



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04064572

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO ~~TERAPIA DE~~ COMBINACIÓN ANTIVIRICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE PHARMACIA & ORION COMPANY

DOMICILIO 301 HENRIETTA STREET, KALAMAZOO MI 49001

74. APODERADO CARLOS L. OLARTE

22. BOGOTÁ, D. C., JULIO 8, 2004

202099

OlarteRaisbeck



SUPERINDUSTRIA Y CIENCIA

Radicación : 04064572 66333323

Folios: 273

Fecha (CIB): 2004-07-08 09:42:13

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ 1	☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I.	☒ Capítulo II.	

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>PHARMACIA & UPJOHN COMPANY</u> Dirección: <u>301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, Estados Unidos</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución: <u>Delaware, Estados Unidos de América.</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
---	---	--

REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>CARLOS R. OLARTE</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79782747Bta</u> TP <u>74.295</u>
--	---	---

INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>KONG TECK CHONG.</u> Dirección: <u>3273 Lost Pine Way, Portage, Michigan 49024. Estados Unidos de América.</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>MALAYO.</u>
-------------------------------------	---

PCT (86)

5 Solicitud Internacional No.	<u>PCT/US03/00016</u>	Fecha <u>Enero 10, 2003</u>
Publicación Internacional No.	<u>WO 03/059347</u>	Fecha <u>Julio 24, 2003</u>

6 Título (54) <u>TERAPIA DE COMBINACIÓN ANTIVIRICA.</u>
--

Clasificación Internacional (51) A61K 31/415,

Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Enero 10, 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/347,550</u>
---	---	--	--

9 Comprobante de pago No. <u>52,355</u>	Fecha <u>Julio 2, 2004</u>
--	-----------------------------------

2

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04064572 06533333 Folios: 273
Fecha (GEB): 2004-07-08 09:42:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE R&D 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 52,355
FECHA : JULIO 2 DE 2004

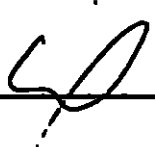
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23207231	02/07/2004	1,299,330.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

APOSTILLA

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

1. País : Estados Unidos de América
Este documento Público
2. ha sido firmado por Norman Goodman
3. ejerce funciones Secretario de Condado
4. Lleva el sello de condado de Nueva York

CERTIFICADO

5. En Nueva York, Nueva York
6. El 10 de octubre de 2003
7. Por el Secretario de Estado especial suplente, Estado de Nueva York
8. No. NYC- 10088274B
9. Sello del Secretario de Estado de Nueva York
10. Firma de James Bizzarri - Secretario de Estado especial suplente.

CERTIFICADO DE FUNCIONES DE NOTARIO

Estado de Nueva York,
Condado de Nueva York

N. 348408

Yo, Norman Goodman, Secretario de Condado y de la Corte Suprema de Justicia del Estado de Nueva York, corte de registro con sello legal, certifico por el presente que JANE E. CALLAHAN, cuyo nombre y sello aparecen en el documento, certificado, declaración adjunto, en el momento del reconocimiento ejercía funciones de Notario Público en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada, juramentada para actuar como tal, que por ley una comisión o certificado de su carácter oficial, y la firma autógrafa de tal Notario Público se han registrado en mi oficina, que tal Notario estaba autorizado por las leyes de tal Estado a tomar y certificar declaraciones, reconocimientos, y otros instrumentos escritos que debían registrarse; certifico además que estoy familiarizado con la caligrafía de tal Notario público o la comparé con la registrada y considero que la firma puesta en el documento anexo es auténtica. En testimonio de lo anterior, firmo y sello con el sello oficial el día 7 de octubre de 2003. Derechos pagados US \$3.

Firma: Norman Goodman-

Secretario de Condado y Corte Suprema de Nueva York- NY.

Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct

SECRETARÍA DE JUSTICIA
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
17 OCTUBRE (11)

26 OCT 2003

2/2 S

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 4 de Septiembre de 2003 la suscrita notaria certifica que: J. Trevor Lumb, mayor y domiciliado en Estados Unidos firmo el documento anterior, y ejercía funciones de Secretario asistente de PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, domiciliada en Kalamazoo, MI, Estados Unidos.

Que basó las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Hay sello notarial y firma del notario Jane E. Callahan

Sello Notario Público Estado de Nueva York- No. 01CA4959877- calificada en el condado de Nueva York- su comisión vence el 11- 12- 2005.

PODER

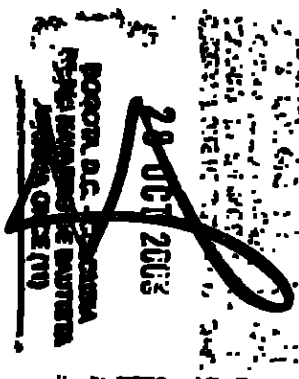
Bilingue ingles- español otorgado por PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, con sede en EL 301 Henrietta St. Kalamazoo, MI, 49001 Estados Unidos, en relación a las patentes, modelos de utilidad y diseños industriales. Firmado por J. Trevor Dumb, Secretario Asistente -

Fecha: 8 septiembre 2003 en Nueva York- NY. Estados Unidos

--

Es traducción del inglés con copia para la traductora. Bogota, octubre 21-2003

Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

6

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

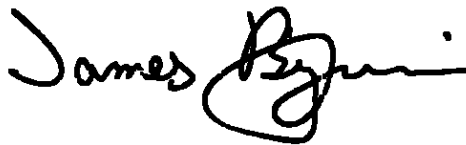
5. At New York, New York 6. the 10th day of October 2003

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10088274B

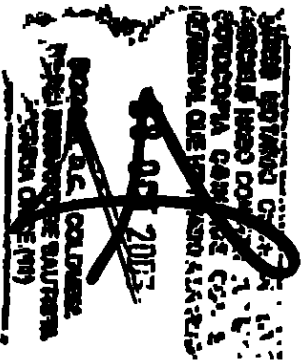
9. Seal/Stamp

10. Signature



James Blizzari

Special Deputy Secretary of State



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, September 4, 2003,
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in USA,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
Of Pharmacia & Upjohn Co.

3. That Pharmacia & Upjohn Co.
having its principal place of business located in
Kalamazoo, MI., USA
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certification contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s): NEW YORK

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

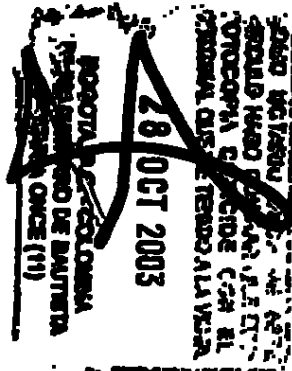
4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



Jane E. Callahan

JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4959877
Qualified in New York County
Commission Expires 12/11/2005

8

COUNTY

Nº 348408 Page 1

State of New York
County of New York, ss.:

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

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 believe that such signature is genuine.

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

OCT 07 2003

FEE PAID \$3.00

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

NOTARY PUBLIC
NORMAN GOODMAN
COUNTY CLERK
CLERK OF THE SUPREME COURT
NEW YORK COUNTY
28 OCT 2003
CADA NOTARIO DEBE DE ESTE
SEGURO NASO COMPROVAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL
ORIGINAL QUE SE TIENE A LA MANO.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

301 HENRIETTA STREET
KALAMAZOO, MI 49001

UNITED STATES OF AMERICA

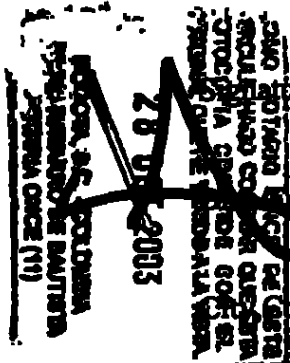
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Signature/Firma:

Signature Of Authorized Officer

Fecha:

8 September 2003

Day/Month/Year

Country/Ciudad, País: New York, NY USA

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 July 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/059347 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/415,
31/42, 31/341, 31/423, 31/421, 31/3415, 31/496, 31/4965,
31/196, 31/136, 31/352, 31/382, 31/437, 31/10, 31/18,
31/426, 31/4439, 31/34, A61P 29/00, 31/12, A61K 31/00

(21) International Application Number: PCT/US03/00016

(22) International Filing Date: 10 January 2003 (10.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/347,550 10 January 2002 (10.01.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA & UPJOHN COMPANY (US/US); 301 Henri-
etta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CHONG, Kong, Teck
[MY/US]; 3273 Lost Pine Way, Portage, MI 49024 (US).

(74) Agent: O'BRIEN, Jonathan, P.; Global Intellectual Prop-
erty, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street,
Kalamazoo, MI 49001 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KH, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/059347 A1

(54) Title: USE OF COX-2 INHIBITORS IN COMBINATION WITH ANTIVIRAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF PA-
PILLOMA VIRUS INFECTIONS

(57) Abstract: The invention provides combination therapies for treating papilloma virus.

USE OF COX-2 INHIBITORS IN COMBINATION WITH ANTIVIRAL AGENTS FOR THE TREATMENT
OF PAPILOMA VIRUS INFECTIONS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Technical Field of the Invention

The present invention relates to a therapy for diseases caused by viruses and
5 more particular to a therapy for treating papilloma virus (PV).

It is estimated that as many as 40 million Americans are infected with PV, and
the incidence of this disease appears to be increasing. More than 90 types of PV have
been identified by scientists. Papillomavirus is one of the most common causes of
sexually transmitted disease (STD) in the United States. In general, there are two
10 kinds of abnormal tissue caused by PV: Condyloma (warts) and Dysplasia (pre-
cancer). Condyloma are wart-like growths. They are usually painless, but may cause
itching, burning or slight bleeding. Dysplasia is the presence of abnormal cells on the
surface of the skin. Dysplasia is not cancer, but may turn into cancer over a period of
years if it is not treated.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a combination therapy for treating PV. The
combination therapy includes administering antiviral agents and inhibitors of
cyclooxygenase-2 isozyme (COX-2) to a mammal.

In one aspect, the invention features a pharmaceutical composition including
20 one or more antiviral agent compounds and one or more COX-2 inhibitor compounds.
The pharmaceutical composition may include a permeation enhancer. The permeation
enhancer may include one or more of the following: ethanol, isopropanol, 1,3-
butanediol, oleyl alcohol, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol,
dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, terpene-4-ol, menthone, pulegol, camphor,
25 geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, t-anethole, and parecoxib.

In another aspect, the invention features a method of treating PV in a mammal
by administering a therapeutically effective amount of the combination of one or more
antiviral agent compounds and one or more COX-2 inhibitor compounds. The
antiviral agent(s) and COX-2 inhibitor(s) may be administered separately or
30 simultaneously. The effective amount of the COX-2 inhibitor and antiviral agent may
be administered to the mammal topically.

The above and other aspects, advantages, and novel features of the invention will become apparent from the following detailed description of the invention.

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5 Figure 1 shows that COX-2 immunoreactivity is localized predominantly to cells within the granular and the spinous layers.

Figure 2 shows the presence of COX-2 in papillomavirus infected cells and cell grafts obtained from mouse models.

10 ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS

The term "prevention" includes any of the following: (1) substantially preventing the onset of a clinically evident papillomavirus infection in a subject; (2) preventing the onset of a preclinically evident stage of a papillomavirus infection in a subject; or (3) substantially preventing papillomavirus colonization in a subject. This
15 definition includes prophylactic treatment.

The term "inhibition" as used herein means a decrease in the severity of a papillomavirus infection as compared to that which would occur in the absence of the application of the present invention. This decrease in severity may result from a reduction in viral number, a reduction in viral replication, a reduction in the subject's
20 cell growth infected with the virus, a reduction in cellular replication in the subject, a reduction in cellular mitosis in a subject, a reduction in viral colonization or any combination thereof.

The term "reduced cell growth" is intended to include any reduction in cell growth including the complete cessation of cell growth causing, e.g., apoptosis, in one
25 or more papillomavirus-infected cells.

The phrase "papillomavirus infection" means any presence of a papillomavirus in a subject, irrespective of the stage of infection or colonization.

The phrase "papillomavirus associated disease or related disorder" encompasses any kind of disease or related disorder caused by the virus, including
30 cancers and warts.

The phrase "therapeutically-effective" is intended to qualify the amount of each agent which will achieve the goal of improvement in disorder severity and the

43

frequency of incidence over no treatment or treatment of each agent by itself, while avoiding adverse side effects typically associated with alternative therapies.

The term "subject" for purposes of treatment or prevention includes any human or animal who is susceptible to papillomavirus colonization or infection. The subject can be a domestic livestock species, a laboratory animal species, a zoo animal or a companion animal. In one embodiment, the subject is a mammal. In an alternative embodiment, the mammal is a human being.

The term "cyclooxygenase-2 selective inhibitor" denotes a compound able to inhibit cyclooxygenase-2 without significant inhibition of cyclooxygenase-1. Preferably, it includes compounds that have a cyclooxygenase-2 IC₅₀ of less than about 0.2 micro molar, and also have a selectivity ratio of cyclooxygenase-2 inhibition over cyclooxygenase-1 inhibition of at least 50, and more preferably of at least 100. Even more preferably, the compounds have a cyclooxygenase-1 IC₅₀ of greater than about 1 micro molar, and more preferably of greater than 10 micro molar. Inhibitors of the cyclooxygenase pathway in the metabolism of arachidonic acid used in the present method may inhibit enzyme activity through a variety of mechanisms. By the way of example, and without limitation, the inhibitors used in the methods described herein may block the enzyme activity directly by acting as a substrate for the enzyme.

The term "hydrido" denotes a single hydrogen atom (H). This hydrido radical may be attached, for example, to an oxygen atom to form a hydroxyl radical or two hydrido radicals may be attached to a carbon atom to form a methylene (-CH₂-) radical.

Where used, either alone or within other terms such as "haloalkyl", "alkylsulfonyl", "alkoxyalkyl" and "hydroxyalkyl", the term "alkyl" embraces linear, cyclic or branched radicals having one to about twenty carbon atoms or, preferably, one to about twelve carbon atoms. More preferred alkyl radicals are "lower alkyl" radicals having one to about ten carbon atoms. Most preferred are lower alkyl radicals having one to about six carbon atoms. Examples of such radicals include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, hexyl and the like.

The term "alkenyl" embraces linear or branched radicals having at least one carbon-carbon double bond of two to about twenty carbon atoms or, preferably, two to about twelve carbon atoms. More preferred alkyl radicals are "lower alkenyl" radicals

14

having two to about six carbon atoms. Examples of alkenyl radicals include ethenyl, propenyl, allyl, propenyl, butenyl and 4-methylbutenyl.

The term "alkynyl" denotes linear or branched radicals having two to about twenty carbon atoms or, preferably, two to about twelve carbon atoms. More preferred
5 alkynyl radicals are "lower alkynyl" radicals having two to about ten carbon atoms. Most preferred are lower alkynyl radicals having two to about six carbon atoms. Examples of such radicals include propargyl, butynyl, and the like.

The terms "alkenyl", "lower alkenyl", embrace radicals having "cis" and "trans" orientations, or alternatively, "E" and "Z" orientations. The term "cycloalkyl"
10 embraces saturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. More preferred cycloalkyl radicals are "lower cycloalkyl" radicals having three to about eight carbon atoms. Examples of such radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "cycloalkenyl" embraces partially unsaturated carbocyclic radicals
15 having three to twelve carbon atoms. More preferred cycloalkenyl radicals are "lower cycloalkenyl" radicals having four to about eight carbon atoms. Examples of such radicals include cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, and cyclohexenyl.

The term "halo" means halogens such as fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term "haloalkyl" embraces radicals wherein any one or more of the alkyl
20 carbon atoms is substituted with halo as defined above. Specifically embraced are monohaloalkyl, dihaloalkyl and polyhaloalkyl radicals. A monohaloalkyl radical, for one example, may have either an iodo, bromo, chloro or fluoro atom within the radical. Dihalo and polyhaloalkyl radicals may have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo radicals. "Lower haloalkyl" embraces
25 radicals having 1-6 carbon atoms. Examples of haloalkyl radicals include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl.

30 The term "hydroxyalkyl" embraces linear or branched alkyl radicals having one to about ten carbon atoms any one of which may be substituted with one or more hydroxyl radicals. More preferred hydroxyalkyl radicals are "lower hydroxyalkyl" radicals having one to six carbon atoms and one or more hydroxyl radicals. Examples

15.

of such radicals include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl and hydroxyhexyl.

The terms "alkoxy" and "alkyloxy" embrace linear or branched oxy-containing radicals each having alkyl portions of one to about ten carbon atoms. More preferred
5 alkoxy radicals are "lower alkoxy" radicals having one to six carbon atoms. Examples of such radicals include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and tert-butoxy.

The term "alkoxyalkyl" embraces alkyl radicals having one or more alkoxy radicals attached to the alkyl radical, that is, to form monoalkoxyalkyl and dialkoxyalkyl radicals. The "alkoxy" radicals may be further substituted with one or
10 more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide haloalkoxy radicals. More preferred haloalkoxy radicals are "lower haloalkoxy" radicals having one to six carbon atoms and one or more halo radicals. Examples of such radicals include fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy and fluoropropoxy.

The term "aryl", alone or in combination, means a carbocyclic aromatic system containing one, two or three rings wherein such rings may be attached together in a pendent manner or may be fused. The term "aryl" embraces aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indane and biphenyl. Aryl moieties may also be
15 substituted at a substitutable position with one or more substituents selected independently from alkyl, alkoxyalkyl, alkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkoxy, aralkoxy, hydroxyl, amino, halo, nitro, alkylamino, acyl, cyano, carboxy, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl and aralkoxycarbonyl.
20

The term "heterocyclyl" embraces saturated, partially unsaturated and
25 unsaturated heteroatom-containing ring-shaped radicals, where the heteroatoms may be selected from nitrogen, sulfur and oxygen. Examples of saturated heterocyclyl radicals include saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atoms (e.g. pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino, piperazinyl, etc.); saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms
30 and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g. morpholinyl, etc.); saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g., thiazolidinyl, etc.). Examples of partially unsaturated heterocyclyl radicals include dihydrothiophene, dihydropyran, dihydrofuran and dihydrothiazole.

16

The term "heteroaryl" embraces unsaturated heterocyclyl radicals. Examples of unsaturated heterocyclyl radicals, also termed "heteroaryl" radicals include unsaturated 3 to 6 membered heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atoms, for example, pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, etc.) tetrazolyl (e.g. 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl, etc.), etc.; unsaturated condensed heterocyclyl group containing 1 to 5 nitrogen atoms, for example, indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl (e.g., tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, etc.), etc.; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing an oxygen atom, for example, pyranyl, furyl, etc.; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing a sulfur atom, for example, thienyl, etc.; unsaturated 3- to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.) etc.; unsaturated condensed heterocyclyl group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g. benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, etc.); unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, thiazolyl, thiadiazolyl (e.g., 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, etc.) etc.; unsaturated condensed heterocyclyl group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms (e.g., benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, etc.) and the like. The term also embraces radicals where heterocyclyl radicals are fused with aryl radicals. Examples of such fused bicyclic radicals include benzofuran, benzothiophene, and the like. Said "heterocyclyl group" may have 1 to 3 substituents such as alkyl, hydroxyl, halo, alkoxy, oxo, amino and alkylamino.

The term "alkylthio" embraces radicals containing a linear or branched alkyl radical, of one to about ten carbon atoms attached to a divalent sulfur atom. More preferred alkylthio radicals are "lower alkylthio" radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such lower alkylthio radicals are methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio and hexylthio.

The term "alkylthioalkyl" embraces radicals containing an alkylthio radical attached through the divalent sulfur atom to an alkyl radical of one to about ten carbon atoms. More preferred alkylthioalkyl radicals are "lower alkylthioalkyl" radicals

17

having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such lower alkylthioalkyl radicals include methylthiomethyl.

The term "alkylsulfinyl" embraces radicals containing a linear or branched alkyl radical, of one to ten carbon atoms, attached to a divalent $-S(=O)-$ radical. More preferred alkylsulfinyl radicals are "lower alkylsulfinyl" radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such lower alkylsulfinyl radicals include methylsulfinyl, ethylsulfinyl, butylsulfinyl and hexylsulfinyl.

The term "sulfonyl", whether used alone or linked to other terms such as alkylsulfonyl, denotes respectively divalent radicals $-SO_2-$. "Alkylsulfonyl" embraces alkyl radicals attached to a sulfonyl radical, where alkyl is defined as above. More preferred alkylsulfonyl radicals are "lower alkylsulfonyl" radicals having one to six carbon atoms. Examples of such lower alkylsulfonyl radicals include methylsulfonyl, ethylsulfonyl and propylsulfonyl. The "alkylsulfonyl" radicals may be further substituted with one or more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide haloalkylsulfonyl radicals. The terms "sulfamyl", "aminosulfonyl" and "sulfonamidyl" denote NH_2O_2S- .

The term "acyl" denotes a radical provided by the residue after removal of hydroxyl from an organic acid. Examples of such acyl radicals include alkanoyl and aroyl radicals. Examples of such lower alkanoyl radicals include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, trifluoroacetyl.

The term "carbonyl", whether used alone or with other terms, such as "alkoxycarbonyl", denotes $-(C=O)-$.

The term "aroyl" embraces aryl radicals with a carbonyl radical as defined above. Examples of aroyl include benzoyl, naphthoyl, and the like and the aryl in said aroyl may be additionally substituted.

The terms "carboxy" or "carboxyl", whether used alone or with other terms, such as "carboxyalkyl", denotes $-CO_2H$.

The term "carboxyalkyl" embraces alkyl radicals substituted with a carboxy radical. More preferred are "lower carboxyalkyl" which embrace lower alkyl radicals as defined above, and may be additionally substituted on the alkyl radical with halo. Examples of such lower carboxyalkyl radicals include carboxymethyl, carboxyethyl and carboxypropyl.

18

The term "alkoxycarbonyl" means a radical containing an alkoxy radical, as defined above, attached via an oxygen atom to a carbonyl radical. More preferred are "lower alkoxycarbonyl" radicals with alkyl portions having 1 to 6 carbons. Examples of such lower alkoxycarbonyl (ester) radicals include substituted or unsubstituted methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl and hexyloxycarbonyl.

The terms "alkylcarbonyl", "arylcarbonyl" and "aralkylcarbonyl" include radicals having alkyl, aryl and aralkyl radicals, as defined above, attached to a carbonyl radical. Examples of such radicals include substituted or unsubstituted methylcarbonyl, ethylcarbonyl, phenylcarbonyl and benzylcarbonyl.

The term "aralkyl" embraces aryl-substituted alkyl radicals such as benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, phenylethyl, and diphenylethyl. The aryl in said aralkyl may be additionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, haloalkyl and haloalkoxy. The terms benzyl and phenylmethyl are interchangeable.

The term "heterocyclialkyl" embraces saturated and partially unsaturated heterocycli-substituted alkyl radicals, such as pyrrolidinylmethyl, and heteroaryl-substituted alkyl radicals, such as pyridylmethyl, quinolylmethyl, thienylmethyl, furylethyl, and quinolylethyl. The heteroaryl in said heteroaralkyl may be additionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, haloalkyl and haloalkoxy.

The term "aralkoxy" embraces aralkyl radicals attached through an oxygen atom to other radicals.

The term "aralkoxyalkyl" embraces aralkoxy radicals attached through an oxygen atom to an alkyl radical.

The term "aralkylthio" embraces aralkyl radicals attached to a sulfur atom.

The term "aralkylthioalkyl" embraces aralkylthio radicals attached through a sulfur atom to an alkyl radical.

The term "aminoalkyl" embraces alkyl radicals substituted with one or more amino radicals. More preferred are "lower aminoalkyl" radicals. Examples of such radicals include aminomethyl, aminoethyl, and the like.

The term "alkylamino" denotes amino groups that have been substituted with one or two alkyl radicals. Preferred are "lower N-alkylamino" radicals having alkyl portions having 1 to 6 carbon atoms. Suitable lower alkylamino may be mono or

7d

dialkylamino such as N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino or the like.

The term "arylamino" denotes amino groups, which have been substituted with one or two aryl radicals, such as N-phenylamino. The "arylamino" radicals may be further substituted on the aryl ring portion of the radical.

The term "aralkylamino" embraces aralkyl radicals attached through an amino nitrogen atom to other radicals. The terms "N-arylaminoalkyl" and "N-aryl-N-alkyl-aminoalkyl" denote amino groups which have been substituted with one aryl radical or one aryl and one alkyl radical, respectively, and having the amino group attached to an alkyl radical. Examples of such radicals include N-phenylaminomethyl and N-phenyl-N-methylaminomethyl.

The term "aminocarbonyl" denotes an amide group of the formula $-C(=O)NH_2$.

The term "alkylaminocarbonyl" denotes an aminocarbonyl group that has been substituted with one or two alkyl radicals on the amino nitrogen atom. Preferred are "N-alkylaminocarbonyl" "N,N-dialkylaminocarbonyl" radicals. More preferred are "lower N-alkylaminocarbonyl" "lower N,N-dialkylaminocarbonyl" radicals with lower alkyl portions as defined above.

The term "alkylaminoalkyl" embraces radicals having one or more alkyl radicals attached to an aminoalkyl radical.

The term "aryloxyalkyl" embraces radicals having an aryl radical attached to an alkyl radical through a divalent oxygen atom.

The term "arylthioalkyl" embraces radicals having an aryl radical attached to an alkyl radical through a divalent sulfur atom.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A combination therapy for treating PV includes administering to a mammal an antiviral agent and a COX-2 selective inhibitor.

PV refers to a pre-cancerous condition. More than 90 different types of PV have been classified. These include both "cutaneous" and "mucosal" PV types. In general, cutaneous types infect keratinizing epithelium, and are responsible for causing various skin warts. The mucosal types infect non-keratinizing epithelium including the oral mucosa, conjunctiva, respiratory tract, and the anogenital area. Several types, including PV 6, 11 and 42, are associated with raised, rough, easily

20

visible genital warts. Other types are associated with flat warts. More importantly, certain types are associated with pre-malignant and malignant changes in the cervix (abnormal Papanicolaou or Pap smears). These include types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, and 52. Genital tract PV infection is thought to be the most common sexually transmitted disease (STD) in the United States. Infection of the genital and anal regions with PV can cause warts (anogenital condyloma) on the penis, vulva, urethra, vagina, cervix, and around the anus. Lesions on the external genitalia are easily recognized. On the penis, genital warts tend to be drier and more limited than on the female genitalia or around the anus of either sex. They are raised, rough, flesh-colored "wart" appearing lesions that may occur singly or in clusters. Warts around the anus and vulva may rapidly enlarge, taking on a "cauliflower-like" appearance. In women, a pelvic examination may reveal growths on the vaginal walls or the cervix by a procedure called colposcopy. The tissue of the vagina and cervix may be treated with acetic acid to make flat warts visible. A better way to detect and diagnose PV disease is by performing a PAP test, which involve the microscopic examination of exfoliated cell samples in cervical smears. The appearance of abnormal cells on the surface of the cervix is described as cervical dysplasia. Dysplasia is considered to be a precancerous condition. Left untreated, dysplasia sometimes progresses to an early form of cancer known as cervical carcinoma in situ, and eventually to invasive cervical cancer. In addition to the PAP test, more modern approach involves the detection and typing of PV DNA. This can be done by various techniques, including DNA hybridization with or without prior amplification (PCR) of the target PV DNA.

PV associated warts and dysplasia can be differentiated from cancerous conditions by the staging of disease using the Bethesda System (National Cancer Institute) or the CIN Grading System (Sherman ME, 2001. Critical view on morphological methods to assess PV infections, Abstract, pages 54-55, 19th International Papillomavirus Conference). The Bethesda System was developed by the CDC and NIH in order to have a comprehensive and standardized method of classifying Pap smear results. It uses the term squamous intraepithelial lesion (SIL) to describe abnormal changes in the cells on the surface of the cervix. Squamous refers to thin, flat cells that lie on the outer surface of the cervix. An intraepithelial lesion occurs when a layer of abnormal cells replaces normal cells on the cervical surface, and these changes are classified as high grade or low grade. The CIN Grading System

uses the term cervical intraepithelial neoplasia (CIN) to describe new abnormal growth of cells on the surface layers of the cervix. The CIN System grades the degree of cell abnormality numerically, with CIN 1 being the lowest and CIN 3 being the highest. The wart and pre-cancerous stages of the PV lesions include both low and high grade SIL as defined by the Bethesda system, or CIN 1 to CIN 3 by the CIN Grading or WHO System. A summary of these grading system is as shown in the table below.

