teléf. ...

(g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;

(h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;

(i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);

(j) aril-alquilo (C_1-C_4);

(k) $-CO_2H$;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) $-SO_2NHR$;

(o) $-NH_2$;

(p) alquil C_1-C_4-amino;

(q) dialquil C_1-C_4-amino;

(r) $-NHSO_2R$;

(s) $-NO_2$;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

PATI... REGNO
MADRID
Telé:

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que responden a estrógenos.

2. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección se selecciona entre el grupo compuesto por artritis reumatoide, cáncer de colon, heridas de tejidos, arrugas de la piel y cataratas.

PATRICIA ... ENO
INGLES ... ÁN
c ... 113
Teléf. ... ADRID

3. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es artritis reumatoide.

4. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es cáncer de colon.

5. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es una herida de un tejido.

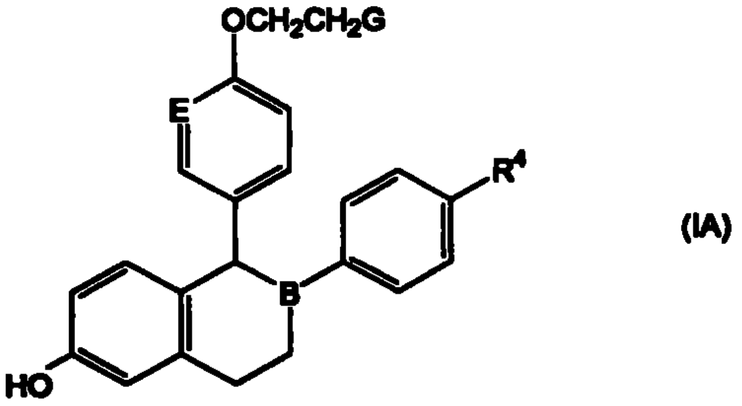
6. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es arrugas de la piel.

7. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es cataratas.

8. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento tiene un menor riesgo concomitante de efectos adversos asociado con la administración de estrógenos.

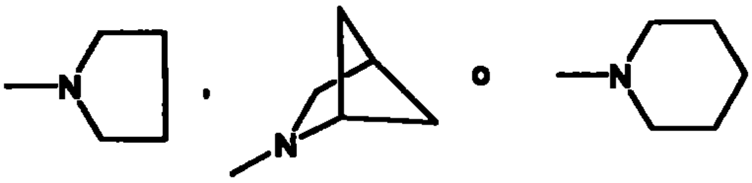
PATRICIA ... MORENO
ING... ...AN
...
...DRID
Teléf. ...

9. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

en la que G es



;

R⁴ es H, OH, F, Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

10. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho

RENO
PAT JAN
ING 13
C MADRID
Telef.

agonista/antagonista de estrógenos es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

11. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o

MORENO
MADRID

una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

12. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

13. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

14. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es cis-1-[6'-

pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

15. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

16. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

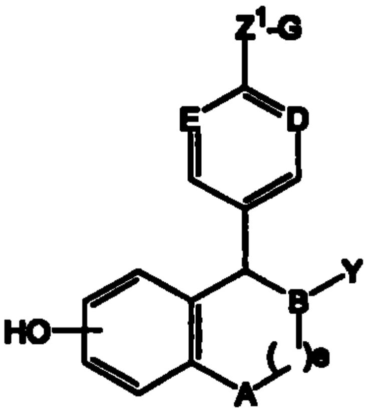
17. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de

PATRICIA MORENO
ING
RID

acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agonista/antagonista de estrógenos es 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

18. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agonista/antagonista de estrógenos está en la forma de una sal D-tartrato.

19. Un procedimiento de tratamiento de una afección que responde a estrógenos, que comprende: administrar a un ser humano en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



(I)

MORENO

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado

AN
ADRID
Teléf.

con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_s-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

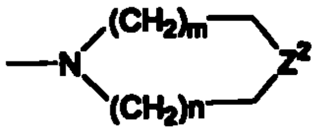
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

(a) $-NR^7R^8$;

(b) 

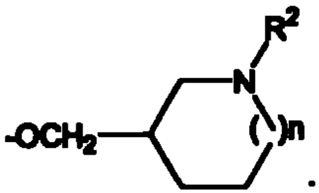
;

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a

PATRICIA [illegible] MORENO
ING[illegible] AN
[illegible] MADRID
Teléf [illegible]

doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser  ;

W es

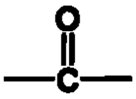
(a) $-CH_2-$;

(b) -CH=CH-;

(c) -O-;

(d) $-NR^2-$;

(e) $-S(O)_m-$;

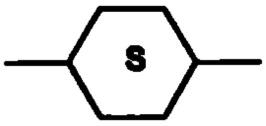
(f)  ;

$-C(=O)-$

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j)  ; o

[illegible] HERRERO
MADRID

(k) $-C\equiv C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno; o
- (b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

- (a) hidrógeno;
- (b) halógeno;
- (c) alquilo C_1-C_6;
- (d) alcoxi C_1-C_4;
- (e) aciloxi C_1-C_4;
- (f) alquil(C_1-C_4)tio;
- (g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;
- (h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;
- (i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);
- (j) aril-alquilo (C_1-C_4);
- (k) $-CO_2H$;
- (l) $-CN$;
- (m) -CONHOR;
- (n) $-SO_2NHR$;
- (o) $-NH_2$;
- (p) alquil C_1-C_4-amino;
- (q) dialquil C_1-C_4-amino;
- (r) $-NHSO_2R$;
- (s) $-NO_2$;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

PATRICIA [illegible] MORENO
ING[illegible]
[illegible] RID
Telef. [illegible]

o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éste, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la afección se selecciona entre el grupo compuesto por artritis reumatoide, cáncer de colon, heridas de tejidos, arrugas de la piel y cataratas.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la afección es artritis reumatoide.

22. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la afección es cáncer de colon.

23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la afección son heridas de tejidos.

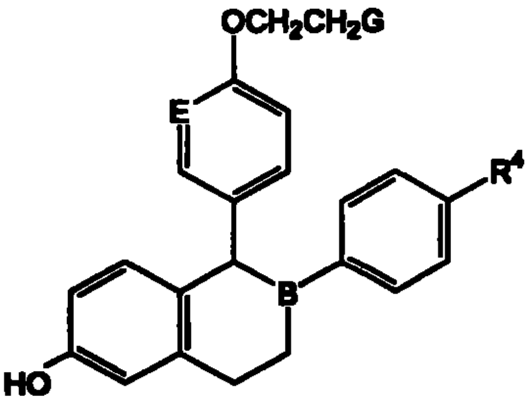
24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la afección son arrugas de la piel.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la afección son cataratas.

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
MADRID
Teléf.

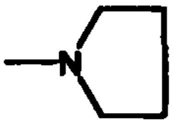
26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el tratamiento tiene un menor riesgo concomitante de efectos adversos asociado con la administración de estrógenos.

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula (IA):

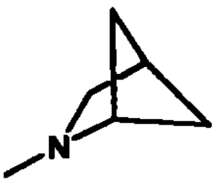


(IA)

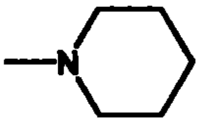
en la que G es



,



o



;

R⁴ es H, OH, F, Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un miembro del grupo compuesto por

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos o geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto es cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-

Teléf.

piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28 en el que el compuesto es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto es cis-1-[6′-pirrolidinoetoxi-3′-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido,

éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

34. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto es cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

35. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

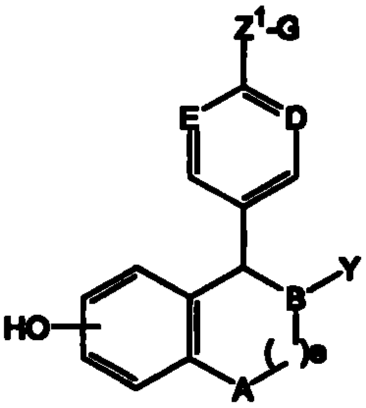
36. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30,

PATI ... RO
INO ... AN
... 13
... ADRID
Teléf. 51...

en el que el agonista/antagonista de estrógenos está en la forma de una sal D-tartrato.

37. Un estuche para uso por un consumidor para tratar la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel o las cataratas, comprendiendo dicho estuche:

a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3

PATENTE [illegible]
INGL[illegible]
C. [illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

.AN .13 ADRID Teléf.

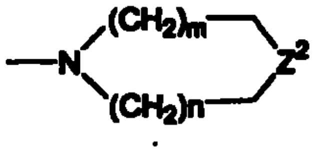
(c) -O$(CH_2)_p$W$(CH_2)_q$-;

(d) -OCHR^{2}CHR^3-; o

(e) -SCHR^{2}CHR^3-;

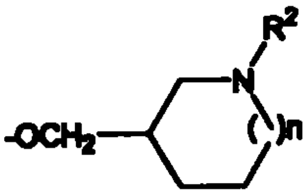
G es

(a) -NR^{7}R^8;

(b) 
;

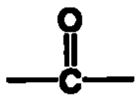
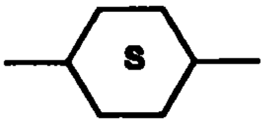
en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o -CH$_2$-; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser 
;

PATRICIA ... MORENO
ING ... AN
... ADRID
Teléf. ...

W es

- (a) $-CH_2-$;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;
- (f)  $-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-$;
- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;
- (j)  ; o
- (k) $-C\equiv C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno; o
- (b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

- (a) hidrógeno;
- (b) halógeno;
- (c) alquilo C_1-C_6;

PATRICIA MORENO

(d) alcoxi C_1-C_4;

(e) aciloxi C_1-C_4;

(f) alquil(C_1-C_4)tio;

(g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;

(h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;

(i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);

(j) aril-alquilo (C_1-C_4);

(k) $-CO_2H$;

(l) $-CN$;

(m) $-CONHOR$;

(n) $-SO_2NHR$;

(o) $-NH_2$;

(p) alquil C_1-C_4-amino;

(q) dialquil C_1-C_4-amino;

(r) $-NHSO_2R$;

(s) $-NO_2$;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene

PATENT MORENO
Telé

hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster o sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y

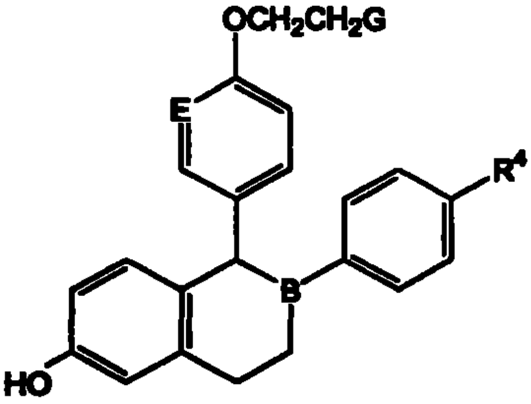
b) instrucciones que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica para tratar la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las

PATE MORENO
ING.
MADRID
Telé:

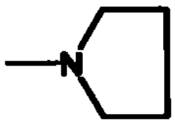
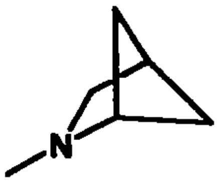
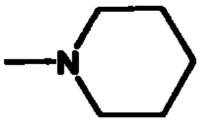
arrugas de la piel o las cataratas.

38. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 37, en el que las instrucciones además indican que la composición farmacéutica reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

39. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 37, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

en la que G es  ,  o  ;

R^4 es H, OH, F, Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

40. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 38, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un miembro del grupo compuesto por:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

PATENTES ... MORENO
ING ...
... MADRID
Telé...

41. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el compuesto es cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

42. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el compuesto es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

43. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el compuesto es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

44. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el compuesto es cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] AN
INGL[illegible] [illegible] 113
C [illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

45. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

46. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el compuesto es cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

47. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

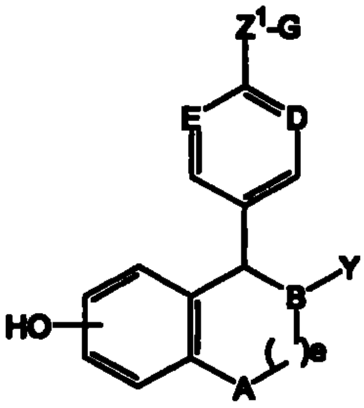
48. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 42, en el

MADRID
Teléf. 519

que el agonista/antagonista de estrógenos está en la forma de una sal D-tartrato.

49. Una formulación tópica para la reducción de las arrugas de la piel que comprende:

un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente

MORENO
AN
13
MADRID
Teléf.

entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

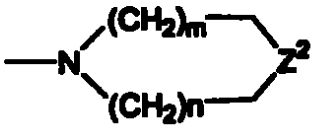
(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

ADRID
Teléf.

G es

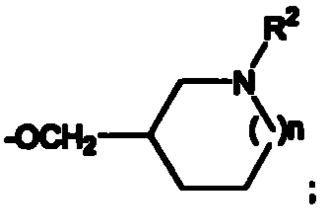
(a) $-NR^7R^8$;

(b) 

;

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser 

;

W es

[illegible] IAN
INC [illegible] 13
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

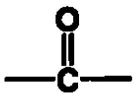
(a) $-CH_2-$;

(b) $-CH{=}CH-$;

(c) $-O-$;

(d) $-NR^2-$;

(e) $-S(O)_n-$;

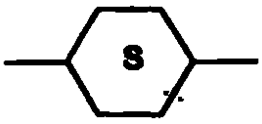
(f)  ;

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j)  ; o

(k) $-C{\equiv}C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo C_1-C_6;

(d) alcoxi C_1-C_4;

MORENO
MAN
nª, 113
MADRID
Teléf. 519

(e) aciloxi C_1-C_4;

(f) alquil(C_1-C_4)tio;

(g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;

(h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;

(i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);

(j) aril-alquilo (C_1-C_4);

(k) $-CO_2H$;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) $-SO_2NHR$;

(o) $-NH_2$;

(p) alquil C_1-C_4-amino;

(q) dialquil C_1-C_4-amino;

(r) $-NHSO_2R$;

(s) $-NO_2$;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

PATRICIA [illegible]
INGLES [illegible]
c Calle [illegible] 113
Teléf. 519 [illegible] MADRID

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster o sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo y un vehículo tópico farmacéutica o cosméticamente aceptable.

50. Una formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 49, que comprende además un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por un filtro solar, un protector solar, un agente anti-inflamatorio, un antioxidante, un eliminador de

MORENO
MAN
na. 113
MADRID
Teléf.

radicales, un quelante, un retinoide, N-acetil-L-cisteína y combinaciones de los mismos.

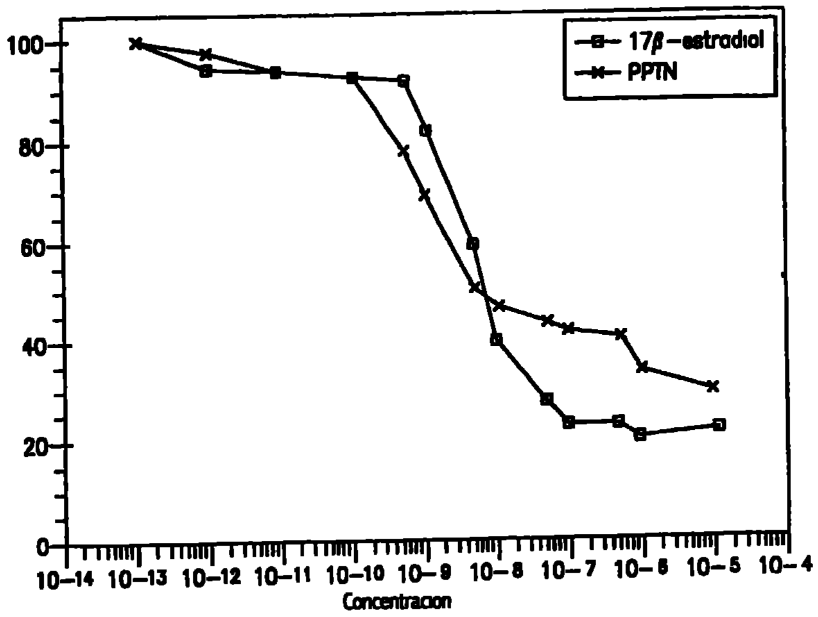
PATRICIA ... MORENO
ING ... MAN
... na. 113
... MADRID
Telef.

RESUMEN

Esta invención se refiere a procedimientos, a composiciones farmacéuticas y a estuches útiles en el tratamiento de afecciones que responden a estrógenos mediante la administración de agonistas/antagonistas de estrógenos. Las afecciones que responden a las composiciones y a los procedimientos incluyen la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Las composiciones comprenden un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones y procedimientos de tratamiento son eficaces mientras que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

PATRICIA ROCH MORENO
[illegible] AN
[illegible] nº 13
Telef [illegible]
MADRID

1/1



149

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. [illegible] nº. 113
Teléf. [illegible] - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 15 NOV 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. [illegible] nº. 113
Teléf. [illegible] - MADRID

EXP 00 097925 ②

150

PA 297134

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 14, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/175,752***
FILING DATE: ***January 12, 2000***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Williams

N. WILLIAMS
Certifying Officer

September 14, 2000

ALLEN SPIEGEL

This is to inform you that the document requested in your order dated 08-25-2000 is a true reproduction of the official office record copy of that document:

60175752 CERTIFIED PATENT APP AS FILED-PSF 17

☐ The enclosed Patent Application as Filed is a reproduction of the application as originally filed and has been recorded using high quality scanning or microfilm equipment. Copies of page/papers that were not scannable have not been included, nor have pages/papers received after the original filing date. Copies of these pages/papers may be ordered separately.

☑ The enclosed document is a reproduction of the best available source of the official office record copy of that document.

If you have any questions or need additional information, please contact our Customer Service Department.

Mailing Address:	*Delivery Address:*
U.S. Patent and Trademark Office	U.S. Patent and Trademark Office
Office of Public Records, Customer Service	Office of Public Records, Customer Service
Crystal Gateway 4, Suite 300	1213 Jefferson Davis Highway, Suite 300
Washington DC 20231	Arlington VA 22202

For faster processing of new orders, please specify as appropriate:
Box 9 (Copy Sales) for Uncertified copies, or Box 10 for Certified copies of PTO Documents

Voice: (703) 308-9726 Fax: (703) 308-7048 E-Mail: PTCS@USPTO.GOV or Certdiv@USPTO.GOV

Ref:NGW 297134

01-13-00

H/PR:N 152

JC571 U.S. PTO
01/12/00

JC525 U.S. PTO
60/175752

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10640SWC	Type a plus sign (+) inside this box	

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT
Rosati	Robert	L.	Stonington, CT

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

Compositions and Methods for Treating Conditions Responsive to Estrogen

CORRESPONDENCE ADDRESS

Gregg C. Benson
Pfizer Inc
Patent Department
Box 519, Eastern Point Road
Groton, CT 06340

60175752.011200

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒Specification	Number of Pages 48	☒Claim(s)	Number of Pages 25
☒Drawing(s)	Number of Sheets 1	☒Other (specify)	Abstract 1 page

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE Steven Collier DATE: 1-11-2000

TYPED or PRINTED NAME Steven W. Collier REGISTRATION NO 42,429
(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248205281US

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CONDITIONS RESPONSIVE TO ESTROGEN

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to compositions and methods for treating conditions responsive to estrogen. The compositions and methods utilize estrogen agonist / antagonist compounds. In both men and post-menopausal women conditions such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts are treated with the compositions and methods of the present invention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

In premenopausal women, 17β-estradiol produced by the ovaries is the chief circulating estrogen. Serum estradiol concentrations are low in preadolescent girls and increase at menarche. In women, they range from about 100 pg per milliliter (367 pmol per liter) in the follicular phase to about 600 pg per milliliter (2200 pmol per liter) at the time of ovulation. They may rise to nearly 20,000 pg per milliliter (70,000 pmol per liter) during pregnancy. After menopause, serum estradiol concentrations fall to values similar to or lower than those in men of similar age (5 to 20 pg per milliliter [18 to 74 pmol per liter]) (Yen, S.S.C. and Jaffe, R.B., eds. Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, (1991)).

Steroidal estrogens are formed ultimately from either androstenedione or testosterone as immediate precursors. The reaction involves aromatization of the A ring, and it is catalyzed in three steps by a monooxygenase enzyme complex (aromatase) that uses NADPH and molecular oxygen as cosubstrates, (Miller, W.L., *Endocr. Rev.*, 9:295-318 (1988)). In the first step of the reaction, C 19 (the angular methyl group residing on C 10 of the androgen precursor) is hydroxylated. A second hydroxylation results in the elimination of the newly formed C 19 hydroxymethyl group, and a final hydroxylation on C 2 results in the formation of an unstable intermediate that rearranges to form the phenolic A ring. The entire reaction consumes three molecules of NADPH.

Aromatase activity resides within a transmembrane glycoprotein ($P_{450,arom}$) that is homologous with the cytochrome P_{450} family of monooxygenases (Nebert, D.W. and Gonzalez, F. J., Annu. Rev. Biochem. 56:945-993, (1987); Corbin, C.J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:8948-8952, (1988)); also essential is a ubiquitous flavoprotein, NADPH-cyctochrome P_{450} reductase. Both proteins are localized in the endoplasmic reticulum of ovarian granulosa cells, testicular Sertoli and Leydig cells, adipocytes, placental synctiotrophoblasts, the preimplantation blastocyst, and various brain regions, including the hypothalamus.

The ovaries are the principle source of estrogen in premenopausal women. The major secretory product is estradiol, synthesized by granulosa cells from androgenic precursors provided by thecal cells. Secreted estradiol is oxidized reversibly to estrone, and both of these estrogens can be converted to estriol. These transformations take place mainly in the liver, where interconversion between estrone and estradiol is catalyzed by 17-hydroxysteroid dehydrogenase.

In men and postmenopausal women, the principle source of estrogen is adipose tissue. In this and in other peripheral tissues, estrone is synthesized from dehydroepiandrosterone, which is secreted by the adrenal cortex. Thus, the contribution of adipose tissue estrogens is regulated, in part by the availability of androgenic precursors (Mendelson, C.R. and Simpson, E.R., Mol. Cell Endocrinol., 52:169-176, (1987)).

Autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, involve aberrant regulation of cellular and humoral mediated immunity and are frequently associated with abnormal or enhanced T cell, B cell and macrophage effector functions directed towards self antigens. The activation of these cellular components towards self antigens is believed related to the break in feedback mechanisms associated with self tolerance. Autoimmune diseases encompass a whole spectrum of clinical entities and despite the differences in the target organ have many similarities. These include their preponderance in females of child bearing age with a female to male ratio varying from 50:1 in Hashimoto's thyroiditis to 10:1 in systemic lupus erythematosus (SLE) to 2:1 in Myasthenia gravis (Ahmed et al., Am J. Path., 121:531 (1985)). In addition, these diseases are all characterized by the chronicity, the tendency of clinical remission and "flare ups" for poorly understood reasons, and the involvement of other organs. While the presence of autoantibodies, inappropriate expression of class II antigens, macrophage activation and T cell infiltration to the target organ have been described in essentially all of the autoimmune diseases, neither the triggering mechanisms which result in disease activation nort disease progression are well understood. Accordingly, therapy for these diseases is largely unsatisfactory and involves the use of gold salts, methotrexate, antimalarials, glucocorticoids (methylprednisolone), and other immunosuppressives as well as plasmaphoresis and attempts at inducing tolerance. Treatment of autoimmune diseases has not improved significantly over the past decade and primarily is associated with the use of nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents to treat the symptoms of the disease. Clearly while suppression of the specific immune response directed against the host is necessary, generalized immunosuppression as with glucocorticoids has major liabilities in terms of side effect profile and the propensity of the immunosuppressed subject to be at greater risk for other infectious and non-infectious diseases.

Polymorphonuclear leukocytes (PMNL) play a regulatory role in inflammatory diseases. These cells, when activated, synthesize and release oxygen-centered molecules, chemo-attractants, and hydrolytic enzymes. There is evidence that the oxygen-centered molecules play a detrimental role in a number of diseases such as chronic inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, SLE, and others. In the case of an autoimmune disease, SLE, for example, the initiation of an inflammatory response is self antigen stimulating one's host neutrophils or PMNLs to secrete strong oxidants which damage surrounding cells and tissue.

Estrogen appears to be involved with autoimmune diseases although its role in disease progression or regression is complex and dependent on the nature of the autoimmune disease. Estrogen for example appears to have ameliorating effect on rheumatoid arthritis while having an exacerbating effect on systemic lupus (Chander & Spector; Ann. Rheum. Dis. 50:139). As reported by Jansson (Free Rad. Res. Comms., 14(3):195-208, (1991)), estrogen increased the activity of an enzyme generated by PMNLS, myeloperoxidase, which regulates the production of oxidants from hydrogen peroxide. This enzyme converts hydrogen peroxide to hypochlorous acid, a strong oxidant. By increasing the enzyme's activity, and thus the presence of hypochlorous acid, the likelihood of increased oxidative stress on tissues, cells and various macromolecules in chronic inflammatory/autoimmune diseases is enhanced.

EP 664 125 A1 reports that inhibition of myeloperoxidase may be accomplished by treatment with certain 3-aroyl benzothiophines. Excess myeloperoxidase is associated with conditions which include systemic lupus erythematosis, Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

Estrogen has been demonstrated to have a suppressive role on T cell function and yet an immunostimulatory effect on B cells. Therefore, estrogen-like compounds should prove beneficial in diseases associated with activated T cells including rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Guillan Barre syndrome and Hashimoto's thyroiditis through inhibition of T cell function (Holmadahl, J., Autoimmun. 2:651 (1989).

In addition to the suppressive effects of estrogen on T cells, estrogen may have additional protective roles. Marui et al., (J. Clin. Invest. 92:1866 (1993)) have recently reported that antioxidants suppress endothelial expression of VCAM-1. VCAM-1 is the ligand for VLA4, the T cell and macrophage integrin associated with trafficking of these cells out of the vasculature and into the perivascular space and target organs. As estrogen is an antioxidant, it would be anticipated that estrogen and related analogs will inhibit VLA-4 dependent trafficking of cells and thus hinder the immune cascade associated with autoimmune mediated disease.

Estrogen plays a detrimental role in other autoimmune diseases including systemic lupus and glomerulonephritis, diseases associated with immune complexes. While the mechanism(s) responsible for estrogen mediated disease progression are not known, the ability of estrogen to increase Fc mediated phagocytosis (Friedman et al., J. Clin. Invest. 75:162 (1985), and class II antigen expression and IL-1 production by macrophages from estrogen treated rodents

60175752.011200

(Flynn, Life Sci., 38:2455 (1986) has been reported. Enhancement of these macrophage mediated effector functions would be expected to contribute towards the immune cascade associated with self destruction.

Cancer of the large bowel is second only to lung cancer as a cause of cancer death in the United States. Approximately 133,500 new cases occurred in 1996, resulting in 54,900 deaths. The incidence rate for this extremely common malignant condition has not changed substantially during the past 40 years, although, for some reason, the mortality rate has decreased in recent years, particularly in females. Colorectal cancer generally occurs in individuals 50 years of age or older.

09145752.011200

Most colorectal cancers, regardless of etiology, are believed to arise from adenomatous polyps. A polyp is a grossly visible protrusion from the mucosal surface and may be classified pathologically as a nonneoplastic hamartoma (juvenile polyp), a hyperplastic mucosal proliferation (hyperplastic polyp), or an adenomatous polyp. Only adenomas are clearly premalignant, and only a minority of such lesions ever develop into cancer. Population-screening studies and autopsy surveys have revealed that adenomatous polyps may be found in the colons of about 30 percent of middle-aged or elderly people. Based on this prevalence and the known incidence of colorectal cancers, it appears that fewer than 1 percent of polyps ever become malignant. Most polyps produce no symptoms and remain clinically undetected. Occult blood in the stool may be found in fewer than 5 percent of subjects with such lesions.

A number of molecular changes have been described in DNA obtained from adenomatous polyps, dysplastic lesions, and polyps containing microscopic foci of tumor cells (carcinoma in situ), which are thought to represent a multistep process in the evolution of normal colonic mucosa to life-threatening invasive carcinoma. These developmental steps towards carcinogenesis include point mutations in the K-ras proto-oncogene; hypomethylation of DNA, leading to gene activation; loss of DNA ("allelic loss") at the site of a tumor suppressor gene [the adenomatous polyposis coli (APC) gene] located on the long arm of chromosome 5 (5q21); allelic loss at the site of a tumor suppressor gene located on chromosome 18q [so-called the deleted in colorectal cancer (DCC) gene]; and

09857525.011502

allelic loss at chromosome 17p, associated with mutations in the p53 tumor suppressor gene. Thus, the altered proliferative pattern of the colonic mucosa, which results in progression to a polyp and then to carcinoma, may involve the mutational activation of an oncogene followed by and coupled with a loss of genes that normally suppress tumorigenesis. While the present model includes five such molecular alterations, others are likely involved in the carcinogenic process. It remains uncertain whether the genetic aberrations always occur in a defined order. Based on this model, however, it is believed that neoplasia develops only in those polyps in which all of these mutational events take place. (Mayer, R. J., *Gastrointestinal Tract Cancer*, Chapter 92, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998).

Several orally administered synthetic and naturally occurring materials have been assessed as possible inhibitors of colon cancer. The most effective class of these chemopreventive agents is aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which are thought to suppress cell proliferation by inhibiting prostaglandin synthesis. Case-control studies have indicated that regular aspirin use reduces the risk for colonic adenomas and carcinomas as well as for death from large-bowel cancer; this inhibiting effect on colonic carcinogenesis appears to increase with the duration of drug use. While antioxidant vitamins such as ascorbic acid, tocopherols, and β-carotene are present in diets rich in fruits and vegetables, which have been associated with lower rates of colorectal cancer, they have been found to be ineffective in a prospectively randomized trial as a means of reducing the incidence of subsequent adenomas in subjects who had undergone the removal of a colonic adenoma. Estrogen replacement therapy has been associated in prospective cohort studies with a reduction in the risk of colorectal cancer in women, conceivably by an effect on bile acid synthesis and composition. The otherwise unexplained reduction in colorectal cancer mortality in women may be a result of the widespread use of estrogen replacement in postmenopausal individuals. (Mayer, R. J., *Gastrointestinal Tract Cancer*, Chapter 92, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998).