Nomenclature in Cervical Cytology

PAP system	WHO system	Bethesda system
Class I	Normal	Within normal limits
Class II	Inflammatory atypia	Infection Reactive or reparative changes
Class IIR	Squamous atypia PV atypia	Squamous cell abnormalities Atypical squamous cells of undetermined significance Squamous intraepithelial lesion Low grade
Class III	Dysplasia Mild (CIN 1) Moderate (CIN 2) Severe (CIN 3)	Squamous intraepithelial lesion Low grade High grade High grade
Class IV	Carcinoma in situ (CIN 3)	High grade
Class V	Invasive SCCA Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma Glandular cell abnormalities; Adenocarcinoma Nonepithelial malignant neoplasm

10

The term "antiviral agent" refers to a compound that exhibits activity against diseases caused by viruses. Certain antiviral agents, such as antimetabolic agents,

22

exhibits activity against diseases caused by viruses by inhibiting or preventing mitosis or nuclear division of the subject's cell. Generally speaking, these agents slow viral replication and concomitantly, viral growth, by preventing division of a subject's cells infected with PV. In addition to slowing viral replication and growth, these agents
5 also advantageously cause lesions resulting from viral infection to substantially reduce in size.

Examples of suitable antiviral agents include, but are not limited to, Podophyllin (Podophyllotoxins); Nucleoside analogues; Immunomodulators (interferons, imiquimod, cytokines); Antisense oligonucleotides; Prophylactic
10 vaccines and therapeutic vaccines; and non-nucleoside inhibitors. Antiviral agents may be obtained commercially or be prepared according to the references cited in PHYSICIANS' DESK REFERENCE, the 54th Edition (2000) and the US FDA's Orange book. Additional antiviral agents may be found, for example, the PHYSICIANS' DESK REFERENCE, the MERCK Manual or the MERCK Index.

15 Podophyllin (Podophyllotoxins) are chemical cell replication blockers, such as podofilox or podophyllin, and are generally used in treatments for removing existing warts. Chemical cell replication blockers typically offer temporary symptomatic relief when administered alone. Pharmaceutical compositions including a COX-2 inhibitor and a chemical cell replication blocker provide prolonged symptomatic relief.
20 Podophyllotoxin selectively arrests mitosis in the metaphase stage of infected cutaneous cells, causing necrosis of the infected cells. The ability to selectively arrest mitosis at this particular stage is highly advantageous because it leads directly to removal of the lesion caused by the papillomavirus. The podophyllotoxin may be obtained from a number of sources. For example, in one embodiment, the
25 podophyllotoxin may be obtained from a number of commercially available sources sold under tradenames such as podofilox (brand name "Condylox®" supplied by Oclassen Pharmaceuticals, Inc.), which is a glucoside extract synthesized chemically or purified from the plant families Coniferae and Berberidaceae. In yet another embodiment, the podophyllotoxin may be obtained from podophyllum resin (brand
30 name "Pod-Ben-25" or "Podofin®"), which is a powdered mixture of resins removed from Podophyllum peltatum (more commonly known as the mayapple or American mandrake), a perennial plant in the Berberidaceae family and found in the woodlands in Canada and the Eastern United States. Both agents are particularly suitable for

removing certain types of warts on the outside of the skin of the genital area, including condyloma acuminata (commonly known as ano-genital warts) because they are not caustic to the skin.

Other antimitotic agents are oxygenated esters of 4-iodophenylamino benzhydroxamic acid or derivatives thereof as disclosed in WO/00206213, which is hereby incorporated by reference in its entirety. These agents inhibit MAP kinase, which is an enzyme essential for cellular proliferation. Inhibition of this enzyme completely arrests mitogenesis. Methods and modes of administration of these agents can be found in WO/00206213.

10 Nucleoside analogues target virus polymerases and represents the majority of the specific antiviral drugs currently in use. The majority of these drugs function as polymerase substrate (i.e. nucleoside/nucleotide) analogues. Examples of nucleoside analogues that have been shown to inhibit members of the herpesvirus family are acyclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, BVDU, broavir, HPMPA, FIAC, 15 FIAU, and Cidofovir (HPMPC). Other nucleoside analogs including Zidovudine (AZT), Zalcitabine (ddC), Didanosine (ddI), Lamivudine (3TC) and Stavudine (d4T) have been shown to be active against HIV infection. Examples of the nucleoside analogs that have been shown to be active against PV are vidarabine, HPMPC, and ribavirin. Vidarabine, a DNA polymerase inhibitor, suppresses growth and PV gene 20 expression in human cervical keratinocytes immortalized by PV or in cervical cancer cell lines. Ribavirin (triazole carboxamide) inhibits replication of many DNA and RNA viruses. Cidofovir (HPMPC) inhibits a broad range of DNA viruses. Some chemical agents have been shown to have a broad spectrum of activity against many different viruses. For example foscarnet (PFA, trisodium phosphonoformate) is a 25 non-nucleoside inhibitor that blocks the function of the DNA and RNA polymerases of many DNA and RNA viruses.

In yet a further aspect of the invention, the antiviral agent is an antineoplastic agent. These agents reduce cell proliferation and thus arrest the growth of new cells or tissue, which may be benign or malignant. Although historically employed as a 30 chemotherapeutic agent, antineoplastic agents are highly effect against a broad spectrum of papillomavirus. In one embodiment, the antineoplastic agent is 5-fluorouracil. 5-Fluorouracil (Efudex®, Adrucil®, Fluoroplex®) interferes with DNA synthesis by blocking the methylation of deoxyuridylic acid and inhibits thymidylate

74

syntheses, which subsequently reduces cell proliferation. In another embodiment, the antineoplastic agent is an oxygenated ester of 4-iodophenylamino benzhydroxamic acid. These compounds are further described in WO/0206213, which is hereby incorporated by reference in its entirety. In yet another alternative of this

5 embodiment, the antineoplastic agent is bleomycin (brand name "Blenoxane®").

A further aspect of the invention encompasses anti-papillomavirus agents that are desiccant agents. Desiccants dehydrate lesions caused by the papillomavirus. After several days to a few weeks of treatment with a desiccant, the lesion eventually dries and can be easily removed. By way of example, in one embodiment the desiccant

10 agent is Trichloroacetic acid (TCA). TCA is a highly corrosive desiccating agent that cauterizes skin, keratin, and other tissues and is commercially available as Tri-Chlor.

Several non-nucleoside inhibitors have been approved for the treatment of HIV infection (Buckheit RW. 2001. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives on novel therapeutic compounds and strategies for the treatment of HIV

15 infection. Expert Opinion on Investigational Drugs. 10(8): 1423-1442 . Some

examples are nevirapine (Viramune(TM) Boehringer Ingelheim), delavirdine (Rescriptor(TM): Pharmacia and Upjohn) and efavirenz (Sustiva(TM): Dupont Pharmaceuticals). For PV infection, there is no currently available non-nucleoside

inhibitor, but several compounds with activities against PV are in development

20 (Hajduk PJ. Dinges J. Miknis GF. Merlock M. Middleton T. Kempf DJ. Egan DA.

Walter KA. Robins TS. Shuker SB. Holzman TF. Fesik SW. 1997. NMR-based discovery of lead inhibitors that Block DNA binding of the human papillomavirus E2 protein. Journal of Medicinal Chemistry. 40:3144-3150).

Immunomodulators or immune response modifiers (interferons, imiquimod, cytokines) are agents that have no direct effect on the virus or viral replication mechanism, but are able to enhance host defense against infection. Generally speaking, Immunomodulators or immune response modifiers allow the body to rid itself of the virus by substantially increasing the immune response of the subject.

Examples include various interferons, cytokines, and small molecules that influence

30 the production of interferons and cytokines. Imiquimod is a synthetic molecule with immune-modulating properties that activate monocytes/macrophages via binding to cell surfaces receptors resulting in the secretion of interferon-alpha and other proinflammatory cytokines including TNF-alpha, IL-12.

25

The interferon employed as an antiviral agent is a recombinant protein.

Recombinant interferon may be obtained from a number of sources. For example, in one embodiment, the interferon is interferon alfa-2a (Roferon®-A), interferon alfa-2d (Intron® A supplied by Shering Corp.) or interferon beta-1b (Betaseron®), all three of which may be produced by recombinant DNA technology that employs a genetically engineered *Escherichia coli* bacterium containing DNA that codes for the human protein. In another embodiment, the recombinant interferon is interferon gamma-1b (Actimmune®), which activates the immune system by stimulating a class of immune cells known as macrophages.

10 In yet another embodiment, the interferon employed is a naturally occurring protein purified from any suitable source. By way of example, a native interferon suitable for use in the current invention is interferon alfa-n3 (Alferon N®). Alferon N®, which is partially glycosylated, synthesized by and purified from human white blood cells. Further, Alferon N® is particularly suitable for use in the present
15 invention as it exists in many different isoforms and therefore, it has broad-spectrum activity against a wide variety of papillomavirus types.

It is also contemplated that immune stimulants other than interferons may be used as antiviral agents in the practice of the invention. In one such embodiment, the immune stimulant is imiquimod. Imiquimod (brand name "Aldara®") is an immune
20 response modifier that stimulates the immune system to release a number cytokines that mediate numerous immune responses. In particular, imiquimod causes the release of numerous cytokines that substantially inhibit replication of the papillomavirus.

In yet another embodiment, the immune stimulant is cimetidine. Cimetidine, commonly known as "Tagamet®", is a histamine H2-receptor antagonist. This agent
25 inhibits H2 receptors found on suppressor T cells. H2-receptors signal the body to secrete histamine, which in turn, inhibits an immune response. Accordingly, by inhibiting suppressor T cells, cimetidine stimulates the immune system to build up a more effective response against papillomavirus infection.

Antisense oligonucleotides are short synthetic oligonucleotides having
30 complementary sequences to viral mRNA that have been shown to inhibit viral gene expression. By masking part of the corresponding RNA template with a custom-designed DNA fragment able to bind firmly to the selected RNA sequence, an antisense inhibitor can halt the the production of specific viral proteins. An example

26

of an antisense drug is fomivirsen, which is used to treat eye infections caused by cytomegalovirus in AIDS patients. Antisense inhibitors have been reported for human papillomavirus. See, for example, Antisense & Nucleic Acid Drug Development 9(5): 441-450 (1999); and Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 95(3): 1189-1194 (1998), both authored by Alvarez-Salas et al.

Prophylactic vaccines are designed to boost the production of antibodies that prevent the establishment of papillomavirus infection. Therapeutic vaccines boost the cytotoxic T-cell response. These vaccines when administered in combination with COX-2 inhibitors reduce target cell population of PV infections.

The PV therapy includes administering a therapeutically effective amount of one or more COX-2 inhibitors or pharmaceutically acceptable salts thereof to a mammal.

The terms "cyclooxygenase-2 selective inhibitor," "COX-2 selective inhibitor," and COX-2 inhibitor interchangeably refer to a therapeutic compound which selectively inhibits the COX-2 isoform of the enzyme cyclooxygenase. In practice, COX-2 selectivity varies depending on the conditions under which the test is performed and on the inhibitors being tested. However, for the purposes of this patent, COX-2 selectivity can be measured as a ratio of the in vitro or in vivo IC_{50} value for inhibition of COX-1, divided by the IC_{50} value for inhibition of COX-2. A COX-2 selective inhibitor is any inhibitor for which the ratio of COX-1 IC_{50} to COX-2 IC_{50} is greater than 1, preferably greater than 5, more preferably greater than 10, still more preferably greater than 50, and more preferably still greater than 100.

The term "prodrug" refers to a chemical compound that can be converted into a therapeutic compound by metabolic or simple chemical processes within the body of the subject. For example, a class of prodrugs of COX-2 inhibitors is described in US Patent No. 5,932,598, herein incorporated by reference.

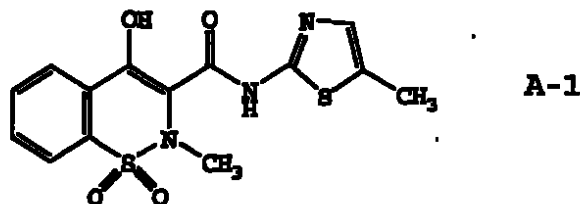
Cyclooxygenase Inhibitors

The present invention discloses that treatment of a subject with one or more cyclooxygenase inhibitors results in the effective treatment of PV relative to previously disclosed treatment regimens. The method comprises treating the subject with an amount a cyclooxygenase inhibitor or acceptable salt or derivative or prodrug,

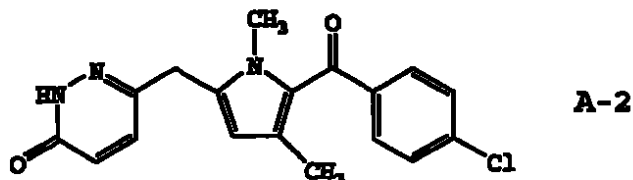
27

in which the amount of the cyclooxygenase inhibitor constitutes a PV-condition effective amount of the cyclooxygenase inhibitor.

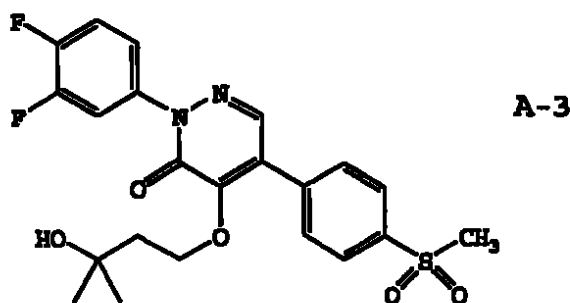
In one embodiment of the invention the COX-2 selective inhibitor is meloxicam, Formula A-1 (CAS registry number 71125-38-7) or a pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug thereof.



In another embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is the COX-2 selective inhibitor RS-57067, 6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone, Formula A-2 (CAS registry number 179382-91-3) or a pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug thereof.



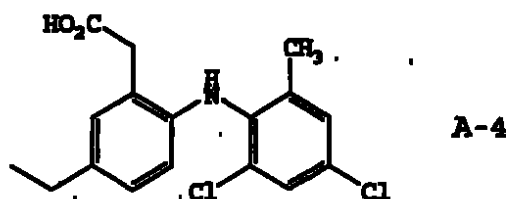
In another embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is the COX-2 selective inhibitor ABT-963, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-9CI-3(2H)-pyridazinone, Formula A-3 (CAS registry number 266320-83-6 or a pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug thereof).



In another embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is the COX-2 selective inhibitor COX-189, Formula A-4 (CAS registry

98

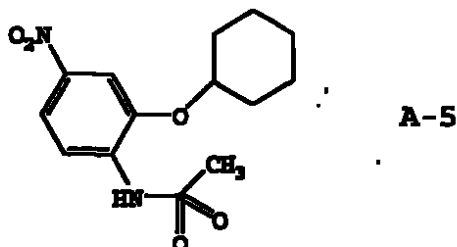
number 346670-74-4) or a pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug thereof.



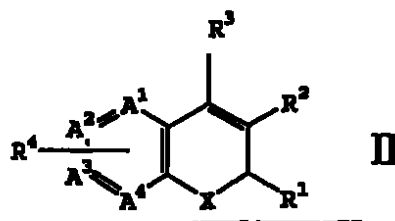
5

In another embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is the COX-2 selective inhibitor NS-398, N-(2-cyclohexyl-4-nitrophenyl)methanesulfonamide, Formula A-5 (CAS registry number 123653-11-2) or a pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug thereof.

10

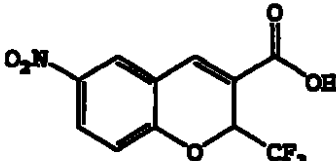
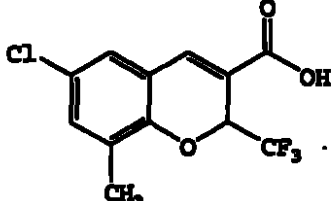
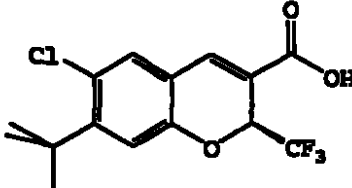


In a preferred embodiment of the invention the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is a COX-2 selective inhibitor of the chromene structural class. For the purposes of the present invention a chromene class COX-2 selective inhibitor is a substituted benzopyran or a substituted benzopyran compound selected from the group consisting of substituted a benzothiopyran, a dihydroquinoline, or a dihydronaphthalene having the general Formula II shown below. Some chromene compounds useful as COX-2 selective inhibitors in the present invention are shown in Table 3, including the diastereomers, enantiomers, racemates, tautomers, salts, esters, amides and prodrugs thereof.

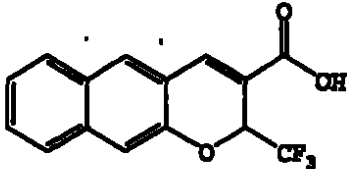
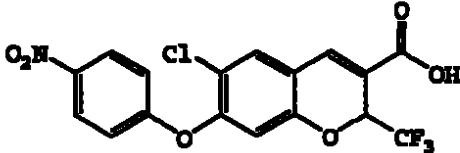
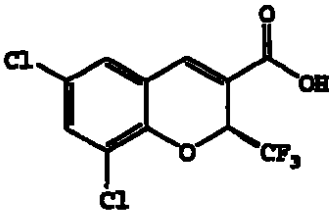
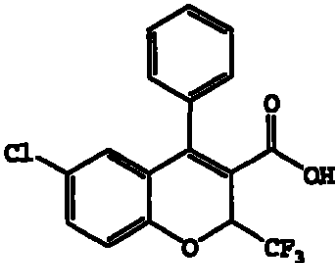


29

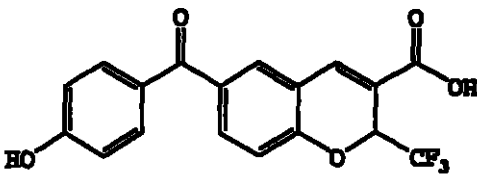
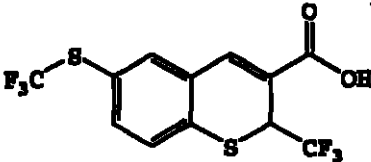
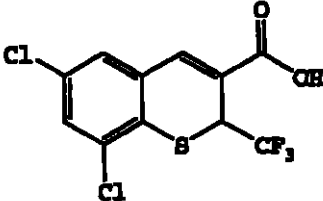
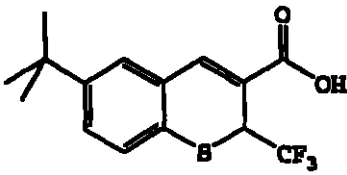
Table 3. Examples of Chromene COX-2 Selective
Inhibitors as Embodiments

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
A-6	 6-Nitro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
A-7	 6-Chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
A-8	 ((S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

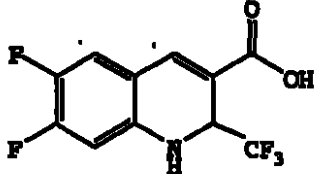
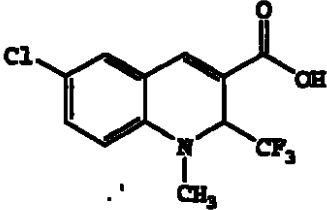
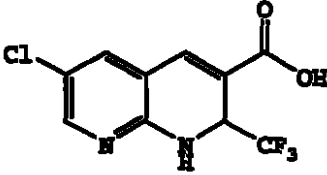
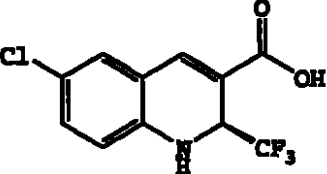
30

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
A-9	 2-Trifluoromethyl-2H-naphtho[2,3-b] pyran-3-carboxylic acid
A-10	 6-Chloro-7-(4-nitrophenoxy)-2-(trifluoromethyl)-2H-1- benzopyran-3-carboxylic acid
A-11	 ((S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)- 2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
A-12	 6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-4-phenyl-2H- 1-benzopyran-3-carboxylic acid

31

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
A-13	 6-(4-Hydroxybenzoyl)-2-(trifluoromethyl)- -2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
A-14	 2-(Trifluoromethyl)-6-[(trifluoromethyl)thio]- -2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid
A-15	 6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1- benzothiopyran-3-carboxylic acid
A-16	 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)- -2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid

32

Compound Number	Structural Formula
A-17	 6,7-Difluoro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid
A-18	 6-Chloro-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid
A-19	 6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1,2-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid
A-20	 ((S)-6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

33

The individual patent documents referenced in Table 4 below describe the preparation of the COX-2 inhibitors of Table 3 and the patent documents are each herein incorporated by reference.

5

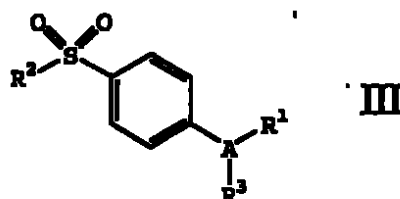
Table 4. References for Preparation of Chromene
COX-2 Inhibitors

<u>Compound Number</u>	<u>Patent Reference</u>
A-6	US 6,077,850; example 37
A-7	US 6,077,850; example 38
A-8	US 6,077,850; example 68
A-9	US 6,034,256; example 64
A-10	US 6,077,850; example 203
A-11	US 6,034,256; example 175
A-12	US 6,077,850; example 143
A-13	US 6,077,850; example 98
A-14	US 6,077,850; example 155
A-15	US 6,077,850; example 156
A-16	US 6,077,850; example 147
A-17	US 6,077,850; example 159

34

<u>Compound Number</u>	<u>Patent Reference</u>
A-18	US 6,034,256; example 165
A-19	US 6,077,850; example 174
A-20	US 6,034,256; example 172

In a further preferred embodiment of the invention the cyclooxygenase inhibitor is selected from the class of tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitors represented by the general structure of Formula III



wherein A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings;

wherein R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, wherein R¹ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio;

wherein R² is methyl or amino; and

wherein R³ is a radical selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocycliloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclylalkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl,

35

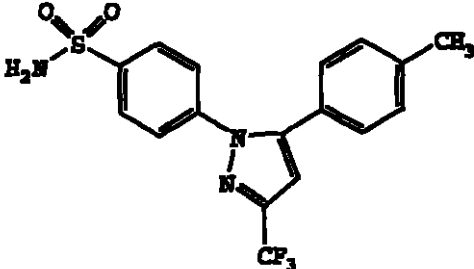
arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl,
 aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl,
 alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl,
 alkylaminocarbonyl, N- arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl,
 5 alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-
 aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl,
 alkylaminoalkyl, N-arylaminalkyl, N-aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-
 aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-arylaminalkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio,
 aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-
 10 arylaminosulfonyl, arylsulfonyl, N-alkyl-N-arylaminosulfonyl; or a
 pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug thereof.

In a still more preferred embodiment of the invention the cyclooxygenase-2
 selective inhibitor represented by the above Formula III is selected from the group of
 compounds, illustrated in Table 5, consisting of celecoxib (A-21), valdecoxib (A-22),
 15 deracoxib (A-23), rofecoxib (A-24), etoricoxib (MK-663; A-25), JTB-522 (A-26),
 parecoxib (A-27), or a pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug
 thereof.

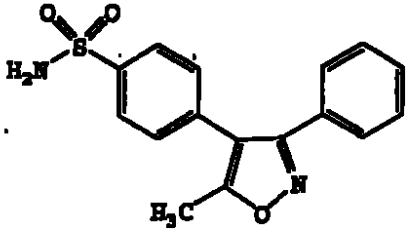
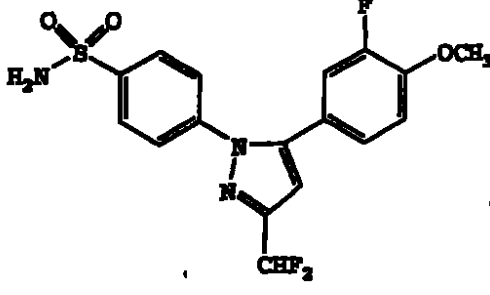
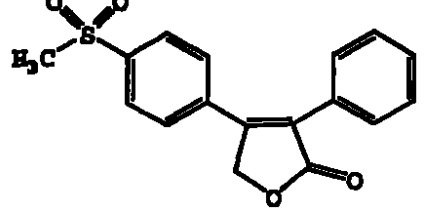
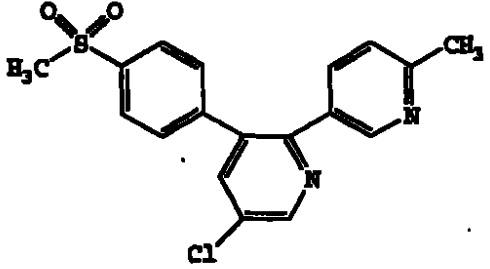
In an even more preferred embodiment of the invention the COX-2 selective
 inhibitor is selected from the group consisting of celecoxib, rofecoxib and etoricoxib.

20

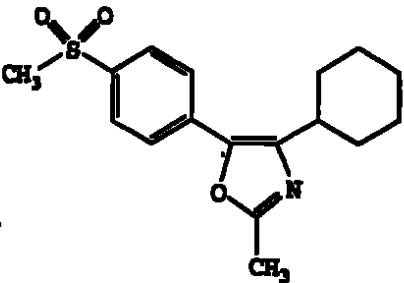
Table 5. Examples of Tricyclic COX-2 Selective
 Inhibitors as Embodiments

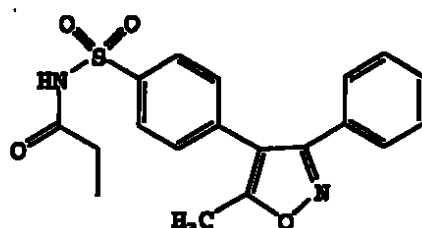
<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
A-21	

36

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
A-22	 <chem>Cc1c(c2ccccc2n1)S(=O)(=O)c3ccc(N)cc3</chem>
A-23	 <chem>C(F)Fc1c(c2ccccc2n1)N(S(=O)(=O)c3ccc(N)cc3)c4ccc(F)cc4</chem>
A-24	 <chem>Cs1c(c2ccccc2n1)S(=O)(=O)c3ccc(N)cc3</chem>
A-25	 <chem>Cc1ccncc1c2cc(Cl)ccn2S(=O)(=O)c3ccc(N)cc3</chem>

37

<u>Compound Number</u>	<u>Structural Formula</u>
A-26	



A-27

5 Parecoxib (A-27, U.S. Patent No. 5,932,598, CAS No. 198470-84-7), which is a therapeutically effective prodrug of the tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitor valdecoxib, A-22, may be advantageously employed as a source of a COX-2 inhibitor (US 5,932,598, herein incorporated by reference).

The individual patent documents referenced in Table 6 below describe the preparation of the aforementioned cyclooxygenase-2 selective inhibitors A-21 through
 10 A-27 and are each herein incorporated by reference.

Table 6. References for Preparation of Tricyclic
 COX-2 Inhibitors and Prodrugs

<u>Compound Number</u>	<u>Patent Reference</u>
A-21	US 5,466,823
A-22	US 5,633,272

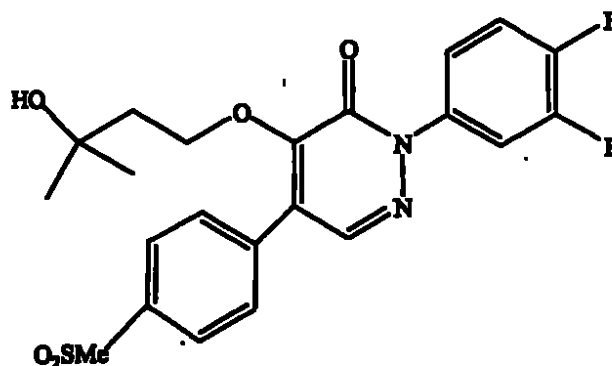
38

<u>Compound Number</u>	<u>Patent Reference</u>
A-23	US 5,521,207
A-24	US 5,840,924
A-25	WO 98/03484
A-26	WO 00/25779
A-27	US 5,932,598

US Patent No. 6,180,651 describes COX-2 selective inhibitors of the diarylmethylidene furan derivative which are useful in the combination of the present invention. In a preferred embodiment of the present invention, the diarylmethylidene furan derivative COX-2 inhibitor is BMS-347070.

Other COX-2 inhibitors are described below.

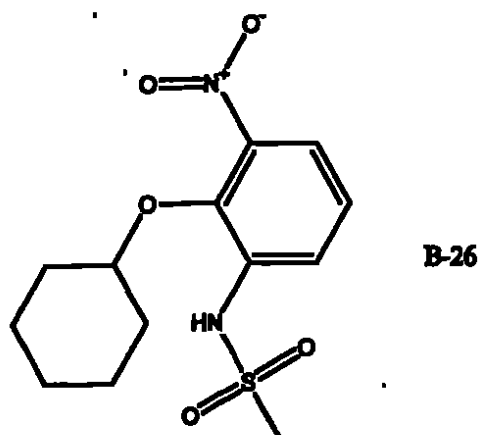
The compound having the formula B-25 that has been previously described in International Publication number WO 00/24719 (which is herein incorporated by reference), is another tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitor which may be advantageously employed.



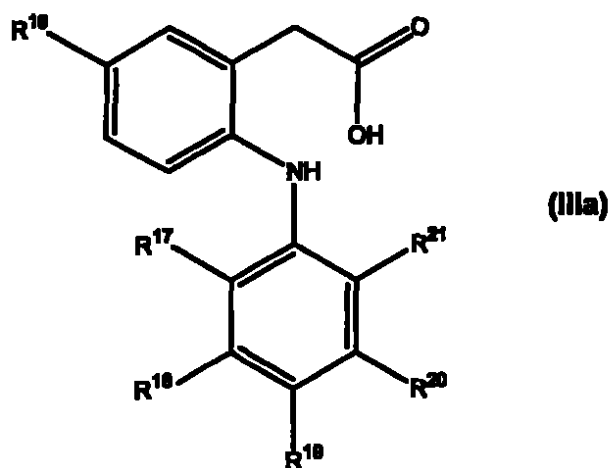
B-25

Another cyclooxygenase-2 selective inhibitor that is useful in connection with the method(s) of the present invention is N-(2-cyclohexyloxynitrophenyl)-methane sulfonamide (NS-398) having a structure shown below as B-26.

301



In yet a further preferred embodiment of the invention, the cyclooxygenase inhibitor used in connection with the method(s) of the present invention can be selected from the class of phenylacetic acid derivative cyclooxygenase-2 selective inhibitors represented by the general structure of Formula IIIa:



5

or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof;

wherein

R^{16} is methyl or ethyl;

R^{17} is chloro or fluoro;

10 R^{18} is hydrogen or fluoro;

R^{19} is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R^{20} is hydrogen or fluoro; and

R^{21} is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl,

provided that R^{17} , R^{18} , R^{19} and R^{20} are not all fluoro when R^{16} is ethyl and R^{19} is H.

15

A particularly preferred phenylacetic acid derivative cyclooxygenase-2 selective inhibitor used in connection with the method(s) of the present invention is a

220

compound that has the designation of COX 189 (B-211) and that has the structure shown in Formula IIIa or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof, wherein:

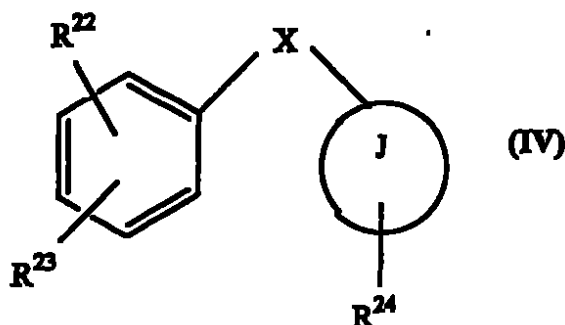
R^{16} is ethyl;

5 R^{17} and R^{19} are chloro;

R^{18} and R^{20} are hydrogen; and

and R^{21} is methyl.

In yet another embodiment, the cyclooxygenase-2 selective inhibitor is represented by Formula (IV):



10 or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,

wherein:

X is O or S;

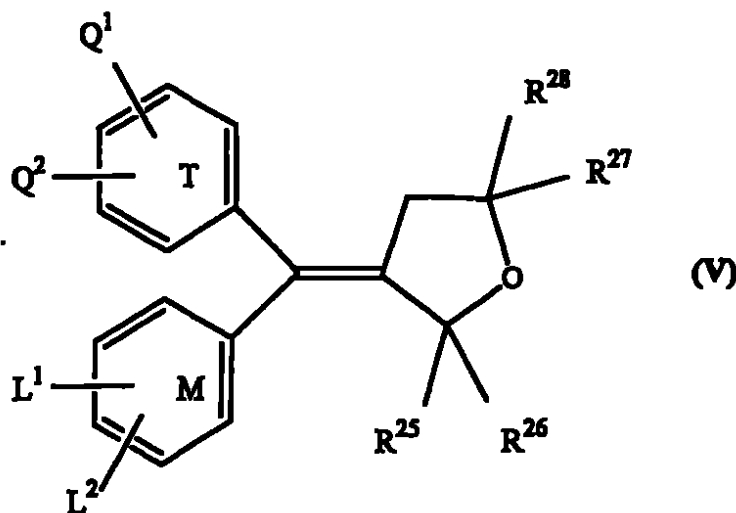
J is a carbocycle or a heterocycle;

15 R^{22} is NHSO_2CH_3 or F;

R^{23} is H, NO_2 , or F; and

R^{24} is H, NHSO_2CH_3 , or $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$.

According to another embodiment, the cyclooxygenase-2 selective inhibitors used in the present method(s) have the structural Formula (V):



20

21

or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,

wherein: T and M independently are phenyl, naphthyl, a radical derived from a heterocycle comprising 5 to 6 members and possessing from 1 to 4 heteroatoms, or a radical derived from a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms;

5 Q^1 , Q^2 , L^1 or L^2 are independently hydrogen, halogen, lower alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, trifluoromethyl, or lower methoxy having from 1 to 6 carbon atoms; and

 at least one of Q^1 , Q^2 , L^1 or L^2 is in the para position and is $-S(O)_n-R$, wherein n is 0, 1, or 2 and R is a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms or a lower
10 haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, or an $-SO_2NH_2$; or,

Q^1 and Q^2 are methylenedioxy; or

L^1 and L^2 are methylenedioxy; and

R^{25} , R^{26} , R^{27} , and R^{28} are independently hydrogen, halogen, lower alkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, lower haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon
15 atoms, or an aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, thienyl, furyl and pyridyl; or,

R^{25} and R^{26} are O; or,

R^{27} and R^{28} are O; or,

R^{25} , R^{26} , together with the carbon atom to which they are attached, form a
20 saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms; or,

R^{27} , R^{28} , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms.

 In a particularly preferred embodiment, the compounds N-(2-cyclohexyloxynitrophenyl)methane sulfonamide, and (E)-4-[(4-methylphenyl)(tetrahydro-2-oxo-3-furanylidene) methyl]
25 benzenesulfonamide having the structure of Formula (V) are employed as cyclooxygenase-2 selective inhibitors.

 Exemplary compounds that are useful for the cyclooxygenase-2 selective inhibitor in connection with the method(s) of the present invention, the structures for
30 which are set forth in Table 3 below, include, but are not limited to:
6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

H2

- 6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
5 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
10 8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
15 6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
20 6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
25 8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-[(phenylmethyl)amino]sulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic
30 acid;
6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

43

- 6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 8-chloro-6-[[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6,8-dichloro-(S)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 15 6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
- 20 3-[(3-Chloro-phenyl)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-methylene]-dihydro-furan-2-one;
- 8-acetyl-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl-imidazo(1,2-a)pyridine;
- 5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl-3-phenyl-2-(5H)-furanone;
- 5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenyl-3-
- 25 (trifluoromethyl)pyrazole;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(3,5-bis(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(3,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 30 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(4-chloro-3,5-diphenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

248

- 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[4-chloro-5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
10 4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
15 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
20 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[3.4]oct-6-ene;
5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
25 4-[6-(3-chloro-4-methoxyphenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
5-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(3,4-dichlorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
30 2-(2-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-methylthiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-thienyl)thiazole;

US

- 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-benzylaminothiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(1-propylamino)thiazole;
2-[(3,5-dichlorophenoxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiazole;
- 5 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
1-methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene;
4-[4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylcyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzenesulfonamide;
5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hepta-4,6-diene;
- 10 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-yl]benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;
2-bromo-6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;
6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-pyridine-3-carbonitrile;
4-[2-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 15 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(2-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 20 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-methyl-4-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 25 2-methyl-6-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
4-[2-(6-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(3,4-difluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- 30 4-[2-(4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazole;
2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-phenyl-1H-imidazole;
2-(4-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazole;

26

- 2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 2-(4-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 5 4-[2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
- 4-[2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 10 2-(3-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 4-[2-(3-methylphenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 4-[2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 15 4-[2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[2-(4-methoxy-3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 1-allyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
- 20 4-[1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzenesulfonamide;
- N-phenyl-[4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
- ethyl [4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetate;
- 25 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole;
- 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
- 30 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole;
- 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(2-thiophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;

119

- 5-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
- 5 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-propynyloxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
4-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4,5-difluorophenyl]benzenesulfonamide;
- 10 1-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]benzene;
5-difluoromethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylisoxazole;
4-[3-ethyl-5-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 15 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
1-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- 20 1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-methylthiophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
1-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- 25 4-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
1-[2-(4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(2,3-difluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
- 30 4-[2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
1-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(2-methylpyridin-5-yl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;

28

- ethyl 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]-2-benzyl-
acetate;
2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]acetic acid;
2-(*tert*-butyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
5 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyloxazole;
4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
10 5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-methylsulfonyl-2(5H)-furanone;
6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-
15 yl]benzenesulfonamide;
3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-
yl]pyridine;
4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-
20 yl]benzenesulfonamide;
4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
[2-trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
4-[2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzenesulfonamide;
25 4-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
[2-(2-chloro-6-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]-acetic acid;
N-(4-Nitro-2-phenoxy-phenyl)-methanesulfonamide or nimesulide;
N-[6-(2,4-difluoro-phenoxy)-1-oxo-indan-5-yl]-methanesulfonamide or flosulide;
N-[6-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-1-oxo-1H-inden-5-yl]-methanesulfonamide,
30 sodium salt;
N-[5-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-thiophen-2-yl]-methanesulfonamide;
3-(3,4-Difluoro-phenoxy)-4-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-
ethyl)-5H-furan-2-one;

2a

- (5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]-4(5H)-thiazolone or darbufelone;
- N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]-methanesulfonamide;
- (6aR,10aR)-3-(1,1-dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-5 6H-dibenzo[b,d]pyran-9-carboxylic acid;
- 4-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]dihydro-2-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one;
- 6-dioxo-9H-purin-8-yl-cinnamic acid (B-231);
- 4-[4-(methyl)sulfonyl]phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone;
- 10 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl);
- 2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)-5-chloropyridine;
- 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl];
- N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl];
- 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-difluoromethyl]-1H-pyrazol-1-
- 15 yl]benzenesulfonamide;
- (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridzainone;
- 2-trifluoromethyl-3H-naptho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
- 20 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- [2-(2,4-dichloro-6-ethyl-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-propyl-phenyl]-acetic acid; or
- an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

As stated above, the COX-2 inhibitors may be in the form of pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared

25 from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases, and salts prepared from inorganic acids, and organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, ferric, ferrous, lithium, magnesium, potassium, sodium, zinc, and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary,

30 secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N, N-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine,

50

glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, and the like.

Salts derived from inorganic acids include salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, phosphorous acid and the like.

Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic acids include salts of C₁₋₆ alkyl carboxylic acids, di-carboxylic acids, and tri-carboxylic acids such as acetic acid, propionic acid, fumaric acid, succinic acid, tartaric acid, maleic acid, adipic acid, and citric acid, and aryl and alkyl sulfonic acids such as toluene sulfonic acids and the like.

Dosages and Pharmaceutical Compositions for PV Combination Therapy

By the term "effective amount" of a compound as provided herein is meant a nontoxic but sufficient amount of one or more antiviral agents in combination with one or more COX-2 inhibitor compounds to provide the desired effect. The desired effect may be to prevent, give relief from, or ameliorate PV.

As pointed out below, the exact amount of the antiviral agent and COX-2 inhibitor compound required to treat PV will vary from subject to subject, depending on the species, age, and general condition of the subject, the severity of the disease that is being treated, the particular compound(s) used, the mode of administration, such as the route and frequency of administration, and the particular compound(s) employed, and the like. Thus, it is not possible to specify an exact "effective amount." However, an appropriate effective amount may be determined by one of ordinary skill in the art using only routine experimentation.

The pharmaceutical compositions may contain the antiviral agent and COX-2 inhibitor compound, each in the range of about 0.001 to 100 mg/kg/day for an adult, preferably in the range of about 0.1 to 50 mg/kg/day for an adult. A total daily dose of about 1 to 1000 mg of each active ingredient may be appropriate for an adult. The desired dosage may conveniently be presented in a single dose or as divided into multiple doses administered at appropriate intervals, for example, as two, three, four or more sub-doses per day. The sub-dose itself may be further divided, e.g., into a number of discrete loosely spaced administrations.

Initial treatment of a patient suffering from PV can begin with a dosage regimen as indicated above. Treatment is generally continued as necessary over a

51

period of several weeks to several months or years until the condition or disorder has been controlled or eliminated. Patients undergoing treatment with a composition of the invention can be routinely monitored by any of the methods well known in the art to determine the effectiveness of therapy. Continuous analysis of data from such monitoring permits modification of the treatment regimen during therapy so that optimally effective amounts of drug are administered at any point in time, and so that the duration of treatment can be determined. In this way, the treatment regimen and dosing schedule can be rationally modified over the course of therapy so that the lowest amount of the COX-2 inhibitor exhibiting satisfactory effectiveness is administered, and so that administration is continued only for so long as is necessary to successfully treat the condition or disorder.

Also, it is to be understood that the initial dosage administered may be increased beyond the above upper level in order to rapidly achieve the desired plasma concentration. On the other hand, the initial dosage may be smaller than the optimum and the daily dosage may be progressively increased during the course of treatment depending on the particular situation.

In a combination therapy, the antiviral agent compound(s) and COX-2 inhibitor compound(s) can be administered simultaneously or at separate intervals. When administered simultaneously the anti-viral agent compound(s) and COX-2 inhibitor compound(s) can be incorporated into a single pharmaceutical composition or into separate compositions, e.g., antiviral agent compound(s) in one composition and the COX-2 inhibitor compound(s) in another composition. For instance the combination therapy, the antiviral agent compound(s) may be administered concurrently or concomitantly with the COX-2 inhibitor compound(s). The term "concurrently" means the subject being treated takes one drug within about 5 minutes of taking the other drug. The term "concomitantly" means the subject being treated takes one drug within the same treatment period of taking the other drug. The same treatment period is preferably within twelve hours and up to forty-eight hours.

When separately administered, therapeutically effective amounts of antiviral agent compound(s) and COX-2 inhibitor compound(s) are administered on a different schedule. One may be administered before the other as long as the time between the two administrations falls within a therapeutically effective interval. A therapeutically effective interval is a period of time beginning when one of either (a) the antiviral

52

agent compound(s), or (b) the COX-2 inhibitor compound(s) is administered to a mammal and ending at the limit of the beneficial effect in the treatment of PV of the combination of (a) and (b). The methods of administration of the antiviral agent compound(s) and the COX-2 inhibitor compound(s) may vary. Thus, one agent may
5 be administered orally, while the other is administered by injection.

A specific active agent may have more than one recommended dosage range, particularly for different routes of administration. Generally, an effective amount of dosage of antiviral agent compound(s), either administered individually or in combination with other and COX-2 inhibitor compound(s), will be in the range of
10 about 5 to about 1000 mg/kg of body weight/day, more preferably about 10 to about 750 mg/kg of body weight/day, and most conveniently from 50 to 500 mg per unit dosage form. Generally, an effective amount of dosage of COX-2 inhibitor compound(s), either administered individually or in combination with other and antiviral agent compound(s), will be in the range of about 5 to about 1000 mg/kg of
15 body weight/day, more preferably about 10 to about 750 mg/kg of body weight/day, and most conveniently from 50 to 500 mg per unit dosage form. It is to be understood that the dosages of active component(s) may vary depending upon the requirements of each subject being treated and the severity of the viral infection.

In addition to the antiviral and COX-2 inhibitor compound(s), the composition
20 for therapeutic use may also comprise one or more non-toxic, pharmaceutically acceptable carrier materials or excipients. The term "carrier" material or "excipient" herein means any substance, not itself a therapeutic agent, used as a carrier and/or diluent and/or adjuvant, or vehicle for delivery of a therapeutic agent to a subject or added to a pharmaceutical composition to improve its handling or storage properties
25 or to permit or facilitate formation of a dose unit of the composition into a discrete article such as a capsule or tablet suitable for oral administration. Excipients can include, by way of illustration and not limitation, diluents, disintegrants, binding agents, adhesives, wetting agents, polymers, lubricants, glidants, substances added to mask or counteract a disagreeable taste or odor, flavors, dyes, fragrances, and
30 substances added to improve appearance of the composition. Acceptable excipients include lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate,

polyvinyl-pyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropyl-methyl cellulose, or other methods known to those skilled in the art. For oral
5 administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. If desired, other active ingredients may be included in the composition.

In addition to the oral dosing, noted above, the compositions of the present invention may be administered by any suitable route, in the form of a pharmaceutical
10 composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compositions may, for example, be administered parenterally, e.g., intravascularly, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly. For parenteral administration, saline solution, dextrose solution, or water may be used as a suitable carrier. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or
15 non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium
20 chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

In some embodiments, the pharmaceutical composition can include one or more antiviral agents, one or more COX-2 inhibitors, and one or more cyclooxygenase-inhibiting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID).
25 Examples of cyclooxygenase-inhibiting NSAIDs include the well-known compounds aspirin, indomethacin, sulindac, etodolac, mefenamic acid, tolmotin, ketorolac, diclofenac, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, ketoprofen, oxaprozin, flurbiprofen, nitroflurbiprofen, piroxicam, tenoxicam, phenylbutazone, apazone, or nimesulide or a pharmaceutically acceptable salt or derivative or prodrug thereof. In a preferred
30 embodiment of the invention the NSAID is selected from the group comprising indomethacin, ibuprofen, naproxen, flurbiprofen or nitroflurbiprofen. In a still more preferred embodiment of the invention the NSAID is nitroflurbiprofen. In a combination therapy, the antiviral agent(s), COX-2 inhibitor compound(s), and the

54 ~~54~~

NSAID(s) can be administered simultaneously or at separate intervals. When administered simultaneously the the antiviral agent(s), COX-2 inhibitor compound(s), and the NSAID(s) can be incorporated into a single pharmaceutical composition or into separate compositions, e.g., the NSAID in one composition, the COX-2 inhibitor compound(s) in another composition, and the antiviral agent in, yet another composition. For instance the combination therapy, NSAID may be administered concurrently or concomitantly with the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor compound(s). The term "concurrently" means the subject being treated takes one drug within about 5 minutes of taking the other drugs. The term "concomitantly" means the subject being treated takes one drug within the same treatment period of taking the other drugs. The same treatment period is preferably within twelve hours and up to forty-eight hours.

When separately administered, therapeutically effective amounts the antiviral agent(s), the COX-2 inhibitor compound(s), and the NSAID(s) are administered on a different schedule. One may be administered before the others as long as the time between the administrations falls within a therapeutically effective interval. A therapeutically effective interval is a period of time beginning when one of either (a) NSAID, or (b) the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor compound(s) are administered to a mammal and ending at the limit of the beneficial effect in the treatment of PV of the combination of (a) and (b). The methods of administration of NSAID, the antiviral agent(s), and the COX-2 inhibitor compound(s) may vary. Thus, one agent may be administered orally, while the other is administered by injection.

A specific active agent may have more than one recommended dosage range, particularly for different routes of administration. Generally, an effective amount of dosage of each of the antiviral agent(s) and COX-2 inhibitors, either administered individually or in combination with NSAID, will be in the range of about 5 to about 1000 mg/kg of body weight/day, more preferably about 10 to about 750 mg/kg of body weight/day, and most conveniently from 50 to 500 mg per unit dosage form. It is to be understood that the dosages of active component(s) may vary depending upon the requirements of each subject being treated and the severity of the viral infection.

For internal infections, the pharmaceutical composition including one or more antiviral agent and one or more COX-2 inhibitor can be administered orally or parenterally at dose levels, calculated as the free base, of each of the antiviral agent

55

and COX-2 inhibitor at 0.1 to 300 mg/kg, preferably 1.0 to 30 mg/kg of mammal body weight, and can be used in a human in a unit dosage form, administered one to four times daily in the amount of 1 to 1000 mg per unit dose.

Generally, the concentration of each of the antiviral agents and the COX-2 inhibitors in a liquid composition, such as a lotion, will be from about 0.1 wt.% to about 20 wt.%, preferably from about 0.5 wt.% to about 10 wt.%. The solution may contain other ingredients, such as emulsifiers, antioxidants or buffers. The concentration in a semi-solid or solid composition, such as a gel or a powder will be about 0.1 wt.% to about 5 wt.%, preferably about 0.5 wt.% to about 2.5 wt.%. When the topically deliverable pharmaceutical composition of the present invention is utilized to effect targeted treatment of a specific internal site, each of the antiviral agent and the COX-2 inhibitor is preferably contained in the composition in an amount of from 0.05-10 wt.%, more preferably 0.5-5 wt.%.

Routes of Administration

In therapeutic use for treating, or combating, viral infections in a mammal (i.e. human and animals) the pharmaceutical composition including the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) can be administered orally, parenterally, topically, rectally, or intranasally.

Parenteral administrations include injections to generate a systemic effect or injections directly to the afflicted area. Examples of parenteral administrations are subcutaneous, intravenous, intramuscular, intradermal, intrathecal, intraocular, intraventricular, and general infusion techniques.

Topical administrations include the treatment of infectious areas or organs readily accessibly by local application, such as, for example, eyes, ears including external and middle ear infections, vaginal, open and sutured or closed wounds and skin. It also includes transdermal delivery to generate a systemic effect.

The rectal administration includes the form of suppositories.

The intranasally administration includes nasal aerosol or inhalation applications.

Typically, the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) are administered orally, intravenously, or topically.

Pharmaceutical compositions including the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) may be prepared by methods well known in the art, e.g., by means of

56

conventional mixing, dissolving, granulation, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping, lyophilizing processes or spray drying.

Pharmaceutical compositions for use in accordance with the present invention may be formulated in conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen.

For oral administration, the the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) can be formulated by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, lozenges, dragees, capsules, liquids, solutions, emulsions, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient. A carrier can be at least one substance which may also function as a diluent, flavoring agent, solubilizer, lubricant, suspending agent, binder, tablet disintegrating agent, and encapsulating agent. Examples of such carriers or excipients include, but are not limited to, magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, sucrose, pectin, dextrin, mannitol, sorbitol, starches, gelatin, cellulosic materials, low melting wax, cocoa butter or powder, polymers such as polyethylene glycols and other pharmaceutical acceptable materials.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

Pharmaceutical compositions which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with a filler such as lactose, a binder such as starch, and/or a lubricant such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, liquid polyethylene glycols, cremophor, capmul,

57

medium or long chain mono-, di- or triglycerides. Stabilizers may be added in these formulations, also.

Liquid form compositions include solutions, suspensions and emulsions. For example, there may be provided solutions of pharmaceutical compositions with the
5 antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) dissolved in water and water-propylene glycol and water-polyethylene glycol systems, optionally containing suitable conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents.

The antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) may also be formulated for parenteral administration, e.g., by injections, bolus injection or continuous infusion.
10 Formulations for parenteral administration may be presented in unit dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating materials such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

15 For injection, the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) may be formulated in aqueous solution, preferably in physiologically compatible buffers or physiological saline buffer. Suitable buffering agents include tri-sodium orthophosphate, sodium bicarbonate, sodium citrate, N-methyl-glucamine, L(+)-lysine and L(+)-arginine.

20 The compositions can also be administered intravenously or intraperitoneally by infusion or injection. Solutions of the active compound or its salts can be prepared in water, optionally mixed with a nontoxic surfactant. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, triacetin, and mixtures thereof and in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a
25 preservative to prevent the growth of microorganisms.

Pharmaceutical dosage forms suitable for injection or infusion can include sterile aqueous solutions or dispersions or sterile powders comprising the active ingredient which are adapted for the extemporaneous preparation of sterile injectable or infusible solutions or dispersions, optionally encapsulated in liposomes. In all
30 cases, the ultimate dosage form should be sterile, fluid and stable under the conditions of manufacture and storage. The liquid carrier or vehicle can be a solvent or liquid dispersion medium comprising, for example, water, ethanol, a polyol (for example, glycerol, propylene glycol, liquid polyethylene glycols, and the like); vegetable oils,

5b

nontoxic glyceryl esters, and suitable mixtures thereof. The proper fluidity can be maintained, for example, by the formation of liposomes, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions or by the use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various
5 antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars, buffers or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by the use in the compositions of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and
10 gelatin.

Sterile injectable solutions can be prepared by incorporating the active compound in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filter sterilization. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred
15 methods of preparation are vacuum drying and the freeze drying techniques, which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient present in the previously sterile-filtered solutions.

Other parenteral administrations also include aqueous solutions of a water soluble form, such as, without limitation, a salt, of the antiviral agent(s) and the COX-
20 2 inhibitor(s). Additionally, suspensions of the active compounds may be prepared in a lipophilic vehicle. Suitable lipophilic vehicles include fatty oils such as sesame oil, synthetic fatty acid esters such as ethyl oleate and triglycerides, or materials such as liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or
25 dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers and/or agents that increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

Alternatively, the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) may be in a powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile, pyrogen-free water,
30 before use.

For suppository administration, the pharmaceutical compositions may also be formulated by mixing the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal

ga

temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and other glycerides. For administration by inhalation, the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) can be conveniently delivered through an aerosol spray in the form of solution, dry powder, or cream. The aerosol
5 may use a pressurized pack or a nebulizer and a suitable propellant. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be controlled by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatin for use in an inhaler may be formulated containing a power base such as lactose or starch.

For ophthalmic and otitis uses, the pharmaceutical compositions may be
10 formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative, such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment, such as petrolatum.

In addition to the formulations described previously, the antiviral agent(s) and
15 the COX-2 inhibitor(s) may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be in the form of implants. The antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) may be formulated for this route of administration with suitable polymers, hydrophobic materials, or as a sparing soluble derivative such as, without limitation, a sparingly soluble salt.

20 Additionally, the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) may be delivered using a sustained-release system. Various sustained-release materials have been established and are well known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for 24 hours up to several days. Depending on the chemical nature and the biological stability of
25 the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

In certain embodiments, the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) are applied topically. For topical applications, the pharmaceutical composition may be formulated in a suitable ointment containing the antiviral agent(s) and the COX-2
30 inhibitor(s) suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the

60

pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion such as suspensions, emulsion, or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, ceteary alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) can be provided in the form of nanoparticles. Nanoparticles are particularly suitable for the topical administration of the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) which exhibit low water solubility, such as celecoxib.

Nanoparticles including or consisting essentially of the antiviral agent(s) or the COX-2 inhibitor(s) can be prepared according to any process previously applied to preparation of other drugs in nanoparticulate form. Suitable processes, without restriction, are illustratively disclosed for other drugs in patents and publications listed below and incorporated herein by reference.