Wound healing is usually a coordinated, stereotyped sequence of events that includes (a) tissue disruption and loss of normal tissue architecture; (b) cell necrosis and hemorrhage; hemostasis (clot formation); (c) infiltration of segmented and mononuclear inflammatory cells, with vascular congestion and tissue edema; (d) dissolution of the clot as well as damaged cells and tissues by mononuclear cells (macrophages) (e) formation of granulation tissue (fibroplasia and angiogenesis). This sequence of cellular events has been observed in wounds from all tissues and organs generated in a large number of mammalian species (Gailet et al., 1994, Curr. Opin. Cell. Biol. 6:717-725).

Estrogen accelerates endothelial cell growth in vitro and in vivo (Morales, D.E., et al., Circulation, 91:755-63 (1995); Krasinski, K., et al., Circulation, 95:1768-72 (1997)). The rapid reendothelialization induced by estrogen after vascular injury may be due in part to increased local expression of vascular endothelial growth factor. Estrogen also inhibits apoptosis of cultured human endothelial cells in an estrogen receptor-dependent manner (Spyridopoulos, I., et al., Circulation, 95:1505-14 (1997)). Early restoration of endothelial integrity by estrogen may contribute to the attenuation of the response to injury by increasing the availability of nitric oxide, which can directly inhibit the proliferation of smooth-muscle cells (Cornwell, T.L., et al., Am. J. Physiol., 267:C1405-C1413 (1994)). Estrogen directly inhibits the migration and proliferation of smooth-muscle cells in vitro (Kolodgic, F.D., et al., Am. J. Pathol., 148: 969-76 (1996); Bhalla, R.C., et al., Am. J. Physiol., 272:H1996-H2003 (1997)).

Currently available wound healing therapies involve the administration of therapeutic proteins. Such therapeutic proteins may include regulatory factors involved in the normal healing process such as systemic hormones, cytokines, growth factors and other proteins that regulate proliferation and differentiation of cells. Growth factors, cytokines and hormones reported to have such wound healing capacity include, for example, the transforming growth factor-ß superfamily (TGF-ß) of proteins (Cox, D. A., Cell Biology International, 19:357-371 (1995)) acidic fibroblast growth factor (FGF) (Slavin, J., Cell Biology International, 19:431-444 (1995)), macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) and calcium regulatory agents such as parathyroid hormone (PTH).

Epidemiological evidence suggests that estrogens may protect against cataracts. Although women are at higher risk of developing cataracts than are men, this increased risk comes after menopause, when estrogen has waned

Livingston, P.M., et al., Dev. Opthalmol. 26:1-6, (1994); Klein, B.E., et al., Arch. Ophthalmol. 116:219-225, (1998)). In one study of 544 women, early onset of menopause was associated with a 2.9-fold risk of developing cataracts (Shibata, T., et al., Dev. Opthalmol. 26:25-33, (1994)). Moreover, the results of three small epidemiological studies suggest that postmenopausal estrogen replacement therapy reduces the incidence of cataracts (Klein, B.E., et al., Arch. Ophthalmol. 112:85-91, (1994); Cumming, R.G. and Mitchell, P., Am. J. Epidemiol., 145:242-249, (1997); Benitez del Castillo, J.M., et al., Ophthalmology, 104:970-973, (1997)). An in vivo rat model of age-related cataracts suggests that the protective effect of estrogen is a genomic one (Bigsby, R.M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:9328-9332, (1999)).

Breast cancer is a hormone-dependent disease. Women without functioning ovaries who never receive estrogen replacement do not develop breast cancer. The female-to-male ratio for the disease is about 150 to 1. A host of findings indicate that hormones play a critical role as promoters of the disease. For most epithelial malignancies, a log-log plot of incidence versus age shows a straight-line increase with every year of life. A similar plot for breast cancer shows the same straight line increase, but with a decrease in slope beginning at the age of menopause. The three dates in a woman's life that have a major impact on breast cancer incidence are age of menarche, age at first full-term pregnancy, and age of menopause. Women who experience menarche at age 16 have only 50 to 60 percent of the lifetime breast cancer risk of women who experience menarche at age 12. Similarly, menopause occurring 10 years before the median age (52 years), whether natural or surgically induced, reduces lifetime breast cancer risk by about 35 percent. Compared with nulliparous women, women who have a first full-term pregnancy by age 18 have 30 to 40 percent the risk of breast cancer. Thus, length of menstrual life--particularly the fraction occurring before the first full-term pregnancy--is a substantial component of the total risk of breast cancer. This factor can account for 70 to 80 percent of the variation in breast cancer frequency in different countries.

International variation has provided some of the most important clues on hormonal carcinogenesis. A woman living to age 80 in North America has 1 chance in 9 of developing invasive breast cancer. Asian women have one-fifth to one-tenth the risk of breast cancer of women in North America or Western Europe. Asian women have substantially lower concentrations of estrogens and progesterone. These differences cannot be explained on a genetic basis, because Asian women living in a Western environment have a risk identical to that of their Western counterparts. These women also differ markedly in height and weight from Asian women in Asia; height and weight are critical regulators of age of menarche and have substantial effects on plasma concentrations of estrogens. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, Chapter 91, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998).

Menopause occurs naturally at an average age of 50 to 51 years in the USA. As ovaries age, response to pituitary gonadotropins (follicle-stimulating hormone [FSH] and luteinizing hormone [LH]) decreases, initially resulting in shorter follicular phases (thus, shorter menstrual cycles), fewer ovulations, decreased progesterone production, and more irregularity in cycles. Eventually, the follicle fails to respond and does not produce estrogen. The transitional phase, during which a woman passes out of the reproductive stage, begins before menopause. It is termed the *climacteric* or *perimenopause*, although many persons refer to it as menopause.

Premature menopause refers to ovarian failure of unknown cause that occurs before age 40. It may be associated with smoking, living at high altitude, or poor nutritional status. Artificial menopause may result from oophorectomy, chemotherapy, radiation of the pelvis, or any process that impairs ovarian blood supply.

Symptoms of the climacteric range from nonexistent to severe. Hot flushes (flashes) and sweating secondary to vasomotor instability affect 75% of women. Most have hot flushes for more than 1 year, and 25 to 50% for more than 5 years. The woman feels warm or hot and may perspire, sometimes profusely. The skin, especially of the head and neck, becomes red and warm. The flush, which may last from 30 sec to 5 min, may be followed by chills. Vasomotor symptoms of the hot flush coincide with the onset of LH pulses, but not every increase in LH is associated with a hot flush, suggesting that hypothalamic control of LH pulses is independent of that of flushes. This independence is confirmed by the occurrence of hot flushes in women who have had pituitary failure and do not secrete LH and/or FSH.

Psychologic and emotional symptoms--including fatigue, irritability, insomnia, inability to concentrate, depression, memory loss, headache, anxiety, and nervousness and timidity can occur. Sleep disruption by recurrent hot flushes contributes to fatigue and irritability. Intermittent dizziness, paresthesias, palpitations, and tachycardia may also occur. Nausea, constipation, diarrhea, arthralgia, myalgia, cold hands and feet, and weight gain are also common.

The large reduction in estrogen leads to profound changes in the lower genital tract; e.g., the vaginal mucosa and vulvar skin become thinner, the normal bacterial flora changes, and the labia minora, clitoris, uterus, and ovaries decrease in size. Inflammation of the vaginal mucosa (atrophic vaginitis) can cause the mucosa to have a strawberry appearance and can lead to urinary frequency and urgency, vaginal dryness, and dyspareunia. Women tend to lose pelvic muscle tone and to develop urinary incontinence, cystitis, and vaginitis.

09475752.011200

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a log-linear competition binding plot of PPTN and 17β-estradiol to human estrogen receptor. The X-axis represents percentage of radiolabeled estrogen bound to receptor. The Y-axis represents concentration of added ligand. Values are mean ± SEM.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to pharmaceutical compositions useful for the treatment of conditions responsive to estrogen. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. These compositions are effective in treating rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts.

A second aspect of the invention relates to methods of treating conditions responsive to estrogen. Specifically the methods relate to methods of treating rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The methods comprise the administration of an effective amount of the estrogen agonists / antagonists as described herein.

A third aspect of the invention is that the compositions and methods of treating conditions responsive to estrogen such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts are effective while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

As a fourth aspect, the present invention provides for kits for use by a consumer to treat conditions responsive to estrogen such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The kit comprises a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition to treat conditions responsive to estrogen such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The instructions may also indicate that the kit is for treatment of conditions responsive to estrogen such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

As a fifth aspect, the present invention provides for the use of estrogen agonists / antagonists of the present invention for the manufacture of a medicament to treat conditions responsive to estrogen such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. These indications are also treated by the medicament while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

A sixth aspect of the invention relates to topical formulations for the treatment of skin wrinkles. The topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention maybe made into a wide variety of product

60175752.011200

types. These include, but are not limited to lotions, creams, beach oils, gels, sticks, sprays, ointments, pastes, mousses and cosmetics. These product types may comprise several types of carrier systems including, but not limited to solutions, emulsions, gels and solids. The topical formulations comprise an effective amount of an estrogen agonist / antagonist and may optionally include other anti-wrinkle agents such as sunscreens and sunblocks, anti-inflammatory agents, anti-oxidants / radical scavengers, chelators, retinoids and N-acetyl-L-cysteine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions and methods for treating conditions responsive to estrogen. Unless otherwise specified, the following terms have the meanings as defined below:

"Treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment and "treating" as used herein refers to the act of providing preventative and/or palliative treatment.

A "subject" is an animal including the human species that is treatable with the compositions, methods and kits of the present invention. The term "subject" or "subjects" is intended to refer to both the male and female gender unless one gender is specifically indicated.

"Conditions responsive to estrogen" include those conditions caused by estrogen deficiency or those which are treated with estrogen supplementation or replacement. These conditions include rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts.

"Adverse effects associated with estrogen" include breast tenderness, breast cancer, bloating, headache, increased blood clotting and menstrual bleeding in women. Unopposed estrogen therapy increases the risk of endometrial carcinoma. Women on long-term estrogen therapy may have an increased risk that is not reversed by concurrent progestin (N. Engl. J. Med.

332:1589, (1995)). In men, the adverse effects of estrogen include increased blood clotting, gynecomastia, feminization and decreased libido.

The term "post-menopausal women" is defined to include not only women of advanced age who have passed through menopause, but also women who have been hysterectomized or for some other reason have suppressed estrogen production, such as those who have undergone long-term administration of corticosteroids, suffer from Cushions' syndrome or have gonadal dysgenesis.

"Breast cancer" is defined as a malignant proliferation of epithelial cells lining the ducts or lobules of the breast.

An "estrogen agonist / antagonist" is compound that affects some of the same receptors that estrogen does, but not necessarily all, and in some instances, it antagonises or blocks estrogen. It is also known as a "selective estrogen receptor modulator" (SERM). Estrogen agonists / antagonists may also be referred to as antiestrogens although they have some estrogenic activity at some estrogen receptors. Estrogen agonists / antagonists are therefore not what are commonly referred to as "pure antiestrogens". Antiestrogens that can also act as agonists are referred to as Type I antiestrogens. Type I antiestrogens activate the estrogen receptor to bind tightly in the nucleus for a prolonged time but with impaired receptor replenishment (Clark, et al., Steroids 22:707, 1(973); Capony, et al., Mol Cell Endocrinol. 3:233, (1975)).

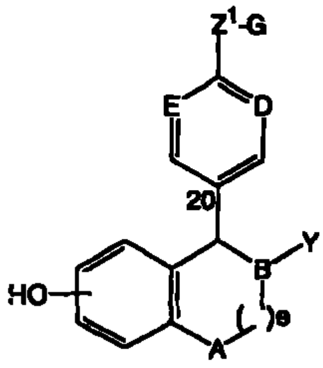
The methods referred to above for treating conditions responsive to estrogen generally refer to benefits and/or survival in the long term. Clinical benefits may be observable within a few weeks, for example 2-3 weeks, however, this does not imply that the subjects are not benefiting from the treatment prior to actual clinical observation. It is preferred, however that administration be effected long term; that is for longer than 16 weeks, and preferably longer than 6 months.

Not being bound by any single theory, it is believed that the estrogen agonists / antagonists of the present invention and the compositions containing those estrogen agonists / antagonists treat conditions responsive to estrogen such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and

166

cataracts due to activity at the estrogen receptor. The estrogen agonists / antagonists of the present invention exert a positive estrogenic effect in animals in the treatment of rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The effects are achieved without the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration due to the estrogen agonists / antagonists antiestrogen effects in other tissues such as breast tissue.

The estrogen agonists / antagonists of the present invention include the compounds described in US 5,552,412 which is incorporated in its entirety. The compounds are described by formula (I) given below:



wherein:

A is selected from CH_2 and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

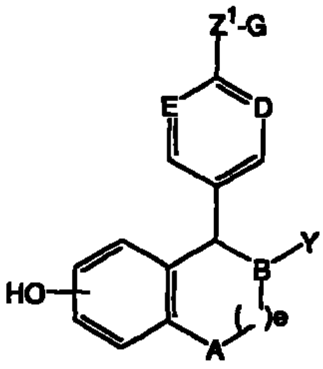
(d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -$S(O)_n$-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

60175752.011200

cataracts due to activity at the estrogen receptor. The estrogen agonists / antagonists of the present invention exert a positive estrogenic effect in animals in the treatment of rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The effects are achieved without the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration due to the estrogen agonists / antagonists antiestrogen effects in other tissues such as breast tissue.

The estrogen agonists / antagonists of the present invention include the compounds described in US 5,552,412 which is incorporated in its entirety. The compounds are described by formula (I) given below:



(I)

wherein:

A is selected from CH_2 and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -S(O)$_n$- optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -S(O)$_n$-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

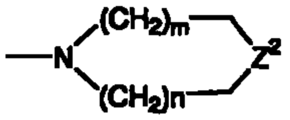
Z^1 is

(a) -(CH$_2$)$_p$ W(CH$_2$)$_q$-;
(b) -O(CH$_2$)$_p$ CR^{5}R^6-;
(c) -O(CH$_2$)$_p$W(CH$_2$)$_q$;
(d) -OCHR^{2}CHR^3-; or
(e) -SCHR^{2}CHR^3-;

G is

(a) -NR^{7}R^8;

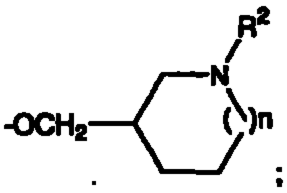
(b)



wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or -CH$_2$-; optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

Z^1 and G in combination may be



;

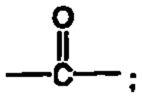
W is

(a) -CH$_2$-;
(b) -CH=CH-;
(c) -O-;

09257525.011200

(d) -NR^2-;

(e) -S(O)$_n$-;

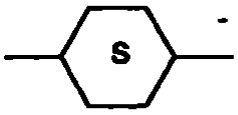
(f)  ;

$-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-$

(g) -CR^2(OH)-;

(h) -CONR^2-;

(i) -NR^{2}CO-;

(j)  ; or

(k) -C≡C-;

R is hydrogen or C$_1$-C$_6$ alkyl;

R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or

(b) C$_1$-C$_4$ alkyl;

R^4 is

(a) hydrogen;

(b) halogen;

(c) C$_1$-C$_6$ alkyl;

(d) C$_1$-C$_4$ alkoxy;

(e) C$_1$-C$_4$ acyloxy;

(f) C$_1$-C$_4$ alkylthio;

(g) C$_1$-C$_4$ alkylsulfinyl;

(h) C$_1$-C$_4$ alkylsulfonyl;

(i) hydroxy (C$_1$-C$_4$)alkyl;

(j) aryl (C$_1$-C$_4$)alkyl;

(k) -CO$_2$H;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) -SO$_2$NHR;

(o) -NH$_2$;

(p) C$_1$-C$_4$ alkylamino;

(q) C$_1$-C$_4$ dialkylamino;

(r) -NHSO$_2$R;

(s) $-NO_2$;

(t) -aryl; or

(u) -OH;

R^5 and R^6 are independently C_1-C_8 alkyl or together form a C_3-C_{10} carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

(a) phenyl;

(b) a C_3-C_{10} carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

(c) a C_3-C_{10} heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

(d) H;

(e) C_1-C_8 alkyl; or

(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^5 or R^6;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1, 2 or 3;

and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

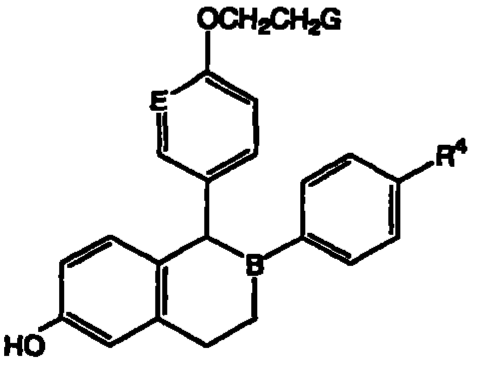
By halo is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro or by halogen is meant chlorine, bromine, iodine or fluorine.

By alkyl is meant straight chain or branched saturated hydrocarbon. Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, hexyl and isohexyl.

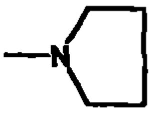
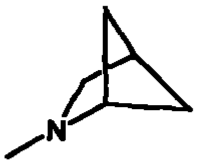
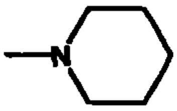
By alkoxy is meant straight chain or branched saturated alkyl bonded through an oxy. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy and isohexoxy.

The parenthetical negative or positive sign used herein in the nomenclature denotes the direction plane polarized light is rotated by the particular stereoisomer.

Additional preferred compounds of the invention, which are also disclosed in U.S. Patent 5,552,412 are of the formula (IA):



(IA)

wherein G is ,  or  ;

R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N.

Especially preferred compounds of the invention for the compositions and methods are:

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

1-(4'-pyrrolidinolethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and their salts. An especially preferred salt of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is the tartrate salt.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical, tautomeric, or geometric configuration, giving rise to stereoisomers, tautomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates of the compounds of this invention are also included.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays.

50175752.011200

Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures outlined and/or exemplified in U.S. patent 5,552,412 and by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Pharmaceutical chemists will easily recognize that physiologically active compounds which have accessible hydroxy groups are frequently administered in the form of pharmaceutically acceptable esters. The literature concerning such compounds, such as estradiol, provides a great number of instances of such esters. The compounds of this invention are no exception in this respect, and can be effectively administered as an ester, formed on the hydroxy groups, just as one skilled in pharmaceutical chemistry would expect. It is believed that such esters are metabolically cleaved in the body, yielding the compound with a free hydroxy group. It is possible, as has long been known in pharmaceutical chemistry, to adjust the rate or duration of action of the compound by appropriate choices of ester groups.

Certain ester groups are preferred as constituents of the compounds of this invention. The compounds of formula I or IA may contain ester groups at various positions as defined herein above, where these groups are represented as -COOR$_9$, R$_9$ is C$_1$-C$_{14}$ alkyl, C$_1$-C$_3$ chloroalkyl, C$_1$-C$_3$ fluoroalkyl, C$_5$-C$_7$ cycloalkyl, phenyl, or phenyl mono- or disubstituted with C$_1$-C$_4$ alkyl, C$_1$-C$_4$ alkoxy, hydroxy, nitro, chloro, fluoro or tri(chloro or fluoro)methyl.

The pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of this invention may be formed of the compound itself, or of any of its esters, and include the pharmaceutically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. For example, salts may be formed with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfonic acids including such agents as naphthalenesulfonic, methanesulfonic and toluenesulfonic acids, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, tartaric acid, pyrosulfuric acid, metaphosphoric acid, succinic acid, formic acid, phthalic acid, lactic acid and the like, most preferable with hydrochloric acid, citric acid, benzoic acid, maleic acid, acetic acid and propionic acid.

The compounds of this invention, as discussed above, can be administered in the form of acid addition salts. The salts are conveniently formed, as is usual in organic chemistry, by reacting a compound of this invention with a suitable acid, such as have been described above. The salts are quickly formed in high yields at moderate temperatures, and often are prepared by merely isolating the compound from a suitable acidic wash as the final step of the synthesis. The salt-forming acid is dissolved in an appropriate organic solvent, or aqueous organic solvent, such as an alkanol, ketone or ester. On the other hand, if a compound of this invention is desired in the free base form, it is isolated from a basic final wash step, according to the usual practice. A preferred technique for preparing hydrochlorides is to dissolve the free base in a suitable solvent and dry the solution thoroughly, as over molecular sieves, before bubbling hydrogen chloride gas through it. A preferred salt of the present invention is the D-(-)-tartrate salt.

09175752.011200

The dose of a compound of this invention to be administered to a human is rather widely variable and subject to the judgement of the attending physician. It should be noted that it may be necessary to adjust the dose of a compound when it is administered in the form of a salt, such as a laureate, the salt forming moiety of which has an appreciable molecular weight. The general range of effective administration rates of the compounds is from about 0.001 mg/day to about 100 mg/day. A preferred rate range is from about 0.01 mg/day to 10 mg/day. Of course, it is often practical to administer the daily dose of compound in portions, at various hours of the day. However, in any given case, the amount of compound administered will depend on such factors as the solubility of the active component, the formulation used and the route of administration.

The route of administration of the compounds of this invention is not critical. The compounds are known to be absorbed from the alimentary tract, and so it is usually preferred to administer a compound orally for reasons of convenience. However, the compounds may equally effectively be administered percutaneously, or as suppositories for absorption by the rectum, if desired in a given instance. All of the usual types of compositions may be used, including tablets, chewable tablets, capsules, solutions, parenteral solutions, troches, suppositories and suspensions. Compositions are formulated to contain a daily dose, or a convenient fraction of daily dose, in a dosage unit, which may be a single tablet or capsule or convenient volume of a liquid.

In general, all of the compositions are prepared according to methods usual in pharmaceutical chemistry and by those procedures outlined and/or exemplified in U.S. patent 5,552,412.

Capsules are prepared by mixing the compound with a suitable diluent and filling the proper amount of the mixture in capsules. The usual diluents include inert powdered substances such as starch of many different kinds, powdered cellulose, especially crystalline and microcrystalline cellulose, sugars such as fructose, mannitol and sucrose, grain flours and similar edible powders.

Tablets are prepared by direct compression, by wet granulation, or by dry granulation. Their formulations usually incorporate diluents, binders, lubricants and disintegrators as well as the compound. Typical diluents include, for example, various types of starch, lactose, mannitol, kaolin, calcium phosphate or sulfate, inorganic salts such as sodium chloride and powdered sugar. Powdered cellulose derivatives are also useful. Typical tablet binders are substances such as starch, gelatin and sugars such as lactose, fructose, glucose and the like. Natural and synthetic gums are also convenient, including acacia, alginates, methylcellulose, polyvinylpyrrolidine and the like. Polyethylene glycol, ethylcellulose and waxes can also serve as binders.

A lubricant is necessary in a tablet formulation to prevent the tablet and punches from sticking in the die. The lubricant is chosen from such slippery solids as talc, magnesium and calcium stearate, stearic acid and hydrogenated vegetable oils.

176

Tablet disintegrators are substances which facilitate the disintegration of a tablet to release a compound when the tablet becomes wet. They include starches, clays, celluloses, algins and gums, more particularly, c[illegible] starches, methylcellulose, agar, bentonite, wood cellulose, powdered [illegible] sponge, cation-exchange resins, alginic acid, guar gum, citrus pulp and carboxymethylcellulose, for example, may be used as well as sodium [illegible] sulfate.

Tablets are often coated with sugar as a flavor and sealant, or with film-forming protecting agents to modify the dissolution properties of the tablet. The compounds may also be formulated as chewable tablets, by using large amounts of pleasant-tasting substances such as mannitol in the formulation, as is now well-established in the art.

When it is desired to administer a compound as a suppository, the typical bases may be used. Cocoa butter is a traditional suppository base, which may be modified by addition of waxes to raise its melting point slightly. Water-miscible suppository bases comprising, particularly, polyethylene glycols of various molecular weights are in wide use.

The effect of the compounds may be delayed or prolonged by proper formulation. For example, a slowly soluble pellet of the compound may be prepared and incorporated in a tablet or capsule. The technique may be improved by making pellets of several different dissolution rates and filling capsules with a mixture of the pellets. Tablets or capsules may be coated with a film which resists dissolution for a predictable period of time. Even the parenteral preparations may be made long-acting, by dissolving or suspending the compound in oily or emulsified vehicles which allow it to disperse only slowly in the serum.

The term "prodrug" means compounds that are transformed in vivo to yield a compound of the present invention. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A good discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers

In Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_{12})alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di(C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C_1-C_2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention comprises an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanoyl, arylactyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention comprises an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R^X-carbonyl, R^XO-carbonyl, $NR^XR^{X'}$-carbonyl where R^X and $R^{X'}$ are each independently ((C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, benzyl, or R^X-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, $-C(OH)C(O)OY^{X}$ wherein (Y^{X} is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl), $-C(OY^{X0})$ Y^{X1} wherein Y^{X0} is (C_1-C_4) alkyl and Y^{X1} is ((C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, $-C(Y^{X2})$ Y^{X3} wherein Y^{X2} is H or methyl and Y^{X3} is mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the methods of the present invention that is capable of treating the symptoms of the described pathological conditions. The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the subject, and the severity of the pathological condition being treated.

For the treatment of skin wrinkles, a preferred method of administration of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist is by topical application. The topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention maybe made into a wide variety of product types. These include, but are not limited to lotions, creams, beach oils, gels, sticks, sprays, ointments, pastes, mousses and cosmetics. These product types may comprise several types of carrier systems including, but not limited to solutions, emulsions, gels and solids. The topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention formulated as solutions typically include a pharmaceutically-acceptable aqueous or organic solvent. The terms "pharmaceutically-acceptable aqueous solvent" and "pharmaceutically-acceptable organic solvent" refer to a solvent which is capable of having dissolved therein the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist , and possesses acceptable safety properties (e.g., irritation and sensitization characteristics). These solutions contain from about 0.00001% to about 20%, more preferably from about 0.001% to about 10% of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist , and from about 80% to about 99.999%, more preferably from about 90% to about 99.9% of an acceptable aqueous or organic solvent. If the topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention are formulated as an aerosol and applied to the skin as a spray-on, a propellant is added to a solution composition. Examples of propellants useful herein include,

179

but are not limited to, the chlorinated, fluorinated and chlorofluorinated lower molecular weight hydrocarbons. A more complete disclosure of propellants useful herein can be found in Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 2, pp. 443-465 (1972). Topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention further comprise from about 2% to about 50% of a topical pharmaceutical and cosmetically-acceptable emollient. As used herein, "emollients" refer to materials used for the prevention or relief of dryness, as well as for the protection of the skin. A wide variety of suitable emollients are known and may be used herein. Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), contains numerous examples of suitable materials. Examples of classes of useful emollients include the following:

1. Hydrocarbon oils and waxes. Examples include mineral oil, petrolatum, paraffin, ceresin, ozokerite, microcrystalline wax, polyethylene, and perhydrosqualene.

2. Silicone oil, such as dimethyl polysiloxanes, methylphenyl polysiloxanes, water-soluble and alcohol-soluble silicone glycol copolymers.

3. Triglyceride esters, for example vegetable and animal fats and oils. Examples include castor oil, safflower oil, cotton seed oil, corn oil, olive oil, cod liver oil, almond oil, avocado oil, palm oil, sesame oil, and soybean oil.

4. Acetoglyceride esters, such as acetylated monoglycerides.

5. Ethoxylated glycerides, such as ethoxylated glycerylmonostearate.

6. Alkyl esters of fatty acids having 10 to 20 carbon atoms. Methyl, isopropyl, and butyl esters of fatty acids are particularly useful herein. Examples of other useful alkyl esters include hexyl laurate, isohexyl laurate, iso-hexyl palmitate, isopropyl palmitate, decyl oleate, isodecyl oleate, hexadecyl stearate, decyl stearate, isopropyl isostearate, diisopropyl adipate, diisohexyl adipate, di-hexyldecyl adipate, diisopropyl sebacate, lauryl lactate, myristyl lactate, and cetyl lactate.

7. Alkenyl esters of fatty acids having 10 to 20 carbon atoms. Examples include oleyl myristate, oleyl stearate, and oleyl oleate.

8. Fatty acids having 10 to 20 carbon atoms. Suitable examples include pelargonic, lauric, myristic, palmitic, stearic, isostearic, hydroxystearic, oleic, linoleic, ricinoleic, arachidic, behenic, and erucic acids.

9. Fatty alcohols having 10 to 20 carbon atoms. Lauryl, myristyl, cetyl, hexadecyl, stearyl, isostearyl, hydroxystearyl, oleyl, ricinoleyl, behenyl, and erucyl alcohols, as well as 2-octyl dodecanol, are examples of satisfactory fatty alcohols.

10. Fatty alcohol ethers. Ethoxylated fatty alcohols of 10 to 20 carbon atoms include the lauryl, cetyl, stearyl, isostearyl, oelyl, and cholesterol alcohols having attached thereto from 1 to 50 ethylene oxide groups or 1 to 50 propylene oxide groups.

11. Ether-esters such as fatty acid esters of ethoxylated fatty alcohols.

12. Lanolin and derivatives. Lanolin, lanolin oil, lanolin wax, lanolin alcohols, lanolin fatty acids, isopropyllanolate, ethoxylated lanolin, ethoxylated lanolin alcohols, ethoxolated cholesterol, propoxylated lanolin alcohols, acetylated lanolin, acetylated lanolin alcohols, lanolin alcohols linoleate, lanolin alcohols recinoleate, acetate of lanolin alcohols recinoleate, acetate of lanolin alcohols recinoleate, acetate of ethoxylated alcohols esters, hydrogenolysis of lanolin, ethoxylated hydrogenated lanolin, ethoxylated sorbitol lanolin, and liquid and semisolid lanolin absorption bases are illustrative of emollients derived from lanolin.