U.S. Patent No. 4,826,689 to Violante & Fischer; U.S. Patent No. 5,145,684; U.S. Patent No. 5,298,262 to Na & Rajagopalan; U.S. Patent No. 5,302,401 to Liversidge et al.; U.S. Patent No. 5,336,507 to Na & Rajagopalan; U.S. Patent No. 5,340,564 to Illig & Sarpotdar; U.S. Patent No. 5,346,702 to Na & Rajagopalan; U.S. Patent No. 5,352,459 to Hollister et al.; U.S. Patent No. 5,354,560 to Lovrecich; U.S. Patent No. 5,384,124; U.S. Patent No. 5,429,824 to June; U.S. Patent No. 5,503,723 to Ruddy et al.; U.S. Patent No. 5,510,118 to Bosch et al.; U.S. Patent No. 5,518,187 to Bruno et al.; U.S. Patent No. 5,518,738 to Eickhoff et al.; U.S. Patent No. 5,534,270 to De Castro; U.S. Patent No. 5,536,508 to Canal et al.; U.S. Patent No. 5,552,160 to Liversidge et al.; U.S. Patent No. 5,560,931 to Eickhoff et al.; U.S. Patent No. 5,560,932 to Bagchi et al.; U.S. Patent No. 5,565,188 to Wong et al.; U.S. Patent No. 5,569,448 to Wong et al.; U.S. Patent No. 5,571,536 to Eickhoff et al.; U.S. Patent No. 5,573,783 to Desieno & Stetsko; U.S. Patent No. 5,580,579 to Ruddy et al.; U.S. Patent No. 5,585,108 to Ruddy et al.; U.S. Patent No. 5,587,143 to Wong; U.S. Patent No. 5,591,456 to Franson et al.; U.S. Patent No. 5,622,938 to Wong; U.S. Patent No. 5,662,883 to Bagchi et al.; U.S. Patent No. 5,665,331 to Bagchi et al.; U.S. Patent No. 5,718,919 to Ruddy et al.; U.S. Patent No. 5,747,001 to Wiedmann et al.; and International Patent Publication Nos. WO 93/25190, WO 96/24336, WO

97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, and WO 00/30615.

One of ordinary skill in the art can readily adapt the processes therein described to prepare the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) in nanoparticulate form. For instance, nanoparticles of COX-2 inhibitors may be prepared by a milling process, preferably a wet milling process in the presence of a surface modifying agent that inhibits aggregation and/or crystal growth of nanoparticles once created. In another embodiment of the invention, the nanoparticles of COX-2 inhibitors may be prepared by a precipitation process, preferably a process of precipitation in an aqueous medium from a solution of the drug in a non-aqueous solvent. The non-aqueous solvent can be a liquefied, e.g., supercritical, gas under pressure.

Patent and other literature relating to nanoparticulate drug compositions generally teach that smaller drug particle sizes advantageously increase the speed of onset of therapeutic effect, or other pharmacodynamic benefits, obtained upon administration. See, for example, U.S. Patent Nos. 5,145,684, 5,298,262, 5,302,401, 5,336,507, 5,340,564, 5,662,883, and 5,665,331.

Smaller the drug particle size requires more grinding or milling time, energy and labor. Consequently, producing smaller particle sizes is more costly and less efficient. Thus, smaller nano-sized drug particles are generally significantly more expensive and labor-intensive to produce in quantity than larger nano-sized drug particles.

Surprisingly, it has been discovered that a COX-2 inhibitors having a weight average particle size of about 450 nm to about 1000 nm (referred to herein as a "sub-micron" formulation and particle size) exhibits onset time and bioavailability substantially equal to that of a comparative composition having a weight average particle size of about 200 to about 400 nm, as measured in vitro and in vivo. The sub-micron formulation requires less milling time and energy than the formulation comprising smaller nanoparticles with a weight average particle size in the 200-400 nm range.

It is further contemplated that certain advantages in addition to cost saving are obtainable with sub-micron as opposed to smaller particle sizes. For example, in

62

situations where ultra-fine particles tend to agglomerate or fail to disperse in the body fluid, the slightly larger sub-micron particles can exhibit enhanced dispersion.

Accordingly, in a particularly preferred embodiment of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition including a COX-2 inhibitor in a therapeutically effective amount, wherein the inhibitor is present in solid particles
5 having a D_{25} particle size of about 450 nm to about 1000 nm, and more preferably about 500 nm to about 900 nm, the composition providing at least a substantially similar C_{max} and/or at most a substantially similar T_{max} by comparison with an otherwise similar composition having a D_{25} particle size of less than 400 nm, and/or
10 providing a substantially greater C_{max} and/or a substantially shorter T_{max} by comparison with an otherwise similar composition having a D_{25} particle size larger than 1000 nm. The pharmaceutical composition may also include a COX-2 inhibitor in a therapeutically effective amount, wherein the drug is present in solid particles, about 25% to 100% by weight of which have a particle size of about 450 nm to about
15 1000 nm, more preferably about 500 nm to about 900 nm. Alternatively, the pharmaceutical composition may include a COX-2 inhibitor in a therapeutically effective amount, wherein the drug is present in solid particles having a weight average particle size of about 450 nm to about 1000 nm, and more preferably about 500 nm to about 900 nm, the composition providing at least a substantially similar
20 C_{max} and/or at most a substantially similar T_{max} by comparison with an otherwise similar composition having a weight average particle size of less than 400 nm, and/or providing a substantially greater C_{max} and/or a substantially shorter T_{max} by comparison with an otherwise similar composition having a weight average particle size larger than 1000 nm. For purposes of this description, "weight average particle
25 size" can be considered synonymous with D_{50} particle size.

Pharmaceutical compositions of the invention can be prepared by any suitable method of pharmacy which includes the step of bringing into association the selective COX-2 inhibitory drug and a suitable vehicle. An embodiment of the present invention is a composition including a therapeutically effective amount of a COX-2
30 inhibitor, for example celecoxib, fully dissolved in a solvent liquid including a pharmaceutically acceptable glycol ether. In this embodiment, substantially no part of the drug is suspended in particulate form in the solvent liquid.

63

Glycol ethers useful in the present invention preferably conform to the formula:



5 wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl or benzyl groups, but no more than one of R^1 and R^2 is hydrogen; m is an integer of 2 to about 5; and n is an integer of 1 to about 20. It is preferred that one of R^1 and R^2 is a C_{1-4} alkyl group and the other is hydrogen or a C_{1-4} alkyl group; more preferably at least one of R^1 and R^2 is a methyl or ethyl group. It is preferred that m is 2. It is
10 preferred that n is an integer of 1 to about 4, more preferably 2.

Glycol ethers used in compositions of the present invention typically have a molecular weight of about 75 to about 1000, preferably about 75 to about 500, and more preferably about 100 to about 300. Importantly, the glycol ethers used in compositions of the present invention must be pharmaceutically acceptable and must
15 meet all other conditions prescribed herein. Examples of glycols and glycol ethers that may be used in compositions of the present invention include, but are not limited to, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol diethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, ethylene glycol dibutyl ether, ethylene glycol monophenyl ether, ethylene glycol
20 monobenzyl ether, ethylene glycol butylphenyl ether, ethylene glycol tarpinyl ether, diethylene glycol monomethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol diethyl ether, diethylene glycol divinyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, diethylene glycol dibutyl ether, diethylene glycol monoisobutyl ether, triethylene glycol dimethyl ether, triethylene glycol
25 monoethyl ether, triethylene glycol monobutyl ether, tetraethylene glycol dimethyl ether, and mixtures thereof. See for example Flick (1998): Industrial Solvents Handbook, 5th ed., Noyes Data Corporation, Westwood, NJ.

A presently preferred glycol ether solvent is diethylene glycol monoethyl ether, sometimes referred to in the art as DGME or ethoxydiglycol. It is available for
30 example under the trademark TranscutolTM of Gattefossé Corporation.

Pharmaceutical compositions of the present invention may optionally include one or more pharmaceutically acceptable co-solvents. Examples of co-solvents suitable for use in compositions of the present invention include, but are not limited

68

to, any glycol ether listed above; N-methyl pyrrolidone; alcohols, for example isopropyl alcohol, glycerol, glycofurol, ethanol, myristyl alcohol and n-butanol; glycols not listed above, for example propylene glycol, 1,3-butanediol and polyethylene glycol such as PEG-200, PEG-350, PEG-400, PEG-540 and PEG-600, with PEG-400 being preferred; oleic and linoleic acid triglycerides, for example soybean oil; caprylic/capric triglycerides, for example Miglyol™ 812 of Huls; caprylic/capric mono- and diglycerides, for example Capmul™ MCM of Abitec; benzyl phenylformate; diethyl phthalate; ethyl oleate; triacetin; polyoxyethylene caprylic/capric glycerides such as polyoxyethylene (8) caprylic/capric mono- and diglycerides, for example Labrasol™ of Gattefosse; medium chain triglycerides; propylene glycol fatty acid esters, for example propylene glycol laurate; oils, for example corn oil, mineral oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame seed oil and polyoxyethylene (35) castor oil, for example Cremophor™ EL of BASF; polyoxyethylene glyceryl trioleate, for example Tagat™ TO of Goldschmidt; and lower alkyl esters of fatty acids, for example ethyl butyrate, ethyl caprylate and ethyl oleate.

The pharmaceutical composition may also include permeation enhancers. Permeation enhancers aid in the delivery of the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) across the skin. As suitable permeation enhancers for use with the the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) of the present invention, terpenes and fatty alcohols are particularly preferred. Examples thereof include, but are not limited to, ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, terpene-4-ol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α-terpineol, linalol, carvacrol, t-anethole, isomers thereof, racemic mixtures thereof, and mixtures thereof. Fatty acids also may be used as permeation enhancers in the present invention. Additionally, it has been discovered that parecoxib can be used as a permeation enhancer for other COX-2 inhibitors. Combinations of permeation enhancers can be used as long as they are effective in delivering the desired amount of the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) to the patient.

The dosage form of the pharmaceutical compositions of the present invention can be any of those typically used to topically administer a medication such as a patch, tape, cataplasm, poultice, cream, paste or ointment and can be formulated according to

69

conventional methods known in the art. The amount of the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) contained in the pharmaceutical composition is based on the desired amount to be administered, the properties of the inhibitor, the properties of the permeation enhancer and the type of treatment to be effected.

5 A non-limiting exemplary patch that can be used in the present invention includes a) a backing layer, (b) an adhesive layer and c)-at least one antiviral agent and at least one COX-2 inhibitor which may be incorporated into the adhesive layer or separated from the adhesive layer. The backing layer should preferably be thin and made of a soft and flexible material which can change its form or shape in agreement
10 with the motion of the subject of the treatment. It includes nonwoven fabrics, woven fabrics, flannels and spandex fabrics, and laminates derived from these materials and a polyethylene film, an ethylene-vinyl acetate film, a polyurethane film or the like, as well as polyvinyl chloride films, polyethylene films, polyurethane films, aluminum deposited films and so forth, either as they are or in the form of composite films
15 derived therefrom. The backing layer may be either perforated to allow diffusion or perspiration moisture or impermeable in order to improve the permeability of the skin by occlusion of moisture.

The function of the adhesive layer is to provide a satisfactory level of adhesiveness to the skin of the subject. This adhesiveness can be provided by certain
20 macromolecular substances. Examples of such macromolecular substance are gelatin, agar, alginic acid, mannan, carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl alcohol/natural rubber, polyisoprene, polybutadiene, styrene-isoprene-styrene block copolymers, polyacrylic esters, polymethacrylic esters, acrylic ester-methacrylic ester copolymers, acrylic acid-acrylic ester-vinyl acetate copolymers and petroleum resins.

25 These macromolecular substances may be used either singly or in combination of two or more. When a natural rubber is used as the macromolecular substance, it is recommendable to use a composition composed of 30-70% (% by weight; hereinafter the same shall apply) of the rubber component, 30-60% of a tackifier resin, not more than 20% of a softening agent and 0.01-2% of an antioxidant. When a styrene-isoprene-styrene block copolymer is used as the macromolecular substance, it is
30 recommendable to use a composition composed of 20-50% of said copolymer, 25-60% of a tackifier resin, 5-20% of a liquid rubber and 0.01-2% of an antioxidant.

As the tackifier resin mentioned above, there may be mentioned, for example, alicyclic saturated hydrocarbon petroleum resins, rosin, rosin glycerol ester, hydrogenated rosin, hydrogenated rosin glycerol ester, hydrogenated rosin pentaerythritol ester, cumaroneindene resins, polyterpenes, terpene-phenolic resins, cycloaliphatic hydrocarbon resins, alkyl aromatic hydrocarbon resins, hydrocarbon
5 resins, aromatic hydrocarbon resins, and phenolic resins. The antioxidant includes, but is not limited to, dibutylhydroxytoluene (BHT) and the softening agent includes, but is not limited to, liquid paraffin and petrolatum.

The above-mentioned components generally contain trace amounts of metals
10 as impurities, which can promote decomposition of the active agent during storage and decrease the storage stability of plaster products. In accordance with the invention, a metal sequestering agent can be incorporated into the adhesive base composition, whereby metals are seized and held by said agent and accordingly promoted decomposition of the pharmacologically active component can be avoided,
15 even during a long period of storing of the plasters. The sequestering agent to be used in accordance with the invention includes, among others, EDTA, potassium polyphosphate, sodium polyphosphate, potassium metaphosphate, sodium metaphosphate, dimethylglyoxima, 8-hydroxyquinoline, nitrilotriacetic acid, dihydroxyethylglycine, gluconic acid, citric acid and tartaric acid. These are
20 recommendably used in an amount of 0.01-2%.

The adhesive base preparation components should be used in such relative amounts that can give satisfactory adhesive characteristics (tack, adhesive strength, cohesion strength) and satisfactory percutaneous absorption, which are fundamental to the final dosage form preparation. The allowable addition levels given above for the
25 respective components have been established from such point of view.

The antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) may be present in dissolved or solid form. If the active agent is in solid form, it may be advantageous to use a small particle size, e.g. micronized powder or nanoparticles as described above. Suitable solvents and/or permeation enhancers may be added in order to improve
30 transport of the active agent. The combination constituents should desirably be selected with the control of drug release and the inhibition of skin irritation being taken into consideration. In the practice of the invention, a skin irritation reducing agent, such as vitamin E, glycyrrhetic acid or diphenhydramine, may be added. The

62

amount of the adhesive preparation, with or without incorporated active agent, to be spread on the support is generally, but not limited to, 10-2000 g/m².

A particular feature of the present invention is that the dosage form can be designed so that the drug penetrates the skin to deliver a pharmaceutically effective amount of the drug to a target site such as dermal, epidermal, subcutaneous and articular organs and tissues while maintaining the systemic levels of the drug no greater than the pharmaceutically effective level, preferably at systemic levels less than the pharmaceutically effective level.

In another embodiment of the present invention, the dosage form can be administered topically to deliver amounts of the antiviral agent(s) and the COX-2 inhibitor(s) sufficient to achieve systemic plasma levels at or above the therapeutically effective concentration to achieve systemic treatment with the drug.

Efficacy of Combinations of COX-2 inhibitors and Antiviral Agents in treating PV

The efficacy of treating PV with the combination of COX-2 inhibitors and antiviral agents can be ascertained via several models known in the art. For example a Rabbit oral papillomavirus model described by Christensen et al. in *Virology*. 269(2): 451-61 (2000); a Canine oral papillomavirus model discussed by Nicholls et al. in *Virology*. 265: 365-374 (1999); a Bovine papillomavirus model described by McBride et al. in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 97, 5534-5539 (2000); Xenograft mouse models employing human tissue fragments implanted in mice discussed by Kreider et al. in *Virology* 177:415-417 (2000), by Bonnez et al. in *Virology* 197:455-458 (1993), and by Brandsma et al. in *J. Virol.* 69: 2716-2721 (1995); a Xenograft mouse model employing human cells implanted in mice described by Sterling et al. *J Virol*, 64 : 6305-7 (1990); Xenograft mouse models employing animal tissue fragments implanted in mice discussed by Lobe et al. in *Antiviral Research*, 40: 57-71 (1998), and by Pawellek et al. in *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1014-1021. (2001); a Non-human primate papillomavirus model described by Ostrow et al. in *PNAS* 87: 8170-8174, and a topical Cottontail Rabbit Papillomavirus Animal Model described below.

This invention will be more fully described by way of the following Examples but is not limited to these Examples.

Examples

As a way of measuring the skin drug permeation properties of the COX-2 inhibitors, a Franz diffusion cell was provided utilizing cadaver skin as the membrane and a 1% Tween 80 solution as the receptor phase. Frozen cadaver skin was thawed at room temperature and punched with a 20mm puncher. The receptor compartment of the Franz diffusion cell was filled with 1% Tween 80 solution and the diffusion cells maintained at 32°C. A 6% polyethylene glycol-20-oleyl ether is also suitable as a receptor fluid. The skin was mounted on the receptor, covered with the cup and fastened by a clamp. The air bubbles were removed from the receptor fluid and it was allowed to equilibrate for 30 minutes. COX-2 pharmaceutical compositions, according to the present invention, were brought into contact with the cadaver skin and the amount of drug which permeated through the cadaver skin in a 24 hour period was determined by high performance liquid chromatography.

Test Example 1

Pharmaceutical compositions made up of drug saturated solutions of celecoxib formulated with 70% aqueous ethanol, ethanol, polyethylene glycol having a molecular weight of 400 and propylene glycol as permeation enhancers were made and used as test compositions with the Franz diffusion cell discussed above to ascertain the drug flux through the skin. The results are shown in Table 1.

Test Example 2

Valdecoxib pharmaceutical compositions were prepared in an identical manner as in Test Example 1 and the flux of the drug through the cadaver skin measured in the same manner. The results are also shown in Table 1.

Table 1

Formulation	Drug Saturated Solution							
	Celecoxib				Valdecoxib			
Active								
Vehicle	70% EtOH	EtOH	PE G 400	PG	70% EtOH	EtOH	PE G 400	PG
Solubility (mg/mL)	15.2	91.4	297	33.3	12.7	7.48	210	23.6
Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)	15.7 ± 3.83	5.62 ± 1.49	UD	UD	12.8 ± 4.96	1.44 ± 0.54	UD	UD

69

Test Example 3

A pharmaceutical composition containing parecoxib as the COX-2 inhibitor was formulated with a 70% aqueous ethanol solution and tested for its delivery of the drug across the cadaver skin in the same manner as in the previous test examples. The solubility and skin flux of the celecoxib, valdecoxib and parecoxib pharmaceutical compositions are shown for comparison purposes in Table 2.

Table 2

COX-2	Solubility (mg/ml)	Skin Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)
Celecoxib	15.2	15.7 ± 3.83
Valdecoxib	12.7	12.8 ± 4.96
Parecoxib	386	254 ± 164

Test Example 4

Pharmaceutical compositions containing 5% oleyl alcohol and 3% thymol were prepared for celecoxib, valdecoxib and parecoxib. These compositions were tested for enhanced skin permeation properties. The results are shown in Table 3.

Table 3

COX-2	Skin Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)	Enhancement Factor
Celecoxib	21.7 ± 4.6	1.4
Valdecoxib	323 ± 21	25
Parecoxib	1210 ± 58.0	4.8

Test Example 5

A valdecoxib pharmaceutical composition was prepared using different combinations of water, ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol and thymol as vehicles and skin permeation enhancers. The compositions were tested for the solubility of valdecoxib and the ability of the composition to deliver valdecoxib across the cadaver skin membrane. The results are shown in Table 4.

70

Table 4

Ingredients	% w/w		
	30	33	30
Water	30	33	30
Ethanol	62	62	30
Isopropanol			10
1,3-Butanediol			22
Oleyl Alcohol	.5	5	5
Thymol	3		3
Solubility (mg/ml)	22.0	18.5	13.4
Skin Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-day}$)	441 ± 160	287 ± 23.9	302 ± 48.9

5 **Test Example 6**

Solutions and gels of celecoxib and valdecoxib pharmaceutical compositions were prepared and tested for their skin permeation properties. The results are shown in Table 5.

Table 5

Formulation	Celecoxib		Valdecoxib	
	Solution*	Gel**	Solution*	Gel**
Concentration (mg/ml)	15.2	10	12.7	10
Amount Applied	250 μl	50 mg	250 μl	50 mg
Occlusive or not	Y	N	Y	N
Skin Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-day}$)	15.7 ± 3.83	3.82 ± 3.36	12.8 ± 4.96	11.3 ± 6.48
Drug in Epidermis (μg)	3.92 ± 0.79	2.36 ± 1.06	9.27 ± 3.84	1.81 ± 1.87
Drug in	2.50 ± 1.53	1.22 ± 0.51	0.543 ± 0.525	UD

21

WO 03/059347

PCT/US03/00016

Dermis (μg)				
--------------------------	--	--	--	--

* Drug saturated in a 70% ethanol solution

** 1% of the drug in a 70% ethanol, 3% KLUCRL gal

Test Example 7

Celecoxib and valdecoxib pharmaceutical compositions were prepared in which 5% parecoxib was also present as a permeation enhancer. The flux of the celecoxib and parecoxib across the cadaver skin membrane was measured and the enhancement factor calculated. The results are shown in Table 6.

Table 6

Formulation	Saturated Cb in 5% Pb, 67% EtOH		Saturated Vb in 5% Pb, 67% EtOH	
	Cb	Pb	Vb	Pb
Concentration (mg/ml)	15.9	49.4	19.2	49.7
Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)	183 ± 153	74.7 ± 14.7	108 ± 16.7	64.1 ± 11.3
Enhancement Factor	11.5		8.4	

As illustrated in Tables 1-6, COX-2 inhibitors can be effectively administered to a patient by topical application. Moreover, parecoxib can unexpectedly be used as a permeation enhancer and increase the transdermal delivery of selective COX-2 drugs across the skin.

Cottontail Rabbit Model

72

Rabbit papillomas may be induced in domestic rabbits by inoculating viral particles or isolated viral DNA onto scarified skin sites. Since live viral particles are difficult to obtain, we used a molecularly cloned viral DNA, which is prepared and injected into rabbits as described below.

5 **CRPV Infectious Clone.** An infectious clone of Cottontail Rabbit Papillomavirus (CRPV), called CRPV-pLA2 in *E. coli* HB101, was purchased from the American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, Virginia. The 7.8 kb CRPV insert was cloned from the cottontail rabbit papilloma virus Washington B strain (Nasseri 1987). The CRPV genome was inserted at the *Sal* I site of pLA2
10 resulting in an 11.3 kb recombinant plasmid called CRPV-pLA2 (Nasseri 1989).

Plasmid Isolation. *E. coli* HB101 containing CRPV-pLA2 was reconstituted using LB Broth (Gibco-BRL) containing 100 µg/ml ampicillin. One drop of the reconstituted culture was transferred to LB agar (Gibco-BRL) + 100 µg/ml ampicillin and isolation streaked. The plate was incubated overnight at 37°C. The next day, a
15 single colony was picked from the plate and isolation streaked onto a second LB agar plate + 100 µg/ml ampicillin. This procedure was repeated a third time to ensure that only those bacterial cells containing the ampicillin resistance gene located on the CRPV-pLA2 plasmid were isolated. One well-isolated colony of *E. coli* HB101 was then picked and transferred to 2 ml LB broth + 100 µg/ml ampicillin. The culture was
20 incubated with constant mixing at 37°C for 6 hours. The log phase culture was then transferred to a two liter Erlenmeyer flask containing 500 ml LB broth + 100 µg/ml ampicillin and shaken overnight at 150 rpm, 37°C. The next day the turbid culture was transferred to multiple 250 ml Nalgene centrifuge bottles, centrifuged at 6000 x g in a Sorval GSA rotor for 15 minutes at 4°C. The supernatant was discarded and
25 plasmid DNA was extracted from each bacterial pellet using Qiagen's EndoFree Plasmid Maxi Kit according to the manufacturer's directions. Purified CRPV-pLA2 DNA was resuspended in endotoxin-free TE buffer, pH 8.0. Plasmid concentration was determined by UV spectrophotometry and purity by analysis on an agarose gel.

30 **Gene Gun procedure.** Supercoiled plasmids were purified and precipitated onto gold particles (average diameter 1.6 µm), at a ratio of 1 µg DNA:0.5 mg gold, in 0.1 M spermidine and 2.5 M CaCl₂ during a 10 min incubation at 20°C. The DNA-coated gold particles were pelleted at 12 000 rpm for 30 s, washed three times with 100%

23

WO 03/039347

PCT/US03/0016

ethanol, and resuspended at 2 ug DNA/mg gold/ml ethanol. The DNA-gold-ethanol suspension was introduced into a 22" section of Tefzel tubing (1/8" outside diameter, 3/32" internal diameter) (McMaster-Carr, Elmhurst, IL). Particles were allowed to settle onto the bottom of the tubing and the ethanol was then evacuated using a
5 peristaltic pump. The tubing was then rotated at 20 rpm for 30 s in a device (BioRad, Inc.) designed to distribute the gold evenly over the inner walls of the tubing. Rotation was continued as the DNA-gold was dried under a continuous stream of nitrogen gas delivered at 250 ml/min. The tubing was sliced into 1/4" lengths to generate 'shots' containing 1 ug DNA/0.5 mg gold. The shots were loaded into a 12-chamber barrel of
10 a helium-driven Helios Gene Delivery Device (BioRad, Inc.)

Rabbit Model. Female New Zealand White (NZW) rabbits, each weighing 2-3 kg were used. Water and high fiber rabbit chow were provided ad libitum. For viral DNA inoculation, rabbits were anesthetized by administering a mixture of ketamine
15 hydrochloride (Ketaset®, 100 mg/ml) and xylazine (Anased®, 20 mg/ml). Rabbits were shaved on each flank and residual hair removed by the use of Nare™, a depilatory agent. The CRPV-pLA2 clone on carrier gold particles were injected into the epidermis of anesthetized rabbits using the Helios Gene Gun at 400 psi pressure. The inoculated skin sites developed varying degree of redness along with some brown
20 coloration due to the presence of the gold particles both within and on the skin. We inoculated three sites on each flank for a total of six sites per rabbit. Inoculated sites were inspected weekly for 8-16 weeks, depending on the experimental designs. For rubs number and size of papillomas at individual inoculation sites were recorded.

Immediately after injection, the target sites are recognizable by redness and an
25 outer area of faint traces of gold on the surface of the skin. Six skin sites per rabbit were injected and inoculated sites showed small pink nodules (~10 nodules per site) of about one mm in diameter as early as 16-18 days post inoculation. There was no difference in the rates of papilloma formation between sites inoculated at 350 and 400 p.s.i. In experiment one, 24 of 24 sites (100%) inoculated in four of four rabbits
30 formed papillomas, with an average of ten per site (240 papillomas/24 sites) at four weeks after inoculation. Similar findings were observed in the second studies. At four weeks post inoculation, the total lesion areas were about 10-100 mm² and these increased to 50-500 mm² by eight weeks and ~5000 mm² by 16 weeks post

74

WO 03/059347

PCT/US03/00016

inoculation. In both of these study groups, we observed marked variability in the size of warts produced among different animals and among the six sites from the same animal. We noted that warts appeared earlier and grew at a faster rate in some animals compared to others. Since we used out-bred rabbits, this variation in response is likely due to the host immune status that is known to affect wart development in clinical settings. Papillomas were recognizable grossly in most animals by four weeks after inoculation. A few additional lesions are observable in some inoculated sites for up to about 7 weeks.

Histologic evaluation of lesions collected at euthanasia revealed the typical features of viral papillomas, including hyperplasia, acanthosis, parakeratosis and koilocytosis (data not shown). The presence of CRPV DNA was confirmed by in situ hybridization staining of formalin-fixed tissue samples. DNAs were extracted from papillomas and amplified by polymerase chain reaction (PCR) using CRPV primers CR986C (5'-GCT ATC CTG TGC GCA GGG C-3') and CR1440N (5'-GGT TGT CAC AGT CTA AAC AGT CC-3') that flank a 455 bp region of the CRPV E7-E1 genes. Using this PCR assay, CRPV DNAs were detected in papilloma samples collected from all stages of papilloma growth (data not shown).

COX-2 EXPRESSION. COX-2 protein plays an important role in inflammation and in cell proliferation as a result of the stimulation of prostaglandin E2 synthesis. A key feature of papillomavirus infection is the viral induced hyperplasia which is related to the ability of the virus to interfere with the regulation of normal cell cycle. The growth promoting property of COX-2 may be involved in the pathogenetic mechanism of viral induced abnormal cell growth and development. In addition to the effect of host response to infection, certain papillomavirus proteins may also contribute to the over-expression of COX-2 in wart tissue. For example, certain viral proteins may indirectly lead to over expression of COX-2. For papillomaviruses, two proteins, E6 and E7, are known to alter host cell maturation and growth, leading to the formation of epithelial hyperplasia and papillomas. One of the effects of PV E6 is the binding and subsequent degradation of the tumor suppressor protein p53 via the ubiquitin proteolysis pathway. Among its varied functions, p53 is known to suppress COX-2 gene expression. Thus, by negating or otherwise reducing the function of p53, the E6 protein might indirectly induce COX-2 expression in the infected tissues. Although

28

less well defined, the E7 protein may also lead to COX-2 expression by the activation of the AP-1 family of transcription factors resulting in the activation of COX-2 transcription.

Despite these observations, there has been no report on the expression of COX-2 in papillomavirus infected cells or tissues. Studies were performed to investigate COX-2 expression in papilloma tissues collected from CRPV infected rabbits. Formalin-fixed sections were stained for COX-2 protein using a goat anti-rat COX-2 antibody followed by streptavidin-HRP and DAB substrate detection procedure (DAKO). Figure 1 shows that COX-2 immunoreactivity was localized predominantly to cells within the granular and the spinous layers. Importantly, these layers of the epidermis are known to be the sites of viral DNA amplification. However, there was also evidence of the presence of COX-2 in the basal layer and vascular endothelial cells. The intracellular distribution of COX-2 immunoreactivity is perinuclear and cytoplasmic in all labeled cells. COX-2 protein was detected in wart samples from various stages of growth, suggesting that COX-2 was expressed in early (3-4 weeks) as well as later stages (24 weeks) of wart growth. This observation implies that COX-2 overexpression is an early and continuous event in wart pathogenesis. In addition to demonstrating the presence of COX-2 protein in rabbit warts, Figure 2 shows the presence of COX-2 in human papillomavirus infected cells and cell grafts obtained from mouse models. COX-2 may promote epithelial hyperplasia and wart formation in several ways, including the stimulation of cell growth, inhibition of immune cells, inhibition of apoptosis, and promotion of angiogenesis.

Treatment Regimen. Test animals are divided into separate groups consisting of non-treated control, vehicle or placebo control and drug treated groups. The vehicle control consists of the inert components of the topical formulations, but without the drugs, i.e., the composition containing the COX-2 inhibitor and the anti-viral agent. Animals are treated with the topical formulations of the drug preparations once a day for a period of four weeks, with therapy beginning at various times after inoculation. A measured amount of the topical formulation is applied liberally to each inoculation site. After treatment, collars are put on the animals for 1-2 hours to prevent licking of

76

WO 03/059347

PCT/US03/00016

the target skin sites. After the termination of therapy, animals can be kept for an additional period of 2 - 4 weeks depending on experimental design.

Evaluation of Drug Efficacy. The growth of the papillomas can be measured at weekly intervals by using a digital caliper. Measurements can be taken as length, width and height. Papilloma volume can be calculated by multiplying the height, width and length of each wart and expressed in mm^3 . For each animal, wart size on each flank can be added together to produce a single value of total wart volume. Drug efficacy of the combination therapy can be determined for an individual animal by comparing the wart volume of treated animals versus vehicle or placebo animals. In animals that have shown total regression of warts, drug efficacy can also be recorded as percent skin sites with warts of treated animals versus vehicle or placebo animals. In addition, the specific COX-2 inhibitors and antiviral agents, and amounts of each component in the pharmaceutical composition can be determined by comparing the recorded efficacy of multiple compositions, each having different active ingredients and/or amount of active ingredients.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, practice the present invention to its fullest extent. The foregoing detailed description is given for clearness of understanding only, and no unnecessary limitations should be understood therefrom, as modifications within the scope of the invention may become apparent to those skilled in the art.

27X

WO 03/03347

PCT/US03/00016

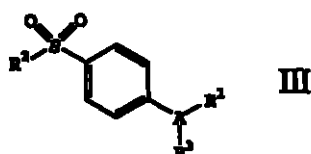
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating PV comprising administering to a mammal, in need of treatment for PV, a therapeutically effective amount of a COX-2 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically effective amount of an antiviral agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The method of claim 1, wherein the effective amount of the COX-2 inhibitor and antiviral agent is administered to the mammal topically.

3. The method of claim 1, wherein the COX-2 inhibitor and antiviral agent are included as components of a pharmaceutical composition in which the pharmaceutical composition further comprises a permeation enhancer.

4. The method of claims 1 or 3, wherein the COX-2 inhibitor is a compound having the structure of Formula III



wherein A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings;

wherein R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, wherein R¹ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxy carbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio;

wherein R² is methyl or amino; and

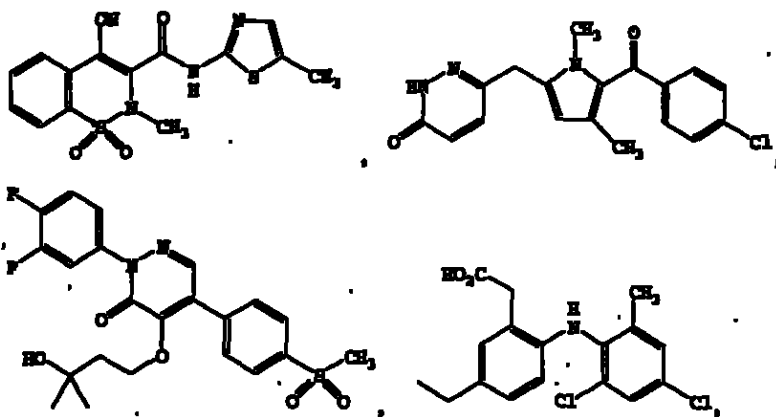
28

wherein R^3 is a radical selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkylloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclylalkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-arylamine, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminealkyl, N-aralkylaminealkyl, N-alkyl-N-aralkylaminealkyl, N-alkyl-N-arylaminealkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl, N-alkyl-N-arylaminosulfonyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The method of claim 4, wherein the COX-2 inhibitor compound is celecoxib (A-21), valdecoxib (A-22), deracoxib (A-23), rofecoxib (A-24), etoricoxib (A-25), JTB-522 (A-26), or parecoxib (A-27).

6. The method of claim 5, wherein the COX-2 inhibitor is at least one member selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib and parecoxib.

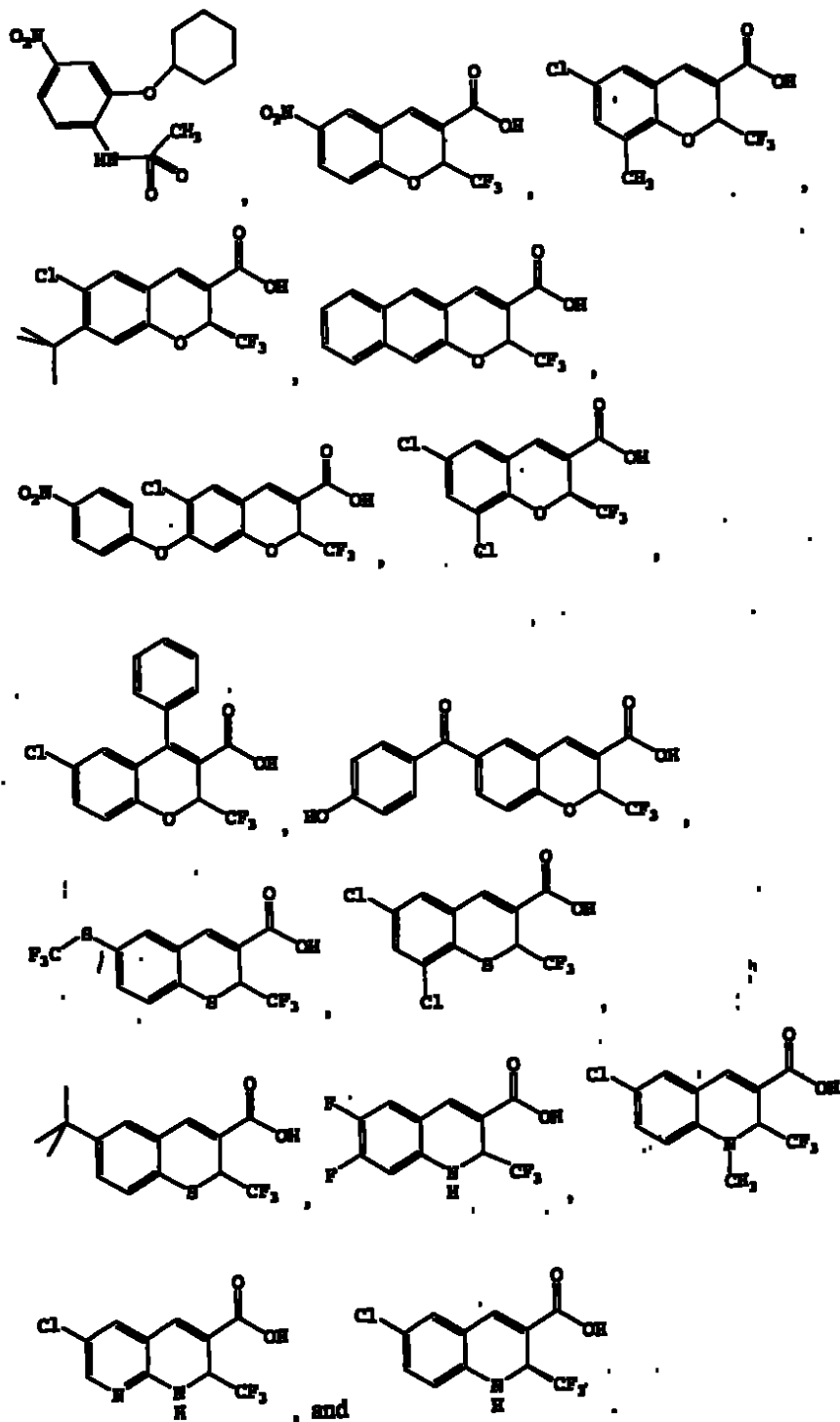
7. The method of claim 1, wherein the COX-2 inhibitor is a compound selected from the group consisting of



~~29~~
29

WO 03/059347

PCT/US03/00016



8. The method of claim 1, wherein the COX-2 inhibitor is selected from 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 5 6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 10 6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 15 7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 20 6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 25 6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 30 6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-[(phenylmethyl)amino]sulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

81

WO 03/059347

PCT/US03/00816

- 6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 5 6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-chloro-6-[[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 10 6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6,8-dichloro-(S)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 15 6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 20 7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
 3-[(3-chloro-phenyl)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-methylene]-dihydro-furan-2-one;
 8-acetyl-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl-imidazo(1,2-a)pyridine;
 5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl-3-phenyl-2-(5H)-furanone;
 25 5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
 4-(3,5-bis(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
 30 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
 4-(3,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

82 ~~48~~

WO 03/039347

PCT/US03/00016

- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(5-chloro-2-furienyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(4-chloro-3,5-diphenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[4-chloro-5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-
10 yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
15 4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-
yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-
yl]benzenesulfonamide;
4-[4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
20 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-
yl]benzenesulfonamide;
5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
25 6-(4-fluorophenyl)-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[3.4]oct-6-ene;
5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(3-chloro-4-methoxyphenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
5-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
30 4-[6-(3,4-dichlorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
2-(2-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-methylthiazole;

163

WO 03/039347

PCT/US03/00016

- 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-thienyl)thiazole;
 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-benzylaminothiazole;
 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(1-propylamino)thiazole;
 5 2-[(3,5-dichlorophenoxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiazole;
 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
 1-methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene;
 10 4-[4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylcyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzenesulfonamide;
 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hepta-4,6-diene;
 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-yl]benzenesulfonamide;
 6-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;
 2-bromo-6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;
 15 6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-pyridine-3-carbonitrile;
 4-[2-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 20 4-[2-(2-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
 2-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
 2-methyl-4-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
 25 2-methyl-6-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
 4-[2-(6-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 2-(3,4-difluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
 30 4-[2-(4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazole;

- 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-phenyl-1H-imidazole;
 2-(4-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazole;
 2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
 5. 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
 2-(4-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
 4-[2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
 10 4-[2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 2-(3-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
 4-[2-(3-methylphenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 15 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
 4-[2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[2-(4-methoxy-3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 20 1-allyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
 4-[1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzenesulfonamide;
 N-phenyl-[4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
 25 ethyl [4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetate;
 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole;
 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazole;
 30 1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole;

46

- 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(2-thiophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
5-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-propyryloxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
10 4-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4,5-difluorophenyl]benzenesulfonamide;
1-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]benzene;
5-difluoromethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylisoxazole;
4-[3-ethyl-5-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
15 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
1-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
20 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-methylthiophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
25 1-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
1-[2-(4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
30 1-[2-(2,3-difluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-[2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
1-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;

86

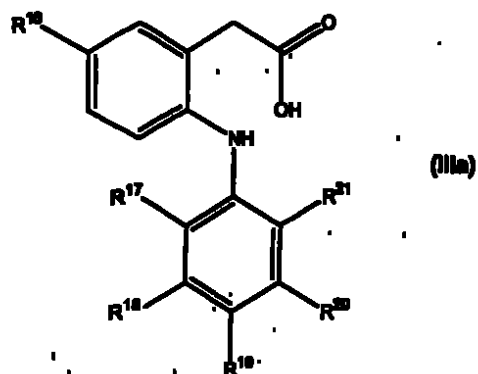
- 4-[2-(2-methylpyridin-5-yl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
ethyl 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]-2-benzyl-
acetate;
2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]acetic acid;
5. 2-(*tert*-butyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyloxazole;
4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 10 6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-methylsulfonyl-2(5H)-furanone;
6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 15 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-
yl]benzenesulfonamide;
3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-
yl]pyridine;
- 20 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-
yl]benzenesulfonamide;
4-[5-methyl-3-phenyloxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-hydroxymethyl-3-phenyloxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
[2-trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
- 25 4-[2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzenesulfonamide;
4-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
[2-(2-chloro-6-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]-acetic acid;
N-(4-Nitro-2-phenoxy-phenyl)-methanesulfonamide or nimesulide;
N-[6-(2,4-difluoro-phenoxy)-1-oxo-inden-5-yl]-methanesulfonamide or flosulide;
- 30 N-[6-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-1-oxo-1H-inden-5-yl]-methanesulfonamide,
sodium salt;
N-[5-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-thiophen-2-yl]-methanesulfonamide;

- 3-(3,4-Difluoro-phenoxy)-4-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-5H-furan-2-one;
- (5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]-4(5H)-thiazolone or darbufelone;
- 5 N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]-methanesulfonamide;
- (6aR,10aR)-3-(1,1-dimethylethyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-carboxylic acid;
- 4-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]dihydro-2-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one;
- 10 6-dioxo-9H-purin-8-yl-cinnamic acid (B-231);
- 4-[4-(methyl-sulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone;
- 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl);
- 2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)-5-chloropyridine;
- 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl];
- 15 N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl];
- 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-difluoromethyl]-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-
- 20 3(2H)-pyridazinone;
- 2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
- 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- [2-(2,4-dichloro-6-ethyl-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-propyl-phenyl]-acetic acid; or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

25

88

9. The method of claim 1, wherein the COX-2 inhibitor has the formula

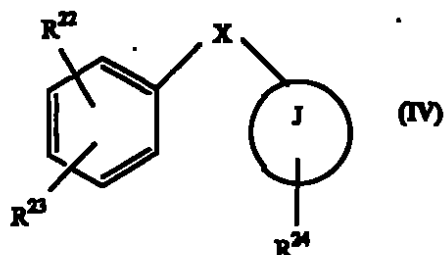


or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof,

wherein

5. R^{16} is methyl or ethyl;
 R^{17} is chloro or fluoro;
 R^{18} is hydrogen or fluoro;
 R^{19} is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;
 R^{20} is hydrogen or fluoro; and
10. R^{21} is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl,
provided that R^{17} , R^{18} , R^{19} and R^{20} are not all fluoro when R^{16} is ethyl and R^{19} is H.

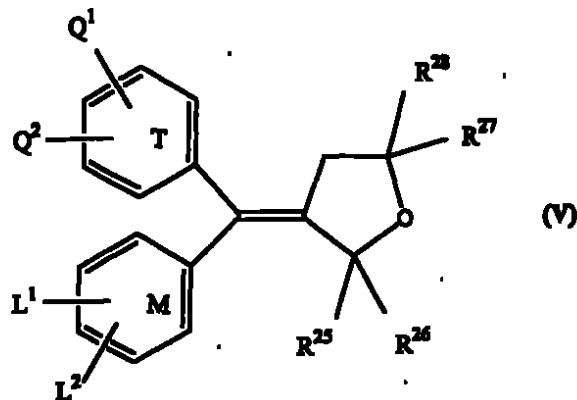
10. The method of claim 1, wherein the COX-2 inhibitor has the formula



15. or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,
wherein:
X is O or S;
J is a carbocycle or a heterocycle;
 R^{22} is NHSO_2CH_3 or F;
20. R^{23} is H, NO_2 or F; and
 R^{24} is H, NHSO_2CH_3 , or $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$.

48

11. The method of claim 1, wherein the COX-2 inhibitor has the formula



or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,

- 5 wherein:

T and M independently are phenyl, naphthyl, a radical derived from a heterocycle comprising 5 to 6 members and possessing from 1 to 4 heteroatoms, or a radical derived from a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms;

- 10 Q¹, Q², L¹ or L² are independently hydrogen, halogen, lower alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, trifluoromethyl, or lower methoxy having from 1 to 6 carbon atoms; and

at least one of Q¹, Q², L¹ or L² is in the para position and is $-S(O)_n-R$, wherein n is 0, 1, or 2 and R is a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms or a lower haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, or an $-SO_2NH_2$; or,

- 15 Q¹ and Q² are methylenedioxy; or

L¹ and L² are methylenedioxy; and

R²⁵, R²⁶, R²⁷, and R²⁸ are independently hydrogen, halogen, lower alkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, lower haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, or an aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, thienyl, furyl and pyridyl; or,

- 20 R²⁵ and R²⁶ are O; or,

R²⁷ and R²⁸ are O; or,

R^{25} , R^{26} , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms; or,
 R^{27} , R^{28} , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms.

5

12. The method of claim 3, wherein the permeation enhancer comprises a compound selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, terpene-4-ol, menthone, pulegol, camphor, /
10 geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, t-anethole, and paracoxib.

13

13. The method of claim 12, wherein the permeation enhancer comprises a compound selected from the group of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, and paracoxib.

14. The method of claim 13, wherein the permeation enhancer comprises paracoxib.

15. The method of claim 4, wherein the permeation enhancer comprises a
20 compound selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, terpene-4-ol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, t-anethole, and paracoxib.

25 16. The method of claim 15, wherein the permeation enhancer comprises a compound selected from the group of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, and paracoxib.

17. The method of claim 16, wherein the permeation enhancer comprises
30 paracoxib.

18. The method of claim 1, wherein the selective COX-2 inhibitor is contained in the pharmaceutical composition in an amount of from 0.05-10 wt. %.

91

19. The method of claim 1, wherein the COX-2 inhibitor is a component in a pharmaceutical composition which further comprises a glycol ether of the formula



wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, phenyl or benzyl group, with only one of R^1 and R^2 being hydrogen; m is an integer of 2 to 5 and n is an integer of 1 to 20.

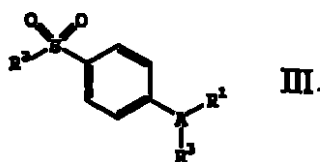
20. The method of claim 1, wherein at least 25% by weight of the COX-2 inhibitor is in the form of nanoparticles having a particle size from about 450 to about 900 nm.

21. The method of claim 15, wherein at least 50% by weight of the COX-2 inhibitor is in the form of nanoparticles having a particle size from about 450 to about 900 nm.

22. The method of claim 16, wherein at least 75% by weight of the COX-2 inhibitor is in the form of nanoparticles having a particle size from about 450 to about 900 nm.

23. A method of treating PV, comprising topically applying a pharmaceutical composition comprising a COX-2 inhibitor and an antiviral agent, both in a concentration sufficient to obtain the therapeutically effective amount of the COX-2 inhibitor and antiviral agent in tissue infected with PV.

24. The method of claim 23, wherein the COX-2 inhibitor is a compound having the structure of Formula III



wherein A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings;

wherein R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, wherein R¹ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio;

wherein R² is methyl or amino; and

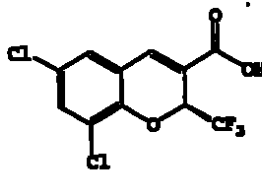
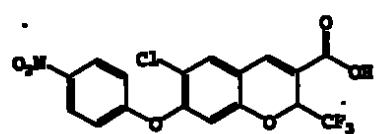
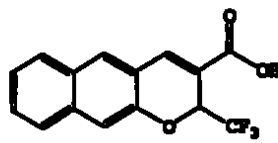
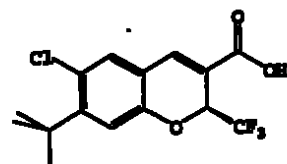
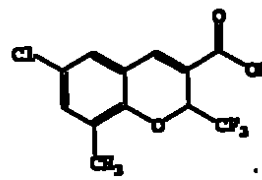
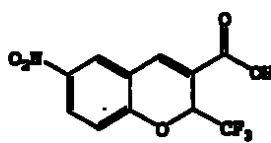
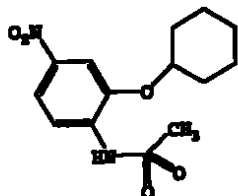
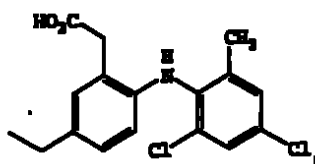
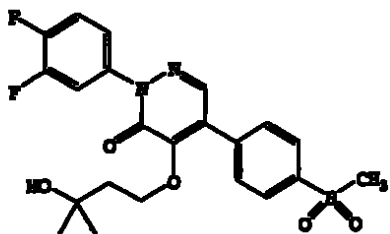
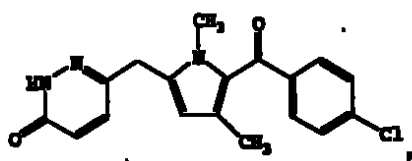
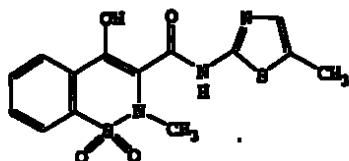
wherein R³ is a radical selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkylloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclylalkyl, aryl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, arylloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylmino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-arylmino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminosalkyl, N-aralkylaminosalkyl, N-alkyl-N-aralkylaminosalkyl, N-alkyl-N-arylaminosalkyl, arylloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl, N-alkyl-N-arylaminosulfonyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

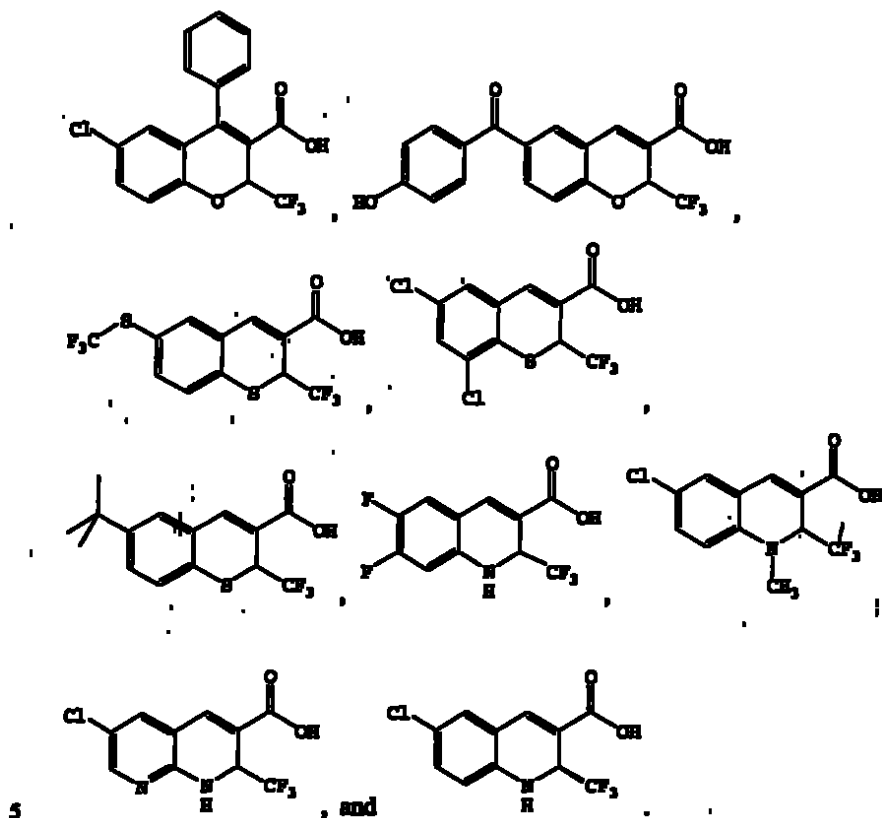
25. The method of claim 24, wherein the COX-2 inhibitor compound is celecoxib (A-21), valdecoxib (A-22), deracoxib (A-23), rofecoxib (A-24), etoricoxib (A-25), JTB-522 (A-26), or parecoxib (A-27).

26. The method of claim 25, wherein the COX-2 inhibitor is at least one member selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib and parecoxib.