13. Polyhydric alcohols and polyether derivatives. Propylene glycol, dipropylene glycol, polypropylene glycols 2000 and 4000, polyoxyethylene polyoxypropylene glycols, polyoxypropylene polyoxyethylene glycols, glycerol, sorbitol, ethoxylated sorbitol, hydroxypropylsorbitol, polyethylene glycols 200-6000, methoxy polyethylene glycols 350, 550, 750, 2000 and 5000, poly[ethylene oxide] homopolymers (100,000-5,000,000), polyalkylene glycols and derivatives, hexylene glycol (2-methyl-2,4-pentanediol), 1,3-butylene glycol, 1,2,6-hexanetriol, ethohexadiol USP (2-ethyl,3-hexanediol), C15-C18 vicinal glycol, and

09175752.011200

polyoxypropylene derivatives of trimethylolpropane are examples of this case of materials.

14. Polydydric alcohol esters. Ethylene glycol mono-and di-fatty acid esters, diethylene glycol mono- and di-fatty acid esters, polyethylene glycol (200-6000) mono-and di-fatty acid esters, propylene glycol mono- and di-fatty esters, polypropylene glycol 2000 monooleate,polypropylene glycol 2000 monostearate, ethoxylatedpropylene glycol monostearate, glyceryl mono- and di-fatty acid esters, polyglycerol poly-fatty acid esters, ethoxylated glyceryl monostearate, 1,3-butylene glycolmonostearate, 1,3-butylene glycol distearate, polyoxyethylene polyol fatty acid ester, sorbitan fatty acid esters, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters are satisfactory polyhydric alcohol esters for use herein.

15. Wax esters such as beeswax, spermaceti, myristyl myristate and stearyl stearate.

16. Beeswax derivatives, e.g., polyoxyethylene sorbitol beeswax. These are reaction products of beeswax with ethoxylated sorbitol of varying ethylene oxide content, forming a mixture of ether-esters.

17. Vegetable waxes including carnauba and candelilla waxes.

18. Phospholipids, such as lecithin and derivatives.

19. Sterols. Cholesterol and cholesterol fatty acid esters are examples thereof.

20. Amides such as fatty acid amides, ethoxylated fatty acid amides and solid fatty acid alkanolamides.

Particularly useful emollients which provide skin conditioning are glycerol, hexanetriol, butanetriol, lactic acid and its salts, urea, pyrrolidone carboxylic acid and its salts, amino acids, guanidine, diglycerol and triglycerol. A lotion can be made from a solution carrier system. Lotions typically comprise from about 0.00001% to about 20%, preferably from about 0.001% to about 10%, of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist ; from about 1% to about 20%, preferably

09175725.011200

182

from about 5% to about 10%, of an emollient; and from about 50% to about 90%, preferably from about 60% to about 80%, water. Another type of product that may be formulated from a solution carrier system is a cream. A cream of the present invention comprises from about 0.00001% to about 20%, preferably from about 0.001% to about 10%, of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist; from about 5% to about 50%, preferably from about 10% to about 20%, of an emollient, and from about 45% to about 85%, preferably from about 50% to about 75%, water. Yet another type of product that may be formulated from a solution carrier system is an ointment. An ointment may comprise a simple base of animal or vegetable oils or semi-solid hydrocarbons-(oleaginous). Ointments may also comprise absorption ointment bases which absorb water to form emulsions. Ointment carriers may also be water soluble. An ointment may also comprise from about 2% to about 10% of an emollient plus from about 0.1% to about 2% of a thickening agent. Examples of suitable thickening agents include: cellulose derivatives (e.g., methyl cellulose and hydroxy propylmethylcellulose), synthetic high molecular weight polymers (e.g., carboxyvinyl polymer and polyvinyl alcohol), plant hydrocolloids (e.g., karaya gum and tragacanth gum), clay thickeners (e.g., colloidal magnesium aluminum silicate and bentonite), and carboxyvinyl polymers(CARBOPOLS®; sold by B. F. Goodrich Company, such polymers are described in detail in U.S. Pat. No.2,798,053, Brown, issued Jul. 2, 1975). A more complete disclosure of thickening agents useful herein can be found in Segarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp.72-73 (1972).. If the carrier is formulated as an emulsion, from about 1% to about 10%, preferably from about 2% to about 5%, of the carrier system comprises an emulsifier. Emulsifiers maybe nonionic, anionic or cationic. Suitable emulsifiers are disclosed in, for example, McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pages 317-324 (1986). Preferred emulsifiers are anionic or nonionic, although other types may also be used.

Lotions and creams can be formulated as emulsions as well as solutions. Typically such lotions comprise from about 0.00001% to about 20%, preferably from about 0.0001% to about 10%, of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist; from about 1% to about 20%, preferably from about 5% to about 10%, of an emollient; from about 25% to about 75%, preferably from about 45% to about 95%, water; and from about 0.1% to about 10%, preferably from about

0.5% to about 5%, of an emulsifier. Such creams would typically comprise from about 0.00001% to about 20%, preferably from about 0.0001% to about 10%, of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist; from about 1% to about 20%, preferably from about 5% to about 10%, of an emollient; from about 20% to about 80%, preferably from about 30% to about 70%, water; and from about 1% to about 10%, preferably from about 2% to about 5%, of an emulsifier.

Single emulsion skin care preparations, such as lotions and creams, of the oil-in-water type and water-in-oil type are well known in the cosmetic arts and are useful in the present invention. Multiphase emulsion compositions, such as the water-in-oil-in water type are also useful in the present invention. In general, such single or multiphase emulsions contain water, emollients and emulsifiers as essential ingredients. Triple emulsion carrier systems comprising an oil-in-water-in-silicone fluid emulsion composition are also useful in the present invention.

Another emulsion carrier system useful in the topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention is a microemulsion carrier system. Such a system preferably comprises from about 9% to about 15% squalane; from about 25% to about 40% silicone oil; from about 8% to about 20% of a fatty alcohol; from about 15% to about 30% of polyoxyethylene sorbitan mono-fatty acid (commercially available under the trade name Tweens) or other nonionics; and from about 7% to about 20% water. This carrier system is combined with from about 0.00001% to about 10% of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist.

If the topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention are formulated as a gel or a cosmetic stick, a suitable amount of a thickening agent, as disclosed supra, is added to a cream or lotion formulation. The topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention may also be formulated as makeup products such as foundations. Foundations are solution or lotion-based with appropriate amounts of thickeners, pigments and fragrance. The topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention may contain, in addition to the aforementioned components, a wide variety of additional oil-soluble materials and/or water-soluble materials conventionally used in topical compositions, at their established levels. Various

184

water-solubie materials may also be present in the compositions of this invention. These include humectants, such as glycerol, sorbitol, propylene glycol, alkoxylated glucose and hexanetriol, ethyl cellulose, polyvinylalcohol, carboxymethyl cellulose, vegetable gums and clays such as VEEGUM® (magnesium aluminum silicate, R. T. Vanderbilt, Inc.); proteins and poly peptides, preservatives such as the methyl, ethyl, propyl and butyl esters of hydroxybenzoic acid (Parabens® - Mallinckrodt Chemical Corporation), EDTA, methylisothiazolinone and imidazolidinyl ureas (Germall 115® - Sutton Laboratories); and an alkaline agent such as sodium hydroxide or potassium hydroxide to neutralize, if desired, part of the fatty acids or thickener which may be present. In addition, the topical compositions herein can contain conventional cosmetic adjuvants, such as dyes, opacifiers (e.g., titanium dioxide), pigments and perfumes. The topical pharmaceutical and cosmetic compositions of the present invention may also include a safe and effective amount of a penetration enhancing agent. A preferred amount of penetration enhancing agent is from about 1% to about 5% of the composition. Other conventional skin care product additives may also be included in the compositions of the present invention. For example, collagen, hyaluronic acid, elastin, hydrolysates, primrose oil, jojoba oil, epidermal growth factor, soybean saponins, mucopolysaccharides, and mixtures thereof may be used. Various vitamins may also be included in the compositions of the present invention. For example, Vitamin A, and derivatives thereof, Vitamin B2, biotin, pantothenic, Vitamin D, and mixtures thereof may be used.

The estrogen agonists / antagonists may also be incorporated into anti-wrinkle skin cleaning compositions. The skin cleaning compositions of the present invention comprise, in addition to the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist, a cosmetically acceptable surfactant. The term "cosmetically-acceptable surfactant" refers to a surfactant which is not only an effective skin cleanser, but also can be used without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like. Furthermore, the surfactant must be capable of being commingled with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist in a manner such that there is no interaction which would substantially reduce the efficacy of the composition for treating wrinkles in mammalian skin. The skin cleaning compositions of the present invention contain from about 0.00001% to about 20%, preferably from about 0.0001% to about 10%, of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist

G0175752.011200

and from about 1% to about 90%, preferably from about 5% to about 10%, of a cosmetically-acceptable surfactant. The physical form of the skin cleansing compositions is not critical. The compositions can be, for example, formulated as toilet bars, liquids, pastes, or mousses. Toilet bars are most preferred since this is the form of cleansing agent most commonly used to wash the skin. The surfactant component of the compositions of the present invention are selected from anionic, nonionic, zwitterionic, amphoteric and ampholytic surfactants, as well as mixtures of these surfactants. Such surfactants are well known to those skilled in the detergency art. The cleaning compositions of the present invention can optionally contain, at their art-established levels, materials which are conventionally used in skin cleansing compositions.

"Cosmetically-acceptable" vehicles and formulations refers to vehicles and formulations that can be used without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like. Furthermore, the vehicle and formulation must be capable of being commingled with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist in a manner such that there is no interaction which would substantially reduce the efficacy of the composition for treating wrinkles in mammalian skin.

Other skin care products for the treatment of skin wrinkles may contain combinations of active ingredients. Such combinations include:

A. Sunscreens and Sunblocks: Optimum regulation of skin wrinkling resulting from exposure to U.V. light can be obtained by using a combination of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist of the present invention together with sunscreens or sunblocks. Useful sunblocks include, for example, zinc oxide and titanium dioxide. Photo damage is a predominant cause of skin wrinkling. Thus, for purposes of wrinkle prevention, the combination of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist with a UVA and/or UVB sunscreen would be most desirable. The inclusion of sunscreens in compositions of the present invention will provide immediate protection against acute UV damage. Thus, the sunscreen will prevent further wrinkle formation caused by UV radiation, while the anti-wrinkle agent treats existing wrinkles and skin atrophy. A wide variety of conventional sunscreening agents are suitable for use in combination with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. Segarin, et al., at Chapter VIII, pages

S0175752.011200

189 et seq., of Cosmetics Science and Technology, disclose numerous suitable agents. Specific suitable sunscreening agents include, for example: p-aminobenzoic acid, its salts and its derivatives (ethyl, iso-butyl, glyceryl esters; p-dimethylaminobenzoic acid); anthranilates (i.e., o-aminobenzoates; methyl, menthyl, phenyl, benzyl, phenylethyl, linalyl, terpinyl, and cyclohexenyl esters); salicylates (amyl, phenyl, benzyl, menthyl, glyceryl, and dipropylene glycol esters); cinnamic acid derivatives (methyl and benzyl esters, α-phenyl cinnamonitrile; butyl cinnamoyl pyruvate); dihydroxycinnamic acid derivatives (umbelliferone, methyl umbelliferone, methylacetoumbelliferone); trihydroxycinnamic acid derivatives (esculetin, methylesculetin, daphnetin, and the glucosides, esculin and daphnin); hydrocarbons (diphenylbutadiene, stilbene); dibenzalacetone and benzalacetophenone; naphtholsulfonates (sodium salts of 2-naphthol-3,6-disulfonic and of 2-naphthol-6,8-disulfonic acids); dihydroxynaphthoic acid and its salts; o- and p-hydroxybiphenyldisulfonates; (7-hydroxy, 7-methyl, 3-phenyl); diazoles (2-acetyl-3-bromoindazole, phenyl benzoxazole, methyl naphthoxazole, various aryl benzothiazoles); quinine salts (bisulfate, sulfate, chloride, oleate, and tannate); quinoline derivatives (8-hydroxyquinoline salts, 2-phenylquinoline); hydroxy- or methoxy-substituted benzophenones; uric and vilouric acids; tannic acid and itsderivatives (e.g., hexaethylether); (butyl carbotol)(6-propyl piperonyl) ether; hydroquinone; benzophenones (oxybenzene, sulisobenzone, dioxybenzone, benzoresorcinol, 2,2',4,4'tetrahydroxy-benzophenone, 2,2'-dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone, octabenzone; 4-isopropyldibenzoylmethane; butylmethoxy dibenzoylmethane; etocrylene; and 4-isopropyl-dibenzoylmethane. Mixtures of sunscreen compounds may be used to optimize the desired sunscreen properties of the formulation. A safe and effective amount of sunscreen may be used in the compositions of the present invention. The sunscreening agent must be compatible with the anti-wrinkle agent estrogen agonist / antagonist. Generally the composition may comprise from about 1% to about 20%, preferably from about 2% to about 10%, of a sunscreening agent. Exact amounts will vary depending upon the sunscreen chosen and the desired Sun Protection Factor (SPF). An agent may also be added to any of the compositions of the present invention to improve the skin substantivity of those compositions, particularly to enhance their resistance to being washed off by water, or rubbed off.

03175752.031200

B. Anti-Inflammatory Agents: In a preferred wrinkle treating composition of the present invention, an anti-inflammatory agent is included as an active agent along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. The inclusion of an anti-inflammatory agent enhances the wrinkle treating benefits of the compositions. The anti-inflammatory agent protects strongly in the UVA radiation range (though it also provides some UVB protection as well) thereby preventing further wrinkle formation caused by UV radiation, while the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist treats existing wrinkles. Thus the combination provides broad protection. The topical use of anti-inflammatory agents reduces photo-aging of the skin resulting from chronic exposure to UV radiation. A safe and effective amount of an anti-inflammatory agent may be added to the compositions of the present invention, preferably from about 0.1% to about 10%, more preferably from about 0.5% to about 5%, of the composition. The exact amount of anti-inflammatory agent to be used in the compositions will depend on the particular anti-inflammatory agent utilized since such agents vary widely in potency. Steroidal anti-inflammatory agents, including but not limited to, corticosteroids such as hydrocortisone, hydroxyltriamcinolone, alpha-methyl dexamethasone, dexamethasone-phosphate, beclomethasone dipropionate, clobetasol valerate, desonide, desoxymethasone, desoxycorticosterone acetate, dexamethasone, dichlorisone, diflorasone diacetate, diflucortolone valerate, fluadrenolone, fluclorolone acetonide, fludrocortisone, flumethasone pivalate, fluosinolone acetonide, fluocinonide, flucortine butylester, fluocortolone, fluprednidene (fluprednylidene) acetate, flurandrenolone, halcinonide, hydrocortisone acetate, hydrocortisone butyrate, methylprednisolone, triamcinolone acetonide, conisone, cortodoxone, flucetonide, fludrocortisone, difluorosone diacetate, fluradrenolone acetonide, medrysone, amcinafel, amcinafide, betamethasone and the balance of its esters, chloroprednisone, chlorprednisone acetate, clocortelone, clescinolone, dichlorisone, difluprednate, flucloronide, flunisolide, fluoromethalone, fluperolone, fluprednisolone, hydrocortisone valerate, hydrocortisone cyclopentylpropionate, hydrocortamate, meprednisone, paramethasone, prednisolone, prednisone, beclomethasone dipropionate, triamcinolone, and mixtures thereof may be used.

A second class of anti-inflammatory agents which is useful in the compositions of the present invention includes the nonsteroidal anti-inflammatory agents. The variety of compounds encompassed by this group are well-known to those skilled in the art. For detailed disclosure of the chemical structure, synthesis, side effects, etc., of non-steroidal anti-inflammatory agents, reference may be made to standard texts, including Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III,CRC Press, Boca Raton, (1985), and Anti-Inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974). Specific non-steroidal anti-inflammatory agents useful in the composition of the present invention include, but are not limited to: 1) the oxicams, such as piroxicam, isoxicam, tenoxicam, and sudoxicam; 2) the salicylates, such as aspirin, disalcid, benorylate, trilisate, safapryn, solprin, diflunisal, and fendosal; 3) the acetic acid derivatives, such as diclofenac, fenclofenac, indomethacin, sulindac, tolmetin, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacin, acematacin, fentiazac, zomepiract, clidanac, oxepinac, and felbinac; 4) the fenamates, such as mefenamic, meclofenamic, flufenamic, niflumic, and tolfenamic acids; 5) the propionic acid derivatives, such as ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, fenbufen, indoprofen, pirprofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, and tiaprofenic; and 6) the pyrazoles, such as phenylbutazone, oxyphenbutazone, feprazone, azapropazone, and trimethazone. Mixtures of these non-steroidal anti-inflammatory agents may also be employed, as well as the pharmaceutically-acceptable salts and esters of these agents. For example, etofenamate, a flufenamic acid derivative, is particularly useful for topical application. Of the nonsteroidal anti-inflammatory agents, ibuprofen, naproxen, flufenamic acid, mefenamic acid, meclofenamic acid, piroxicam and felbinac are preferred; ibuprofen, naproxen, and flufenamic acid are most preferred. Yet another class of anti-inflammatory agents which are useful in the present invention are those disclosed in U.S. Pat. No. 4,912,248, Mueller, issued Mar. 27, 1990. This patent discloses compounds and diastereomeric mixtures of specific 2-naphthyl-containing ester compounds, especially naproxen ester and naproxol ester compounds, having two or more chiral centers. For example, compounds selected from (S)-naproxen-(S)-2-butyl ester, (S)-naproxen-(R)-2-butylester, (S)-naproxol-(R)-2-methylbutyrate, (S)-naproxol-(S)-2-methyl butyrate, diastereomeric mixtures of (S)-naproxen-(S)-2-butyl ester and (S)-naproxen-(R)-2-butyl ester, and diasteromeric mixtures of (S)-naproxol-(R)-2-methyl butyrate and (S)-naproxol-(S)-2-methyl butyrate are useful in the present invention. Finally, so-called "natural" anti-inflammatory agents are useful in the present invention. For example, candelilla wax, alpha bisabolol, aloe vera, Manjistha (extracted from plants in the genus Rubia, particularly Rubia cordifolia), and Guggal (extracted from plants in the genus Commiphora, particularly Commiphora mukul), may be used. Another preferred composition of the present invention comprises the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist , a sunscreen, and an anti-inflammatory agent together for wrinkle treatment.

C. Anti-Oxidants/Radical Scavengers: In a preferred wrinkle treating composition of the present invention, an antioxidant/radical scavenger is included as an active agent along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist . The inclusion of an anti-oxidant/radical scavenger increases the wrinkle treating benefits of the composition. A safe and effective amount of an anti-oxidant/radical scavenger may be added to the compositions of the present invention, preferably from about 0.1% to about 10%, more preferably from about 1% to about 5%, of the composition. Antioxidants/radical scavengers such as ascorbic acid (vitamin C) and its salts, tocopherol (vitamin E), tocopherol sorbate, other esters of tocopherol, butylated hydroxy benzoic acids and their salts, 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2 carboxylic acid (commercially available under the tradename Trolox®), gallic acid and its alkyl esters, especially propyl gallate, uric acid and its salts and alkyl esters, sorbic acid and its salts, the ascorbyl esters of fatty acids, amines (e.g., N,N diethylhydroxylamine, amino-guanidine), sulfhydryl compounds (e.g., glutathione), and dihydroxy fumaric acid and its salts maybe used. In a preferred wrinkle treating composition of the present invention, compositions comprise one, any two, or all three of a sunscreening agent, anti-inflammatory agent, and/or an antioxidant/radical scavenging agent included as actives along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. The inclusion of two or all three of these agents with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist increases the wrinkle treating benefits of the composition.

D. Chelators: In a preferred wrinkle treating composition of the present invention, a chelating agent is included as an active agent along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. As used herein, "chelating agent" means an active agent capable of removing a metal ion from a system by forming a complex so that the metal ion cannot readily participate in or catalyze chemical reactions.

The inclusion of a chelating agent increases the wrinkle treatment benefits of the composition. A safe and effective amount of a chelating agent maybe added to the compositions of the present invention, preferably from about 0.1% to about 10%, more preferably from about 1% to about 5%, of the composition. Preferred chelators useful in compositions of the present invention are furildioxime and derivatives thereof, more preferably amphi-2-furildioxime. In a preferred wrinkle and atrophy treating composition of the present invention, compositions comprise one, any two, any three, or all four of a sunscreening agent, anti-inflammatory agent, anti-oxidant/radical scavenging agent, and/or chelating agent included as actives along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. The inclusion of two, three, or all four of these agents with the anti-wrinkle estrogen agonists / antagonists increases the wrinkle treatment benefits of the composition.

E. Retinoids: In a preferred wrinkle and atrophy treating composition of the present invention, a retinoid, preferably retinoic acid, is included as an active agent along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. The inclusion of a retinoid increases the wrinkle treating benefits of the composition. A safe and effective amount of a retinoid may be added to the compositions of the present invention, preferably from about 0.001% to about 2%, more preferably from about 0.01% to about 1% of the composition. As used herein, "retinoid" includes all natural and/or synthetic analogs of Vitamin A or retinol-like compounds which possess the biological activity of Vitamin A in the skin as well as the geometric isomers and stereoisomers of these compounds, such as all-trans retinoic acid and 13-cis-retinoic acid.

F. N-acetyl-L-cysteine: In a preferred anti-wrinkle composition of the present invention, N-acetyl-L-cysteine (NAC), is included as an active agent along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. The inclusion of NAC increases the wrinkle treating benefits of the composition. A safe and effective amount of NAC may be added to the compositions of the present invention, preferably from about 0.1% to about 50% of the composition. In a preferred anti-wrinkle composition of the present invention compositions comprise one, any two, any three, any four, any five, and/or all six of a sun-screening agent, an anti-inflammatory agent, an antioxidant/radical scavenging agent, a chelating agent, a retinoid, and/or NAC included as actives along with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. The inclusion of two, three, four, five or six of these agents with the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist increases the wrinkle treating benefits of the composition.

Methods for Treating Wrinkles in Mammalian Skin: The present invention further relates to a method for treating wrinkles in mammalian skin. Such a method comprises treating the skin with an effective amount of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist. The amount of anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist and frequency of treatment will vary widely depending upon the level of wrinkling already in existence in the subject, the rate of further wrinkle formation, and the level of regulation desired. A preferred method of treating the skin is via cutaneous injection of a safe and effective amount of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist to treat wrinkles in mammalian skin. The carrier for injectable administration of the anti-wrinkle agent would preferably comprise water or a saline solution. The amount of anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist and the frequency of cutaneous injection can vary widely, depending on personal needs.

A more preferred method of treating the skin is via topical application of a safe and effective amount of the anti-wrinkle estrogen antagonists / antagonists to treat wrinkles in mammalian skin. The amount of anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist and frequency of topical application to the skin can vary widely, depending upon personal needs, but it is suggested as an example that topical application range from about once per week to about 10 times daily, preferably from about twice per week to about 4 times daily, more preferably from about 3 times a week to about twice daily, most preferably about once per day. The composition for topical application will comprise from about 0.00001% to about 20%, preferably from about 0.0001% to about 10% of the estrogen agonist / antagonist. The period of topical application would preferably be over a period of from about one month to about ten years. A preferred method of the present invention for treating wrinkles in mammalian skin involves applying both a safe and effective amount of the anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist and a safe and effective amount of one or more of a sunscreening agent, an antiinflammatory agent, an anti-oxidant/radical scavenging agent, a chelating agent, and/or a retinoid to the skin simultaneously. As used herein, "simultaneous application" or "simultaneously" means applying the agents to the skin at the

09175752.011200

same sites on the body at about the same time. Though this can be accomplished by applying the agents separately to the skin, preferably a composition comprising all the desired agents commingled is applied to the skin. The amount of sunscreening agent applied is generally from about 0.02 mg to about 1.0 mg per cm^2 skin. The amount of anti-inflammatory agent applied is generally from about 0.005 mg to about 0.5 mg, preferably from about 0.01 mg to about 0.1 mg per cm^2 skin. The amount of anti-oxidant/radical scavenging agent generally applied is from about 0.001 mg to about 1.0 mg, preferably from about 0.05 mg to about 0.5 mg per cm^2 skin. The amount of chelating agent generally applied is from about 0.001 mg to about 1.0 mg, preferably from about 0.01 mg to about 0.5 mg, more preferably from about 0.05 mg to about 0.1 mg per cm^2 skin. The amount of retinoid applied is generally from about 0.00001 mg to about 0.02 mg per cm^2 skin, preferably from about 0.001 mg to about 0.01 mg per cm^2 skin. The amount of anti-wrinkle estrogen agonist / antagonist applied is generally from about 0.00001 mg to about 2 mg per cm^2 skin per application, preferably from about 0.0001 mg to about 1 mg per cm^2 skin per application.

Advantageously, the present invention also provides kits for use by a consumer for treating conditions responsive to estrogen such as rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The kits comprise a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition for treating conditions responsive to estrogen and/or specifically treating rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The instructions may also indicate that the kit is for treating conditions responsive to estrogen and/or specifically treating rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

A "kit" as used in the instant application includes a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet. The container can be in any conventional shape or form as known in the art which is made of a pharmaceutically acceptable material, for example a paper or cardboard box, a glass or plastic bottle or jar, a re-sealable bag (for example, to hold a "refill" of tablets for placement into a different container), or a blister pack with individual doses for pressing out of the pack according to a therapeutic schedule. The container employed can depend on the exact dosage form involved, for example a conventional cardboard box would not generally be used to hold a liquid suspension. It is feasible that more than one container can be used together in a single package to market a single dosage form. For example, tablets may be contained in a bottle which is in turn contained within a box.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of individual tablets or capsules to be packed or may have the size and shape to accommodate multiple tablets and/or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses accordingly and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are individually sealed or collectively sealed, as desired, in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It maybe desirable to provide a written memory aid, where the written memory aid is of the type containing information and/or instructions for the physician, pharmacist or subject, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested or a card which contains the same type of information. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday," . . . etc . . . . "Second Week, Monday, Tuesday, . . ." etc. Other variations of memory

09175752.011200

194

09175752.011200

aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several tablets or capsules to be taken on a given day.

Another specific embodiment of a kit is a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

Based on a reading of the present description and claims, certain modifications to the compositions and methods described herein will be apparent to one of ordinary skill in the art. The claims appended hereto are intended.to encompass these modifications.

All references and patents cited herein are incorporated by reference.

EXAMPLES

Example 1: Estrogen Receptor Binding.

Estrogen and estrogen agonist / antagonist binding affinity was measured by the following protocol:

cDNA cloning of human ERα: The coding region of human ERα was cloned by RT-PCR from human breast cancer cell mRNA using Expand™ High Fidelity PCR System according to manufacturer's instructions (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). PCR products were cloned into pCR2.1 TA Cloning Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) and sequenced. Each receptor coding region was subcloned into the mammalian expression vector pcDNA3 ((Invitrogen, Carlsbad, CA).

09175752.011200

Mammalian cell expression. Receptor proteins were overexpressed in 293T cells. These cells, derived from HEK293 cells (ATCC, Manassas, VA), have been engineered to stably express large T antigen and can therefore replicate plasmids containing a SV40 origin of replication to high copy numbers. 293T cells were transfected with either hERα-pcDNA3 or hERβ-pcDNA3 using lipofectamine as described by the manufacturer (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Cells were harvested in phosphate buffered saline (PBS) with 0.5 mM EDTA at 48 h post-transfection. Cell pellets were washed once with PBS/EDTA. Whole cell lysates were prepared by homogenization in TEG buffer (50 mM Tris pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 5 mM DTT, 5 µg/ml aprotinin, 10 µg/ml leupeptin, 0.1 mg/ml Pefabloc) using a dounce homogenizor. Extracts were centrifuged at 100,000 x g for 2 h at 4C and supernatants were collected. Total protein concentrations were determined using BioRad reagent (BioRad, Hercules, CA).

Competition binding assay. The ability of various compounds to inhibit [^{3}H]-estradiol binding was measured by a competition binding assay using dextran-coated charcoal as has been described (Leake RE, Habib F 1987 Steroid hormone receptors: assay and characterization. In: B. Green and R.E. Leake (eds). Steroid Hormones a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford. 67-92.) 293T cell extracts expressing either hERα or hERβ were incubated in the presence of increasing concentrations of competitor and a fixed concentration of [^{3}H]-estradiol (141 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) in 50 mM TrisHCl pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 5 mM DTT, 0.5 mg/mL β-lactoglobulin in a final volume of 0.2 mL. All competitors were dissolved in dimethylsulfoxide. The final concentration of receptor was 50 pM with 0.5 nM [^{3}H]-estradiol. After 16 h at 4C, dextran-coated charcoal (20 µL) was added. After 15 min at room temperature the charcoal was removed by centrifugation and the radioactive ligand present in the supernatant was measured by scintillation counting. All reagents were obtained from Sigma (St. Louis, MO) unless otherwise indicated.

The binding affinity of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) and 17β-estradiol were measured using recombinant human estrogen receptor (ER). Figure 1 shows the results of a binding experiment in which the binding of PPTN was found to be similar to that of 17β-estradiol.

Example 2: Inhibition of In Vitro Human Breast Tumor Cell Growth.

The *in vitro* antiproliferative effects of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) were tested using two types of human breast cancer cell lines: first, MCF-7 cells, which contain ER as well as progesterone receptors (PgR), and second, MDA-MB-231 cells, which lack ER and PgR, and enable the determination of an effect that is independent of the ER mechanism. The effect of PPTN on the growth of these different cell lines was determined by incubation of the cells with various compound concentrations for 6 days.

The antiproliferative effects were then determined by direct cell counts. PPTN inhibited the growth of the ER-positive cell line MCF-7. The IC_{50} for growth inhibition was approximately 3 to 5 x 10^{-11} M. In MDA-MB-231, ER-negative cell lines, the compound did not inhibit cell proliferation. These results indicate that growth inhibition was ER-specific and not due to cytotoxicity since the compound had no measurable effect on the ER-negative cell line.