27. The method of claim 23, wherein the COX-2 inhibitor is a compound selected from the group consisting of

B





28. The method of claim 23, wherein the COX-2 inhibitor is selected from 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 10 8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 15 8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 20 6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

AS

- 7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
5 6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
10 8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
15 6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-[(phenylmethyl)amino]sulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic
acid;
6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
20 6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-
carboxylic acid;
6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic
25 acid;
6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-6-[(phenylmethyl)amino]sulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-
carboxylic acid;
6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
30 6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,8-dichloro-(S)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

9b

- 6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
- 3-[(3-Chloro-phenyl)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-methylene]-dihydro-furan-2-one;
- 8-acetyl-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl-imidazo(1,2-a)pyridine;
- 10 5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl-3-phenyl-2-(5H)-furanone;
- 5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 15 4-(3,5-bis(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(3,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 20 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(4-chloro-3,5-diphenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 25 4-(5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(4-chloro-5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 30 4-(3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

- 4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5 4-[4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
10 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[3.4]oct-6-ene;
5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(3-chloro-4-methoxyphenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
5-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
15 5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(3,4-dichlorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
2-(2-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-methylthiazole;
20 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-thienyl)thiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-benzylaminothiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(1-propylamino)thiazole;
2-[(3,5-dichlorophenoxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-
25 (methylsulfonyl)phenyl]thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
1-methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene;
4-[4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylcyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzenesulfonamide;
30 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hepta-4,6-diene;
4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-yl]benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyridine-3-carbonitrile;
2-bromo-6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyridine-3-carbonitrile;

98

- 6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-pyridine-3-carbonitrile;
4-[2-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5. 4-[2-(2-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
10 2-methyl-4-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-methyl-6-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
4-[2-(6-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
15 2-(3,4-difluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
4-[2-(4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazole;
20 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-phenyl-1H-imidazole;
2-(4-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazole;
2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
25 2-(4-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
4-[2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
30 4-[2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
4-[2-(3-methylphenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;

99

- 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
4-[2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(4-methoxy-3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5 1-allyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
4-[1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzenesulfonamide;
10 N-phenyl-[4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
ethyl [4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetate;
4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole;
15 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazole;
1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole;
20 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(2-thiophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
5-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
25 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-propynyloxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
4-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4,5-difluorophenyl]benzenesulfonamide;
30 1-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]benzene;
5-difluoromethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylisoxazole;
4-[3-ethyl-5-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

100

- 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
 1-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 5 1-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-methylthiophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 10 4-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 1-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 4-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 15 1-[2-(4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(2,3-difluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 4-[2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 1-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 20 4-[2-(2-methylpyridin-5-yl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 ethyl 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]-2-benzyl-
 acetate;
 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]acetic acid;
 2-(*tert*-butyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 25 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyloxazole;
 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 30 5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-methylsulfonyl-2(5H)-furanone;
 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

101

- 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 2-methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
- 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- [2-trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
- 4-[2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
- [2-(2-chloro-6-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]-acetic acid;
- N-(4-Nitro-2-phenoxy-phenyl)-methanesulfonamide or nimesulide;
- N-[6-(2,4-difluoro-phenoxy)-1-oxo-indan-5-yl]-methanesulfonamide or flosulide;
- N-[6-(2,4-Difluoro-phenylsulfonyl)-1-oxo-1H-inden-5-yl]-methanesulfonamide, sodium salt;
- N-[5-(4-fluoro-phenylsulfonyl)-thiophen-2-yl]-methanesulfonamide;
- 3-(3,4-Difluoro-phenoxy)-4-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-5H-furan-2-one;
- (5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]-4(5H)-thiazolone or darbufelone;
- N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]-methanesulfonamide;
- (6aR,10aR)-3-(1,1-dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-carboxylic acid;
- 4-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]dihydro-2-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one;
- 6-dioxo-9H-purin-8-yl-cinnamic acid (B-231);
- 4-[4-(methyl-sulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone;
- 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl);
- 2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)-5-chloropyridine;
- 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl];
- N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl];

4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-difluoromethyl]-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

(S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-

3(2H)-pyridazinone;

2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;

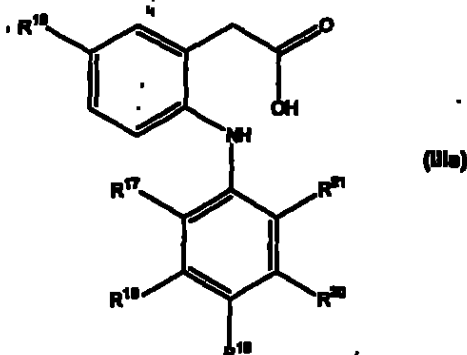
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

[2-(2,4-dichloro-6-ethyl-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-propyl-phenyl]-acetic acid; or

an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

10

29. The method of claim 23, wherein the COX-2 inhibitor has the formula



or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof;

wherein

15

R¹⁶ is methyl or ethyl;

R¹⁷ is chloro or fluoro;

R¹⁸ is hydrogen or fluoro;

R¹⁹ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R²⁰ is hydrogen or fluoro; and

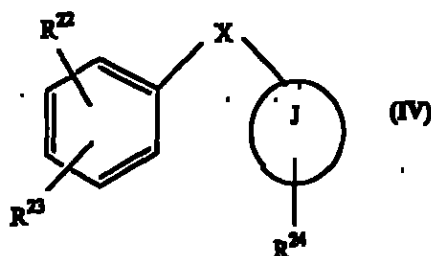
20

R²¹ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl,

provided that R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ and R²⁰ are not all fluoro when R¹⁶ is ethyl and R¹⁹ is H.

30. The method of claim 23, wherein the COX-2 inhibitor has the formula

103



or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,

wherein:

X is O or S;

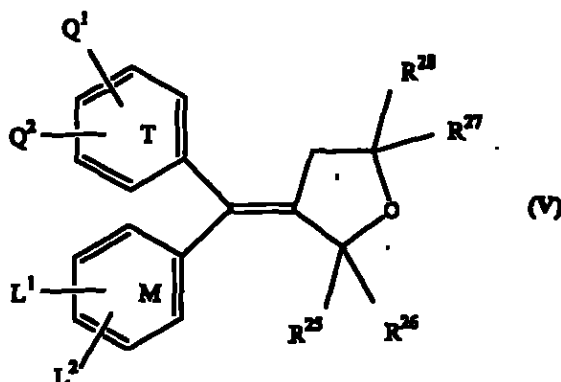
J is a carbocycle or a heterocycle;

R^{22} is NHSO_2CH_3 or F;

R^{23} is H, NO_2 , or F; and

R^{24} is H, NHSO_2CH_3 , or $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$.

31. The method of claim 23, wherein the COX-2 inhibitor has the formula



or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,

wherein:

T and M independently are phenyl, naphthyl, a radical derived from a

heterocycle comprising 5 to 6 members and possessing from 1 to 4 heteroatoms, or a

radical derived from a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms;

104

Q^1 , Q^2 , L^1 or L^2 are independently hydrogen, halogen, lower alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, trifluoromethyl, or lower methoxy having from 1 to 6 carbon atoms; and

at least one of Q^1 , Q^2 , L^1 or L^2 is in the para position and is $-S(O)_n-R$, wherein
 5 n is 0, 1, or 2 and R is a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms or a lower haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, or an $-SO_2NH_2$; or,

Q^1 and Q^2 are methylenedioxy; or

L^1 and L^2 are methylenedioxy; and

R^{25} , R^{26} , R^{27} , and R^{28} are independently hydrogen, halogen, lower alkyl radical
 10 having from 1 to 6 carbon atoms, lower haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, or an aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, thienyl, furyl and pyridyl; or,

R^{25} and R^{26} are O; or,

R^{27} and R^{28} are O; or,

15 R^{25} , R^{26} , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms; or,
 R^{27} , R^{28} , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms.

20 32. The method of claim 29, wherein R^{16} is ethyl.

33. The method of claim 29, where in R^{21} is methyl.

34. The method of claim 23, wherein the pharmaceutical composition comprises a
 25 permeation enhancer.

35. The method of claim 34, wherein the permeation enhancer comprises a compound selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol,
 30 dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, terpeno-4-ol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, *t*-anethole, and parecoxib.

105

36. The method of claim 35, wherein the permeation enhancer comprises a compound selected from the group of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, and paracoxib.

5 37. The method of claim 36, wherein the permeation enhancer comprises paracoxib.

38. The method of claim 23, wherein the selective COX-2 inhibitor is contained in the pharmaceutical composition in an amount of from 0.05-10 wt. %.

10

39. The method of Claim 23, wherein the pharmaceutical composition comprises a glycol ether of the formula



15 wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, phenyl or benzyl group, with only one of R^1 and R^2 being hydrogen; m is an integer of 2 to 5 and n is an integer of 1 to 20.

20 40. The method of claim 23, wherein at least 25% by weight of the COX-2 inhibitor is in the form of nanoparticles having a particle size from about 450 to about 900 nm.

41. The method of claim 40, wherein at least 50% by weight of the COX-2 inhibitor is in the form of nanoparticles having a particle size from about 450 to about
25 900 nm.

42. The method of claim 41, wherein at least 75% by weight of the COX-2 inhibitor is in the form of nanoparticles having a particle size from about 450 to about
30 900 nm.

43. The method of claim 1 or 23, wherein the antiviral agent is a Podophyllin, a Nucleoside analogue, an Immunomodulator, an Antisense oligonucleotide, a Prophylactic vaccine, or a therapeutic vaccine.

106

44. The method of claim 43, wherein the antiviral agent is a Podophyllin, a Nucleoside analogue, or an Immunomodulator.

5 45. The method of claim 44, wherein antiviral agent is a Podophyllin.

46. The method of claim 45, wherein the Podophyllin is podofilox or podophyllin.

47. The method of claim 44, wherein the antiviral agent is a Nucleoside analogue.

10

48. The method of claim 47, wherein the Nucleoside analogue is selected from acyclovir, penciclovir, fosciclovir, ganciclovir, BVDU, bromvir, HPMPA, FIAU, FIAU, Cidofovir, Zidovudine, Zalcitabine, Didanosine, Lamivudine, Stavudine, vidarabine, ribavirin, and foscarnet.

15

49. The method of claim 48, wherein the Nucleoside analogue is selected from vidarabine, ribavirin, and Cidofovir.

50. The method of claim 44, wherein the antiviral agent is an Immunomodulator.

20

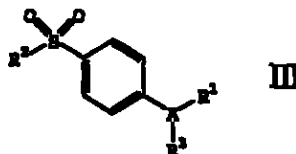
51. The method of claim 50, wherein the Immunomodulator is Imiquimod.

52. A pharmaceutical composition, comprising a therapeutically effective amount of a COX-2 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a
25 therapeutically effective amount of an antiviral agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

53. The pharmaceutical composition of claim 52, further comprising a permeation enhancer.

30

54. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the COX-2 inhibitor is a compound having the structure of Formula III



wherein A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings;

wherein R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, wherein R¹ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio;

wherein R² is methyl or amino; and

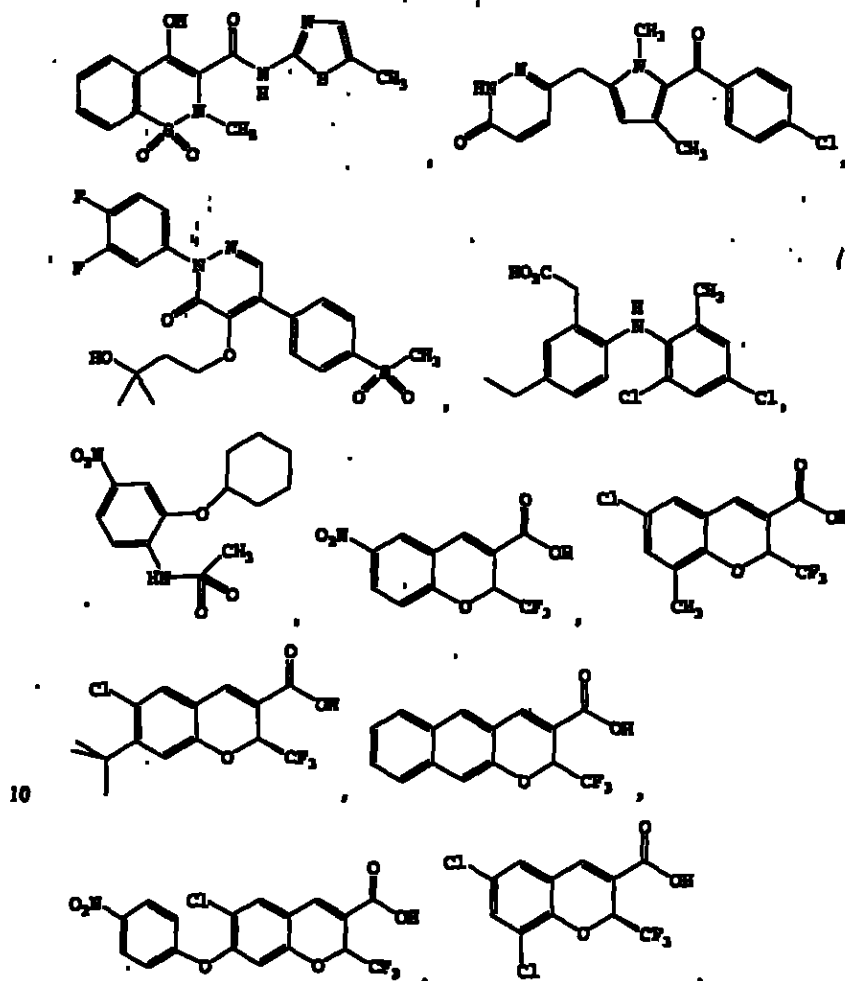
wherein R³ is a radical selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclioxy, alkylory, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclialkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, arylalkoxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxyaralkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-aralkylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, arylory, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl, N-alkyl-N-arylaminosulfonyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

55. The pharmaceutical composition of claim 54, wherein the COX-2 inhibitor compound is celecoxib (A-21), valdecoxib (A-22), deracoxib (A-23), rofecoxib (A-24), etoricoxib (A-25), JTB-522 (A-26), or parecoxib (A-27).

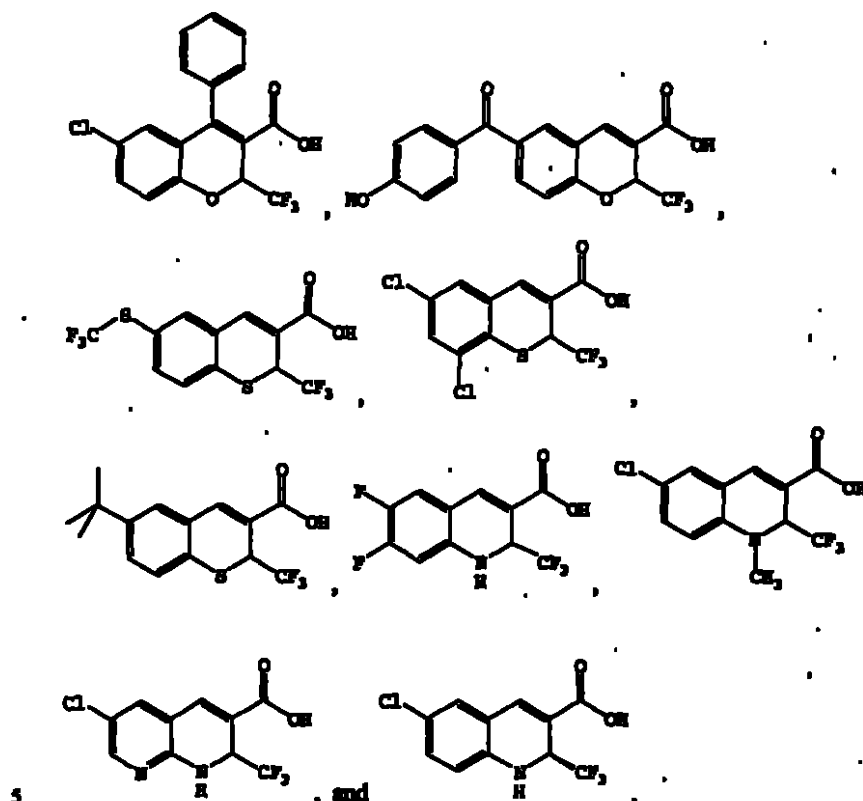
108

56. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the COX-2 inhibitor is at least one member selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib and parecoxib.

57. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the COX-2 inhibitor is a compound selected from the group consisting of



109



58. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the COX-2 inhibitor is selected from 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 10 8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;
 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 15 8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 20 6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

110

- 7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
5 6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
10 8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
15 6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-(((phenylmethyl)amino)sulfonyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic
acid;
6-((dimethylamino)sulfonyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
20 6-((methylamino)sulfonyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-((4-morpholino)sulfonyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-((1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-
carboxylic acid;
6-((2-methylpropyl)aminosulfonyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic
25 acid;
6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-6-(((phenylmethyl)amino)sulfonyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-
carboxylic acid;
6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
30 6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6,8-dichloro-(S)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

- 6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 5 6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
- 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
- 3-[(3-Chloro-phenyl)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-methylene]-dihydro-furan-2-one;
- 8-acetyl-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl-imidazo(1,2-a)pyridine;
- 10 5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl-3-phenyl-2-(5H)-furanone;
- 5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 15 4-(3,5-bis(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(3,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 20 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-(4-chloro-3,5-diphenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
- 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 25 4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[4-chloro-5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 30 4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

112

- 4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5 4-[4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
10 4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[3.4]oct-6-ene;
5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(3-chloro-4-methoxyphenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
5-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
15 5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hept-5-ene;
4-[6-(3,4-dichlorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
2-(2-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-methylthiazole;
20 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-thienyl)thiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-benzylaminothiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(1-propylamino)thiazole;
2-[(3,5-dichlorophenoxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-
25 (methylsulfonyl)phenyl]thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
1-methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene;
4-[4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylcyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzenesulfonamide;
30 5-(4-fluorophenyl)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]spiro[2.4]hepta-4,6-diene;
4-[6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-yl]benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;
2-bromo-6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-pyridine-3-carbonitrile;

113

- 6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-pyridine-3-carbonitrile;
4-[2-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5 4-[2-(2-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
10 2-methyl-4-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
2-methyl-6-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
4-[2-(6-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
15 2-(3,4-difluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
4-[2-(4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazole;
20 2-(4-chlorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-phenyl-1H-imidazole;
2-(4-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazole;
2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
25 2-(4-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
4-[2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
30 4-[2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
2-(3-methylphenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
4-[2-(3-methylphenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;

AJP
114

- 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
4-[2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[2-(4-methoxy-3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
5 1-allyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
4-[1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzenesulfonamide;
10 N-phenyl-[4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
ethyl [4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetate;
4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole;
15 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(2-phenylethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazole;
1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole;
20 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-(2-thiophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
5-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
25 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(2-propynyloxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine;
4-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4,5-difluorophenyl]benzenesulfonamide;
30 1-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]benzene;
5-difluoromethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylisoxazole;
4-[3-ethyl-5-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

MS

- 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
 1-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 5 1-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-methylthiophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 10 4-[2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 1-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 4-[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 15 1-[2-(4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 1-[2-(2,3-difluorophenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 4-[2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 1-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl]-4-(methylsulfonyl)benzene;
 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 20 4-[2-(2-methylpyridin-5-yl)cyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide;
 ethyl 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]-2-benzyl-
 acetate;
 2-[4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazol-2-yl]acetic acid;
 2-(*tert*-butyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 25 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyloxazole;
 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxazole;
 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;
 30 5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-methylsulfonyl-2(5H)-furanone;
 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

N 16

- 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
 2-methyl-5-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine;
 4-[2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
 10 [2-trifluoromethyl-5-(3,4-difluorophenyl)-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
 4-[2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl]benzenesulfonamide;
 [2-(2-chloro-6-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]-acetic acid;
 N-(4-Nitro-2-phenoxy-phenyl)-methanesulfonamide or nimesulide;
 15 N-[6-(2,4-difluoro-phenoxy)-1-oxo-indan-5-yl]-methanesulfonamide or flosulide;
 N-[6-(2,4-Difluoro-phenylsulfonyl)-1-oxo-1H-inden-5-yl]-methanesulfonamide, sodium salt;
 N-[5-(4-fluoro-phenylsulfonyl)-thiophen-2-yl]-methanesulfonamide;
 3-(3,4-Difluoro-phenoxy)-4-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-5H-furan-2-one;
 20 (5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]-4(5H)-thiazolone or darbufelone;
 N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]-methanesulfonamide;
 (6aR,10aR)-3-(1,1-dimethylethyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-carboxylic acid;
 25 4-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]dihydro-2-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one;
 6-dioxo-9H-purin-8-yl-cinnamic acid (B-231);
 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone;
 30 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl);
 2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)-5-chloropyridine;
 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl];
 N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl];

4-{5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl}benzenesulfonamide;

(S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-

5 3(2H)-pyridazinone;

2-trifluoromethyl-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid;

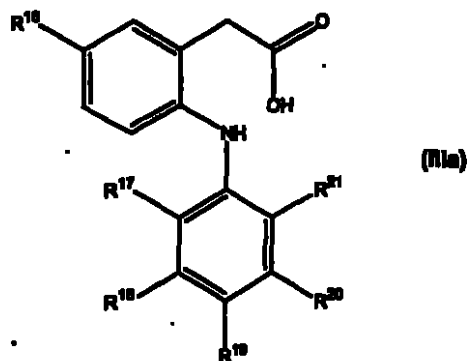
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid;

[2-(2,4-dichloro-6-ethyl-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-propyl-phenyl]-acetic acid; or

an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof..

10

59. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the COX-2 inhibitor has the formula



or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof;

15

wherein

R¹⁶ is methyl or ethyl;

R¹⁷ is chloro or fluoro;

R¹⁸ is hydrogen or fluoro;

R¹⁹ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

20

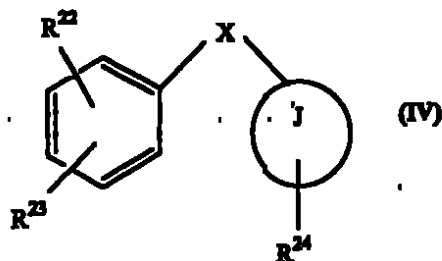
R²⁰ is hydrogen or fluoro; and

R²¹ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl,

provided that R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ and R²⁰ are not all fluoro when R¹⁶ is ethyl and R¹⁹ is H.

25

60. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the COX-2 inhibitor has the formula



or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,

wherein:

X is O or S;

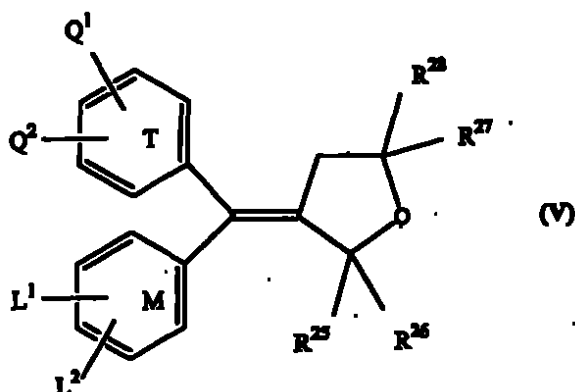
J is a carbocycle or a heterocycle;

R²² is NHSO₂CH₃ or F;

R²³ is H, NO₂, or F; and

R²⁴ is H, NHSO₂CH₃, or (SO₂CH₃)C₆H₄.

61. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the COX-2 inhibitor has the formula



or an isomer, a pharmaceutically acceptable salt, an ester, or a prodrug thereof,

wherein:

- T and M independently are phenyl, naphthyl, a radical derived from a heterocycle comprising 5 to 6 members and possessing from 1 to 4 heteroatoms, or a radical derived from a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms;

119

Q^1 , Q^2 , L^1 or L^2 are independently hydrogen, halogen, lower alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, trifluoromethyl, or lower methoxy having from 1 to 6 carbon atoms; and

at least one of Q^1 , Q^2 , L^1 or L^2 is in the para position and is $-S(O)_n-R$, wherein n is 0, 1, or 2 and R is a lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms or a lower haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, or an $-SO_2NH_2$; or,

Q^1 and Q^2 are methylenedioxy; or

L^1 and L^2 are methylenedioxy; and

R^{25} , R^{26} , R^{27} , and R^{28} are independently hydrogen, halogen, lower alkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, lower haloalkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms, or an aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, thieryl, furyl and pyridyl; or,

R^{25} and R^{26} are O; or,

R^{27} and R^{28} are O; or,

R^{25} , R^{26} , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms; or,

R^{27} , R^{28} , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated hydrocarbon ring having from 3 to 7 carbon atoms.

62. The pharmaceutical composition of claim 53, wherein the permeation enhancer comprises a compound selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, terpene-4-ol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, t-anethole, and paracoxib.

63. The pharmaceutical composition of claim 62, wherein the permeation enhancer comprises a compound selected from the group of ethanol, isopropanol, 1,3-butanediol, oleyl alcohol, thymol, and paracoxib.

64. The pharmaceutical composition of claim 63, wherein the permeation enhancer comprises paracoxib.

220

65. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the COX-2 inhibitor is contained in the pharmaceutical composition in an amount of from about 0.05 to about 10 wt.%. . . .

5 66. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the antiviral agent is contained in the pharmaceutical composition in an amount of from about 0.05 to about 10 wt.%. . . .

67. The pharmaceutical composition of claim 52, further comprising a glycol ether
10 of the formula . . .



wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, phenyl or
15 benzyl group, with only one of R^1 and R^2 being hydrogen; m is an integer of 2 to 5 and n is an integer of 1 to 20.

68. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the antiviral agent is a
Podophyllin, a Nucleoside analogue, an Immunomodulator, an Antisense
20 oligonucleotide, a Prophylactic vaccine, or a therapeutic vaccine. . . .

69. The pharmaceutical composition of claim 68, wherein the antiviral agent is a
Podophyllin, a Nucleoside analogue, or an Immunomodulator. . . .

25 70. The pharmaceutical composition of claim 69, wherein antiviral agent is a
Podophyllin. . . .

71. The pharmaceutical composition of claim 70, wherein the Podophyllin is
podofilox or podophyllin. . . .

30

72. The pharmaceutical composition of claim 69, wherein the antiviral agent is a
Nucleoside analogue. . . .

121

73. The pharmaceutical composition of claim 72, wherein the Nucleoside analogue is selected from acyclovir, penciclovir, fenciclovir, ganciclovir, BVDU, brexavir, HPMPA, FIAC, FIAU, Cidofovir, Zidovudine, Zalcitabine, Didanosine, Lamivudine, Stavudine, vidarabine, ribavirin, and foscarnet.

5

74. The pharmaceutical composition of claim 73, wherein the Nucleoside analogue is selected from vidarabine, ribavirin, and Cidofovir.

75. The pharmaceutical composition of claim 69, wherein the antiviral agent is an immunomodulator.

10

76. The pharmaceutical composition of claim 75, wherein the immunomodulator is Imiquimod.

15

122

COX-2 Expression In Rabbit Papillomas Induced by CRPV



Figure 1

123

COX-2 Expression in human papillomavirus positive W12 cell grafts in mice



Figure 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

124

TERAPIA DE COMBINACIÓN ANTIVÍRICA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una terapia para enfermedades provocadas por virus y, más en concreto, a una terapia para tratar el papilomavirus (PV).

Se calcula que hasta 40 millones de estadounidenses están infectado por el PV, y la incidencia de esta
10 enfermedad parece que aumenta. Los científicos han identificado más de 90 tipos de PV. El papilomavirus es una de las causas más comunes de enfermedades de transmisión sexual (ETS) en los Estados Unidos. En general, hay dos tipos de tejidos anómalos provocados por el PV: condiloma
15 (verrugas) y displasia (precáncer). Los condilomas son crecimientos de tipo verruga. Normalmente son indolores, pero pueden provocar picor, quemazón o sangrado ligero. La displasia es la presencia de célula anómalas sobre la superficie de la piel. La displasia no es cáncer, pero
20 puede convertirse en cáncer a lo largo de un periodo de años si no se trata.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una terapia de combinación para tratar el PV. La terapia de combinación
25 incluye la administración de agentes antivíricos e inhibidores de la isozima ciclooxigenasa-2 (COX-2) a un mamífero.

En un aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos agentes
30 antivíricos, y uno o más compuestos inhibidores de COX-2. La composición farmacéutica puede incluir un potenciador de la permeación. El potenciador de la permeación puede incluir uno o más de los siguientes: etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol oleílico, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neomentol,
35 isopulegol, terpen-4-ol, mentona, pulegol, alcanfor, geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, linalol y parecoxib.

En otro aspecto, la invención incluye un método para tratar el PV en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de uno o más compuestos agentes antivíricos, y uno o más compuestos inhibidores de COX-2. El(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 puede(n) administrarse por separado o de forma simultánea. La cantidad eficaz del inhibidor de COX-2 y el agente antivírico puede administrarse al mamífero por vía tópica.

Los anteriores y otros aspectos, ventajas y nuevas características de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 demuestra que la inmunorreactividad de COX-2 se localiza predominantemente en células dentro de las capas granular y espinosa.

La figura 2 demuestra la presencia de COX-2 en células infectadas por papilomavirus y en injertos celulares obtenidos de modelos de ratón.

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

El término "prevención" incluye cualquiera de las siguientes: (1) prevenir sustancialmente la aparición de una infección por papilomavirus clínicamente evidente en un sujeto; (2) prevenir la aparición de una etapa preclínicamente evidente de una infección por papilomavirus en un sujeto; o (3) prevenir sustancialmente la colonización por papilomavirus en un sujeto. Esta definición incluye el tratamiento profiláctico.

El término "inhibición", tal como se utiliza en la presente, significa una disminución en la gravedad de una infección por papilomavirus cuando se compara con la que se produciría en ausencia de la aplicación de la presente invención. Esta disminución en la gravedad puede ser el resultado de una reducción en el número vírico, una reducción en la replicación vírica, una reducción en el crecimiento celular del suero infectado por el virus, una reducción en la replicación celular en el sujeto, una reducción en la mitosis celular en un sujeto, una reducción

en la colonización vírica o cualquier combinación de éstas.

La expresión "crecimiento celular reducido" pretende incluir cualquier reducción en el crecimiento celular, incluyendo el cese completo de crecimiento celular que
5 provoca, por ejemplo, la apoptosis, en una o más células infectadas por papilomavirus.

La frase "infección por papilomavirus" significa cualquier presencia de un papilomavirus en un sujeto, independientemente de la etapa de la infección
10 colonización.

La frase "enfermedad asociada con papilomavirus o trastorno relacionado" incluye cualquier tipo de enfermedad o trastorno relacionado provocado por el virus, incluyendo cánceres y verrugas.

15 La frase "terapéuticamente eficaz" pretende cualificar la cantidad de cada agente que logra el objetivo de mejorar la gravedad del trastorno y la frecuencia de la incidencia, frente a no recibir ningún tratamiento o recibir un tratamiento con cada agente por separado, mientras que se
20 evitan los efectos secundarios adversos asociados, de forma típica, con terapias alternativas.

El término "sujeto" para fines de tratamiento o prevención incluye cualquier ser humano o animal que es susceptible de la colonización o infección por
25 papilomavirus. El sujeto puede ser una especie de ganado doméstico, una especie de animal de laboratorio, un animal de zoológico o un animal de compañía. En una realización, el sujeto es un mamífero. En una realización alternativa, el mamífero es un ser humano.

30 La expresión "inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2" indica un compuesto capaz de inhibir la ciclooxigenasa-2 sin una inhibición significativa de la ciclooxigenasa-1. Preferiblemente incluye compuestos que tienen una IC₅₀ de ciclooxigenasa-2 menor que aproximadamente 0,2 micromolar,
35 y también tienen una proporción de selectividad entre la inhibición de la ciclooxigenasa-2 y la inhibición de la ciclooxigenasa-1 de al menos 50, y más preferiblemente de al menos 100. Aún más preferiblemente, los compuestos

tienen una IC_{50} de ciclooxigenasa-1 mayor que aproximadamente 1 micromolar, y más preferiblemente mayor que 10 micromolar. Los inhibidores de la vía de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico utilizados en el presente método pueden inhibir la actividad enzimática mediante una diversidad de mecanismos. Como ejemplo, y sin limitación, los inhibidores utilizados en los métodos descritos en la presente pueden bloquear la actividad enzimática directamente actuando como sustrato para la enzima.

El término "hidrido" indica un único átomo de hidrógeno (H). Este radical hidrido puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo, o dos radical hidrido pueden estar unidos a un átomo de carbono para formar un radical metileno ($-CH_2-$).

Cuando se utiliza, por sí solo o dentro de otros términos como "haloalquilo", "alquilsulfonil", "alcoxialquilo" e "hidroxialquilo", el término "alquilo" incluye radicales lineales, cíclicos o ramificados que tienen de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilo más preferidos son "alquil inferior", radicales que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alquilo inferior más preferidos tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen metil, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

El término "alquenilo" incluye radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilo más preferidos son radicales "alquenilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenil y 4-metilbutenilo.

El término "alquinil" indica radicales lineales

ramificados que tienen de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquinilo más preferidos son radicales "alquinilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alquinilo inferior más preferidos tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen propargilo, butinilo y similares.

10 El término "alquenilo" y la expresión "alquenilo inferior" incluyen radicales que tienen orientación "cis" y "trans" o, como alternativa, orientación "E" y "Z". El término "cicloalquilo" incluye radicales carbocíclicos saturados que tiene de tres a doce átomos de carbono. Los
15 radicales cicloalquilo más preferidos son los radicales "cicloalquilo inferior" que tienen de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 El término "cicloalquenilo" incluye radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquenil más preferidos son los radicales "cicloalquenilo inferior" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono.
25 Los ejemplos de estos radicales incluyen ciclobutenil, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo.

El término "halo" significa halógenos como flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" incluye radicales en los que
30 uno o más de cualquier átomo de carbono del alquilo está sustituido con halógeno, según se definió anteriormente. Se incluyen específicamente los radicales monohaloalquil, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, como ejemplo, puede tener un átomo de
35 yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo- y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, una combinación de diferentes radicales halógeno. Un "hal alquil inferior"

Ma

incluye radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometil, diclorometilo, triclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometil, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo.

El término "hidroxialquilo" incluye radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno de aproximadamente diez átomos de carbono, y uno cualquiera de éstos puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los radicales hidroxialquilo más preferidos son los radicales "hidroxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de estos radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

Los términos "alcoxi" y "alquiloxi" incluyen radicales lineales o ramificados que contienen oxi, que tienen cada uno porciones alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

El término "alcoxialquilo" incluye radicales alquil que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, forman radicales monoalcoxialquil y dialcoxialquilo. Los radicales "alcoxi" pueden estar sustituidos también con uno o más átomos de halógeno, como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales haloalcoxi. Los radicales haloalcoxi más preferidos son los radicales "haloalcoxi inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales halógeno. Los ejemplos de estos radicales incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

El término "arilo", por sí solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar unidos entre sí de una manera colgante, pueden estar condensados. El término "aril" incluye radicales

730

aromáticos, como fenil, naftil, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. Los restos arilo también pueden estar sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, carboxialquil, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, alcoxialcoxil, hidroxilo, amino, halógeno, nitro, alquilamino, acilo, ciano, carboxi, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo y aralcoxycarbonilo.

El término "heterociclilo" incluye radicales con forma de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente insaturados e insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol.

El término "heteroarilo" incluye radicales heterociclilo insaturados. Los ejemplos de radicales heterociclilo insaturados, también denominados radicales "heteroarilo", incluyen un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinil, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolil, etc.), etc.; un grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo,

121

indolil , is indolilo, indoliziniil , benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazol [1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno , por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; un grup heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que c ntiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolil (por ejemplo, 1,2,4-oxadizolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.; un grupo heterocicliil condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejempl , benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiaz lilo, etc.), etc.; un grupo heterociclilo condensado insaturad que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiaz lilo, etc.) y similares. El término también incluye radicales en los que los radicales heterociclilo están condensados con radicales arilo. Los ejemplos de dichos radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares. Dicho "grupo heterociclilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes como alquilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi, oxo, amino y alquilamino.

El término "alquiltio" incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son los radicales "alquiltio inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de est s radicales alquiltio inferi r s n metiltio, etilti , propiltio, butiltio y hexiltio.

132

El término "alquiltio alquilo" incluye radicales que contienen un radical alquiltio unido a través del átomo de azufre divalente a un radical alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alquiltioalquilo más preferidos son los radicales "alquiltioalquilo inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales alquiltioalquilo inferior incluyen metiltiométilo.

10 El término "alquilsulfinilo" incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado de uno a diez átomos de carbono unido a un radical $-S(=O)-$ divalente. Los radicales alquilsulfinilo más preferidos son los radicales "alquilsulfinilo inferior" que tienen
15 radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales alquilsulfinilo inferior incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, butilsulfinil y hexilsulfinilo.

El término "sulfonilo", tanto si se utiliza por sí solo o unido a otros términos, como alquilsulfonilo, indica radicales $-SO_2-$ respectivamente divalentes. "Alquilsulfonilo" incluye radicales alquilo unidos a un radical sulfonilo, en el que "alquilo" es como se definió anteriormente. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos
25 son los radicales "alquilsulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales alquilsulfonilo inferior incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo. Los radicales "alquilsulfonilo" pueden estar sustituidos también con uno
30 o más átomos de halógeno, como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales haloalquilsulfonilo. Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo" indican NH_2O_2S- .

El término "acilo" indica un radical proporcionado por
35 el resto después de la eliminación del hidroxilo de un ácido orgánico. Los ejemplos de estos radicales acilo incluyen radicales alcanofíl y aroílo. Los ejemplos de estos radicales alcanofilo inferior incluyen formilo,

33

acetil , propionil , butiril , is butiril , valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo y trifluoroacetilo.

El término "carbonilo", tanto si se utiliza p r sí solo o con otros términos, como "alcoxicarbonilo", indica -
5 (C=O) -.

El término "aróilo" incluye radicales arilo con un radical carbonilo según se definió anteriormente. Los ejemplos de aróilo incluyen benzoilo, naftóilo y similares, y el arilo en dicho aróilo puede estar sustituidos también.

10 Los términos "carboxi" o "carboxilo", tanto si se utilizan por sí solos o con otros términos, como "carboxialquilo", indican $\text{-CO}_2\text{H}$.

El término "carboxialquilo" incluye radicales alquil sustituidos con un radical carboxi. Es más preferido el
15 "carboxialquilo inferior", que incluye radicales alquil inferior como se definió anteriormente, y puede estar sustituido también en el radical alquilo con halógen . Los ejemplos de estos radicales carboxialquilo inferior incluyen carboximetilo, carboxietilo y carboxipropilo.

20 El término "alcoxicarbonilo" significa un radical que contiene un radical alcoxi, como se definió anteriormente, unido mediante un átomo de oxígeno a un radical carbonil . Son más preferidos los radicales "alcoxicarbonilo inferior" con porciones alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de
25 carbono. Los ejemplos de estos radicales alcoxicarbonil inferior (éster) incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo sustituido o no sustituido.

Los términos "alquilcarbonilo", "arilcarbonilo" y
30 "aralquilcarbonilo" incluyen radicales que tienen radicales alquilo, arilo y aralquilo, según se definió anteriormente, unidos a un radical carbonilo. Los ejemplos de estos radicales incluyen metilcarbonilo, etilcarbonil , fenilcarbonilo y bencilcarbonilo sustituido o no
35 sustituido.

El término "aralquilo" incluye radicales alquilo sustituidos con arilo, como bencil , difenilmetil , trifenilmetilo, feniletilo y difeniletil . El aril en

134

dicho aralquil puede estar sustituido también con halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. Los términos "bencilo" y "fenilmetilo" son intercambiables.

El término "heterociclilalquilo" incluye radicales alquilo sustituidos con heterociclilo saturados y parcialmente insaturados, como pirrolidinilmetil, y radicales alquilo sustituidos con heteroarilo, como piridilmetilo, quinolilmetilo, tienilmetil, furiletil y quinoliletilo. El heteroarilo en dicho heteroaralquil puede estar sustituido también con halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

El término "aralcoxi" incluye radicales aralquil unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aralcoxialquilo" incluye radicales aralcoxi unidos a través de un átomo de oxígeno a un radical alquilo.

El término "aralquiltio" incluye radicales aralquilti unidos a un átomo de azufre.

El término "aralquiltioalquilo" incluye radicales aralquiltio unidos a través de un átomo de azufre a un radical alquilo.

El término "aminoalquilo" incluye radicales alquil sustituidos con uno o más radicales amino. Se prefieren más los radicales "aminoalquilo inferior". Los ejemplos de estos radicales incluyen aminometilo, aminoetil y similares.

El término "alquilamino" indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales alquil. Se prefieren los radicales "N-alquilamino inferior" que tienen porciones alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Un alquilamino inferior adecuado puede ser mono- o dialquilamino, como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

El término "arilamino" indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, como N-fenilamino. Los radicales "arilamino" pueden estar sustituidos también en la porción del anillo de arilo del radical.

135

El término "aralquilamino" incluye radicales aralquil
unidos a través de un átomo de nitrógeno del amino a tres
radicales. Los términos "N-arilaminoalquilo" y "N-aril-N-
alquilaminoalquilo" indican grupos amino que se han
5 sustituido con un radical arilo, o un radical arilo y un
alquilo, respectivamente, y que tienen el grupo amino unido
a un radical alquilo. Los ejemplos de estos radicales
incluyen N-fenilaminometilo y N-fenil-N-metilaminometil .

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de
10 fórmula $-C(=O)NH_2$.

El término "alquilaminocarbonilo" indica un grupo
aminocarbonilo que se ha sustituido con uno o dos radicales
alquilo sobre el átomo de nitrógeno del amino. Se prefieren
los radicales "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-
15 dialquilaminocarbonilo". Se prefieren más los radicales "N-
alquilaminocarbonilo inferior" y "N,N-
dialquilaminocarbonilo inferior", con porciones de alquil
inferior, como se definió anteriormente.

El término "alquilaminoalquilo" incluye radicales que
20 tienen uno o más radicales alquilo unidos a un radical
aminoalquilo.

El término "ariloxialquilo" incluye radicales que
tienen un radical arilo unido a un radical alquilo a través
de un átomo de oxígeno divalente.

25 El término "ariltioalquilo" incluye radicales que
tienen un radical arilo unido a un radical alquilo a través
de un átomo de azufre divalente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una terapia de combinación para tratar el PV incluye
30 administrar a un mamífero un agente antivírico y un
inhibidor de COX-2 selectivo.

El PV se refiere a un trastorno precanceroso. Se han
clasificado más de 90 tipos diferentes de PV. Estos
incluyen los tipos de PV "cutáneo" y "mucoso". En general,
35 los tipos cutáneos infectan el epitelio queratinizante, y
son responsables de provocar diversas verrugas de la piel.
Los tipos mucosos infectan el epitelio no queratinizante,
incluyendo la mucosa oral, la conjuntiva, el tracto

136

respirat ri , y el área anogenital. Diversos tipos, incluyendo PV 6, 11 y 42, están asociados con verrugas genitales alzadas, rugosas y fácilmente visibles. Otros tipos están asociados con verrugas planas. De forma más importante, ciertos tipos están asociados con cambios premalignos y malignos en el cérvix (Papanicolau anómalo frotis Pap). Estos tipos incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 y 52. Se cree que la infección por PV del tracto genital es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común en Estados Unidos. La infección de las regiones genital y anal con PV pueden provocar verrugas (condiloma anogenital) en el pene, vulva, uretra, vagina, cérvix y alrededor del ano. Las lesiones en los genitales externos pueden reconocerse con facilidad. En el pene, las verrugas genitales tienden a ser más secas y más limitadas que sobre los genitales femeninos o alrededor del ano de ambos sexos. Son lesiones con apariencia de "verruga" alzadas, rugosas y del color de la piel, que pueden aparecer de forma aislada o en grupos. Las verrugas alrededor del ano y la vulva pueden aumentar de tamaño rápidamente, tomando un aspecto de "coliflor". En las mujeres, un estudio pélvico puede revelar crecimientos sobre las paredes vaginales o el cérvix, mediante un procedimiento denominado colposcopia. El tejido de la vagina y el cérvix puede tratarse con ácido acético para hacer visibles las verrugas planas. Una manera mejor para detectar y diagnosticar la enfermedad de PV es realizando un ensayo PAP, que implica el examen microscópico de muestras de células exfoliadas en frotis cervicales. La aparición de células anómalas sobre la superficie del cérvix se describe como displasia cervical. La displasia se considera un trastorno precanceroso. Si se deja sin tratar, la displasia a veces progresa hasta una forma temprana de cáncer conocido como carcinoma cervical in situ, y finalmente hasta un cáncer cervical invasivo. Además del ensayo PAP, un enfoque más moderno implica la detección y tipificación del DNA de PV. Esto puede realizarse mediante diversas técnicas, incluyendo la hibridación del DNA con o sin amplificación anterior (PCR)

27

del DNA de PV diana.

La displasia y verrugas asociadas con PV pueden diferenciarse de los trastornos cancerosos por la determinación de la fase de la evolución de la enfermedad

5 utilizando el sistema Bethesda (National Cancer Institute), o el sistema de graduación CIN (Sherman ME, 2001, Critical view on morphological methods to assess PV infections, resumen, pp. 54-55, 19th International Papillomavirus Conference). El sistema Bethesda ha sido desarrollado por

10 el CDC y NIH para tener un método estandarizado y global para clasificar los resultados del frotis Pap. Utiliza la expresión "lesión intraepitelial escamosa" (SIL, "squamous intraepithelial lesion") para describir los cambios anómalos en las células sobre la superficie del cérvix.

15 Escamoso se refiere a células finas, planas, que se encuentran en la parte externa del cérvix. Una lesión intraepitelial se produce cuando una capa de células anómalas sustituye a las células normales sobre la superficie cervical, y estos cambios se clasifican como de

20 grado alto o de grado bajo. El sistema de graduación CIN utiliza la expresión "neoplasia intraepitelial cervical" (CIN, "cervical intraepithelial neoplasia") para describir un nuevo crecimiento anómalo de células sobre las capas de la superficie del cérvix. El sistema CIN gradúa el grado de

25 anomalía celular de forma numérica, siendo CIN 1 el grado menor y CIN 3 el grado mayor. Las etapas de verruga y precancerosas de las lesiones por PV incluyen SIL de alto y bajo grado, según se define en el sistema Bethesda, o CIN 1 a CIN 3 mediante la graduación CIN o el sistema WHO. En la

30 tabla que aparece a continuación aparece un resumen de este sistema de graduación.

Nomenclatura en la citología cervical

Sistema PAP	Sistema WHO	Sistema Bethesda
Clase I	Normal	Dentro de los límites normales
Clase II	Atipia inflamatoria	Infección
		Cambios reactivos o reparativos
Clase IIR		Anomalías de células escamosas

138438

	Atipia escamosa	Células escamosas atípicas de importancia indeterminada
	Atipia de PV	Lesión intraepitelial escamosa Grado bajo
Clase III	Displasia Suave (CIN 1) Moderada (CIN 2) Grave (CIN 3)	Lesión intraepitelial escamosa Grado bajo Grado alto Grado alto
Clase IV	Carcinoma in situ (CIN 3)	Grado alto
Clase V	SCCA invasivo Adenocarcinoma	Carcinoma de células escamosas Anomalías de células glandulares, Adenocarcinoma Neoplasma maligno no epitelial

La expresión "agente antivírico" se refiere a un compuesto que muestra actividad contra enfermedades provocadas por virus. Ciertos agentes antivíricos, como agentes antimetabólicos, muestran actividad contra enfermedades provocadas por virus mediante la inhibición o la prevención de la mitosis o división nuclear de las células del sujeto. En términos generales, estos agentes frenan la replicación vírica y, concomitantemente, el crecimiento vírico, por medio de evitar la división de las células del sujeto infectadas por PV. Además de frenar el crecimiento y replicación víricas, estos agentes también pueden, de forma ventajosa, hacer que las lesiones resultantes de la infección vírica reduzcan sustancialmente su tamaño.

Los ejemplos de agentes antivíricos adecuados incluyen, pero no se limitan a podofilina (podofilotoxinas); análogos de nucleósidos; inmunomoduladores (interferones, imiquimod, citoquinas); oligonucleótidos antisentido; vacunas profilácticas y vacunas terapéuticas; e inhibidores que no son nucleósidos. Los agentes antivíricos pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse según las referencias bibliográficas citadas en PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 54ª edición (2000), y el libro Naranja de US FDA. Otros agentes antivíricos

pueden encontrarse, por ejemplo, en PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, el manual de MERCK o el índice de MERCK.

Las podofilinas (podofilotoxinas) son bloqueantes químicos de la replicación celular, como podofilox
5 podofilina, y se utilizan, en general, en tratamientos para eliminar las verrugas existentes. Los bloqueantes químicos de la replicación celular, de forma típica, ofrecen un alivio sintomático temporal cuando se administran por sí solos. Las composiciones farmacéuticas que incluyen un
10 inhibidor de COX-2 y un bloqueante químico de la replicación celular proporcionan un alivio sintomático prolongado. La podofilotoxina detiene, de forma selectiva, la mitosis en la etapa de metafase de células infectadas cutáneas, provocando la necrosis de las células infectadas.
15 La capacidad para detener de forma selectiva la mitosis en esta etapa concreta es muy ventajosa porque conduce directamente a la eliminación de la lesión provocada por el papilomavirus. La podofilotoxina puede obtenerse de una serie de fuentes. Por ejemplo, en una realización, la
20 podofilotoxina puede obtenerse de una serie de fuentes disponibles en el mercado, comercializadas con nombres comerciales como podofilox (nombre de marca "Condylox®", suministrada por Oclassen Pharmaceuticals, Inc.), que es un extracto de glucósido sintetizado químicamente,
25 purificado a partir de las familias vegetales Coniferae y Berberidaceae. En otra realización, la podofilotoxina puede obtenerse de la resina de *Podophyllum* (nombre de marca "Pod-Ben-25" o "Podofin®"), que es una mezcla en polvo de resinas obtenidas de *Podophyllum peltatum* (conocido más
30 habitualmente como "mayapple" o mandrágora americana), una planta perenne de la familia Berberidaceae que se encuentra en bosques de Canadá y el este de EEUU. Ambos agentes son particularmente adecuados para eliminar ciertos tipos de verrugas sobre la superficie externa de la piel del área
35 genital, incluyendo el condiloma acuminado (normalmente conocido como verrugas anogenitales), porque no son caústicos para la piel.

Otros agentes antimitóticos son ésteres oxigenados del ácido 4-yodofenilaminobenzhidroxámico o sus derivados, según se describe en el documento WO/00206213, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

5 Estos agentes inhiben la MAP-quinasa, que es una enzima esencial para la proliferación celular. La inhibición de esta enzima detiene completamente la mitogénesis. Los métodos y modos de administración de estos agentes pueden encontrarse en el documento WO/00206213.

10 Los análogos de nucleósidos se dirigen a polimerasas víricas y representan la mayoría de los fármacos antivíricos específicos utilizados en la actualidad. La mayoría de estos fármacos actúan como análogos del sustrato de la polimerasa (es decir, nucleósidos/nucleótidos). Los
15 ejemplos de análogos de nucleósidos que se ha demostrado que inhiben a miembros de la familia de los herpesvirus son aciclovir, penciclovir, fanciclovir, ganciclovir, BVDU, broavir, HPMPA, FIAC, FIAU y cidofovir (HPMPC). Otros análogos de nucleósidos, incluyendo zidovudina (AZT),
20 zalcitabina (ddC), didanosina (ddI), lamivudina (3TC) y estavudina (d4T), han demostrado ser activos contra la infección por HIV. Los ejemplos de análogos de nucleósidos que se ha demostrado que son activos contra PV son vidarabina, HPMPC y ribavirina. La vidarabina, un inhibidor
25 de la DNA-polimerasa, suprime el crecimiento y la expresión de genes de PV en queratinocitos cervicales humanos immortalizados mediante PV, o en líneas celulares de cáncer cervical. El cidofovir (HPMPC) inhibe una amplia gama de virus de DNA. Algunos agentes químicos han demostrado tener
30 un amplio espectro de actividad contra muchos virus diferentes. Por ejemplo, el foscarnet (PFA, fosfonoformiat de trisodio) es un inhibidor que no es nucleósido que bloquea la función de las DNA- y RNA-polimerasas de muchos virus de DNA y RNA.

35 En otro aspecto de la invención, el agente antivírico es un agente antineoplásico. Estos agentes reducen la proliferación celular y, por tanto, detienen el crecimiento de nuevas células o tejido, que pueden ser benignos o

malgnos. Aunque normalmente se han empleado como agentes quimioterapéuticos, los agentes antineoplásicos tienen un gran efecto contra un amplio espectro de papilomavirus. En una realización, el agente antineoplásico es 5-fluorouracilo. El 5-fluorouracilo (Efudex®, Aduvex®, Fluoroplex®) interfiere con la síntesis del DNA, bloqueando la metilación del ácido desoxiuridílico, e inhiben la síntesis de timidilato, que posteriormente reduce la proliferación celular. En otra realización, el agente antineoplásico es un éster oxigenado del ácido 4-yodofenilaminobenzhidroxámico. Estos compuestos se describen más a fondo en el documento WO/0206213, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En otra alternativa de esta realización, el agente antineoplásico es bleomicina (nombre de marca "Blenoxane®"). Otro aspecto de la invención incluye agentes antipapilomavirus que son agentes desecantes. Los desecantes deshidratan las lesiones provocadas por papilomavirus. Después de varios días a varias semanas de tratamiento con un desecante, la lesión finalmente se seca y puede retirarse con facilidad. Como ejemplo, en una realización el agente desecante es ácido tricloroacético (TCA). El TCA es un agente desecante muy corrosivo que cauteriza la piel, la queratina y otros tejidos, y está disponible en el mercado como Tri-Chlor.

Se han aprobado varios inhibidores que no son nucleósidos para el tratamiento de la infección por HIV (Buckheit RW, 2001, Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives on novel therapeutic compounds and strategies for the treatment of HIV infection, Expert Opinion on Investigational Drugs, 10(8):1423-1442). Algunos ejemplos son nevirapina (Viramune(TM) Boehringer Ingelheim), delavirdina (Rescriptor(TM): Pharmacia and Upjohn) y efavirenz (Sustiva(TM): Dupont Pharmaceuticals). Para la infección por PV, en la actualidad no hay disponible ningún inhibidor que no es nucleósido, pero varios compuestos con actividades contra el PV están en

desarr 11 (Hajduk, P.J., Dinges, J., Miknis, G.F., Merlock, M., Middleton, T., Kempf, D.J., Egan, D.A., Walter, K.A., Robins, T.S., Shuker, S.B., Holzman, T.F., Fesik, S.W., 1997, NMR-based discovery of lead inhibitors that Block DNA binding of the human papillomavirus E2 protein, Journal of Medicinal Chemistry, 40:3144-3150).

Los inmunomoduladores o modificadores de la respuesta inmunológica (interferones, imiquimod, citoquinas) son agentes que no tienen un efecto directo sobre el virus o el mecanismo de replicación vírico, pero son capaces de potenciar la defensa del hospedante contra la infección. En términos generales, los inmunomoduladores o modificadores de la respuesta inmunológica permiten que el cuerpo se libre por sí mismo de los virus aumentando sustancialmente la respuesta inmunológica del sujeto. Los ejemplos incluyen diversos interferones, citoquinas y moléculas pequeñas que influyen en la producción de interferones y citoquinas. El imiquimod es una molécula sintética con propiedades inmunomoduladoras que activa los monocitos/macrófagos mediante su unión a los receptores de las superficies celulares, provocando la secreción de alfa-interferón y otras citoquinas proinflamatorias, incluyendo alfa-TNF e IL-12.

El interferón empleado como agente antivírico es una proteína recombinante. El interferón recombinante puede obtenerse de una serie de fuentes. Por ejemplo, en una realización, el interferón es alfa-2a interferón (Roferon®-A), alfa-2d interferón (Intron® A, suministrado por Shering Corp.), o beta-1b interferón (Betaseron®), pudiéndose producir estos tres mediante tecnología de DNA recombinante, que emplea una bacteria *Escherichia coli* genéticamente modificada que contiene DNA que codifica la proteína humana. En otra realización, el interferón recombinante es gamma-1b interferón (Actimmune®), que activa el sistema inmunológico estimulando una clase de células inmunológicas conocidas como macrófagos.

En otra realización, el interferón empleado es una

proteína que aparece en la naturaleza purificada a partir de cualquier fuente adecuada. Como ejemplo, un interferón nativo adecuado para utilizar en la presente invención es el alfa-n3 interferón (Alferon N®). El Alferon N®, que
5 está parcialmente glicosilado, es sintetizado por leucocitos sanguíneos humanos y se purifica a partir de éstos. Además, el Alferon N® es particularmente adecuado para utilizar en la presente invención, porque existe en muchas isoformas diferentes y, por tanto, tiene una
10 actividad de amplio espectro contra una amplia variedad de tipos de papilomavirus.

También se contempla que puedan utilizarse estimulantes inmunológicos distintos de los interferones como agentes antivíricos en la práctica de la invención. En
15 una de estas realizaciones, el estimulante inmunológico es imiquimod. El imiquimod (nombre de marca "Aldara®") es un modificador de la respuesta inmunológica que estimula el sistema inmunológico para que libere una serie de citoquinas que median en numerosas respuestas
20 inmunológicas. En particular, el imiquimod provoca la liberación de numerosas citoquinas que inhiben sustancialmente la replicación del papilomavirus.

En otra realización, el estimulante inmunológico es cimetidina. La cimetidina, conocida habitualmente como
25 "Tagamet®", es un antagonista del receptor H2 de histamina. Este agente inhibe los receptores H2 que se encuentran sobre células T supresoras. Los receptores H2 indican al cuerpo que segrega histamina que, a su vez, inhibe la respuesta inmunológica. Por consiguiente,
30 mediante la inhibición de las células T supresoras, la cimetidina estimula al sistema inmunológico para que produzca una respuesta más eficaz contra la infección por papilomavirus.