Example 3: Treatment of Autoimmune Disease.

Treatment of spontaneous autoimmune diseases of MRL/Mp-lpr/lpr mice by administration of the estrogen agonists / antagonists of the present invention.

Eight-week old female MRL/Mp-lpr/lpr mice (Clea Japan, Inc.) are used in this examination. An estrogen agonist / antagonist as described herein is suspended in carboxymethylcellulose to prepare a 0.5% suspension. This compound is orally administered to each mouse once a day for 13 weeks at a dose of from 0.01 to 50 μg/day.

The spleen and lymph nodes of the MRL/Mp-lpr/lpr mice are seriously swollen with age due to the presence of the lymphoproliferation gene (lpr). The *lpr* codes for the Fas antigen in each mouse. However, in the MRL/Mp-lpr/lpr mice,

09175752.011201

an abnormality of the genes disturbs the expression of the Fas antigen. As a result, autoreactive T-cells are not subjected to negative selection through the Fas antigen in the thymus and appear in the peripheral tissues to cause the swelling of the lymphoid organs and autoimmune symptoms. The presence of the autoreactive T-cells was confirmed also in the autoimmune diseases of human beings, such as rheumatoid arthritis.

A reduction in swelling of the spleen and lymph nodes in the MRL/Mp-lpr/lpr mouse indicates that the estrogen agonists / antagonists of the present invention are capable of inhibiting the appearance of the autoreactive T-cells.

Example 4: Nitric Oxide Formation by Cultured Endothelial Cells

NO-formation is assessed by determination of intracellular cyclic GMP in cultured endothelial cells, whereas release of NO from these cells is measured by the stimulatory effect of NO on the activity of soluble guanylyl cyclase (Lückhoff, et al, Br J Pharmacol, 95:189, (1988); Wiemer, et al, Hypertension, 18:558, (1991); Linz, et al, J Mol Cell Cardiol, 24:909, (1992)).

Bovine or porcine aorta is obtained and endothelial cells are isolated by digestion with dispase. The cells are seeded on 6- or 24-well plates and grown to confluence. Dulbecco's modified Eagle's/Ham's F-12 medium containing 20% fetal calf serum is supplemented with penicillin (10 U/ml), streptomycin (10 mg/ml), L-glutamate (1 mM/l), glutathione (5 mg/ml), and L(+)ascorbic acid (5 mg/ml).

Primary cultures of endothelial cells are used. After removal of the culture medium by aspiration, the monolayer is washed twice with 2 ml HEPES-Tyrode's solution (37°C). Thereafter, the cells are preincubated for 15 min at 37°C with 3-isobutyl-1-methyl-xanthine (IBMX), (10^{-4} M). After this time, compounds or solvents are added. After predetermined periods, the incubation medium is quickly removed. The cells are then immediately extracted with 0.6 ml 6% trichloroacetic acid and scraped off with a rubber scraper. The cell suspension is sonicated for 10 sec before being centrifuged for 5 min at 4,000g. The supernatants are extracted with four volumes of water saturated diethylether, and the samples frozen (-20°C) until analysis. The protein contents of the samples are measured according to Lowry, et al (J Biol Chem, 193:265, (1951)). Cyclic GMP can be determined in the acetylated samples by various methods (Heath et al, Which Cyclic GMP Assay?, in Moncada, S., et al., (eds) The Biology of Nitric Oxide: 2 Enzymology, Biochemistry and Immunology. Portland Press, London, pp 98, 1992), e.g., using a commercially available radio-immunoassay (New England Nuclear). Cyclic GMP content is expressed as picomoles GMP per milligram protein.

Release of NO from endothelial cells is assayed on the basis of the stimulatory effect of NO on the activity of soluble guanylyl cyclase (purified from bovine lung) (Gerzer, et al, Eur J Biochem 116:479, (1981)). The activity of the enzyme is determined in terms of the formation of cyclic [^{32}P]GMP from α-[^{32}P]GTP. Reactions are carried out in a reaction mixture containing 30 mM triethanolamine HCl (pH 7.4), 1 mM reduced glutathione, 4 mM $MgCl_2$, 1 mM cGMP and 0.1 mg/ml bovine g-globulin (total volume of 0.18 ml) at 37°C in the presence of α-[^{32}P]GTP (0.03 mM; 0.2 mCi) and soluble guanylyl cyclase (4 mg). Ten ml samples are quickly transferred to the reaction mixture. Enzymatic formation of cGMP is allowed to proceed for 60 sec and then stopped by the addition of 450 ml zinc acetate (120 mM) and 500 ml sodium carbonate (120 mM). A complete inhibition of cGMP formation can be achieved by preincubation of the monolayers for 30 min with the stereospecific inhibitor of NO synthase, N^G-nitro-L-arginine.

Time-response curves and dose-response curves are obtained after addition of the estrogen agonists / antagonists of the present invention. Data are reported as mean values ± SEM of cGMP (pmol / mg protein) or guanylyl cyclase activity (nmol / mg / min).

Example 5: In Vivo Measurement of Elastic Properties of Human Skin.

The effects of the estrogen agonist / antagonists of the present invention are measured on subjects using a modified Schade's instrument (Kirk, E. and

199

Kooming, S.A., J. Gerontol. 4,:273, (1969)) as described by Dikstein and Hartzshtark in Chapter 6, In vivo measurement of some elastic properties of human skin, in Bioengineering and the Skin, Marks, R. and Payne, P.A. eds., 1981, MTP Press Ltd., Lancaster, England.

The measuring area of the instrument is a piece of plastic material (made of Teflon®) having a surface area of 0.2 cm^2. It is connected to a light metal measuring rod counterbalanced so that the net pressure of the system is less than 1 g/cm^2. The measuring rod can be loaded with weights, thereby increasing the pressure to any desired value. The measuring rod is connected to a linear variable differential transformer (LVDT). The output of the LVDT is graphically recorded or electronically stored for later analysis. A standard area of facial skin (such as the center of the forehead) is selected for measurement.

The subject lays on his or her back with eyes closed. The measuring rod is adjusted to touch the skin and the baseline output of the LVDT transducer system recorded until stabilized. After the baseline is stabilized, a standard weight (sufficient to exert 10 g/cm^2 force) is applied. Indentation of the measuring rod is recorded for 10 seconds and then the weight is removed from the measuring rod and the rebound is recorded for an additional 10 seconds. The percentage rebound is calculated by dividing rebound distance by total indentation. Using a range of weights on the measuring rod to achieve a pressure range of 10 to 100 g/cm^2, a depth of indentation versus pressure curve is calculated for the test area of skin. The rebound and indentation versus pressure measurements are performed on the subject prior to dosing with an estrogen agonist / antagonist of the present invention. The subject is then dosed with estrogen agonist / antagonist or the subject is instructed to daily apply a topical composition comprising the estrogen agonist / antagonist of the present invention. Measurements of skin elasticity are repeated at 1, 3 and 6 months of dosing. An increase in skin elasticity associated with a reduction in wrinkles is indicated with an increased rebound score and steeper depth of penetration versus pressure relationship.

09475525 .011200

Example 6 : Inhibition of Cataract Formation.

The effects of the estrogen agonists / antagonists of the pre[illegible] are assessed on female Sprague-Dawley rats. At an [illegible] are ovariectomized. Each animal receives a single intravenous inject[illegible] mg/kg methylnitrosourea (MNU (dissolved in phosphate-buffered saline ([illegible] and injected through the tail vein within 15 minutes of preparation) and a treatment Silastic® capsule containing estrogen agonist / antagonist is placed subcutaneously on the back. A placebo group receives an empty Silastic® capsule. Non-ovariectomized rats are also injected with MNU and serve as the normal animal control.

The eyes of each animal are examined daily for gross changes and abnormalities. At 40 weeks post MNU injection, the animals are euthanized. Entire eyes are removed from the euthanized animals, slit open across the cornea and immersed in fixative (neutral formalin/ethanol/acetic acid/water. 2:3:1:3) for 2 weeks as described by Roy et al., Hiroshima J. Med. Sci., 38:95-98, (1989). The eyes are then processed and embedded in paraffin. Six-micrometer sections are prepared and stained with hematoxylin and eosin for examination of lens histology.

For the measurement of corneal opacity, the eyes of euthanized estrogen agonist / antagonist treated animals and euthanized ovariectomized placebo control animals are extruded and slit open around the cornea and the lenses carefully removed. The lens from each eye is placed in a shallow culture dish containing PBS. The dish is placed on the stage of dissecting microscope with its zoom objective lens set at 1.5X; a charge-coupled device color video camera (model DXC-960MD, Sony) is attached to one ocular. The lens is viewed with transmitted light and the image captured using an imaging program (IPLAB SPECTRUM, Signal Analytics, Vienna, VA) run on a computer. A 2-mm thick piece (1 cm square) of opaque, white Teflon is included in the microscope field for measurement of transmitted light. The intensity of transmitted light (in arbitrary units) transmitted at the center of the lens is measured by the imaging program. Likewise, the intensity of light transmitted through the culture dish to a position outside the lens is measured to define 100% transmission. The units of light

20)

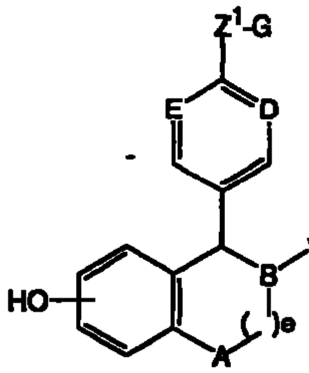
measured from [illegible] piece are considered background and are used to correct the light transmission measurement made for the lens and outside the lens. The light [illegible] through the lens is calculated as the percentage transmission.

202

09175752.011200

Claims:

1. The use of an estrogen agonist / antagonist of the following formula (I):



(I)

wherein:

A is selected from CH_2 and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -$S(O)_n$-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -$S(O)_n$- optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

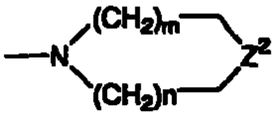
(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of [illegible] and $-S(O)_n-$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

Z^1 is

- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
- (b) $-O(CH_2)_p CR^5R^6-$;
- (c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3-$; or
- (e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G is

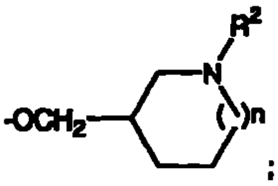
- (a) $-NR^7R^8$;
- (b)



wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or $-CH_2-$; optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

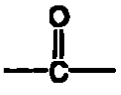
Z^1 and G in combination may be



;

W is

- (a) $-CH_2-$;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;
- (f)

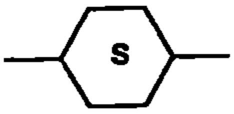


$-C(=O)-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j)  ; or

(k) $-C{\equiv}C-$;

R is hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or

(b) C_1-C_4 alkyl;

R^4 is

(a) hydrogen;

(b) halogen;

(c) C_1-C_6 alkyl;

(d) C_1-C_4 alkoxy;

(e) C_1-C_4 acyloxy;

(f) C_1-C_4 alkylthio;

(g) C_1-C_4 alkylsulfinyl;

(h) C_1-C_4 alkylsulfonyl;

(i) hydroxy (C_1-C_4)alkyl;

(j) aryl (C_1-C_4)alkyl;

(k) $-CO_2H$;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) $-SO_2NHR$;

(o) $-NH_2$;

(p) C_1-C_4 alkylamino;

(q) C_1-C_4 dialkylamino;

(r) $-NHSO_2R$;

(s) $-NO_2$;

(t) -aryl; or

(u) -OH;

205

R^5 and R^6 are independently C_1-C_6 alkyl or together form a C_3-C_{10} carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

(a) phenyl;

(b) a C_3-C_{10} carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

(c) a C_3-C_{10} heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

(d) H;

(e) C_1-C_6 alkyl; or

(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^5 or R^6;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof for the manufacture of a medicament for treating conditions responsive to estrogen.

2. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the condition is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts.

3. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the condition is rheumatoid arthritis.

4. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the condition is colon cancer.

206

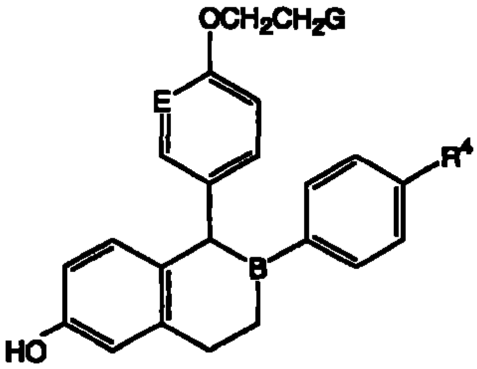
5. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the condition is tissue wounds.

6. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the condition is skin wrinkles.

7. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the condition is cataracts.

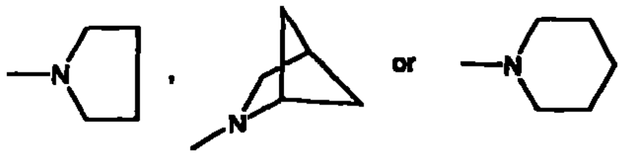
8. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the treatment has a reduced concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

9. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



(IA) .

wherein G is



;

R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

10. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is a member selected from the group consisting of:

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

1-(4'-pyrrolidinolethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof

11. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

12. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

13. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

14. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

15. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

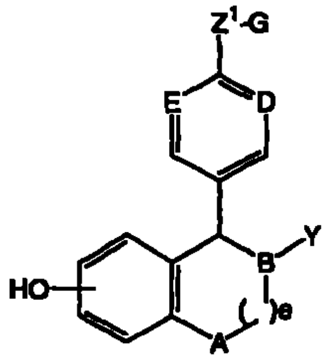
16. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

17. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is 1-(4'-pyrrolidinolethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a

nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

18. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 12 wherein the estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

19. A method of treating a condition responsive to estrogen comprising: administering to a human in need thereof, an effective amount of a compound of formula (I):



(I)

wherein:

A is selected from CH_2 and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, $-NR^2-$ and $-S(O)_n-$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -S(O)$_r$- optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

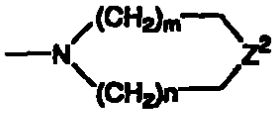
(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -S(O)$_r$-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

Z^1 is

(a) -(CH$_2$)$_p$ W(CH$_2$)$_q$-;
(b) -O(CH$_2$)$_p$ CR^{5}R^6-;
(c) -O(CH$_2$)$_p$W(CH$_2$)$_q$-;
(d) -OCHR^{2}CHR^3-; or
(e) -SCHR^{2}CHR^3-;

G is

(a) -NR^{7}R^8;

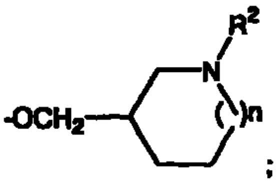


(b)

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or -CH$_2$-; optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

Z^1 and G in combination may be



;

W is

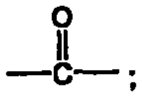
(a) -CH$_2$-;
(b) -CH=CH-;
(c) -O-;

09175752.011200

211

(d) -NR^2-;

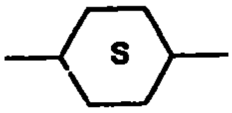
(e) -S(O)$_n$-;

(f)  $-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-$;

(g) -CR^2(OH)-;

(h) -CONR^2-;

(i) -NR^{2}CO-;

(j)  ; or

(k) -C≡C-;

R is hydrogen or C_1-C_8 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

- (a) hydrogen; or
- (b) C_1-C_4 alkyl;

R^4 is

- (a) hydrogen;
- (b) halogen;
- (c) C_1-C_8 alkyl;
- (d) C_1-C_4 alkoxy;
- (e) C_1-C_4 acyloxy;
- (f) C_1-C_4 alkylthio;
- (g) C_1-C_4 alkylsulfinyl;
- (h) C_1-C_4 alkylsulfonyl;
- (i) hydroxy (C_1-C_4)alkyl;
- (j) aryl (C_1-C_4)alkyl;
- (k) -CO_2H;
- (l) -CN;
- (m) -CONHOR;
- (n) -SO_2NHR;
- (o) -NH_2;
- (p) C_1-C_4 alkylamino;
- (q) C_1-C_4 dialkylamino;
- (r) -NHSO$_2$R;

(s) NO_2;

(t) -aryl; or

(u) -OH;

R^5 and R^6 are independently C_1-C_6 alkyl or together form a C_3-C_{10} carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

(a) phenyl;

(b) a C_3-C_{10} carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

(c) a C_3-C_{10} heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

(d) H;

(e) C_1-C_6 alkyl; or

(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^5 or R^6;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

20. A method as claimed in claim 19 wherein the condition is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts.

21. A method as claimed in claim 20 wherein the condition is rheumatoid arthritis.

60175752.011200

22. A method as claimed in claim 20 wherein the condition is colon cancer.

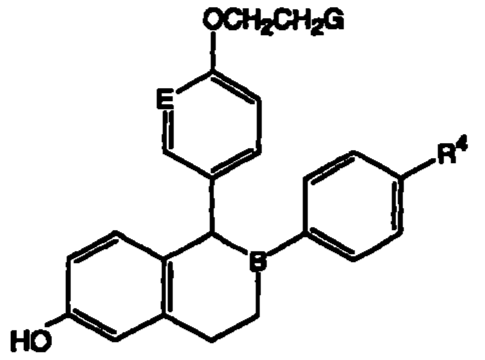
23. A method as claimed in claim 20 wherein the condition is tissue wounds.

24. A method as claimed in claim 20 wherein the condition is skin wrinkles.

25. A method as claimed in claim 20 wherein the condition is cataracts.

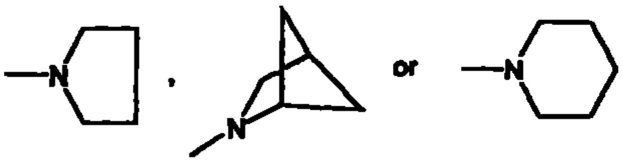
26. A method as claimed in claim 19 wherein the treatment has a reduced concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

27. A method as claimed in claim 19 wherein the estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



(IA)

wherein G is



;

R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

28. A method as claimed in claim 19 wherein the estrogen [illegible] is a member of the group consisting of

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy [illegible] tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-[illegible] naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

1-(4'-pyrrolidinolethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

29. A method as claimed in claim 28 wherein the compound is cis-6-(4-fluoro phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

30. A method as claimed in claim 28 wherein the compound is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

31. A method as claimed in claim 28 wherein the compound is cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

32. A method as claimed in claim 28 wherein the compound is cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

33. A method as claimed in claim 28 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

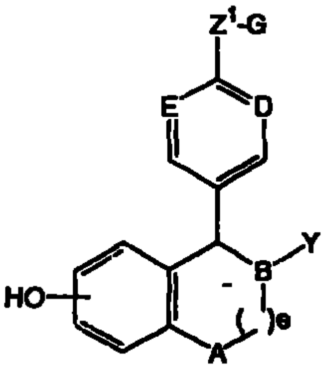
34. A method as claimed in claim 28 wherein the compound is cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

35. A method as claimed in claim 28 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinolethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

36. A method a claimed in claim 30 wherein the estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

37. A kit for use by a consumer to treat rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles or cataracts, said kit comprising:

a) a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I):



(I)

wherein:

A is selected from CH_2 and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, $-NR^2-$ and $-S(O)_n-$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, $-NR^2-$ and $-S(O)_n-$ optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, $-NR^2-$ and $-S(O)_n-$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

Z^1 is

(a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_p CR^5R^6-$;

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q$;

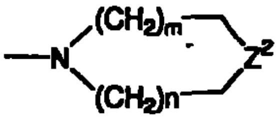
(d) $-OCHR^2CHR^3-$; or

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G is

(a) $-NR^7R^8$;

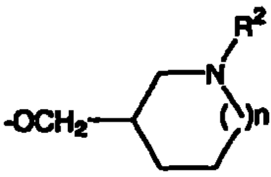
(b)



wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or $-CH_2-$; optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

Z^1 and G in combination may be



;

W is

(a) $-CH_2-$;

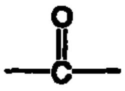
(b) -CH=CH-;

(c) -O-;

(d) $-NR^2-$;

(e) $-S(O)_n-$;

(f)



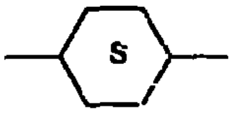
$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

09175522.011200

(j) ; or

(k) -C≡C-;

R is hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or
(b) C_1-C_4 alkyl;

R^4 is

(a) hydrogen;
(b) halogen;
(c) C_1-C_6 alkyl;
(d) C_1-C_4 alkoxy;
(e) C_1-C_4 acyloxy;
(f) C_1-C_4 alkylthio;
(g) C_1-C_4 alkylsulfinyl;
(h) C_1-C_4 alkylsulfonyl;
(i) hydroxy (C_1-C_4)alkyl;
(j) aryl (C_1-C_4)alkyl;
(k) $-CO_2H$;
(l) -CN;
(m) -CONHOR;
(n) $-SO_2NHR$;
(o) $-NH_2$;
(p) C_1-C_4 alkylamino;
(q) C_1-C_4 dialkylamino;
(r) $-NHSO_2R$;
(s) $-NO_2$;
(t) -aryl; or
(u) -OH;

R^5 and R^6 are independently C_1-C_6 alkyl or together form a C_3-C_{10} carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

(a) phenyl;

(b) a C_3-C_{10} carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

(c) a C_3-C_{10} heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

(d) H;

(e) C_1-C_6 alkyl; or

(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^5 or R^6;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

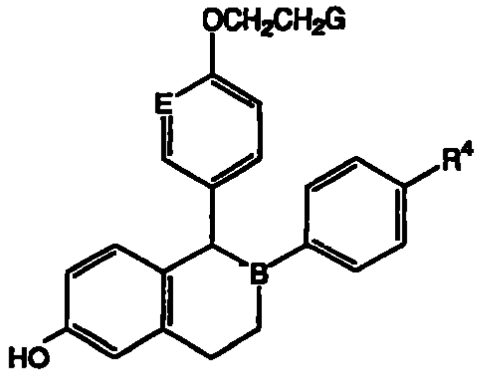
q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt or prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent; and

b) Instructions describing a method of using the pharmaceutical composition to treat rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles or cataracts.

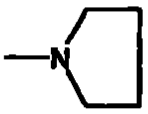
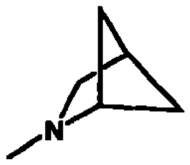
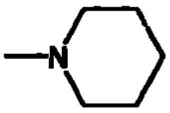
38. A kit as claimed in claim 37 wherein the instructions further indicate that the pharmaceutical composition substantially reduces the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

39. A kit as claimed in claim 37 wherein the estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



(IA)

--

wherein G is  ,  or  ;

R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

40. A kit as claimed in claim 38 wherein the estrogen agonist / antagonist is a member of the group consisting of

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

1-(4'-pyrrolidinolethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

41. A kit as claimed in claim 40 wherein the compound is cis-6-(4-fluoro phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

42. A kit as claimed in claim 40 wherein the compound is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

43. A kit as claimed in claim 40 wherein the compound is cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

44. A kit as claimed in claim 40 wherein the compound is cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

45. A kit as claimed in claim 40 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

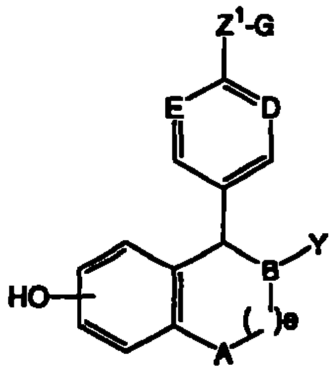
46. A kit as claimed in claim 40 wherein the compound is cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

47. A kit as claimed in claim 40 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinolethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or prodrug thereof.

48. A kit as claimed in 42 wherein the estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

49. A topical formulation for the reduction of skin wrinkles comprising:

a compound of formula (I):



(I)

wherein:

A is selected from CH_2 and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

223 ~~2~~

(c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4;

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -$S(O)_n$-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -$S(O)_n$- optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR^2- and -$S(O)_n$-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4;

09174552 .011200

Z^1 is

(a) -$(CH_2)_p$ $W(CH_2)_q$-;

(b) -$O(CH_2)_p$ CR^5R^6-;

(c) -$O(CH_2)_pW(CH_2)_q$;

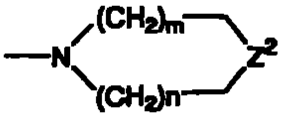
(d) -$OCHR^2CHR^3$-; or

(e) -$SCHR^2CHR^3$-;

G is

(a) -NR^7R^8;

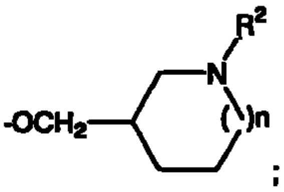
(b)



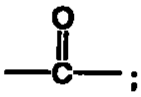
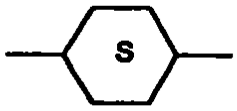
wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or -CH_2-; optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4; or

224

Z^1 and G in combination may be ;

W is

(a) -CH_2-;
(b) -CH=CH-;
(c) -O-;
(d) -NR^2-;
(e) -$S(O)_n$-;
(f)  $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$;
(g) -$CR^2(OH)$-;
(h) -$CONR^2$-;
(i) -NR^2CO-;
(j) ; or
(k) -C≡C-;

R is hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or
(b) C_1-C_4 alkyl;

R^4 is

(a) hydrogen;
(b) halogen;
(c) C_1-C_6 alkyl;
(d) C_1-C_4 alkoxy;
(e) C_1-C_4 acyloxy;
(f) C_1-C_4 alkylthio;
(g) C_1-C_4 alkylsulfinyl;
(h) C_1-C_4 alkylsulfonyl;
(i) hydroxy (C_1-C_4)alkyl;

225

(j) aryl-(C$_1$-C$_4$)alkyl;

(k) -CO$_2$H;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) -SO$_2$NHR;

(o) -NH$_2$;

(p) C$_1$-C$_4$ alkylamino;

(q) C$_1$-C$_4$ dialkylamino;

(r) -NHSO$_2$R;

(s) -NO$_2$;

(t) -aryl; or

(u) -OH;

R^5 and R^6 are independently C$_1$-C$_8$ alkyl or together form a C$_3$-C$_{10}$ carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

(a) phenyl;

(b) a C$_3$-C$_{10}$ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

(c) a C$_3$-C$_{10}$ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

(d) H;

(e) C$_1$-C$_6$ alkyl; or

(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^5 or R^6;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C$_1$-C$_6$ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or

09147252.011200

quaternary ammonium salt or prodrug thereof and a pharmaceutically or cosmetically acceptable topical vehicle.

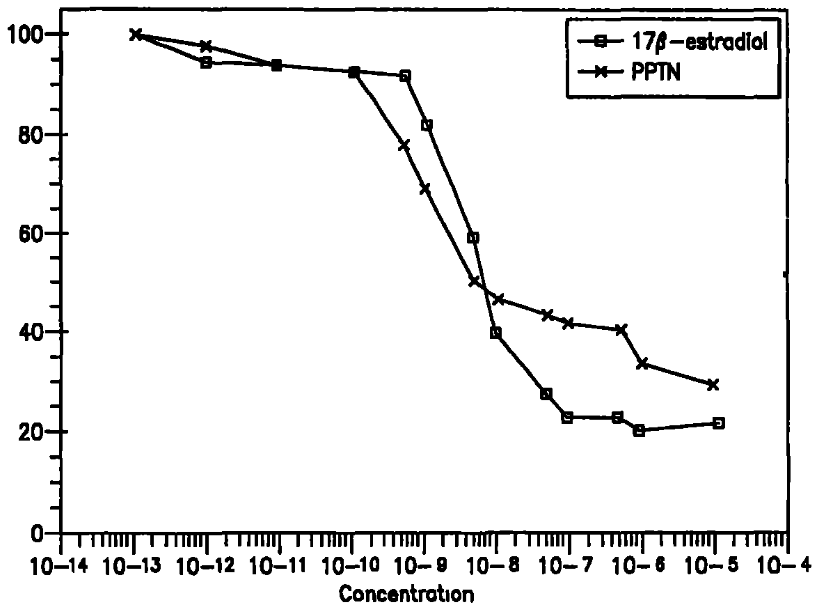
50. A topical formulation as claimed in claim 49, further comprising a member selected from the group consisting of a sunscreen, a sunblock, an anti-inflammatory agent, an anti-oxidant, a radical scavenger, a chelator, a retinoid, N-acetyl-L-cysteine and combinations thereof.

09175752.011200

ABSTRACT

This invention relates to methods, pharmaceutical compositions and kits useful in treating conditions responsive to estrogen by the administration of estrogen agonists / antagonists. Conditions responsive to the compositions and methods include rheumatoid arthritis, colon cancer, tissue wounds, skin wrinkles and cataracts. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. The compositions and methods of treatment are effective while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

09475502 . 011200


100
80
60
40
20
0
10–14
10–13
10–12
10–11
10–10
10–9
10–8
10–7
10–6
10–5
10–4
Concentration
17β–estradiol
PPTN

1/1

~~228~~

EXP 00 097 925 ③

228

COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE RESPONDEN A ESTRÓGENOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a composiciones y a procedimientos para el tratamiento de afecciones que responden a estrógenos. Las composiciones y procedimientos utilizan compuestos agonistas/antagonistas de estrógenos. Con las composiciones y procedimientos de la presente invención se tratan afecciones tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, tanto en hombres como en mujeres post-menopáusicas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En las mujeres premenopáusicas, el 17β-estradiol producido por los ovarios es el estrógeno circulante principal. Las concentraciones de estradiol en suero son bajas en las niñas preadolescentes y aumentan en la menarquía. En las mujeres, estas concentraciones varían de aproximadamente 100 pg por mililitro (367 pmoles por litro) en la fase folicular a aproximadamente 600 pg por mililitro (2200 pmoles por litro) en el momento de la ovulación. Pueden elevarse hasta casi 20.000 pg por mililitro (70.000 pmoles por litro) durante el embarazo. Después de la menopausia, las concentraciones de estradiol en suero se reducen a valores similares o menores que los encontrados en los hombres de edad similar (de 5 a 20 pg por mililitro [de 18 a 74 pmoles por litro]) (Yen, S.S.C. y Jaffe, R.B., eds. Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders, (1991)).