Los oligonucleótidos antisentido son oligonucleótidos
35 sintéticos cortos que tienen secuencias complementarias con mRNA vírico que se ha demostrado que inhiben la expresión de genes víricos. Enmascarando parte del correspondiente

molde de RNA con un fragmento de DNA diseñad a medida, capaz de unirse con fuerza a la secuencia de RNA seleccionada, un inhibidor antisentido puede detener la producción de proteínas víricas específicas. Un ejemplo de

5 un fármaco antisentido es fomivirsen, que se utiliza para tratar infecciones oculares provocadas por citomegalovirus en pacientes con SIDA. Los inhibidores antisentido se han indicado para papilomavirus humanos. Véase, por ejemplo, Antisense & Nucleic Acid Drug Development, 9(5):441-450

10 (1999); y Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 95(3):1189-1194 (1998), siendo el autor de ambos Alvarez-Salas et al.

La vacunas profilácticas se diseñan para reforzar la producción de anticuerpos que evitan el establecimiento de

15 una infección por papilomavirus. Las vacunas terapéuticas refuerzan la respuesta de células T citotóxicas. Estas vacunas, cuando se administran junto con inhibidores de COX-2, reducen la población de células diana de las infecciones por PV.

20 La terapia de PV incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más inhibidores de COX-2 o sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero.

Las expresiones "inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2", "inhibidor selectivo de COX-2" e

25 "inhibidor de COX-2" se refieren, de forma intercambiable, a un compuesto terapéutico que inhibe de forma selectiva la isoforma COX-2 de la enzima ciclooxigenasa. En la práctica, la selectividad por COX-2 varía dependiendo de las condiciones bajo las cuales se realiza el ensayo y de los

30 inhibidores que se están ensayando. Sin embargo, para los fines de esta patente, la selectividad por COX-2 puede medirse como una proporción del valor de IC_{50} in vitro in vivo para la inhibición de COX-1, dividido entre el valor de IC_{50} para la inhibición de COX-2. Un inhibidor selectivo

35 de COX-2 es cualquier inhibidor para el que la proporción de IC_{50} de COX-1 e IC_{50} de COX-2 es mayor que 1, preferiblemente mayor que 5, más preferiblemente mayor que 10, aún más preferiblemente mayor que 50, y 1 más

JHS

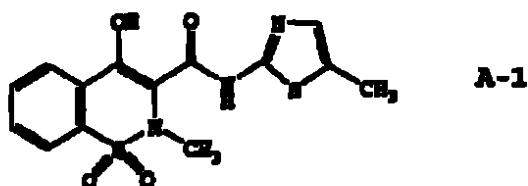
preferible mayor que 100.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto químico que puede convertirse en un compuesto terapéutico mediante procesos metabólicos o químicos simples dentro del cuerpo del sujeto. Por ejemplo, una clase de profármacos de inhibidores de COX-2 se describe en la patente de EEUU n° 5.932.598, incorporada en la presente como referencia.

Inhibidores de ciclooxigenasa

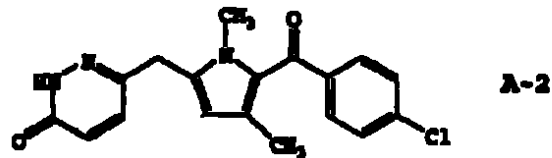
La presente invención indica que el tratamiento de un sujeto con uno o más inhibidores de ciclooxigenasa da como resultado el tratamiento eficaz del PV, con relación a los regímenes de tratamiento descritos previamente. El método comprende tratar el sujeto con una cantidad de un inhibidor de ciclooxigenasa o una sal aceptable o derivado profármaco, en el que la cantidad de inhibidor de la ciclooxigenasa constituye una cantidad eficaz para el trastorno de PV del inhibidor de ciclooxigenasa.

En una realización de la invención, el inhibidor selectivo de COX-2 es meloxicam, fórmula A-1 (n° de registro CAS 71125-38-7) o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado o su profármaco.

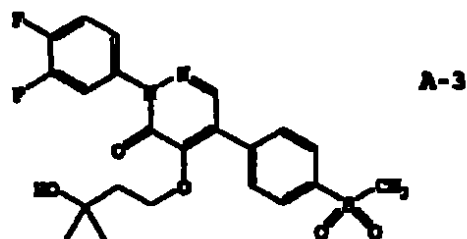


En otra realización de la invención, el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es el inhibidor selectivo de COX-2 RS-57067, 6-[[5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-il]metil]-3(2H)-piridazinona, fórmula A-2 (n° de registro CAS 179382-91-3) o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado o su profármaco.

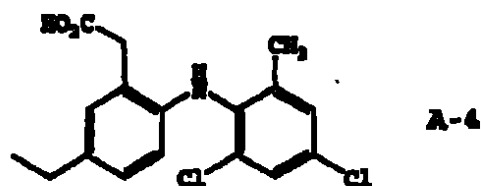
gmb



En otra realización de la invención, el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es el inhibidor selectivo de COX-2 ABT-963, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona, fórmula A-3 (n° de registro CAS 266320-83-6) o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado su profármaco.

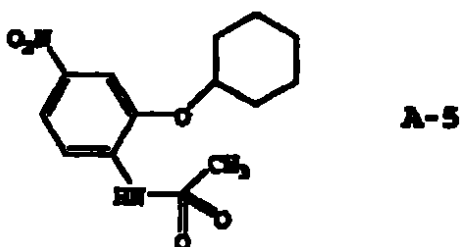


En otra realización de la invención, el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es el inhibidor selectivo de COX-2 COX-189, fórmula A-4 (n° de registro CAS 346670-74-4) o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado su profármaco.



En otra realización de la invención, el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es el inhibidor selectivo de COX-2 NS-398, N-(2-ciclohexil-4-nitrofenil)metan-sulfonamida, fórmula A-5 (n° de registro CAS 123653-11-2) su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado su profármaco.

11/28



En una realización preferida de la invención, el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un inhibidor selectivo de COX-2 de la clase estructural del cromeno.

5 Para los fines de la presente invención, un inhibidor selectivo de COX-2 de la clase del cromeno es un benzopirano sustituido o un compuesto de benzopirano sustituido seleccionado del grupo que consiste en un benzotiopirano, una dihidroquinoleína o un dihidronaftaleno

10 sustituidos que tienen la fórmula general II que aparece a continuación. Algunos compuestos de cromeno útiles como inhibidores selectivos de COX-2 en la presente invención se muestran en la tabla 3, incluyendo sus diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, tautómeros, sales, ésteres, amidas

15 y profármacos.

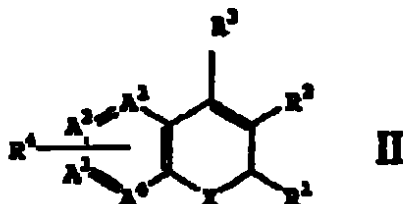
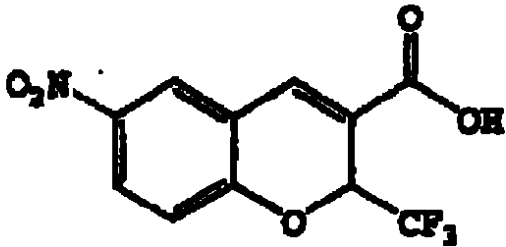
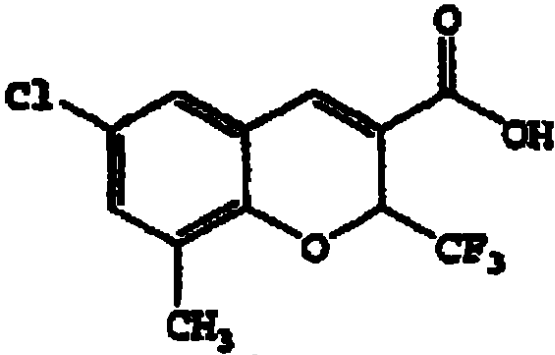
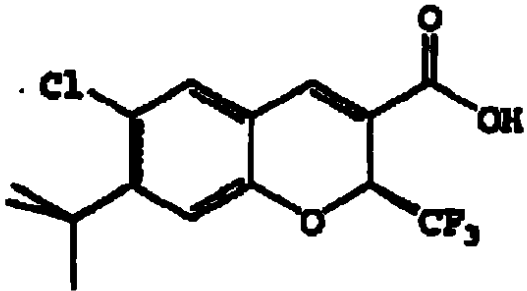
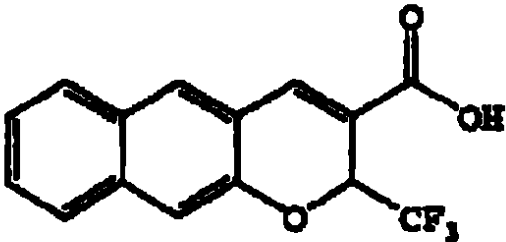


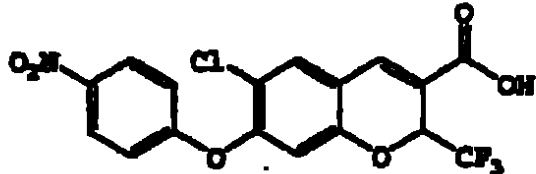
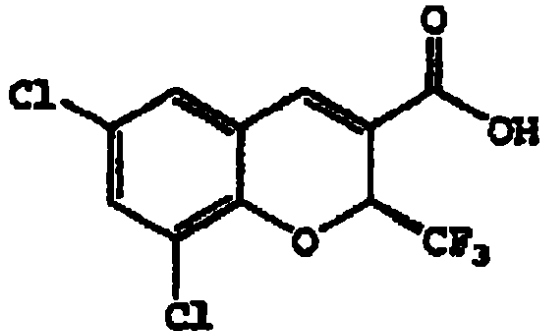
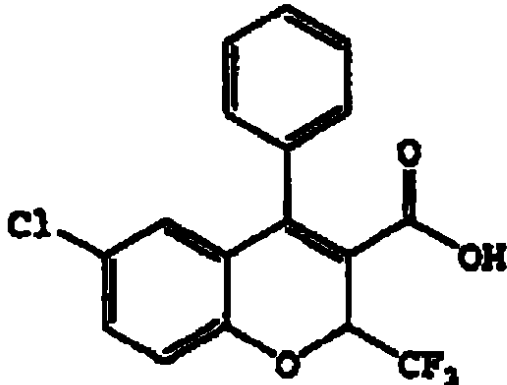
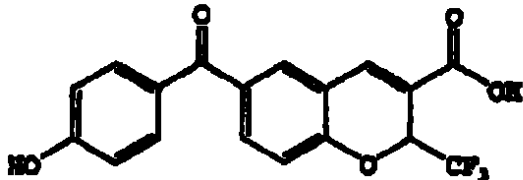
Tabla 3. Ejemplos de inhibidores selectivos de COX-2 de cromeno como realizaciones

<u>Número del compuesto</u>	<u>Fórmula estructural</u>
-----------------------------	----------------------------

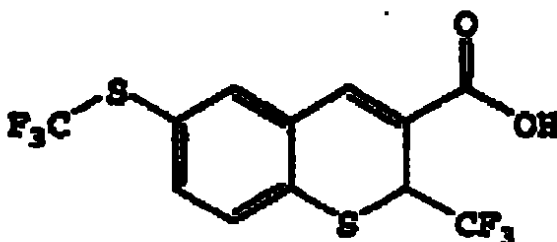
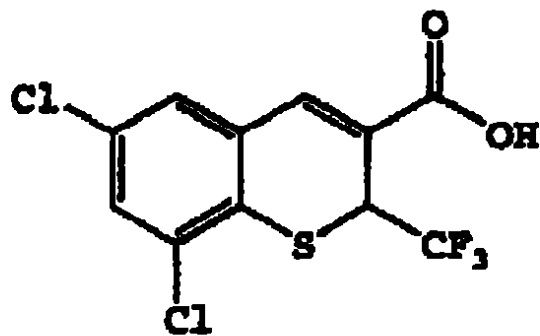
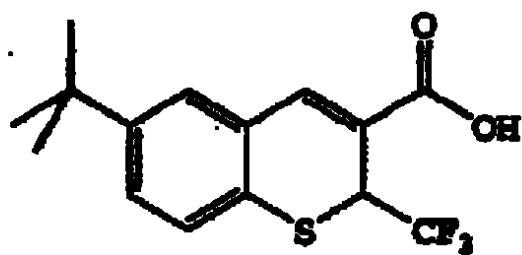
128

A-6	 ácido 6-nitro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico
A-7	 ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico
A-8	 ácido ((S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico
A-9	 ácido 2-trifluorometil-2H-nafto[2,3-b]-3-carboxílico

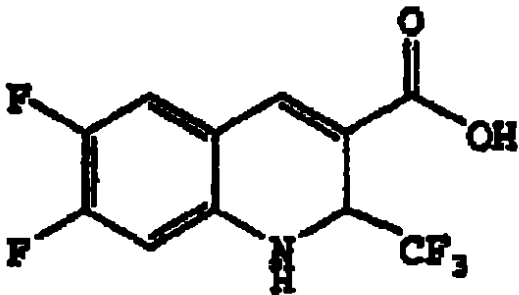
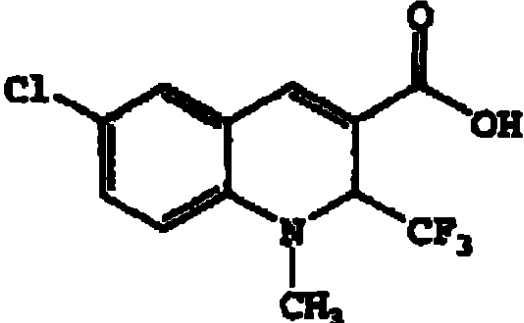
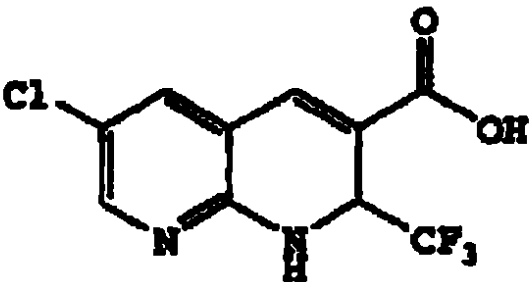
129

	piran-3-carboxílico
A-10	 ácido 6-cloro-7-(4-nitrofenoxi)-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico
A-11	 ácido ((S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico
A-12	 ácido 6-cloro-2-(trifluorometil-4-fenil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico
A-13	 ácido 6-(4-hidroxibenzoil)-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico

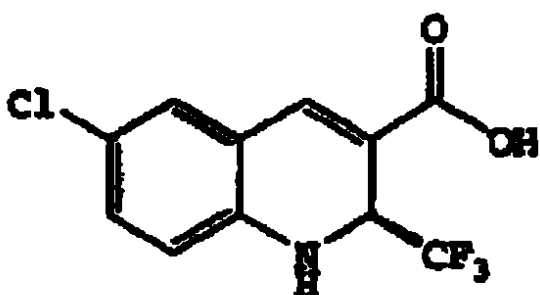
750

	(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico
A-14	 ácido 2-(trifluorometil)-6- [(trifluorometil)tio]-2H-1- benzotiopiran-3-carboxílico
A-15	 ácido 6,8-dicloro-2-trifluorometil-2H-1- benzotiopiran-3-carboxílico
A-16	 ácido 6-(1,1-dimetiletíl)-2- (trifluorometil)-2H-1-benzotiopiran-3- carboxílico

258

A-17	 ácido 6,7-difluoro-1,2-dihidro-2-(trifluorometil)-3-quinoleincarboxílico
A-18	 ácido 6-cloro-1,2-dihidro-1-metil-2-(trifluorometil)-3-quinoleincarboxílico
A-19	 ácido 6-cloro-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-carboxílico

259

A-20	 ácido ((S)-6-cloro-1,2-dihidro-2-(trifluorometil)-3-quinoleincarboxílico
------	--

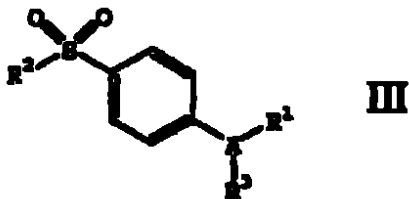
Los documentos de patentes individuales indicados en la tabla 4 a continuación describen la preparación de los inhibidores de COX-2 de la tabla 3, y los documentos de patentes se incorporan cada uno independientemente en la presente como referencia.

Tabla 4. Referencias para la preparación de inhibidores de COX-2 de cromeno

<u>Número del compuesto</u>	<u>Referencia de la patente</u>
A-6	US 6.077.850; ejemplo 37
A-7	US 6.077.850; ejemplo 38
A-8	US 6.077.850; ejemplo 68
A-9	US 6.034.256; ejemplo 64
A-10	US 6.077.850; ejemplo 203
A-11	US 6.034.256; ejemplo 175
A-12	US 6.077.850; ejemplo 143
A-13	US 6.077.850; ejemplo 98
A-14	US 6.077.850; ejemplo 155
A-15	US 6.077.850; ejemplo 156
A-16	US 6.077.850; ejemplo 147
A-17	US 6.077.850; ejemplo 159
A-18	US 6.034.256; ejemplo 165
A-19	US 6.077.850; ejemplo 174
A-20	US 6.034.256; ejemplo 172

153

En tra realización preferida de la invención, el inhibidor de ciclooxigenasa se selecciona de la clase de inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 tricíclicos representados por la estructura general de fórmula III



- 5 en la que A es un sustituyente seleccionado de anillos heterociclilo parcialmente insaturados o insaturados y carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;
- en la que R¹ es al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y aril , en
- 10 el que R¹ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonil , hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halógeno,
- 15 alcoxi y alquiltio;
- en la que R² es metilo o amino; y
- en la que R³ es un radical seleccionado de hidrido, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi,
- 20 alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, aril , haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquil , heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquil , hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcoxialquil ,
- 25 ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquil , aralcoxialquilo, alcoxiaralcoxialquilo, alcoxicarbonil-alquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquil ,
- 30 carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamin ,

158

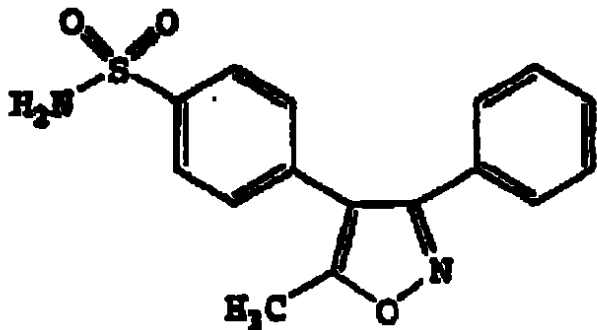
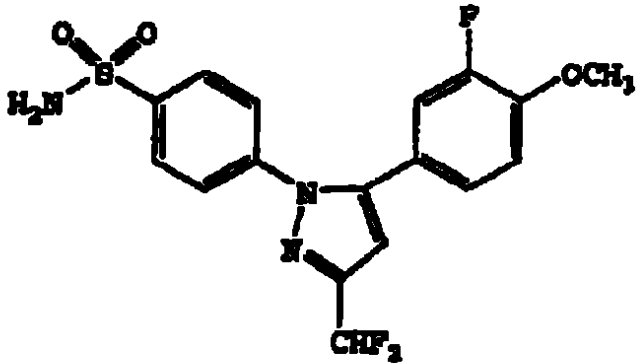
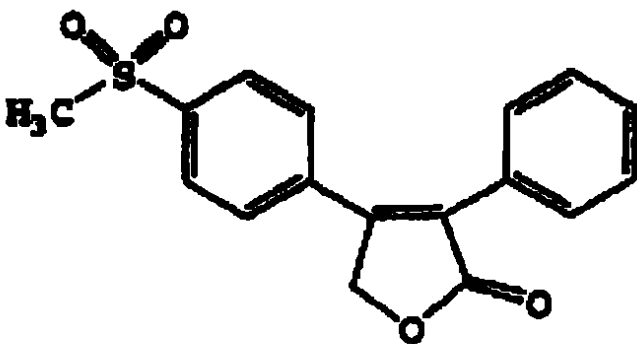
aminoalquil , alquilaminoalquil , N-arilaminoalquil , N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquil , N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, arilti , aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonil ,
 5 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo; o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado o su profármac .

En una realización aún más preferida de la invención, el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 representado por
 10 la anterior fórmula III se selecciona del grup de compuestos, ilustrado en la tabla 5, que consiste en celecoxib (A-21), valdecoxib (A-22), deracoxib (A-23), rofecoxib (A-24), etoricoxib (MK-663; A-25), JTE-522 (A-26), parecoxib (A-27), o su sal farmacéuticamente aceptable
 15 o su derivado o su profármaco.

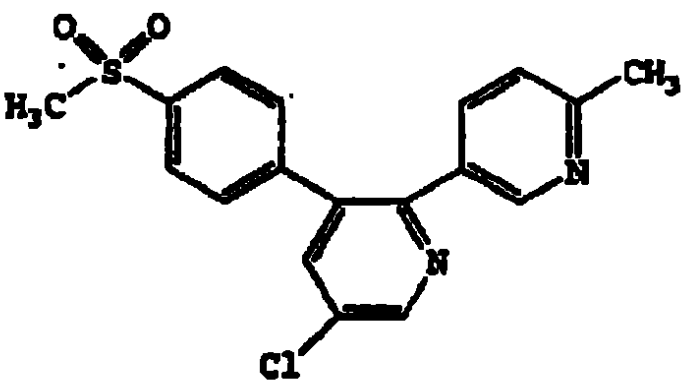
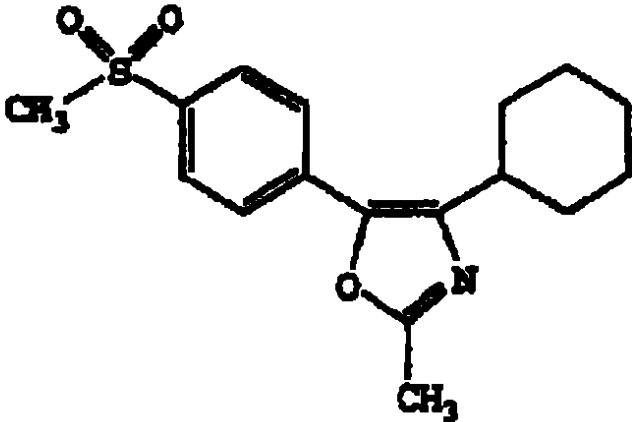
En una realización aún más preferida de la invención, el inhibidor selectivo de COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, rofecoxib y etoricoxib.

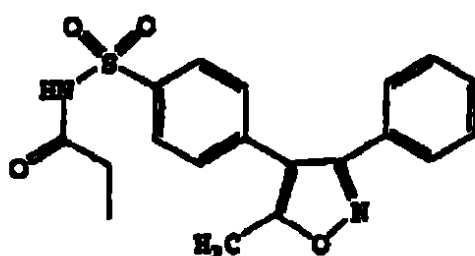
20 Tabla 5. Ejemplos de inhibidores selectivos de COX-2 tricíclicos como realizaciones

<u>Número del compuesto</u>	<u>Fórmula estructural</u>
A-21	

A-22	 <chem>Cc1oc(C2=CC=CC=C2)n1C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N</chem>
A-23	 <chem>C(F)Fc1c[nH]c2c1C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C=C3)OC</chem>
A-24	 <chem>Cs1c(C2=CC=CC=C2)oc(=O)c1C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N</chem>

956

A-25	
A-26	



A-27

El parecoxib (A-27, patente de EEUU n° 5.932.598, n° CAS 198470-84-7), que es un profármaco terapéuticamente eficaz del inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 tricíclico valdecoxib, A-22, puede emplearse, de forma ventajosa, como fuente de un inhibidor de COX-2 (documento US 5.932.598, incorporad en la presente como referencia).

157

Los document s de patente individuales referenciados en la tabla 6, a continuación, describen la preparación de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 menci nados anteriormente A-21 a A-27, y cada uno se incorpora en la
5 presente como referencia.

Tabla 6. Referencias para la preparación de inhibidores de COX-2 tricíclicos y profármacos

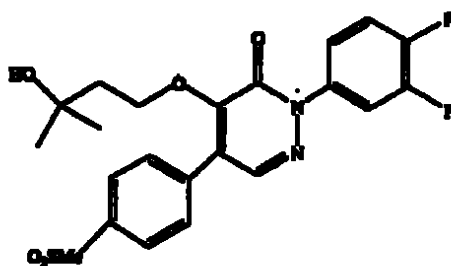
<u>Número del compuesto</u>	<u>Referencia de patente</u>
A-21	US 5.466.823
A-22	US 5.633.272
A-23	US 5.521.207
A-24	US 5.840.924
A-25	WO 98/03484
A-26	WO 00/25779
A-27	US 5.932.598

10 La patente de EEUU n° 6.180.651 describe inhibid res selectivos de COX-2 de un derivado de diarilmetilidenfurano que son útiles en la combinación de la presente invención. En una realización preferida de la presente invención, el inhibidor de COX-2 derivado de diarilmetilidenfurano es
15 BMS-347070.

Otros inhibidores de COX-2 se describen a continuación.

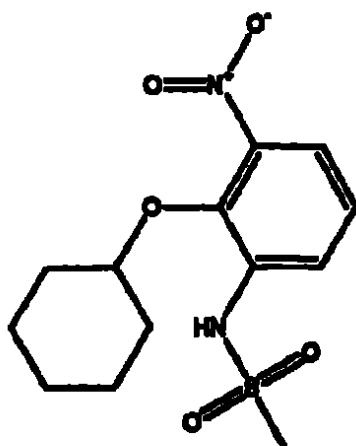
El compuesto que tiene la fórmula B-25 que se ha descrito previamente en la publicación internacional n° WO
20 00/24719 (que se incorpora en la presente como referencia) es otro inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 tricíclico que puede emplearse de forma ventajosa.

150



B-25

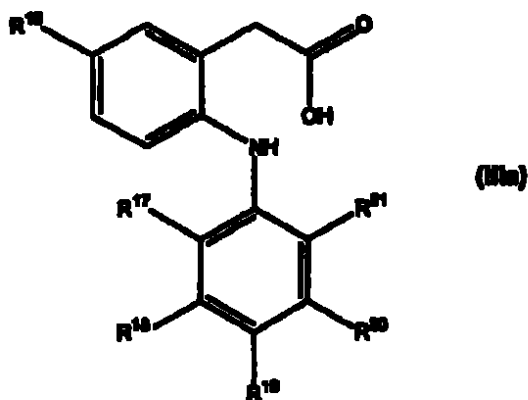
Otro inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 que es útil en conexión con el(los) método(s) de la presente invención es N-(2-ciclohexiloxinitrofenil)metansulfonamida (NS-398) que tiene la estructura que aparece a continuación como B-26.



B-26

En otra realización preferida de la invención, el inhibidor de ciclooxigenasa utilizado en conexión con el(los) método(s) de la presente invención puede seleccionarse de la clase de inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 derivados del ácido fenilacético representados por la fórmula general de fórmula IIIa:

159 ~~251~~



o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco;

en la que

R¹⁶ es metilo o etilo;

5 R¹⁷ es cloro o fluoro;

R¹⁸ es hidrógeno o fluoro;

R¹⁹ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxido;

R²⁰ es hidrógeno o fluoro; y

10 R²¹ es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo,

con la condición de que R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ no son todos fluoro cuando R¹⁶ es etilo y R¹⁹ es H.

Un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 derivado del ácido fenilacético particularmente preferido utilizado en conexión con el(los) método(s) de la presente invención es un compuesto que tiene la denominación de COX 189 (B-211), y que tiene la estructura que se muestra en la fórmula IIIa o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco, en la que:

20 R¹⁶ es etilo;

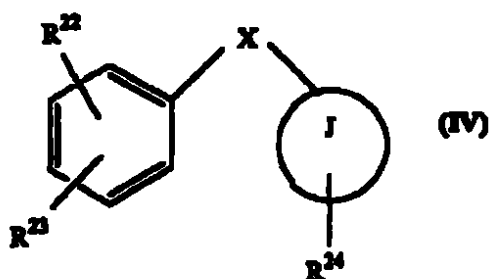
R¹⁷ y R