Los estrógenos esteroideos se forman fundamentalmente a partir de androstenodiona o testosterona como precursores inmediatos. La reacción implica la aromatización del anillo A, y se cataliza en tres etapas por un complejo de enzimas monooxigenasas (aromatasas) que usa NADPH y oxígeno molecular como cosubstratos, (Miller, W.L., *Endocr. Rev.*, 9:295-318 (1988)). En la primera etapa de la reacción, se hidroxila C 19 (el grupo metilo angular que reside en el C 10 del andrógeno precursor). Una segunda hidroxilación ocasiona la eliminación del grupo hidroximetilo C 19 recién formado, y una hidroxilación final en C 2 ocasiona la formación de un intermedio inestable que se redispone formando el anillo fenólico A. La reacción entera consume tres moléculas de NADPH.

La actividad aromatasa reside dentro de una glicoproteína transmembrana ($P_{450,arom}$) que es homóloga a la familia de las monooxigenasas del citocromo P_{450} (Nebert, D.W. y Gonzalez, F. J., Annu. Rev. Biochem. 56:945-993, (1987); Corbin, C.J., y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:8948-8952 (1988)); también es esencial una flavoproteína omnipresente, la NADPH citocromo P_{450} reductasa. Las dos

231

proteínas se localizan en el retículo endoplásmico de las células granulosas de los ovarios, las células de Sertoli testiculares y las células de Leydig, en los adipocitos, en los sincitiotrofoblastos placentarios, en el blastocisto de preimplantación y en diversas regiones cerebrales, incluyendo el hipotálamo.

En las mujeres premenopáusicas, los ovarios son la fuente principal de estrógenos. El producto secretor principal es el estradiol, sintetizado por las células granulosas a partir de precursores androgénicos proporcionados por las células tecales. El estradiol secretado se oxida reversiblemente formando estrona, y estos dos estrógenos pueden convertirse en estriol. Estas transformaciones se realizan principalmente en el hígado, donde la interconversión entre estrona y estradiol se cataliza por la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

En los hombres y en las mujeres postmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos es el tejido adiposo. En este y en otros tejidos periféricos, la estrona se sintetiza a partir de deshidroepiandrosterona, que se secreta por la corteza suprarrenal. Así pues, la contribución de los estrógenos por el tejido adiposo se regula, en parte, por la disponibilidad de precursores androgénicos (Mendelson, C.R. y Simpson, E.R., Mol. Cell Endocrinol., (52:169-176, (1987)).

Ciertas enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, implican una regulación aberrante de la inmunidad humoral y mediada por células y a menudo están asociadas con un nivel anormal o aumentado de células T, células B y funciones efectoras de macrófagos dirigidas hacia los autoantígenos. Se considera que la activación de estos componentes celulares hacia los autoantígenos está relacionada con la alteración de los mecanismos de retroalimentación asociados con la autotolerancia. Las enfermedades autoinmunes incluyen un amplio espectro de entidades clínicas y, a pesar de las diferencias en los órganos diana, tienen muchas analogías. Éstas incluyen su preponderancia en mujeres fértiles, variando la relación entre mujeres y hombres de 50:1 en la tiroiditis de Hashimoto a 10:1 en el lupus sistémico eritematoso (SLE) y a 2:1 en la miastenia grave (Ahmed y col., Am. J. Path., 121:531 (1985)). Además, todas estas enfermedades se caracterizan por la cronicidad, la tendencia de remisión clínica y "manifestaciones súbitas" por razones poco entendidas, y la implicación de otros órganos. Aunque en esencialmente todas las enfermedades autoinmunes se han descrito la presencia de autoanticuerpos, la expresión inapropiada de antígenos de clase II, la activación de los macrófagos y la infiltración de células T en el órgano diana, no se comprenden bien ni los mecanismos de inducción que producen la activación de la enfermedad ni la progresión de la enfermedad. Por consiguiente, la terapia para estas enfermedades ha sido insatisfactoria desde hace mucho tiempo e implica el uso de sales de oro, metotrexato, agentes antipalúdicos, glucocorticoides (metilprednisolona) y otros inmunosupresores, así como plasmaféresis e intentos de inducir tolerancia. El tratamiento de las enfermedades autoinmunes no ha mejorado significativamente durante la última década y principalmente está asociado al uso de agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos para tratar los síntomas de la enfermedad. Claramente, aunque se requiere la supresión de la respuesta inmune específica dirigida contra el hospedador, la inmunosupresión generalizada, como la producida con glucocorticoides, tiene riesgos importantes en términos del perfil de efectos secundarios y la propensión del sujeto inmunosuprimido a tener un mayor riesgo de sufrir otras enfermedades infecciosas y no infecciosas.

Los leucocitos polimorfonucleares (PMNL) juegan un papel regulador en las enfermedades inflamatorias. Estas células, cuando se activan, sintetizan y liberan moléculas con oxígeno central, quimioatrayentes y enzimas hidrolíticas. Hay indicios de que las moléculas con oxígeno central juegan un papel perjudicial en varias enfermedades tales como enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoides,

237

SLE y otras. En el caso de una enfermedad autoinmune, por ejemplo, SLE, el inicio de la respuesta inflamatoria es que los autoantígenos estimulan los neutrófilos o PMNL del propio huésped, que secretan oxidantes fuertes que dañan las células y los tejidos circundantes.

Los estrógenos parecen estar implicados en las enfermedades autoinmunes aunque su papel en la progresión o regresión de la enfermedad es complejo y depende de la naturaleza de la enfermedad autoinmune. Por ejemplo, los estrógenos parecen tener efectos beneficiosos sobre la artritis reumatoide, mientras que tienen un efecto de exacerbación sobre el lupus sistémico (Chander y Spector; Ann. Rheum. Dis. 50:139). Como se informa por Jansson (Free Rad. Res. Comms., 14(3):195-208, (1991)), los estrógenos aumentan la actividad de una enzima generada por los PMNL, la mieloperoxidasa, que regula la producción de oxidantes a partir de peróxido de hidrógeno. Esta enzima convierte el peróxido de hidrógeno en ácido hipocloroso, un oxidante fuerte. Al aumentar la actividad enzimática y, por lo tanto, la presencia de ácido hipocloroso, aumenta la probabilidad de que existan fuerzas oxidativas en los tejidos, células y diversas macromoléculas presentes en las enfermedades inflamatorias/autoinmunes crónicas.

El documento EP 664 125 A1 informa que la inhibición de la mieloperoxidasa puede conseguirse mediante tratamiento con

89

ciertas 3-aroil benzotiofinas. El exceso de mieloperoxidasa está asociado con afecciones que incluyen el lupus sistémico eritematoso, la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia grave, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple.

Se ha demostrado que los estrógenos tienen un papel supresor sobre la función de las células T y también un efecto inmunoestimulador sobre las células B. Por lo tanto, los compuestos semejantes a los estrógenos serían beneficiosos en enfermedades asociadas con la activación de las células T, incluyendo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillan Barre y la tiroiditis de Hashimoto, a través de la inhibición de la función de las células T (Holmadahl, J., Autoimmun. 2:651 (1989).

Además de los efectos supresores de los estrógenos sobre las células T, los estrógenos pueden tener papeles protectores adicionales. Marui y col., (J. Clin. Invest. 92:1866 (1993)) han informado recientemente que los antioxidantes suprimen la expresión endotelial de VCAM-1. VCAM-1 es el ligando para VLA4, la integrina de células T y de macrófagos asociada con el tráfico de estas células fuera de la vasculatura y en el interior del espacio perivascular y de los órganos diana. Como los estrógenos son antioxidantes, es de esperar que los estrógenos y los análogos relacionados inhiban el tráfico de células dependiente de VLA-4 y, por lo tanto, que impidan la cascada inmune asociada con las enfermedades mediadas por procesos autoinmunes.

Los estrógenos juegan un papel perjudicial en otras enfermedades autoinmunes que incluyen el lupus sistémico y la glomérulonefritis, enfermedades asociadas con complejos inmunes. Aunque no se conocen los mecanismos responsables de la progresión de las enfermedades mediadas por estrógenos, se ha informado la capacidad de los estrógenos de aumentar la fagocitosis mediada por Fc (Friedman y col., J. Clin. Invest. 76:162 (1985)), la expresión de antígenos de clase II y la producción de IL-1 por los macrófagos de roedores tratados con estrógenos (Flynn, Life Sci., 38:2455 (1986). Sería de esperar que el aumento de estas funciones efectoras mediadas por macrófagos contribuyera a la cascada inmune asociada con la autodestrucción.

En los Estados Unidos, el cáncer de intestino grueso se encuentra en segundo lugar, después del cáncer de pulmón, como causa de muerte por cáncer. En 1996 se produjeron aproximadamente 133.500 nuevos casos, que produjeron 54.900 muertes. El porcentaje de incidencia de esta afección maligna extremadamente común no ha cambiado sustancialmente durante los últimos 40 años, aunque, por algunas razones, la tasa de mortalidad se ha reducido en los últimos años, particularmente en las mujeres. El cáncer colorrectal generalmente se produce en individuos de 50 años o más.

Se considera que la mayoría de los cánceres colorrectales, independientemente de su etiología, se producen a partir de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protrusión generalmente visible de la superficie mucosa y puede clasificarse patológicamente como un hamartoma no neoplástico (pólipo juvenil), una proliferación hiperplástica de la mucosa (pólipo hiperplásico) o un pólipo adenomatoso. Sólo los adenomas son claramente premalignos, y sólo una minoría de tales lesiones se transforman en cánceres. Los estudios de vigilancia de la población y los exámenes de autopsias han revelado que pueden encontrarse pólipos adenomatosos en el colon de aproximadamente el 30 por ciento de las personas de mediana edad o de edad avanzada. Basándose en esta prevalencia y en la incidencia conocida de cánceres colorrectales, parece ser que menos de un 1 por ciento de los pólipos se vuelven malignos. La mayoría de los pólipos no producen síntomas y no se detectan clínicamente. Puede encontrarse sangre oculta en las heces en menos de un 5 por ciento de los sujetos con tales lesiones.

En el ADN obtenido a partir de pólipos adenomatosos, lesiones displásicas y pólipos que contienen focos microscópicos de células tumorales (carcinoma in situ), se han descrito varios cambios moleculares, que se considera que representan un proceso de múltiples etapas en la evolución de la mucosa colónica normal a un carcinoma invasivo amenazador para la vida. Estas etapas de desarrollo hacia la carcinogénesis incluyen mutaciones puntuales en el proto-oncogen K-ras; hipometilación del ADN, que conduce a la activación de genes; pérdida de ADN ("pérdida alélica") en el sitio de un gen supresor de tumores [el gen coli de poliposis adenomatosa (APC)] localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida alélica en el sitio de un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 18q [el denominado delecionado en el gen del cáncer colorrectal (DCC)]; y pérdida alélica en el cromosoma 17p, asociada con mutaciones en el gen supresor de tumores p53. Así pues, el modelo proliferativo alterado de la mucosa colónica, que ocasiona la progresión a un pólipo y después a un carcinoma, puede implicar la activación mutacional de un oncogen seguido de y acoplado con la pérdida de genes que normalmente suprimen la tumorigénesis. Aunque el presente modelo incluye cinco de tales alteraciones moleculares, probablemente hay otras implicadas en el proceso carcinogénico. Sigue sin saberse si las aberraciones genéticas siempre se producen en un orden definido. Sin embargo, basándose en este modelo, se cree que la neoplasia se desarrolla sólo en los pólipos en los que tienen lugar todos estos acontecimientos mutacionales. (Mayer, R. J., *Gastrointestinal Tract Cancer*, Capítulo 92, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).

Varios materiales que se producen de forma natural y sintéticos administrados por vía oral se han evaluado como posibles inhibidores del cáncer de colon. La clase más eficaz de estos agentes quimiopreventivos es la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que se cree que suprimen la proliferación celular mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Ciertos estudios de control de casos han indicado que el uso regular de aspirina reduce el riesgo de adenomas y carcinomas de colon, así como el riesgo de muerte debida al cáncer de intestino grueso; este efecto inhibidor de la carcinogénesis de colon parece aumentar con la duración del uso del fármaco. Aunque las vitaminas antioxidantes, tales como ácido ascórbico, los tocoferoles y el β-caroteno, están presentes en dietas ricas en frutas y verduras, que se han asociado con menores proporciones de cáncer colorrectal, se han considerado ineficaces en un ensayo aleatorio prospectivo como medio para reducir la incidencia de adenomas posteriores en sujetos que ya se habían sometido a la eliminación de un adenoma de colon. En estudios prospectivos de grupos, la terapia de reposición de estrógenos se ha asociado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en mujeres, posiblemente por un efecto sobre la síntesis y la composición de los ácidos biliares. La otra reducción inexplicada de la mortalidad

243

debida al cáncer colorrectal en las mujeres puede ser el resultado del amplio uso de la terapia de reposición de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas. (Mayer, R. J., *Gastrointestinal Tract Cancer*, Capítulo 92, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).

La curación de heridas normalmente es una secuencia coordinada y estereotipada de acontecimientos que incluyen (a) la rotura de tejidos y la pérdida de la arquitectura normal del tejido; (b) necrosis celular y hemorragia; hemostasis (formación de coágulos); (c) infiltración de células inflamatorias segmentadas y mononucleares, con congestión vascular y edema tisular; (d) disolución del coágulo así como de las células y los tejidos dañados por células mononucleares (macrófagos) y (e) formación de tejido de granulación (fibroplasia y angiogénesis). Esta secuencia de acontecimientos celulares se ha observado en heridas de todos los tejidos y órganos generadas en un gran número de especies de mamíferos (Gailet y col., 1944, Curr. Opin. Cell. Biol. 6:717-725).

Los estrógenos aceleran el crecimiento de las células endoteliales in vitro e in vivo (Morales, D.E., y col., Circulation, 91:755-63 (1995); Krasinski, K., y col., Circulation, 95:1768-72 (1997)). La rápida reendotelización inducida por los estrógenos después de una lesión vascular puede deberse en parte al aumento de la expresión local del factor de crecimiento del endotelio vascular. Los estrógenos también inhiben la apoptosis de células endoteliales humanas cultivadas de una forma dependiente del receptor de estrógenos (Spyridopoulos, I., y col., Circulation, 95:1505-14 (1997)). La rápida restauración de la integridad endotelial por la acción de los estrógenos puede contribuir a la atenuación de la respuesta a las lesiones aumentando la disponibilidad de óxido nítrico, que puede inhibir directamente la proliferación de células del músculo liso (Cornwell, T.L., y col., Am. J. Physiol., 267:C1405-C1413 (1994)). Los estrógenos inhiben directamente la migración y la proliferación de las células del músculo liso in vitro (Kolodgic F.D., y col., Am. J. Pathol., 148: 969-76 (1996); Bhalla, R.C., y col., Am. J. Physiol., 272: H1996-H2003 (1997)).

Las terapias de curación de heridas disponibles actualmente implican la administración de proteínas terapéuticas. Tales proteínas terapéuticas pueden incluir factores reguladores implicados en el proceso de curación normal, tales como hormonas sistémicas, citocinas, factores del crecimiento y otras proteínas que regulan la proliferación y diferenciación de las células. Se ha notificado que los factores del crecimiento, las citocinas y las hormonas que tienen tal capacidad de curación de heridas incluyen, por ejemplo, la superfamilia del factor β de crecimiento de transformación (TGF-β) de proteínas (Cox, D. A., Cell Biology International, 19:357-371 (1995)), el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (FGF) (Slavin, J., Cell Biology International, 19:431-444 (1995)), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y agentes reguladores de calcio tales como la hormona paratiroidea (PTH).

La evidencia epidemiológica sugiere que los estrógenos pueden proteger contra las cataratas. Aunque las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres de desarrollar cataratas, este mayor riesgo se produce después de la menopausia, cuando los estrógenos han disminuido. Livingston, P.M., y col., Dev. Opthalmol. 26:1-6, (1994); Klein, B.E., y col., Arch. Ophthalmol. 116:219-225, (1998)). En un estudio de 544 mujeres, un inicio precoz de la menopausia se asoció con un riesgo 2,9 veces mayor de desarrollar cataratas (Shibata, T., y col., Dev. Opthalmol. 26:25-33, (1994)). Además, los resultados de tres estudios epidemiológicos pequeños sugieren que la terapia de reposición de estrógenos después de la menopausia reduce la incidencia de cataratas (Klein, B.E., y col., Arch. Ophthalmol. 112:85-91, (1994); Cumming, R.G. y Mitchell, P., Am. J. Epidemiol., 145:242-249, (1997); Benitez del Castillo, J.M., y col., Ophthalmology, 104:970-973, (1997)). Un modelo de rata in vivo de cataratas relacionadas con la edad sugiere que el efecto protector de los estrógenos es un efecto genómico (Bigsby, R.M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:9328-9332, (1999)).

El cáncer de mama es una enfermedad dependiente de hormonas. Las mujeres sin ovarios funcionales que nunca reciben una terapia de reposición de estrógenos no desarrollan cáncer de mama. La relación entre mujeres y hombres para la enfermedad es de aproximadamente 150 a 1. Una serie de descubrimientos indica que las hormonas juegan un papel crítico como promotores de la enfermedad. Para la mayoría de las malignidades epiteliales, un gráfico log-log de incidencia frente a la edad muestra un aumento en línea recta con cada año de vida. Un gráfico similar para el cáncer de mama muestra el mismo aumento en línea recta, pero con una reducción de la pendiente que comienza en la edad de la menopausia. Las tres fechas en la vida de una mujer que tienen un impacto importante sobre la incidencia de cáncer de mama son la edad de la menarquía, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. La mujer que experimenta la menarquía a los 16 años, tiene sólo de un 50 a un 60 por ciento de riesgo de padecer cáncer de mama en su vida con respecto a las mujeres que experimentan la menarquía a los 12 años. Análogamente, la menopausia que se produce 10 años antes de la edad media (52 años), ya sea natural o inducida quirúrgicamente, reduce el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida en aproximadamente un 35 por ciento.

244

En comparación con las mujeres nulíparas, las mujeres que tienen el primer embarazo a término a los 18 años, tienen de un 30 a un 40 por ciento de riesgo de padecer cáncer de mama. Así pues, la longitud de la vida menstrual -- particularmente la fracción que transcurre antes del primer embarazo a término -- es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Este factor puede responder del 70 al 80 por ciento de la variación en la frecuencia de cáncer de mama en diferentes países.

La variación internacional ha proporcionado algunas de las pistas más importantes sobre la carcinogénesis hormonal. Una mujer que viva hasta los 80 años en Norteamérica tiene 1 probabilidad de 9 de desarrollar un cáncer de mama invasivo. Las mujeres asiáticas tienen un riesgo de padecer cáncer de mama de cinco a diez veces menor que las mujeres de Norteamérica o de Europa Occidental. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente menores de estrógenos y progesterona. Estas diferencias no pueden explicarse en una base genética, porque las mujeres asiáticas que viven en un medio Occidental tienen un riesgo idéntico al de las mujeres Occidentales. Estas mujeres también difieren notablemente en altura y peso de la mujer asiática que vive en Asia; la altura y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarquía y tienen efectos sustanciales sobre las concentraciones en plasma de estrógenos. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, Capítulo 91, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).

La menopausia se produce de forma natural a una edad media de 50 a 51 años en los Estados Unidos. A medida que envejecen los ovarios, disminuye la respuesta a las gonadotropinas de la pituitaria (hormona estimulante del folículo [FSH] y hormona luteinizante [LH]), dando como resultado inicialmente el acortamiento de las fases foliculares (por lo tanto, el acortamiento de los ciclos menstruales), menos ovulaciones, la reducción de la producción de progesterona y más irregularidad en los ciclos. Finalmente, el folículo ya no responde y no produce estrógenos. La fase transicional, durante la cual una mujer sale de la fase reproductora, empieza antes de la menopausia. Se denomina climaterio o perimenopausia, aunque muchas personas lo denominan menopausia.

La menopausia prematura se refiere al fallo de los ovarios de causa desconocida que se produce antes de los 40 años. Puede estar asociado con el hábito de fumar, vivir en altitudes elevadas o un estado nutricional deficiente. Una menopausia artificial puede deberse a una ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o a cualquier proceso que obstaculice el suministro de sangre a los ovarios.

Los síntomas del intervalo climatérico pueden ser de inexistentes a graves. Los sofocos (rubores) y la sudoración secundaria a la inestabilidad vasomotora afectan al 75% de las mujeres. La mayoría tienen sofocos durante más de 1 año, y del 25 al 50% durante más de 5 años. Las mujeres sienten calor y pueden sudar algunas veces profusamente. La piel, especialmente de la cabeza y el cuello, se vuelve roja y caliente. El sofoco, que puede durar de 30 segundos a 5 minutos, puede ir seguido de escalofríos. Los síntomas vasomotores de los sofocos coinciden con el inicio de los pulsos de LH, pero no siempre los aumentos de LH están asociados con un sofoco, lo que sugiere que el control hipotalámico de los pulsos de LH es independiente del de los sofocos. Esta independencia se confirma por la aparición de sofocos en mujeres con disfunción de la pituitaria y que no secretan LH y/o FSH.

Pueden producirse síntomas psicológicos y emocionales --- incluyendo fatiga, irritabilidad, insomnio, incapacidad de concentrarse, depresión, pérdida de memoria, dolor de cabeza, ansiedad, nerviosismo y timidez. La interrupción del sueño por los sofocos recurrentes contribuye a la fatiga y a la irritabilidad. También pueden producirse desvanecimientos intermitentes, parestesias, palpitaciones y taquicardias. También son comunes las náuseas, el estreñimiento, la diarrea, la artralgia, la mialgia, las manos y pies fríos y el aumento de peso.

La gran reducción de los estrógenos ocasiona cambios

242

profundos en el tracto genital inferior; por ejemplo, la mucosa vaginal y la piel vulvar se vuelven más finas, cambia la flora bacteriana normal y los labios menores, el clítoris, el útero y los ovarios reducen su tamaño. La inflamación de la mucosa vaginal (vaginitis atrófica) puede hacer que la mucosa adopte el aspecto de una fresa y puede producir frecuencia y urgencia urinaria, sequedad vaginal y dispareunia. Las mujeres tienden a perder el tono del músculo pélvico y a desarrollar incontinencia urinaria, cistitis y vaginitis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico logarítmico de unión competitiva lineal de PPTN y 17β-estradiol al receptor de estrógenos humano. El eje X representa el porcentaje de estrógenos marcados con radioisótopos unidos al receptor. El eje Y representa la concentración molar del ligando añadido. Los valores son media ± SEM.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos. Las composiciones comprenden un agonista/antagonista de estrógenos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones son eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la

248

piel y las cataratas.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a procedimientos de tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos. Específicamente, los procedimientos se refieren a procedimientos de tratamiento de la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Los procedimientos comprenden la administración de una cantidad eficaz de los agonistas/antagonistas de estrógenos descritos en este documento.

Un tercer aspecto de la invención es que las composiciones y procedimientos para tratar las afecciones que responden a estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, son eficaces, mientras que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

Como cuarto aspecto, la presente invención proporciona estuches para uso por un consumidor para tratar afecciones que responden a estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. El estuche comprende a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica para tratar afecciones que responden a los estrógenos tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Las instrucciones también pueden indicar que el estuche es para el tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, mientras que se reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

Como quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar afecciones que responden a los estrógenos, tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Estas indicaciones también se tratan por el medicamento mientras que se reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

Un sexto aspecto de la invención se refiere a formulaciones tópicas para el tratamiento de arrugas de la piel. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención pueden fabricarse en una amplia

250

diversidad de tipos de productos. Éstos incluyen, pero sin limitación, lociones, cremas, aceites de bronceado, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, espumas y cosméticos. Estos tipos de producto pueden comprender varios tipos de sistemas de vehículo que incluyen, pero sin limitación, soluciones, emulsiones, geles y sólidos. Las formulaciones tópicas comprenden una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos y pueden incluir opcionalmente otros agentes contra las arrugas tales como filtros solares y protectores solares, agentes anti-inflamatorios, antioxidantes/eliminadores de radicales, quelantes, retinoides y N-acetil-L-cisteína.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones y a procedimientos para el tratamiento de afecciones que responden a los estrógenos. A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen los significados definidos más adelante.

"Tratamiento", como se usa en este documento, incluye el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo y "tratar", como se usa en este documento, se refiere al acto de proporcionar el tratamiento preventivo y/o paliativo.

Un "sujeto" es un animal, incluyendo la especie humana, que se puede tratar con las composiciones, procedimientos y estuches de la presente invención. El término "sujeto" o "sujetos" pretende hacer referencia tanto al género masculino como al género femenimo, a menos que se indique específicamente un género.

"Las afecciones que responden a los estrógenos" incluyen las afecciones causadas por deficiencia de estrógenos o las que se tratan con suplementación o reposición de estrógenos. Estas afecciones incluyen la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas.

"Los efectos adversos asociados con los estrógenos" incluyen sensibilidad anormal de mama, cáncer de mama, indigestión gaseosa, dolor de cabeza, aumento de la coagulación sanguínea y hemorragia menstrual en las mujeres. Una terapia de estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de carcinoma endometrial. Las mujeres sometidas a una terapia de estrógenos a largo plazo pueden tener un mayor riesgo que no se invierte por la administración concurrente de progestina (N. Engl. J. Med. 332:1589, (1995)). En los hombres, los efectos adversos de los estrógenos incluyen un aumento de la coagulación sanguínea, ginecomastia, feminización y reducción de la libido.

El término "mujeres post-menopáusicas" se define para incluir no sólo mujeres de edad avanzada que han pasado la menopausia, sino también mujeres que se han sometido a una histerectomía o que, por alguna otra razón, han suprimido la producción de estrógenos, tales como las que han experimentado una administración a largo plazo de corticosteroides, sufren el síndrome de Cushions o tienen disgénesis gonadal.

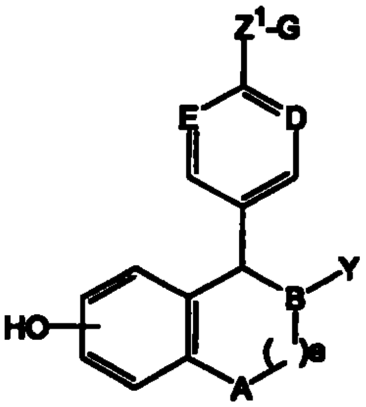
"Cáncer de mama" se define como una proliferación maligna de células epiteliales que recubren los conductos o lóbulos de la mama.

Un "agonista/antagonista de estrógenos" es un compuesto que afecta a algunos de los receptores de los estrógenos, pero no necesariamente a todos y, en algunos casos, antagoniza o bloquea a los estrógenos. También se conoce como un "modulador selectivo de los receptores de los estrógenos" (SERM). Los agonistas/antagonistas de los estrógenos también pueden denominarse antiestrógenos, aunque tienen alguna actividad estrogénica en algunos receptores de los estrógenos. Por lo tanto, los agonistas/antagonistas de los estrógenos no son lo que se denomina comúnmente como "antiestrógenos puros". Los antiestrógenos que también pueden actuar como agonistas se denominan antiestrógenos de Tipo I. Los antiestrógenos de Tipo I activan el receptor de los estrógenos uniéndose fuertemente en el núcleo durante un período de tiempo prolongado, pero impidiendo la reposición de los receptores (Clark, y col., *Steroids* 22:707, 1(973); Capony, y col., *Mol Cell Endocrinol*, 3:233, (1975)).

Los procedimientos a los que se ha hecho referencia anteriormente para tratar las afecciones que responden a los estrógenos generalmente se refieren a las ventajas y/o supervivencia a largo plazo. Los efectos clínicos beneficiosos se pueden observar en pocas semanas, por ejemplo 2-3 semanas, sin embargo, esto no implica que los sujetos no se beneficien del tratamiento antes de la observación clínica real. Sin embargo, se prefiere que la administración se realice a largo plazo; es decir durante más de 16 semanas y, preferiblemente, durante más de 6 meses.

Sin deseo de limitarse por ninguna teoría individual, se cree que los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención y las composiciones que contienen estos agonistas/antagonistas de estrógenos tratan afecciones que responden a los estrógenos tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas, debido a la actividad en el receptor de los estrógenos. Los agonistas/antagonistas de los estrógenos de la presente invención ejercen un efecto estrogénico positivo en los animales en el tratamiento de la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Los efectos se consiguen sin el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos, debido a los efectos antiestrogénicos de los agonistas/antagonistas de estrógenos en otros tejidos tales como el tejido mamario.

Los agonistas/antagonistas de estrógeno de la presente invención incluyen los compuestos descritos en el documento US 5.552.412 que se incorpora en su totalidad. Los compuestos se describen por la fórmula (I) mostrada a continuación:



(I)

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

258

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR^2- y -$S(O)_n$-, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

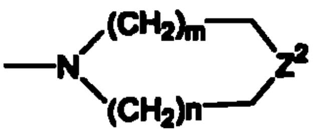
(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

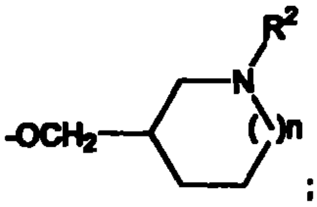
(a) -NR^7R^8;

(b)



en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o -CH_2-; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser  ;

W es

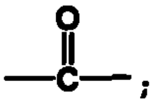
(a) $-CH_2-$;

(b) $-CH=CH-$;

(c) $-O-$;

(d) $-NR^2-$;

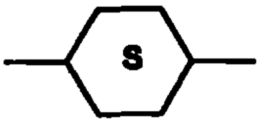
(e) $-S(O)_n-$;

(f) 
$-C(=O)-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j) 
; o

(k) $-C{\equiv}C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo C_1-C_6;

(d) alcoxi C_1-C_4;

(e) aciloxi C_1-C_4;

(f) alquil(C_1-C_4)tio;

(g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;

(h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;

(i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);

(j) aril-alquilo (C_1-C_4);

(k) -CO_2H;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) -SO_2NHR;

(o) -NH_2;

(p) alquil C_1-C_4-amino;

(q) dialquil C_1-C_4-amino;

(r) -$NHSO_2R$;

(s) -NO_2;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

257

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

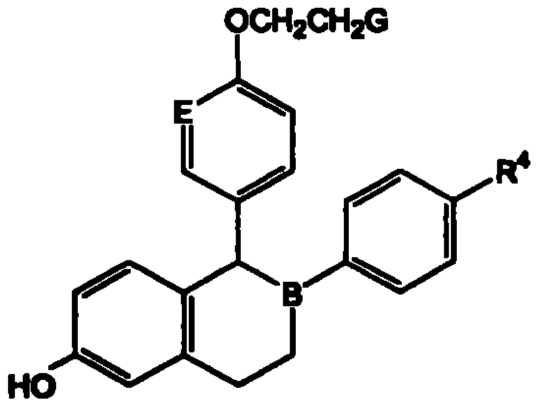
Halo significa cloro, bromo, yodo o fluoro o halógeno significa cloro, bromo, yodo o fluoro.

Alquilo significa hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada. Son ejemplos de tales grupos alquilo (asumiendo que la longitud señalada incluye el ejemplo particular) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

Alcoxi significa alquilo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada unido a través de un oxi. Son ejemplos de tales grupos alcoxi (asumiendo que la longitud señalada incluye el ejemplos particular) metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

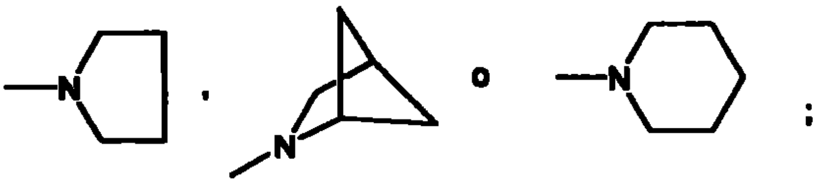
El signo positivo o negativo entre paréntesis usado en este documento en la nomenclatura indica la dirección de la rotación de la luz polarizada en el plano por el estereoisómero particular.

Otros compuestos preferidos de la invención, que también se describen en la Patente de estados Unidos No. 5.552.412, son de fórmula (IA):



(IA)

en la que G es



262

R^4 es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N.

Los compuestos especialmente preferidos de la invención para las composiciones y procedimientos son:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

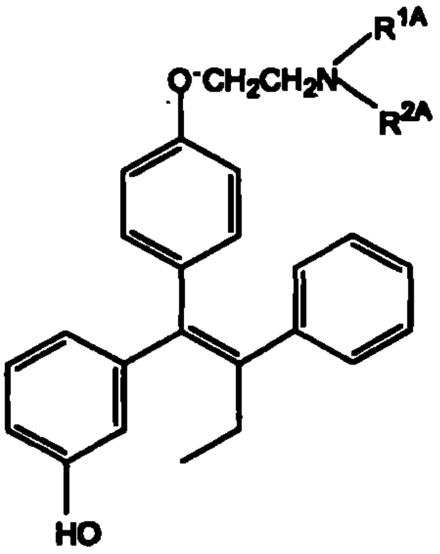
cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sus sales. Una sal especialmente preferida de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol es la sal tartrato.

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos se describen en el documento US 5.047.431. La estructura de estos compuestos se da por la fórmula (II) mostrada a continuación:



(II)

en la que

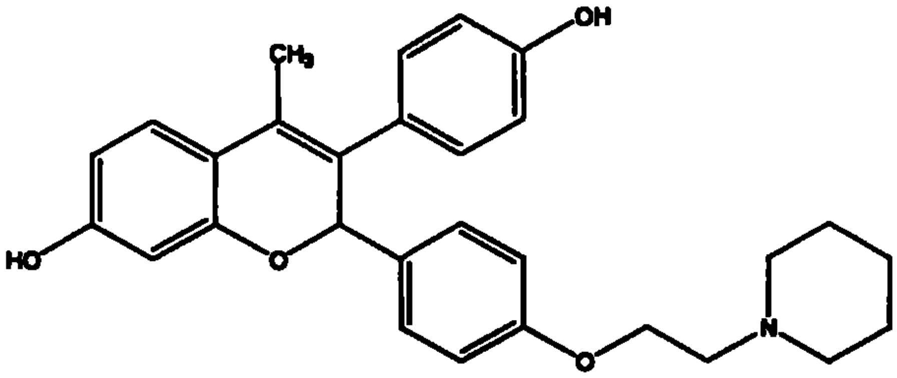
R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que, cuando R^{1A} y R^{2A} son iguales, cada uno es un grupo metilo o etilo, y, cuando R^{1A} y R^{2A} son diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o etilo y el otro es hidrógeno o un grupo bencilo; y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

Son agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos tamoxifeno: (etanamina, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1)) y otros compuestos como los descritos en la Patente de Estados Unidos No. 4.536.516; 4-hidroxi tamoxifeno (es decir, tamoxifeno en el que el resto 2-fenilo tiene un grupo hidroxi en la posición 4) y otros compuestos como los descritos en la Patente de estados Unidos No. 4.623.660;

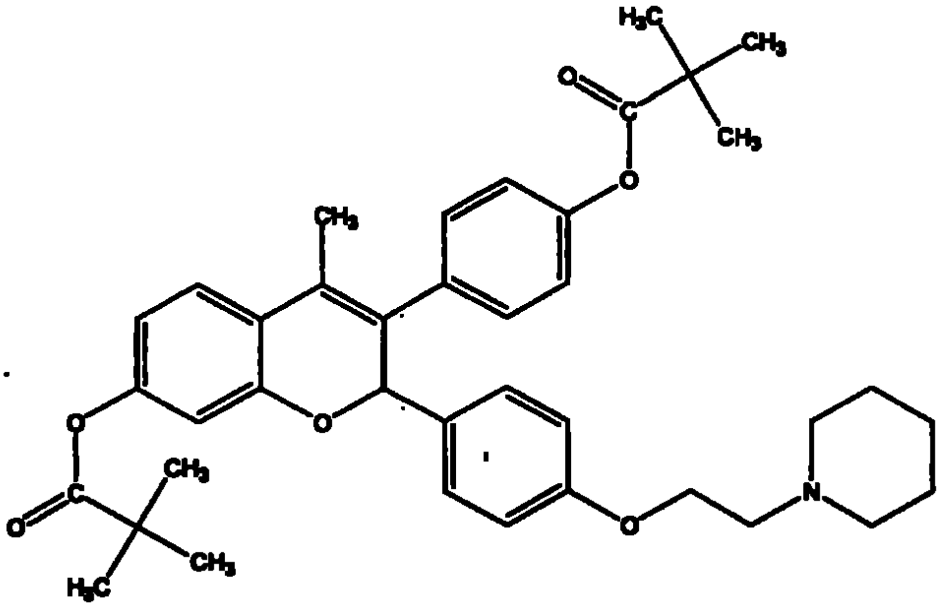
263

raloxifeno: (metanona, [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il] [4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-, clorhidrato) y otros compuestos como los descritos en las Patentes de estados Unidos Nos. 4.418.068, 5.393.763, 5.457.117, 5.478.847 y 5.641.790; toremifeno: (etanamina, 2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) y otros compuestos como los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.696.949 y 4.996.225; centcromano: 1-[2-[[4-(-metoxi-2,2, dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidina y otros compuestos como los descritos en la Patente de Estados Unidos No. 3.822.287; idoxifeno: pirrolidina, 1-[-[4-[[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil] y otros compuestos como los descritos en la Patente de Estados Unidos No. 4.839.155; 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol y otros compuestos como los descritos en la Patente de Estados Unidos No. 5.484.795; y {4-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il]-metanona y otros compuestos como los descritos en la publicación de la solicitud internacional WO 95/10513. Otros compuestos preferidos incluyen GW 5638 y GW 7604. La síntesis de estos compuestos se describe en Wilkson y col., J. Med. Chem., 1994; 37:1550-1552.

Otros agonistas/antagonistas preferidos incluyen EM-652 (como se muestra en la fórmula denominada en este documento como fórmula (III)) y EM-800 (como se muestra en la fórmula denominada en este documento como fórmula (IV)). La síntesis de EM-652 y EM-800 y la actividad de diversos enantiómeros se describe en Gauthier y col., J. Med. Chem., 1997; 40:2117-2122.

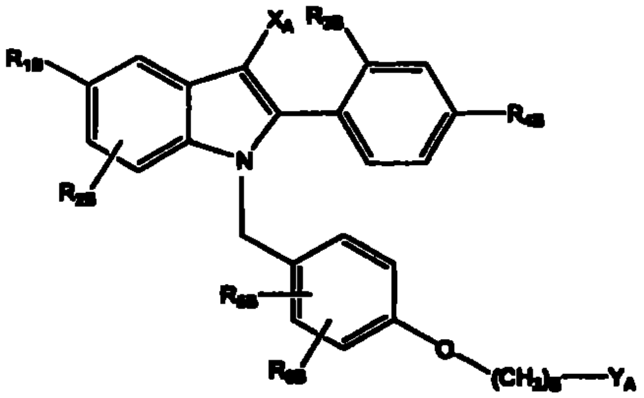


(III)

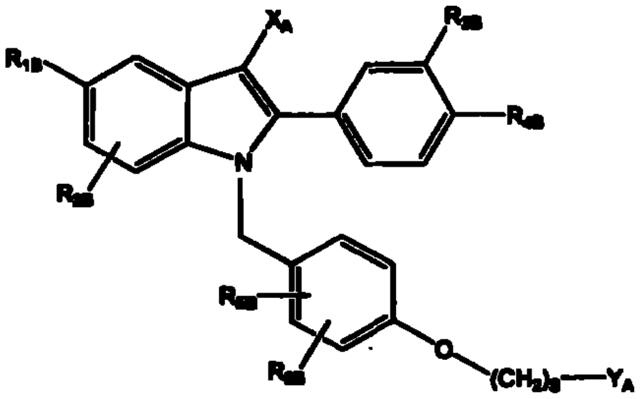


(IV)

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos incluyen TSE 424 y otros compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos No. 5.998.402, Patente de estados Unidos No. 5.985.910, Patente de Estados Unidos No. 5.780.497, Patente de Estados Unidos No. 5.880.137 y Solicitud de Patente Europea EP 0802183 A1 que incluyen los compuestos descritos por las fórmulas denominadas en este documento V y VI, mostradas a continuación:



(V)



(VI)

en las que:

R_{1B} se selecciona entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o ésteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, o halógenos; o éteres halogenados C_1-C_4 que incluyen trifluorometil éter y triclorometil éter.

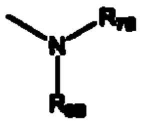
R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH o ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o ésteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, halógenos, o éteres halogenados C_1-C_4 que incluyen trifluorometil éter y triclorometil éter, ciano, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada) o trifluorometilo;

X_A se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6, ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno;

s es 2 ó 3;

Y_A se selecciona entre:

a) el resto:



en la que R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente entre el grupo de H, alquilo C_1-C_6 o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, $-CF_3$ o $-OCF_3$;

b) un heterociclo de cinco miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquilo C_1-C_4)-, -N= y S(O)$_u$-, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), -CO_2H, -CN, -CONHR$_{1B}$, -NH_2, -alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, -NHSO$_2$R$_{1B}$, -NHCOR$_{1B}$, -NO_2 y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4);

c) un heterociclo de seis miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquilo C_1-C_4)-, -N= y -S(O)$_u$-, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4)=, -CO_2H, -CN, -CONHR$_1$, -NH_2, alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, -NHSO$_2$R$_{1B}$, -NHCOR$_{1B}$, -NO_2 y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4);

d) un heterociclo de siete miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquil C_1-C_4)-, -N= y -S(O)$_u$, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), -CO_2H, -CN, -CONHR$_{1B}$, -NH_2, alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, -NHSO$_2$R$_{1B}$, -NHCOR$_{1B}$, -NO_2 y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4); o

e) un heterociclo bicíclico que contiene de 6 a 12 átomos de carbono con los anillos unidos en puente condensados y que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquilo C_1-C_4)- y -S(O)$_u$-, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), -CO_2H-, -CN-, -CONHR$_{1B}$-, -NH_2, -N=, alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, -NHSO$_2$R$_{1B}$, -NHCOR$_{1B}$, -NO_2 y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4); e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

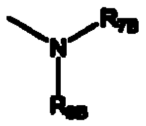
Los compuestos más preferidos de esta invención son los que tienen las estructuras generales V o VI, mostradas anteriormente, en las que:

R_{1B} se selecciona entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} o éteres de alquilo de los mismos, y halógeno;

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} o éteres de alquilo de los mismos, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 o trihalometilo, preferiblemente trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no sea OH;

X_A se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6, ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno;

Y_A es el resto

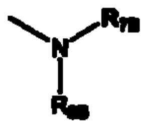


.

R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 o unidos por un grupo $-(CH_2)_w-$, siendo w un número entero de 2 a 6, formando un anillo, estando el anillo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, -CN, -CONH(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, alquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, $-NHSO_2$(alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4) y $-NO_2$; e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

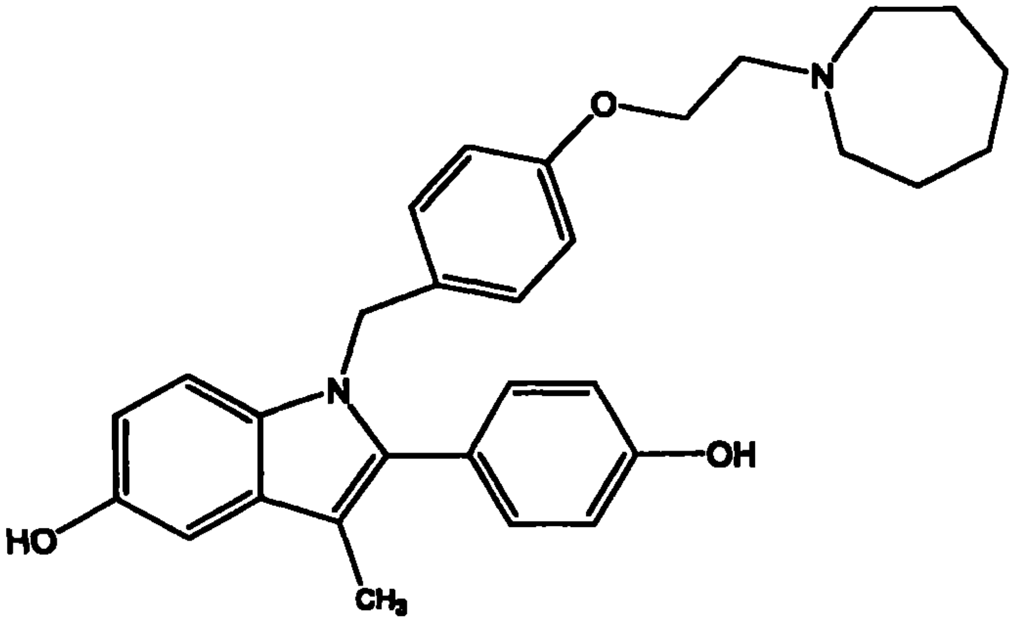
Los anillos formados por R_{7B} y R_{8B} concatenados, mencionados anteriormente, pueden incluir, pero sin limitación, anillos de aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, hexametilenoamina o heptametilenoamina.

Los compuestos más preferidos de las fórmulas estructurales V y VI anteriores, son aquellos en los que R_{1B} es OH; R_{2B}-R_{6B} son como se han definido anteriormente; X_A se selecciona entre el grupo compuesto por Cl, NO_2, CN, CF_3 o CH_3; Y_A es el resto



y R_{7B} y R_{8B} están concatenados entre sí como $-(CH_2)_t-$, siendo t un número entero de 4 a 6, para formar un anillo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), -CO_2H, -CN, -CONH-alquilo (C_1-C_4), -NH_2, alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, -$NHSO_2$-alquilo (C_1-C_4), -NHCO-alquilo (C_1-C_4) y -NO_2; e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

Otro compuesto preferido es TSE-424 como se describe por la fórmula mencionada en este documento como fórmula (Va) mostrada a continuación:



(Va)

272

El químico de experiencia habitual reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica, tautomérica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros, tautómeros e isómeros configuracionales. Todos tales isómeros y las mezclas de los mismos están incluidos en esta invención. También están incluidos los hidratos de los compuestos de esta invención.

También forma parte de la presente invención administrar más de un agonista/antagonista de estrógenos. Además, el agonista/antagonista de estrógenos o las combinaciones de agonistas/antagonistas de estrógenos pueden administrarse en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos, particularmente los compuestos que se usan para tratar la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de los tejidos o las cataratas. Los diferentes compuestos pueden administrarse en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación diferentes al mismo tiempo o en momentos diferentes.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los mencionados en la Fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos

273 ~~276~~

de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y de carbono 14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o la necesidad de dosis menores y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos señalados y/o ejemplificados en la patente de Estados Unidos 5.552.412 y sustituyendo el reactivo no

277

marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos disponible.

Los químicos farmacéuticos reconocerán fácilmente que los compuestos fisiológicamente activos que tienen grupos hidroxi accesibles se administran frecuentemente en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. La bibliografía que menciona tales compuestos, tales como estradiol, proporciona un gran número de ejemplos de tales ésteres. Los compuestos de esta invención no son una excepción a este respecto y pueden administrarse eficazmente en forma de un éster, formado sobre los grupos hidroxi, como podría esperar un especialista en química farmacéutica. Se cree que tales ésteres se escinden metabólicamente en el cuerpo, produciendo el compuesto con un grupo hidroxi libre. Es posible, como se sabe desde hace mucho tiempo en la química farmacéutica, ajustar la velocidad o duración de la acción del compuesto eligiendo los grupos éster apropiados.

Se prefieren ciertos grupos éster como constituyentes de los compuestos de esta invención. Los compuestos de fórmula I o IA pueden contener grupos éster en diversas posiciones, como se ha definido anteriormente en este documento, representándose estos grupos como -COOR$_9$, siendo R$_9$ alquilo C$_1$-C$_{14}$, cloroalquilo C$_1$-C$_3$, fluoroalquilo C$_1$-C$_3$, cicloalquilo C$_5$-C$_7$, fenilo o fenilo mono- o di-sustituido con alquilo C$_1$-C$_4$, alcoxi C$_1$-C$_4$, hidroxi, nitro, cloro, fluoro o

275

tri(cloro o fluoro)metilo.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención pueden formarse con los propios compuestos, o con cualquiera de sus ésteres, e incluyen las sales farmacéuticamente aceptables que a menudo se usan en la química farmacéutica. Por ejemplo, pueden formarse sales con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, ácidos sulfónicos que incluyen agentes tales como el ácido naftalenosulfónico, metanosulfónico y toluenosulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido pirosulfúrico, el ácido metafosfórico, el ácido succínico, el ácido fórmico, el ácido ftálico, el ácido láctico y similares, más preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido acético y ácido propiónico.

Los compuestos de esta invención, como se ha descrito anteriormente, pueden administrarse en forma de sales de adición de ácidos. Las sales se forman convenientemente, como es habitual en la química orgánica, mediante la reacción de un compuesto de esta invención con un ácido adecuado, tal como se ha descrito anteriormente. Las sales se forman rápidamente con altos rendimientos a temperaturas moderadas y a menudo se preparan simplemente aislando el compuesto a partir de un lavado ácido adecuado como etapa final de la

226

síntesis. El ácido formador de la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado o en un disolvente orgánico acuoso, tal como un alcanol, cetona o éster. Por otra parte, si se desea un compuesto de esta invención en forma de la base libre, se aísla a partir de una etapa de lavado final básico, de acuerdo con la práctica habitual. Una técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la solución minuciosamente, tal como sobre tamices moleculares, antes de burbujear gas de cloruro de hidrógeno a su través. Una sal preferida de la presente invención es la sal D-(-)-tartrato.

La dosis de un compuesto de esta invención a administrar a un ser humano es bastante variable y está sujeta al juicio del médico correspondiente. Debe indicarse que puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando se administra en forma de una sal, tal como un laureato, cuyo radical formador de la sal tiene un peso molecular apreciable. El intervalo general de proporciones de administración eficaces de los compuestos es de aproximadamente 0,001 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Un intervalo de proporciones preferido es de aproximadamente 0,01 mg/día a 10 mg/día. Por supuesto, a menudo es práctico administrar la dosis diaria del compuesto en partes, a diversas horas del día. Sin embargo, en cualquier caso, la cantidad del compuesto administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

La vía de administración de los compuestos de esta invención no es crítica. Se sabe que los compuestos se absorben desde el tracto alimentario y, por lo tanto, normalmente se prefiere, por razones de conveniencia, administrar el compuesto por vía oral. Sin embargo, los compuestos pueden administrarse de una forma igualmente eficaz por vía percutánea o en forma de supositorios para la absorción por el recto, si se desea en un caso dado. Pueden usarse todos los tipos de composiciones habituales, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones. Las composiciones se formulan de manera que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de la dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido.

En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos habituales en la química farmacéutica y mediante los procedimientos señalados y/o ilustrados en la patente de Estados Unidos No. 5.552.412.

Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un diluyente adecuado e introduciendo la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los diluyentes habituales incluyen sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se preparan mediante compresión directa, mediante granulación en húmedo o mediante granulación en seco. Sus formulaciones habitualmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato cálcico, sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como el almidón, la gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras.

En una formulación de comprimido puede ser necesario un lubricante para impedir que el comprimido y los punzones se adhieran a la matriz. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos tales como el talco, el estearato de magnesio y calcio, el ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que facilitan la disgregación de un comprimido para liberar un compuesto cuando el comprimido se humedece. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas, más particularmente, pueden usarse, por ejemplo, almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como lauril sulfato sódico.

Los comprimidos a menudo se recubren con azúcar como agente para dar sabor y sellante, o con agentes protectores que forman películas para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos también pueden formularse como comprimidos masticables, usando grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tales como manitol en la formulación, como está bien establecido en la técnica.

Cuando se desea administrar un compuesto en forma de un supositorio, pueden usarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Se usan ampliamente las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

El efecto de los compuestos puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo del compuesto que se disuelva lentamente e incorporarse en un comprimido o cápsula. La técnica puede mejorarse fabricando gránulos de varias velocidades de disolución diferentes y rellenando las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista a la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de actuación a largo plazo mediante la disolución o suspensión del compuesto en vehículos aceitosos o emulsionados que permiten que sólo se disperse lentamente en el suero.

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma in vivo para producir un compuesto de la presente invención. La transformación puede realizarse por diversos mecanismos, tales como a través de hidrólisis en la sangre. En T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, se proporciona una buena discusión del uso de profármacos.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un

283

profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_8), alcanoiloxi (C_2-C_{12})-metilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C_1-C_2)-amino-alquilo (C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquil (C_1-C_2)-carbamoil-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3).

De forma similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional de alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloxi (C_1-C_6)-metilo, 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcoxi (C_1-C_6)-carboniloximetilo, N-alcoxi (C_1-C_6)-carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), α-amino-alcanoílo (C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, seleccionándose independientemente cada grupo α-aminoacilo entre los L-aminoácidos que se producen de forma natural, $P(O)(OH)_2$, -$P(O)(O\text{-alquilo }(C_1\text{-}C_6))_2$ o glicosilo (el radical que resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo del la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo de amina funcional, puede formarse un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno del grupo amina por un grupo tal como R^X-carbonilo, R^XO-carbonilo, $NR^XR^{X\prime}$-carbonilo, siendo cada uno de R^X y $R^{X\prime}$ independientemente alquilo $(C_1\text{-}C_{10})$, cicloalquilo $(C_3\text{-}C_7)$, bencilo, o siendo R^X-carbonilo un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo-natural α-aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^X$, (siendo Y^X H, alquilo $(C_1\text{-}C_6)$ o bencilo), $-C(OY^{X0})Y^{X1}$, siendo Y^{X0} alquilo $(C_1\text{-}C_4)$ y siendo Y^{X1} alquilo $(C_1\text{-}C_6)$, carboxi-alquilo $(C_1\text{-}C_6)$, amino-alquilo $(C_1\text{-}C_4)$ o mono-N- o di-N,N-alquil $(C_1\text{-}C_6)$-aminoalquilo, $-C(Y^{X2})Y^{X3}$, siendo Y^{X2} H o metilo y siendo Y^{X3} mono-N- o di-N,N-alquil $(C_1\text{-}C_6)$-amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de los procedimientos de la presente invención que es capaz de tratar los síntomas de las afecciones patológicas descritas. Por supuesto, la dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con esta invención se determinará por las circunstancias particulares relacionadas con el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del sujeto y la gravedad de la afección patológica a tratar.

Para el tratamiento de las arrugas de la piel, un procedimiento preferido de la administración del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas es mediante aplicación tópica. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención pueden estar en una amplia diversidad de tipos de productos. Éstos incluyen, pero sin limitación, lociones, cremas, aceites de bronceado, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, espumas y cosméticos. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas excipientes que incluyen, pero sin limitación, soluciones, emulsiones, geles y sólidos. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención formuladas como soluciones, típicamente incluyen un disolvente acuoso u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los términos "disolvente acuoso farmacéuticamente aceptable" y "disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable" se refieren a un disolvente que es capaz de tener disuelto el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, y posee perfiles de seguridad aceptables (por ejemplo, características de irritación y sensibilización). Estas soluciones contienen de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, y de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 99,999%, más preferiblemente de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 99,9% de un disolvente acuoso u orgánico aceptable. Si las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención se formulan como un aerosol y se aplican a la piel como una pulverización, a la composición en solución se añade un propulsor. Los ejemplos de los propulsores útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos de bajo peso molecular clorados, fluorados y clorofluorados. Puede encontrarse una descripción más completa de propulsores útiles en la presente invención en Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 2ª Edición, Vol. 2, páginas 443-465 (1972). Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención comprenden además de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 50% de un emoliente tópico farmacéutica y cosméticamente aceptable. Como se usa en este documento, "emolientes" hace referencia a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Se conoce una amplia diversidad de emolientes adecuados que pueden usarse en la presente invención. Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª Edición, Vol. 1, páginas 32-43

(1972), contiene numerosos ejemplos de materiales adecuados. Los ejemplos de clases de emolientes útiles incluyen los siguientes:

1. Aceites y ceras hidrocarbonadas. Los ejemplos incluyen aceite mineral, vaselina, parafina, ceresina, ozoquerita, cera microcristalina, polietileno y perhidroescualeno.
2. Aceite de silicona, tal como dimetil polisiloxanos, metilfenil polisiloxanos, copolímeros de silicona glicol solubles en agua y solubles en alcoholes.
3. Ésteres de triglicéridos, por ejemplo, grasas y aceites vegetales y animales. Los ejemplos incluyen aceite de ricino, aceite de cartamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo y aceite de soja.
4. Ésteres de acetoglicérido, tales como monoglicéridos acetilados.
5. Glicéridos etoxilados, tales como glicerilmonoestearato etoxilado.
6. Ésteres alquílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. En la presente invención son particularmente útiles los ésteres metílico, isopropílico y butílico de ácidos grasos. Los ejemplos de otros ésteres alquílicos útiles incluyen laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de iso-hexilo, palmitato de isopropilo,

oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de di-hexildecilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo y lactato de cetilo.

7. Ésteres alquenílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen miristato de oleílo, estearato de oleílo y oleato de oleílo.

8. Ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen los ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y erúcico.

9. Alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Son ejemplos de alcoholes grasos satisfactorios los alcoholes laurílico, miristílico, cetílico, hexadecílico, estearílico, isoestearílico, hidroxiestearílico, oleílico, ricinoleílico, behenílico y erucílico, así como el 2-octil dodecanol.

10. Éteres de alcoholes grasos. Los alcoholes grasos etoxilados de 10 a 20 átomos de carbono incluyen los alcoholes laurílico, cetílico, estearílico, isoestearílico, oelílico y de colesterol, que tienen unidos de 1 a 50 grupos de óxido de etileno o de 1 a 50 grupos de óxido de propileno.

11. Éter-ésteres tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados.

282

12. Lanolina y derivados. Son ejemplos de emolientes derivados de lanolina: lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, lanolato de isopropilo, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilados, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilada, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilada, linoleato de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ésteres de alcoholes etoxilados, hidrogenolisis de lanolina, lanolina hidrogenada etoxilada, lanolina de sorbitol etoxilada y bases de absorción de lanolina líquidas y semisólidas.

13. Alcoholes polihidroxílicos y derivados de poliéteres. Son ejemplos de este caso de materiales el propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles 2000 y 4000, polioxietileno polioxipropilenglicoles, polioxipropileno polioxietilenglicoles, glicerol, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxipropilsorbitol, polietilenglicoles 200-6000, metoxi polietilenglicoles 350, 550, 750, 2000 y 5000, homopolímeros de poli[óxido de etilo], (100.000-5.000.000), polialquilenglicoles y derivados, hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol), 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etil,3-hexanodiol), glicol vicinal C15-C18 y derivados de polioxipropileno de trimetilolpropano.

288

14. Ésteres de alcoholes polihidroxílicos. Son ésteres de alcoholes polihidroxílicos satisfactorios para uso en la presente invención los ésteres de ácidos mono- y di-grasos de etilenglicol, ésteres de ácidos mono- y di-grasos de dietilenglicol, ésteres de ácidos mono- y di-grasos de polietilenglicol (200-6000), ésteres de ácidos mono- y di-grasos de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres de ácidos mono- y di-grasos de glicerilo, ésteres de ácidos poligrasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster de ácidos grasos de polioxietileno poliol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano.

15. Ésteres de ceras tales como cera de abejas, esperma de ballena, miristato de miristilo y estearato de estearilo.

16. Derivados de cera de abejas, por ejemplo, cera de abejas de polioxietileno sorbitol. Éstos son productos de reacción de cera de abejas con sorbitol etoxilado, con un contenido variable de óxido de etileno, que forman una mezcla de éter-ésteres.

17. Ceras vegetales que incluyen cera de carnauba y cera de candelilla.

18. Fosfolípidos, tales como lecitina y derivados.

19. Esteroles. Son ejemplos el colesterol y los ésteres de ácidos grasos del colesterol.

20. Amidas, tales como amidas de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos etoxilados y alcanolamidas de ácidos grasos sólidas.

Son emolientes particularmente útiles que proporcionan el acondicionamiento de la piel el glicerol, el hexanotriol, el butanotriol, el ácido láctico y sus sales, la urea, el ácido pirrolidona carboxílico y sus sales, los aminoácidos, la guanidina, el diglicerol y el triglicerol. A partir de un sistema de vehículo en solución puede obtenerse una loción. Las lociones típicamente comprenden de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 10%, del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas; de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10%, de un emoliente; y de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 90%, preferiblemente de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 80% de agua. Otro tipo de producto que puede formularse a partir de un sistema de vehículo en solución es una crema. Una crema de la presente invención comprende de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas; de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50%, preferiblemente de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% de un emoliente, y de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85%, preferiblemente de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 75% de agua. Otro tipo de producto que puede formularse a partir de un sistema de vehículo en solución es una pomada. Una pomada puede comprender una base sencilla de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos (oleaginosos). Las pomadas también pueden comprender bases de pomada de absorción que absorben agua para formar emulsiones. Los vehículos de pomadas también pueden ser solubles en agua. Una pomada también puede comprender de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10% de un emoliente más de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un agente espesante. Los ejemplos de los agentes espesantes adecuados incluyen: derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa e hipromelosa), polímeros sintéticos de alto peso molecular (por ejemplo, polímero de carboxivinilo y alcohol polivinílico), hidrocoloides vegetales (por ejemplo, goma de karaya y goma de tragacanto), espesantes de arcilla (por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio coloidal y bentonita) y polímeros de carboxivinilo (CARBOPOLS®; vendido por B. F. Goodrich Company, tales polímeros se describen con detalle en la Patente de Estados

Unidos No. 2.798.053, Brown, expedida el 2 de julio de 1975). Puede encontrarse una descripción más completa de los agentes espesantes útiles en la presente invención en Segarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª Edición, Vol. 1, páginas 72-73 (1972). Si el vehículo se formula como una emulsión, de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 5% del sistema de vehículo está constituido por un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Se describen emulsionantes adecuados, en, por ejemplo, McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición norteamericana, páginas 317-324 (1986). Los emulsionantes preferidos son aniónicos o no iónicos, aunque también pueden usarse otros tipos.

Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones y también como soluciones. Típicamente, tales lociones comprenden de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas; de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un emoliente; de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 75%, preferiblemente de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 95% de agua; y de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% de un emulsionante. Tales cremas típicamente comprenden de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un emoliente; de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80%, preferiblemente de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70% de agua; y de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 5% de un emulsionante.

Las preparaciones para el cuidado de la piel en emulsiones individuales, tales como las lociones y cremas, del tipo de aceite en agua y de agua en aceite son bien conocidas en las técnicas cosméticas y son útiles en la presente invención. En la presente invención también son útiles composiciones de emulsiones de múltiples fases, tales como las de tipo de agua en aceite en agua. En general, tales emulsiones individuales o de múltiples fases contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales. En la presente invención también son útiles los sistemas de vehículo en emulsión triple que comprenden una composición en emulsión fluida de aceite en agua en silicona.

Otro sistema de vehículo en emulsión útil en las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención es un sistema de vehículo en microemulsión. Tal sistema preferiblemente comprende de aproximadamente un 9% a aproximadamente un 15% de escualano; de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 40% de aceite de silicona; de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 20% de un alcohol graso; de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de ácido monograso de polioxietileno sorbitano (disponible en el mercado con el nombre comercial Tweens) u otros no iónicos; y de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 20% de agua. Este sistema de vehículo se combina con de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas.

Si las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención se formulan como un gel o una barra cosmética, se añade una cantidad adecuada de un agente espesante, como se ha descrito anteriormente, a una formulación de crema o loción. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención también pueden formularse como productos de maquillaje tales como bases de maquillaje. Las bases de maquillaje están basadas en soluciones o lociones con cantidades apropiadas de espesantes, pigmentos y aromas. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención pueden contener, además de los componentes mencionados anteriormente, una amplia diversidad de materiales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua adicionales usados convencionalmente en composiciones tópicas, a sus niveles establecidos. En las composiciones de esta invención también pueden estar presentes diversos materiales solubles en agua. Éstos incluyen humectantes, tales como glicerol, sorbitol, propilenglicol, glucosa alcoxilada y hexanotriol, etil celulosa, alcohol polivinílico, carboxi metilcelulosa, gomas vegetales y arcillas tales como VEEGUM® (silicato de magnesio y aluminio, R. T. Vanderbilt, Inc.); proteínas y polipéptidos, conservantes tales como ésteres metílico, etílico, propílico y butílico del ácido hidroxibenzoico (Parabens® - Mallinckrodt Chemical Corporation), EDTA, metilisotiazolinona y ureas de imidazolidinilo (Germall 115® - Sutton Laboratories); y un agente alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico para neutralizar, si se desea, parte de los ácidos grasos o el espesante que pueden estar presentes. Además, las composiciones tópicas de la presente invención pueden contener adyuvantes cosméticos convencionales tales como colorantes, opacificantes (por ejemplo, dióxido de titanio), pigmentos y perfumes. Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas de la presente invención también pueden incluir una cantidad segura y eficaz de un agente para aumentar la penetración. Una cantidad preferida de agente para mejorar la penetración es de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% de la composición. En las composiciones de la presente invención también pueden incluirse otros aditivos convencionales para productos del cuidado de la piel. Por ejemplo, pueden usarse colágeno, ácido hialurónico, elastina, hidrolizados, aceite de onagra, aceite de jojoba, factor del crecimiento epidérmico, saponinas de soja, mucopolisacáridos y mezclas de los mismos. En las composiciones de la presente invención también pueden incluirse diversas vitaminas. Por ejemplo, la Vitamina A, y sus derivados, la Vitamina B2, la biotina, el ácido pantoténico, la Vitamina D y mezclas de los mismos.

Los agonistas/antagonistas de estrógenos también pueden incorporarse en composiciones limpiadoras de la piel contra las arrugas. Las composiciones limpiadoras de la piel de la presente invención comprenden, además de los agonistas/antagonistas de estrógenos contra las arrugas, un tensoactivo cosméticamente aceptable. El término "tensoactivo cosméticamente aceptable" se refiere a un tensoactivo que no sólo es un limpiador eficaz de la piel, sino que también puede usarse sin riesgo de toxicidad, irritación, respuesta alérgica y reacciones indebidas similares. Además, el tensoactivo tiene que poder mezclarse con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas de tal

296

forma que no haya interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia de la composición para tratar las arrugas presentes en la piel de un mamífero. Las composiciones limpiadoras de la piel de la presente invención contienen de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, y de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 90%, preferiblemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un tensoactivo cosméticamente aceptable. La forma física de la composición limpiadora de la piel no es critica. Las composiciones pueden formularse, por ejemplo, como barras de tocador, líquidos, pastas o espumas. Las barras de tocador son las más preferidas, ya que esta es la forma de agente limpiador usada con más frecuencia para lavar la piel. El componente tensoactivo de las composiciones de la presente invención se selecciona entre tensoactivos aniónicos, no iónicos, bipolares, anfóteros y anfólitos, así como mezclas de estos tensoactivos. Tales tensoactivos son bien conocidos para los especialistas en la técnica de detergencia. Las composiciones limpiadoras de la presente invención pueden contener opcionalmente, a sus niveles establecidos en la técnica, materiales que se usan convencionalmente en las composiciones limpiadoras de la piel.

Los vehículos y las formulaciones "cosméticamente aceptables" hacen referencia a vehículos y formulaciones que pueden usarse sin riesgo de toxicidad, irritación, respuestas alérgicas y reacciones indebidas similares. Además, el vehículo y la formulación tienen que poder mezclarse con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas de tal forma que no haya interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia de la composición para el tratamiento de las arrugas existentes en la piel de un mamífero.

Otros productos para el cuidado de la piel para el tratamiento de arrugas de la piel pueden contener combinaciones de ingredientes activos. Tales combinaciones incluyen:

A. Filtros solares y protectores solares. Puede conseguirse una regulación óptima de las arrugas de la piel debidas a la exposición a la luz U.V. usando una combinación del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas de la presente invención junto con filtros solares o protectores solares. Los protectores solares útiles incluyen, por ejemplo, óxido de cinc y dióxido de titanio. Las fotolesiones son la causa predominante de arrugas de la piel. Así pues, para prevenir la aparición de arrugas, lo más deseable sería una combinación del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas con un filtro solar UVA y/o UVB. La inclusión de filtros solares en composiciones de la presente invención proporcionará una protección inmediata contra las lesiones agudas producidas por los rayos UV. Así pues, el filtro solar prevendrá la formación de nuevas arrugas debida a la radiación UV, mientras que el agente contra las arrugas trata las arrugas existentes y la atrofia de la piel. Para uso en combinación con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, son adecuados varios agentes de filtro solar convencionales. Segarin, y col., en el Capítulo VIII, páginas 189 y siguientes, de Cosmetics Science and Technology, describen numerosos agentes adecuados. Los agentes de filtro solar adecuados específicos incluyen, por ejemplo: ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (ésteres etílico, iso-butílico y glicerílico; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-aminobenzoatos; ésteres metílico, mentílico, fenílico, bencílico, feniletílico, linalílico, terpinílico y ciclohexenílico); salicilatos (ésteres amílico, fenílico, bencílico, mentílico, glicerílico y de dipropilenglicol); derivados del ácido cinámico (ésteres metílico y bencílico, α-fenil cinamonitrilo; piruvato de butil cinamoílo); derivados del ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metil umbeliferona, metilacetoumbeliferona); derivados del ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina y los glucósidos esulina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y

299

benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales de sodio del ácido 2-naftol-3,6-disulfónico y del ácido 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales, o- y p-hidroxibifenildisulfonatos; (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzoxazol, metil naftoxazol, diversos aril benzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas sustituidas con hidroxi o metoxi; ácidos úrico y viloúrico; ácido tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetiléter); (butil carbotol)(6-propil piperonil) éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenceno, dioxibenzona, benzorresorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxi-benzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoil-metano; butilmetoxi dibenzoilmetano; etocrileno; y 4-isopropil-dibenzoilmetano. Pueden usarse mezclas de compuestos de filtro solar para optimizar las propiedades de filtro solar deseadas de la formulación. En las composiciones de la presente invención puede usarse una cantidad segura y eficaz de filtro solar. El agente de filtro solar tiene que ser compatible con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. Generalmente, la composición puede comprender de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10% de un agente de filtro solar. Las cantidades exactas variarán dependiendo del filtro solar elegido y del Factor de Protección Solar (SPF) deseado. A cualquiera de las composiciones de la presente invención también puede añadirse un agente para mejorar la consistencia en la piel de esas composiciones, particularmente para mejorar su resistencia a eliminarse por lavado o enjugado.

B. Agentes anti-inflamatorios: En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas, se incluye un agente anti-inflamatorio como agente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de un agente anti-inflamatorio aumenta los efectos beneficiosos del tratamiento de las arrugas de las composiciones. El agente anti-inflamatorio protege fuertemente en el intervalo de radiación UVA (aunque también proporciona algo de protección UVB), con lo que previene la formación de nuevas arrugas debidas a la radiación UV, mientras que el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas trata las arrugas existentes. Así pues, la combinación proporciona una amplia protección. El uso tópico de agentes anti-inflamatorios reduce el fotoenvejecimiento de la piel debido a la exposición crónica a la radiación UV. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un agente anti-inflamatorio, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% de la composición. La cantidad exacta de agente anti-inflamatorio a utilizar en las composiciones dependerá del agente anti-inflamatorio particular utilizado, ya que tales agentes variarán en potencia. Pueden usarse agentes anti-inflamatorios esteroideos, incluyendo, pero sin limitación, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriaminolona, alfa-metil dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetonuro de fluclorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetonuro de fluosinolona, fluocinonida, éster butílico de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednideno (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetonuro de triamcinolona, conisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorosona, acetonuro de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y sus ésteres, cloroprednisona, acetato de clorprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, difluprednato, flucloronida, flunisolida, fluorometalona,

305

fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona y mezclas de los mismos.

Una segunda clase de agentes anti-inflamatorios que es útil en las composiciones de la presente invención incluye los agentes anti-inflamatorios no esteroideos. La diversidad de compuestos incluidos en este grupo es bien conocida para los especialistas en la técnica. Para una descripción detallada de la estructura química, síntesis, efectos secundarios, etc., de los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, puede hacerse referencia a textos convencionales que incluyen Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), y Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, y col., Academic Press, Nueva York (1974). Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos específicos útiles en la composición de la presente invención incluyen, pero sin limitación: 1) los oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam y sudoxicam; 2) los salicilatos, tales como aspirina, disalcid, benorilato, trilisato, safaprin, solprin, diflunisal y fendosal; 3) los derivados de ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco,

307
10

zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiract, clidanaco, oxepinaco y felbinaco; 4) los fenamatos, tales como los ácidos de mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; 5) los derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaprofénico; y 6) los pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona. También pueden emplearse mezclas de estos agentes anti-inflamatorios no esteroideos, así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, para la aplicación tópica es particularmente útil el etofenamato, un derivado del ácido flufenámico. De los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, se prefieren el ibuprofeno, naproxeno, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, piroxicam y felbinaco; y son más preferidos el ibuprofeno, naproxeno y ácido flufenámico. Otra clase de agentes anti-inflamatorios que son útiles en la presente invención son los descritos en la Patente de Estados Unidos No. 4.912.248, Mueller, expedida el 27 de marzo de 1990. Esta patente describe compuestos y mezclas diastereoméricas de compuestos de éster específicos que contienen 2-naftilo, especialmente compuestos de éster de naproxeno y de éster de naproxol, que tienen 2 o más centros quirales. Por ejemplo, en la presente invención son útiles compuestos seleccionados entre (S)-naproxen-(S)-2-butil éster, (S)-naproxen-(R)-2-butil éster, (S)-naproxol-(R)-2-metilbutirato, (S)-naproxol-(S)-2-metil butirato, mezclas diastereoméricas de (S)-naproxen-(S)-2-butil éster y (S)-naproxen-(R)-2-butil éster, y mezclas diastereoméricas de butirato de (S)-naproxol-(R)-2-metilo y butirato de (S)-naproxol-(S)-2-metilo. Finalmente, en la presente invención también son útiles los denominados agentes anti-inflamatorios "naturales". Por ejemplo, pueden usarse cera de candelilla, alfa bisabolol, aloe vera, Manjistha (extracto de plantas del género Rubia, particularmente Rubia cordifolia) y Guggal (extracto de plantas del género Commiphora, particularmente Commiphora mukul). Otra composición preferida de la presente invención comprende el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas, un filtro solar y un agente anti-inflamatorio, conjuntamente, para el tratamiento de las arrugas.

C. Anti-Oxidantes/Eliminadores de Radicales: En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas, se incluye un antioxidante/eliminador de radicales como agente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de un antioxidante/eliminador de radicales aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un agente antioxidante/eliminador de radicales, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% de la composición. Pueden usarse antioxidantes/eliminadores de radicales tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7-8-tetrametilcroman-2-carboxílico (disponible en el mercado con el nombre comercial Trolox®), ácido gálico y sus ésteres alquílicos, especialmente galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres alquílicos, ácido sórbico y sus sales, los ésteres de ascorbilo de ácidos grasos, aminas (por ejemplo, N,N dietilhidroxilamina, amino-guanidina), compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutatión) y ácido dihidroxi fumárico y sus sales. En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas, las composiciones comprenden uno, dos o tres de los siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio y/o un agente antioxidante/eliminador de radicales, incluidos como principios activos junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de dos o tres de estos agentes con el

306

agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas.

D. Quelantes: En una composición preferida de la presente invención para tratar las arrugas, se incluye un agente quelante como ingrediente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. Como se usa en este documento, "agente quelante" significa un agente activo capaz de retirar un ion metálico de un sistema mediante la formación de un complejo, de forma que el ion metálico ya no pueda participar o catalizar reacciones químicas. La inclusión de un agente quelante aumenta los efectos beneficiosos para el tratamiento de las arrugas de la composición. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de agente quelante, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5%, de la composición. Los quelantes preferidos útiles en las composiciones de la presente invención son furildioxima y derivados de la misma, más preferiblemente anfi-2-furildioxima. En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas y la atrofia, las composiciones comprenden uno, dos, tres o cuatro de los siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-oxidante/eliminador de radicales y/o un agente quelante, incluidos como principios activos junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de dos, tres o cuatro de estos agentes con los agonistas/antagonistas de estrógenos contra las arrugas aumenta los efectos beneficiosos para el tratamiento de las arrugas de la composición.

E. Retinoides: En una composición preferida de la presente invención para el tratamiento de las arrugas y de la atrofia se incluye un retinoide, preferiblemente ácido retinoico, como agente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de un retinoide aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un retinoide, preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 2%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 1% de la composición. Como se usa en este documento, "retinoide" incluye los análogos naturales y/o sintéticos de la Vitamina A o compuestos del tipo del retinol que poseen la actividad biológica de la Vitamina A en la piel, así como los isómeros geométricos y estereoisómeros de estos compuestos, tales como el ácido trans-retinoico y el ácido 13-cis-retinoico.

F. N-acetil-L-cisteína: En una composición preferida de la presente invención contra las arrugas, se incluye N-acetil-L-cisteína (NAC) como agente activo junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de NAC aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas. A las composiciones de la presente invención puede añadirse una cantidad segura y eficaz de NAC, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 50% de la composición. En una composición preferida de la presente invención contra las arrugas, las composiciones comprenden, uno, dos, tres, cuatro, cinco y/o los seis ingredientes siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-oxidante/eliminador de radicales, un agente quelante, un retinoide, y/o NAC, incluidos como principios activos junto con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La inclusión de dos, tres, cuatro, cinco o los seis agentes con el agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas aumenta los efectos beneficiosos de la composición para el tratamiento de las arrugas.

Procedimientos para Tratar las Arrugas de la Piel de un Mamífero: La presente invención se refiere además a un procedimiento para tratar las arrugas de la piel de un mamífero. Tal procedimiento comprende el tratamiento de la piel con una cantidad eficaz del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas. La cantidad de antagonista/antagonista contra las arrugas y la frecuencia del tratamiento variarán ampliamente dependiendo del nivel de arrugas existentes en el sujeto, de la velocidad de formación de nuevas arrugas y del nivel de regulación deseado. Un procedimiento preferido para tratar la piel es mediante la inyección cutánea de una cantidad segura y eficaz del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas para tratar las arrugas presentes en la piel de un mamífero. El vehículo para la administración inyectable del agente contra las arrugas preferiblemente comprende agua o una solución salina. La cantidad de agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas y la frecuencia de inyección cutánea pueden variar ampliamente, dependiendo de las necesidades personales.

Un procedimiento más preferido para el tratamiento de la piel es mediante la aplicación tópica de una cantidad segura y eficaz de los agonistas/antagonistas de estrógenos contra las arrugas para tratar las arrugas de la piel de un mamífero. La cantidad de agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas y la frecuencia de aplicación tópica a la piel pueden variar ampliamente, dependiendo de las necesidades personales, pero se sugiere como ejemplo que la aplicación tópica varíe de aproximadamente una vez por semana a aproximadamente 10 veces al día, preferiblemente de aproximadamente dos veces por semana a aproximadamente 4 veces al día, más preferiblemente de aproximadamente 3 veces por semana a aproximadamente dos veces al día y más preferiblemente sea aproximadamente una vez al día. La composición para aplicación tópica comprenderá de aproximadamente un 0,00001% a aproximadamente un 20%, preferiblemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 10% del agonista/antagonista de estrógenos. El período de aplicación tópica preferiblemente será un periodo de aproximadamente un mes a aproximadamente diez años. Un procedimiento preferido de la presente invención para tratar las arrugas de la piel de un mamífero implica la aplicación de tanto una cantidad segura y eficaz del agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas como una cantidad segura y eficaz de uno o más de los siguientes: un agente de filtro solar, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-oxidante/eliminador de radicales, un agente quelante y/o un retinoide, a la piel, simultáneamente. Como se usa en este documento, "aplicación simultánea" o "simultáneamente" significa la aplicación de los agentes en la piel en los mismos sitios del cuerpo y aproximadamente al mismo tiempo. Aunque esto puede realizarse aplicando los agentes por separado a la piel, preferiblemente se aplica a la piel una composición que comprende todos los

515

agentes deseados mezclados. La cantidad de agente de filtro solar aplicada generalmente es de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 0,1 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agente anti-inflamatorio aplicada generalmente es de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agente antioxidante/eliminador de radicales aplicada generalmente es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agente quelante aplicada generalmente es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,1 mg por cm^2 de piel. La cantidad de retinoide aplicada generalmente es de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 0,02 mg por cm^2 de piel, preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,01 mg por cm^2 de piel. La cantidad de agonista/antagonista de estrógenos contra las arrugas aplicada es de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 2 mg por cm^2 de piel y por aplicación, preferiblemente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 mg por cm^2 de piel por aplicación.

Ventajosamente, la presente invención también proporciona estuches para uso por un consumidor para tratar

52

afecciones que responden a los estrógenos tales como la artritis reumatoide, el cáncer de colón, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Los estuches comprenden a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar afecciones que responden a los estrógenos y/o para tratar específicamente la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Las instrucciones también pueden indicar que el estuche es para tratar afecciones que responden a los estrógenos y/o para tratar específicamente la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas cutáneas y las cataratas, mientras que se reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociado con la administración de estrógenos.

Un "estuche", como se usa en la presente solicitud, incluye un recipiente para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir recipientes divididos tales como un frasco dividido o un envase dividido con una lámina. El recipiente puede tener cualquier forma convencional conocida en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o de cartón, un frasco o recipiente de vidrio o de plástico, una bolsa que pueda volverse a cerrar herméticamente (por ejemplo, una bolsa con un "repuesto" de comprimidos que se pondrá en un recipiente diferente) o un blister con dosis individuales que saldrán del envase por presión de acuerdo con un programa terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, generalmente no se usará una caja de cartón convencional para conservar una suspensión líquida. Es posible usar más de un recipiente en un solo envase para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden incluirse en un frasco que a su vez está incluido en una caja.

Un ejemplo de tal estuche es el denominado blister. Los blister son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blister generalmente constan de una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar o pueden tener el tamaño y la forma apropiados para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y se sella la lámina de material relativamente

318

rígido con la hoja de plástico por el lado de la hoja opuesto a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados individualmente o colectivamente, según se desee, en las cavidades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden extraerse del blister presionando manualmente sobre la cavidad, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula después puede retirarse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo el recordatorio escrito del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, el farmacéutico o el sujeto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o las cápsulas, correspondiendo los números a los días del régimen en el que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación: "Primera semana, Lunes, Martes, Miércoles,"... etc... "Segunda semana, Lunes, Martes..."etc. Serán evidentes otras variaciones de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado. Cuando el estuche contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del estuche puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria de una o más composiciones del estuche, distintas de las anteriores, puede constar de varios comprimidos o cápsulas.

Otra realización específica de un estuche es un distribuidor diseñado para suministrar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de uso deseado. Preferiblemente, el distribuidor dispone de un recordatorio, de forma que facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip que funciona a pilas, acoplada a una pantalla de cristal líquido, o a una señal auditiva recordatoria que, por ejemplo, muestra los datos de la toma de la última dosis diaria y/o recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Basándose en la lectura de la presente descripción y las reivindicaciones, serán evidentes para un especialista en la técnica las modificaciones de las composiciones y los procedimientos descritos en este documento. Las reivindicaciones adjuntas pretender incluir estas modificaciones.

Todas las reivindicaciones y patentes citadas se

326

incorporan por referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Unión a Receptores de Estrógenos

La afinidad de unión a los estrógenos y al agonista/antagonistas de estrógenos se midió mediante el siguiente protocolo:

Clonación de ADNc de ERα humano: La región codificante de ERα humano se clonó por RT-PCR a partir de ARNm de células de cáncer de mama humano usando el sistema de PCR Expand™ High Fidelity de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). Los productos de PCR se clonaron en el estuche de clonación pCR2.1 TA (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se secuenciaron. Cada región codificante del receptor se subclonó en el vector de expresión de mamíferos pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Expresión en células de mamífero: Se sobreexpresaron proteínas del receptor en células 293T. Estas células, derivadas de células HEK293 (ATCC, Manassas, VA), se han modificado por ingeniería genética para expresar de forma estable el antígeno T y, por lo tanto, pueden replicar plásmidos que contienen un origen de replicación de SV40 en un alto número de copias. Las células 293T se transfectaron con células hERα-pcDNA3 o hERβ-pcDNA3 usando lipofectamina como se describe por el fabricante (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Las células se recogieron en solución salina tamponada con

312

fosfato (PBS) con EDTA 0,5 mM 48 h después de la transfección. Los sedimentos celulares se lavaron una vez con PBS/EDTA. Se prepararon lisados de células enteras por homogeneización en tampón TEG (Tris pH 7,4 50 mM, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, 5 μg/ml de aprotinina, 10 μg/ml de leupeptina y 0,1 mg/ml de Pefabloc) usando un homogeneizador Dounce. Los extractos se centrifugaron a 100.000 x g durante 2 h a 4°C y se recogieron los sobrenadantes. Las concentraciones de proteínas totales se determinaron usando el reactivo BioRad (BioRad, Hercules, CA).

Ensayo de unión competitiva: La capacidad de diversos compuestos para inhibir el [^{3}H]-estradiol se midió por un ensayo de unión competitiva usando carbón recubierto con dextrano como se ha descrito (Leake RE, Habib F 1987 Steroid hormone receptors: assay and characterization (Receptores de hormonas esteroideas: ensayo y caracterización). En: B. Green y R.E. Leake (eds). Steroid Hormones a Practical Approach. IRL Press Ltd. Oxford. 67-92). Se incubaron extractos de células 293T que expresaban hERα o hERβ en presencia de concentraciones crecientes de competidor y una concentración fija de [^{3}H]-estradiol (141 μCi/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) en TrisHCl pH 7,4 50 mM, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM y 0,5 mg/ml de β-lactoglobulina, en un volumen final de 0,2 ml. Todos los competidores se disolvieron en dimetilsulfóxido. La concentración final de receptor fue de 50 pM con $[^3H]$-estradiol 0,5 nM. Después de 16 h a 4°C, se añadió carbón recubierto con dextrano (20 μl). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, el carbón se retiró por centrifugación y el ligando radiactivo presente en el sobrenadante se midió por recuento de escintilación. Todos los reactivos se obtuvieron de Sigma (St. Louis, MO) a menos que se indique otra cosa.

Las afinidades de unión del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (PPTN) y del 17β-estradiol se midieron usando el receptor de estrógenos (ER) humano recombinante. La Figura 1 muestra los resultados de un experimento de unión en el que se descubrió que la unión de PPTN era similar a la del 17β-estradiol.

Ejemplo 2: Inhibición del Crecimiento de Células Tumorales de Mama Humanas In vitro

Los efectos anti-proliferativos *in vitro* de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (PPTN) se ensayaron usando dos tipos de líneas de células de cáncer de mama humano: en primer lugar, células MCF-7, que contienen ER así como receptores de progesterona (PgR), y en segundo lugar, células MDA-MB-231, que carecen de ER y PgR y permiten la determinación de un efecto que es independiente del mecanismo de ER. El efecto de PPTN sobre el crecimiento de estas líneas celulares diferentes se determinó mediante la incubación de las células con diversas concentraciones de compuesto durante 6 días.

Después se determinaron los efectos antiproliferativos mediante el recuento directo de células. PPTN inhibía el crecimiento de la línea MCF-7 de células ER-positivas. La CI_{50} para la inhibición del crecimiento fue de aproximadamente 3 a 5 x 10^{-11} M. En MDA-MB-231, que es una línea de células ER-negativas, el compuesto no inhibía la proliferación celular. Estos resultados indican que la inhibición del crecimiento era específica para ER y no se debía a la citotoxicidad, ya que el compuesto no tenía ningún efecto medible sobre la línea celular ER-negativa.

Ejemplo 3: Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes.

Tratamiento de enfermedades autoinmunes espontáneas de ratones MRL/Mp-lpr/lpr mediante la administración de los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención.

En este examen se usan ratones MRL/Mp-lpr/lpr (Clea Japan, Inc,) hembra, de ocho semanas de edad. Se suspende un agonista/antagonista de estrógenos como se describe en este documento en carboximetilcelulosa para preparar una suspensión del 0,5%. Este compuesto se administra por vía oral a cada ratón una vez al día durante 13 semanas, a una dosis de 0,01 a 50 µg/día.

320

El bazo y los ganglios linfáticos del ratón MRL/Mp-lpr/lpr se hinchan notablemente con la edad debido a la presencia del gen de linfoproliferación (lpr). El lpr codifica para el antígeno Fas en cada ratón. Sin embargo, en los ratones MRL/Mp-lpr/lpr, una anormalidad de los genes altera la expresión del gen Fas. Como resultado, las células T autorreactivas no se someten a la selección negativa por medio del antígeno Fas del timo y aparecen en los tejidos periféricos provocando la hinchazón de los órganos linfáticos y síntomas autoinmunes. La presencia de las células T autorreactivas también se confirmó en enfermedades autoinmunes de los seres humanos, tales como la artritis reumatoide.

La reducción de la hinchazón del bazo y los ganglios linfáticos en el ratón MRL/Mp-lpr/lpr indica que los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención pueden inhibir la aparición de las células T autorreactivas.

Ejemplo 4: Formación de Óxido Nítrico por Células Endoteliales Cultivadas.

La formación de NO se evalúa por la determinación de GMP cíclico intracelular en células endoteliales cultivadas, mientras que la liberación de NO desde estas células se mide por el efecto estimulador del NO sobre la actividad de la guanilil ciclasa soluble (Lückhoff, y col., Br. J. Pharmacol, 95:189, (1988); Wiemer y col., Hypertension, 18:558, (1991);

Linz y col., J. Mol. Cell Cardiol, 24:909, (1992).

Se obtiene aorta bovina o porcina y se aíslan células endoteliales por digestión con dispasa. Las células se siembran en placas de 16 ó 24 pocillos y se desarrollan hasta la confluencia. Se suplementa medio F-12 de Eagle/Ham modificado de Dulbecco que contiene un 20% de suero de ternero fetal con penicilina (10 U/ml), estreptomicina (10 mg/ml), L-glutamato (1 mM/l), glutatión (5 mg/ml) y ácido L(+)ascórbico (5 mg/ml).

Se usan cultivos primarios de células endotealiales. Después de retirar el medio de cultivo por aspiración, la monocapa se lava dos veces con 2 ml de HEPES-solución de Tyrode (37°C). Posteriormente, las células se preincuban a 37°C durante 15 minutos con 3-isobutil-1-metil-xantina (IBMX), (10^{-4} M). Después de este periodo de tiempo, se añaden los compuestos o disolventes. Después de periodos predeterminados, se retira rápidamente el medio de incubación. Posteriormente, las células se extraen inmediatamente con 0,6 ml de ácido trifluoroacético al 6% y se raspan con un raspador de caucho. La suspensión celular se sonica durante 10 segundos antes de centrifugarse durante 5 minutos a 4.000 g. Los sobrenadantes se extraen con 4 volúmenes de agua saturada con éter dietílico y las muestras se congelan (-20°C) hasta el análisis. El contenido de proteínas de las muestras se mide de acuerdo con Lowry y col

(J. Biol Chem, 193:265, (1951)). El GMP cíclico puede determinarse en las muestras acetiladas por diversos procedimientos (Heath y col., Which Cyclic GMP Assay?, en Moncada, S., y col., (eds) The Biology of Nitric Oxide: 2 Enzymology, Biochemistry and Immunology. Portland Press, Londres, página 98, 1992), por ejemplo, usando un radioinmunoensayo disponible en el mercado (New England Nuclear). El contenido de GMP cíclico se expresa como picomoles de GMP por miligramo de proteína.

La liberación de NO desde las células endoteliales se evalúa basándose en el efecto estimulador del NO sobre la actividad de la guanilil ciclasa soluble (purificada a partir de pulmón bovino) (Gerzer y col., Eur J Biochem 116:479, (1981)). La actividad de la enzima se determina en términos de la formación de $[^{32}P]$GMP cíclico a partir de α-$[^{32}P]$GTP. Las reacciones se realizan en un medio de reacción que contiene trietanolamina 30 mM HCl (pH 7,4), glutatión reducido 1 mM, $MgCl_2$ 4 mM, GMPc 1 mM y 0,1 mg/ml de g-globulina bovina (volumen total de 0,18 ml) a 37°C, en presencia de α-$[^{32}P]$GTP (0,03 mM; 0,2 mCi) y guanilil ciclasa soluble (4 mg). Se transfieren rápidamente a la mezcla de reacción muestras de 10 ml. Se deja que proceda la formación enzimática de GMPc durante 60 segundos y después se interrumpe mediante la adición de 450 ml de acetato de cinc (120 mM) y 500 ml de carbonato sódico (120 mM). Puede conseguirse una inhibición completa de la formación de GMPc mediante la preincubación de las monocapas durante 30 minutos con el inhibidor estereoespecífico de la NO sintasa, N^G-nitro-L-arginina.

Después de la adición de los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención se obtienen las curvas de tiempo-respuesta y de dosis-respuesta. Los datos se presentan como valores medios ± SEM de GMPc (pmol/mg de proteína) o actividad de guanilil ciclasa (pmol/mg/min).

Ejemplo 5: Medición In Vivo de las Propiedades Elásticas de la Piel Humana.

Los efectos de los agonistas/antagonistas de la presente invención se miden en sujetos usando un instrumento de Schade modificado (Kirk, E. y Koorning, S.A., J. Gerontol. 4:273, (1969)) como se describe por Dikstein y Hartzshtark en el Capítulo 6, In vivo measurement of some elastic propierties of human skin (Medición in vivo de algunas propiedades elásticas de la piel humana), en Bioengineering and the Skin, Marks, R. y Payne, P.A. eds., 1981, MTP Press Ltd., Lancaster, Inglaterra.

El área de medición del instrumento es una pieza de material plástico (hecho de Teflon®) que tiene una superficie específica de 0,2 cm². Está conectada a una varilla de medición de un metal ligero equilibrada de forma que la presión neta del sistema sea menor de 1 g/cm². La varilla de medición puede cargarse con pesos, aumentando de esta forma

327

la presión a cualquier valor deseado. La varilla de medición se conecta a un transformador diferencial de variable lineal (LVDT). La salida del LVDT se registra gráficamente o se almacena electrónicamente para un análisis posterior. Se selecciona un área de piel facial (tal como el centro de frente) para la medición.

El sujeto descansa sobre su espalda con los ojos cerrados. La varilla de medición se ajusta de forma que toque la piel y se registra el resultado inicial del sistema transductor LVDT hasta que se estabiliza. Después de estabilizar el valor inicial, se aplica un peso estándar (suficiente para ejercer una fuerza de 10 g/cm^2). Se registra la indentación de la varilla de medición durante 10 segundos y después se retira el peso de la varilla de medición y se registra el rebote durante 10 segundos más. El porcentaje de rebote se calcula dividiendo la distancia de rebote por la indentación total. Usando un intervalo de pesos sobre la varilla de medición para conseguir un intervalo de presión de 10 a 100 g/cm^2, se calcula una curva de profundidad de indentación frente a la presión para el área de la piel de ensayo. Se toman las medidas de rebote e indentación frente a la presión sobre el sujeto antes de administrarle un agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención. El sujeto después recibe el agonista/antagonista de estrógenos o se pide al sujeto que se aplique diariamente el agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención. Las mediciones de elasticidad de la piel se repiten 1, 3 y 6 meses después de la dosificación. Un aumento de la elasticidad de la piel asociado con la reducción de las arrugas se indica por una mayor puntuación de rebote y una relación más escarpada de la profundidad de penetración frente a la presión.

Ejemplo 6: Inhibición de la Formación de Cataratas

Los efectos de los agonistas/antagonistas de estrógenos de la presente invención se evalúan en ratas Sprague-Dawley hembra. Cuando tienen una edad de 45 a 60 días, las ratas se someten a una ovariectomía. Cada animal recibe una sola inyección intravenosa de 50 mg/kg de metilnitrosourea (MNU (disuelta en solución salina tamponada con fosfato (PBS) e inyectada a través de la vena de la cola dentro de un periodo de 15 minutos desde la preparación) y una cápsula de tratamiento Silastic® que contiene agonista/antagonista de estrógenos, que se implanta subcutáneamente en el lomo. El grupo de placebo recibe una cápsula Silastic® vacía. Las ratas no ovariectomizadas también se inyectan con MNU y sirven como control de animales normales.

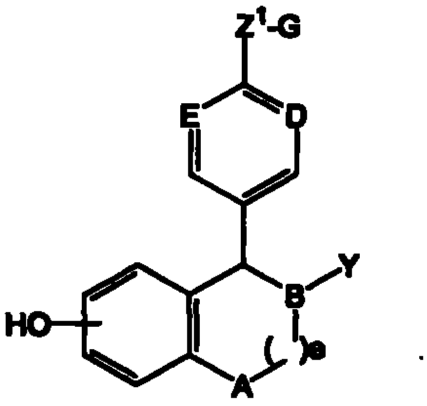
Los ojos de cada animal se examinan diariamente para comprobar los cambios y las anormalidades generales. 40 semanas después de la inyección de NMU, los animales se sacrifican. Se retiran los ojos enteros de los animales eutanizados, se abre una hendidura a través de la córnea y se sumergen en un agente de fijación (formalina neutra/etanol/ácido acético/agua 2:3:1:3) durante 2 semanas como se describe por Roy y col., Hiroshima J. Med. Sci., 38:95-98, (1989). Los ojos después se procesan y se incluyen en parafina. Se preparan secciones de seis micrómetros y se tiñen con hematoxilina y eosina para el examen histológico del cristalino.

Para medir la opacidad de la córnea, los ojos de los animales tratados con agonistas/antagonistas de estrógenos sacrificados y de los animales de control de placebo ovariectomizados y sacrificados se extruyen, se realiza una hendidura alrededor de la córnea y se extrae cuidadosamente el cristalino. El cristalino de cada ojo se pone en una placa de cultivo poco profunda que contiene PBS. La placa se pone en la plataforma de un microscopio de disección con el objetivo de 1,5 aumentos; un ocular está asociado a una videocámara de color de dispositivo acoplado a carga (modelo DXC-960MD, Sony). El cristalino se visualiza con la luz trasmitida y la imagen se captura usando un programa de imágenes (IPLAB SPECTRUM, Signal Analytics, Vienna, VA) en un ordenador. En el campo del microscopio está incluida una pieza de 2 mm de espesor (1 cm cuadrado) de Teflón blanco opaco para medir la luz transmitida. El programa de imágenes mide la intensidad de la luz transmitida (en unidades arbitrarias) al centro del cristalino. Análogamente, se mide la intensidad de la luz transmitida a través de la placa de cultivo a una posición fuera del cristalino para definir la transmisión del 100%. Las unidades de luz medidas desde la pieza de Teflon® se consideran el efecto de fondo y se usan para corregir las mediciones de transmisión de luz obtenidas para el cristalino y fuera del cristalino. La luz que pasa a través del cristalino se calcula como el porcentaje de transmisión.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de tratamiento de una afección que responde a los estrógenos que comprende: administrar a un ser humano en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

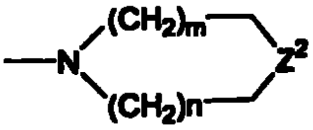
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

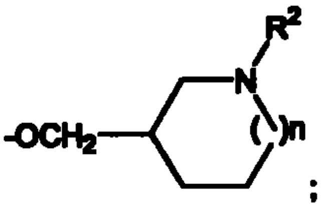
(a) $-NR^7R^8$;

(b) 

;

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser 

;

W es

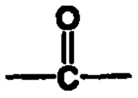
(a) $-CH_2-$;

(b) $-CH=CH-$;

(c) $-O-$;

(d) $-NR^2-$;

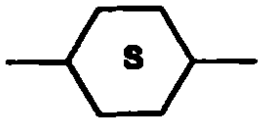
(e) $-S(O)_n-$;

(f)  $-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j)  ; o

(k) $-C\equiv C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo C_1-C_6;

(d) alcoxi C_1-C_4;

(e) aciloxi C_1-C_4;

(f) alquil(C_1-C_4)tio;

(g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;

(h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;

(i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);

(j) aril-alquilo (C_1-C_4);

(k) $-CO_2H$;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) $-SO_2NHR$;

(o) $-NH_2$;

(p) alquil C_1-C_4-amino;

(q) dialquil C_1-C_4-amino;

(r) $-NHSO_2R$;

(s) $-NO_2$;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene

53

hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección se selecciona entre el grupo compuesto por artritis reumatoide, cáncer de colon, heridas de tejidos, arrugas de la piel y cataratas.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es artritis reumatoide.

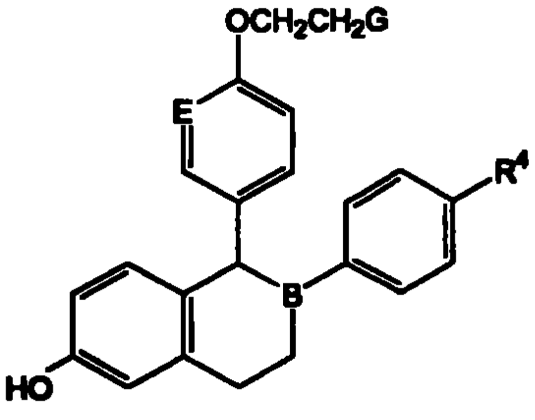
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es cáncer de colon.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es una herida de un tejido.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es arrugas de la piel.

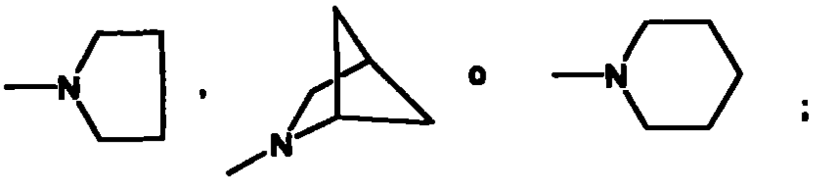
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección es cataratas.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

en la que G es



R^4 es H, OH, F, Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un miembro del grupo compuesto por

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

336

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-

etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del

mismo.

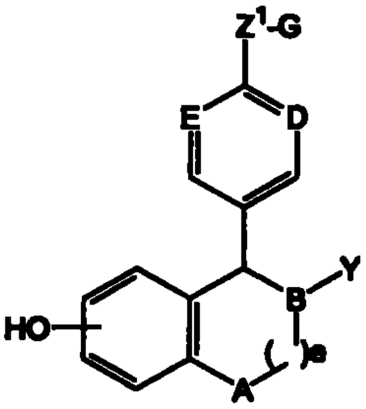
16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el agonista/antagonista de estrógenos está en la forma de una sal D-tartrato.

18. Un estuche para uso por un consumidor para tratar la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel o las cataratas, comprendiendo dicho estuche:

a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I):

339



(I)

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

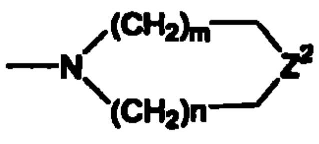
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

(a) $-NR^7R^8$;

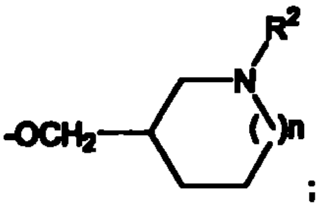
(b) 

;

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser



;

W es

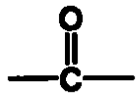
(a) $-CH_2-$;

(b) -CH=CH-;

(c) -O-;

(d) $-NR^2-$;

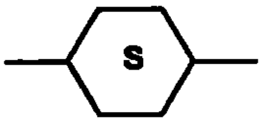
(e) $-S(O)_n-$;

(f)  $-C(=O)-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j)  ; o

(k) $-C\equiv C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o
(b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

(a) hidrógeno;
(b) halógeno;
(c) alquilo C_1-C_6;
(d) alcoxi C_1-C_4;
(e) aciloxi C_1-C_4;
(f) alquil(C_1-C_4)tio;
(g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;
(h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;
(i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);

343

(j) aril-alquilo (C_1-C_4);

(k) -CO_2H;

(l) -CN;

(m) -CONHOR;

(n) -SO_2NHR;

(o) -NH_2;

(p) alquil C_1-C_4-amino;

(q) dialquil C_1-C_4-amino;

(r) -$NHSO_2R$;

(s) -NO_2;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

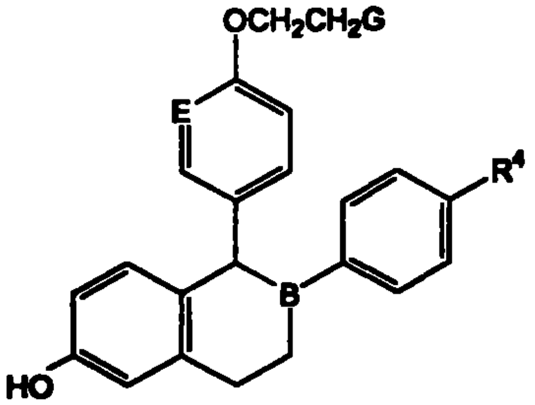
p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster o sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y

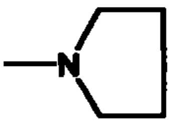
b) Instrucciones que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica para tratar la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel o las cataratas.

19. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula (IA):

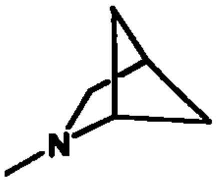


(IA)

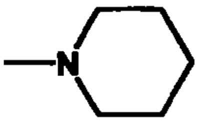
en la que G es



,



o



;

R^4 es H, OH, F, Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

20. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un miembro del grupo compuesto por

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-

5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de los mismos.

21. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

22. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero

óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

23. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

24. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

25. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

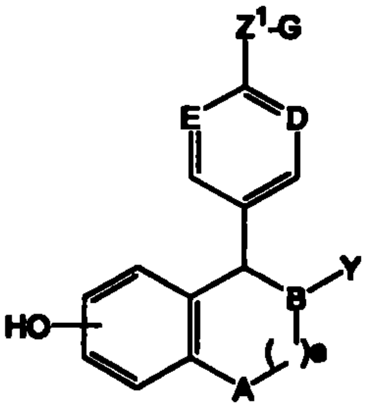
26. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

27. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo.

28. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el agonista/antagonista de estrógenos está en la forma de una sal D-tartrato.

29. Una formulación tópica para la reducción de las arrugas de la piel que comprende:

un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(c) cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(d) cicloalquenilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

(g) un sistema de anillo bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4;

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

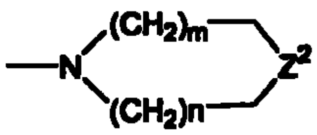
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

(a) $-NR^7R^8$;

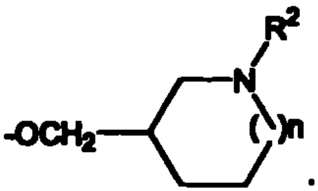
(b) 

;

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es -NH-, -O-, -S- o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillo de fenilo y, opcional e independientemente sustituido en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcional e independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado, seleccionado entre R^4; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, con los anillos unidos en puente condensados y opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4; o

Z^1 y G en combinación pueden ser



;

W es

(a) $-CH_2-$;

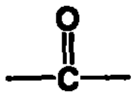
(b) -CH=CH-;

(c) -O-;

(d) $-NR^2-$;

(e) $-S(O)_n-$;

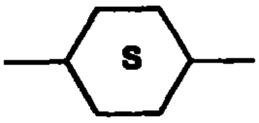
352

(f) 
$-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-$;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j) 
; o

(k) $-C{\equiv}C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1-C_4;

R^4 es

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo C_1-C_6;

(d) alcoxi C_1-C_4;

(e) aciloxi C_1-C_4;

(f) alquil(C_1-C_4)tio;

(g) alquil C_1-C_4-sulfinilo;

(h) alquil C_1-C_4-sulfonilo;

(i) hidroxi-alquilo (C_1-C_4);

355

(j) aril-alquilo (C_1-C_4);

(k) $-CO_2H$;

(l) $-CN$;

(m) -CONHOR;

(n) $-SO_2NHR$;

(o) $-NH_2$;

(p) alquil C_1-C_4-amino;

(q) dialquil C_1-C_4-amino;

(r) $-NHSO_2R$;

(s) $-NO_2$;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo carbocíclico C_3-C_{10};

R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10}, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno, de 3 a 8 miembros, con R^5 o R^6;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

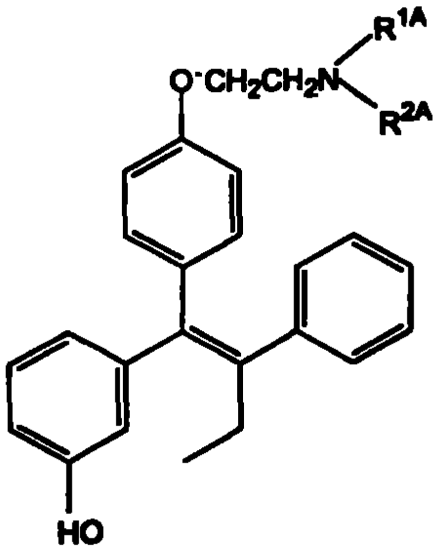
q es 0, 1, 2 ó 3;

o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable no tóxica, N-óxido, éster o sal de amonio cuaternario o profármaco del mismo y un vehículo tópico farmacéutica o cosméticamente aceptable.

30. Una formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende además un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por un filtro solar, un protector solar, un agente anti-inflamatorio, un antioxidante, un eliminador de radicales, un quelante, un retinoide, N-acetil-L-cisteína y combinaciones de los mismos.

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto

de fórmula II:

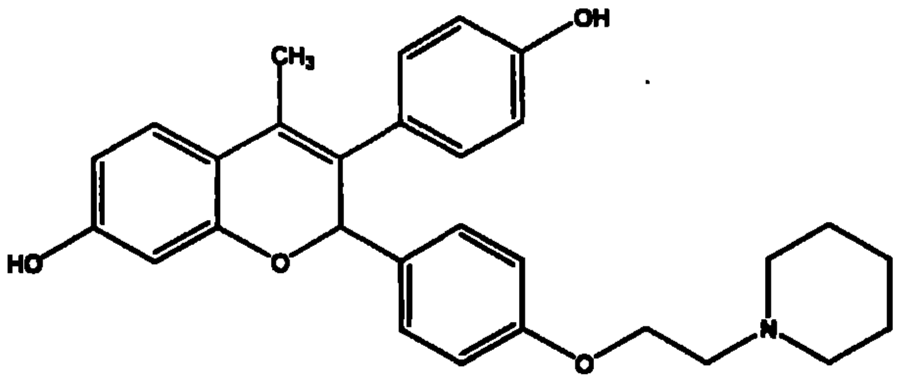


(II)

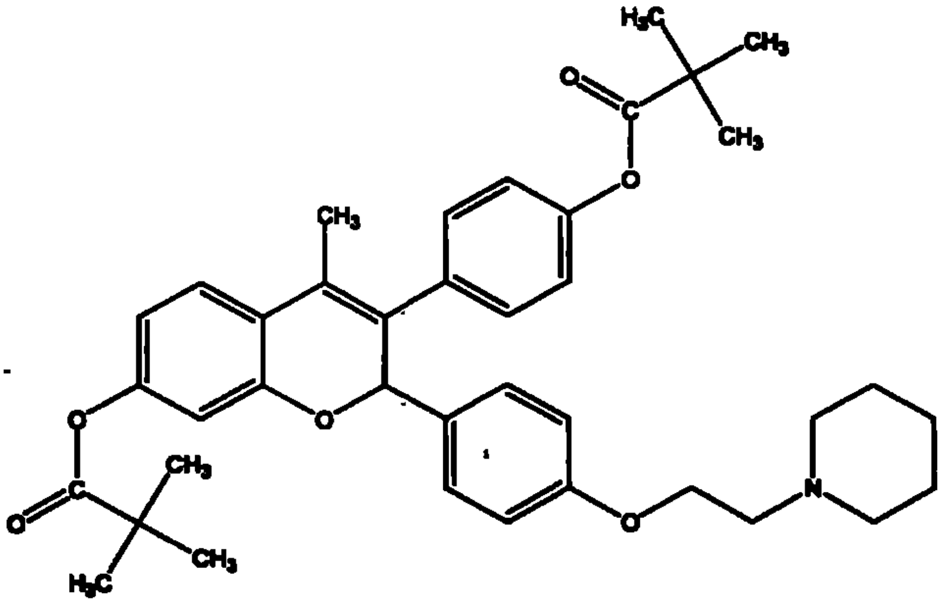
en la que

R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que, cuando R^{1A} y R^{2A} son iguales, cada uno es un grupo metilo o etilo, y, cuando R^{1A} y R^{2A} son diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o etilo y el otro es hidrógeno o un grupo bencilo;

un compuesto de las fórmulas III o IV:

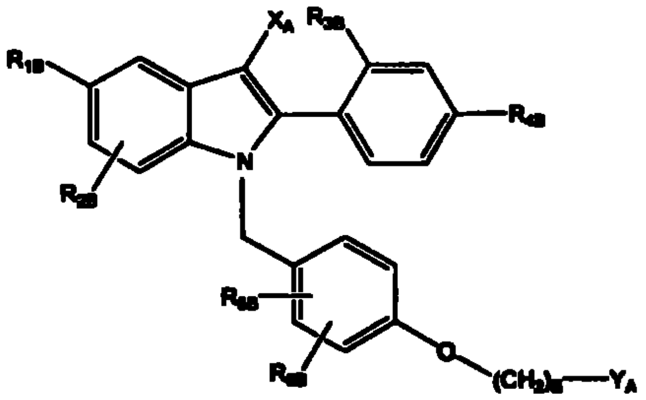


(III)

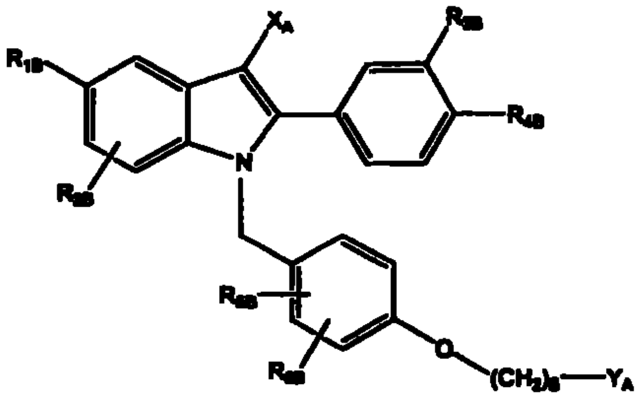


(IV)

un compuesto de las fórmulas V o VI:



(V)



(VI)

en las que:

R_{1B} se selecciona entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o ésteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, o halógenos; o éteres halogenados C_1-C_4 que incluyen trifluorometil éter y triclorometil éter.

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH o ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o ésteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, halógenos, o éteres halogenados C_1-C_4

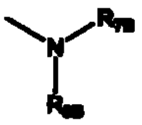
que incluyen trifluorometil éter y triclorometil éter, ciano, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada) o trifluorometilo;

X_A se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6, ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno;

s es 2 ó 3;

Y_A se selecciona entre:

a) el resto:



en la que R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo C_1-C_6 o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, $-CF_3$ o $-OCF_3$;

b) un heterociclo de cinco miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquilo C_1-C_4)-, -N= y $S(O)_u$-, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-

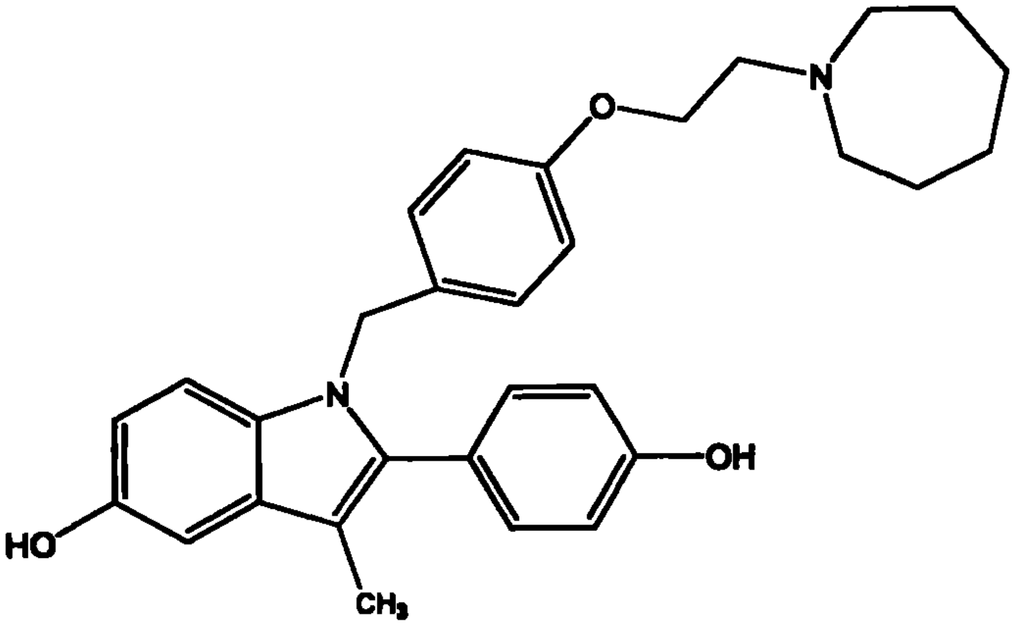
sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, -CN, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, -alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, $-NHSO_2R_{1B}$, -$NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4);

c) un heterociclo de seis miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquilo C_1-C_4)-, -N= y $-S(O)_u$-, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4)=, $-CO_2H$, -CN, $-CONHR_1$, $-NH_2$, alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4);

d) un heterociclo de siete miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquil C_1-C_4)-, -N= y $-S(O)_u$, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, -CN, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4); o

e) un heterociclo bicíclico que contiene de 6 a 12 átomos de carbono con los anillos unidos en puente condensados y que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquilo C_1-C_4)- y $-S(O)_u-$, siendo u un número entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4, trihalometilo, alcoxi C_1-C_4, trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4, alquil(C_1-C_4)tio, alquil C_1-C_4-sulfinilo, alquil C_1-C_4-sulfonilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$-, -CN-, $-CONHR_{1B}$-, $-NH_2$, -N=, alquil C_1-C_4-amino, di-alquil (C_1-C_4)-amino, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4);

o un compuesto de fórmula Va:



(Va)

o isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables no tóxicas, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario o profármacos de los mismos.

RESUMEN

Esta invención se refiere a procedimientos, a composiciones farmacéuticas y a estuches útiles en el tratamiento de afecciones que responden a estrógenos mediante la administración de agonistas/antagonistas de estrógenos. Las afecciones que responden a las composiciones y a los procedimientos incluyen la artritis reumatoide, el cáncer de colon, las heridas de tejidos, las arrugas de la piel y las cataratas. Las composiciones comprenden un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones y procedimientos de tratamiento son eficaces mientras que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

Folios 366 y 367
tarjetas

folio 365 extracto
para publicación 08-11-2002

~~368~~
363

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03097925 00000000 Folios: 365
Fecha (AMD): 2003-12-27 16:58:25
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ria y Comercio
INTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

____
Firma Responsable

Fecha:____________________.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97925
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0806
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia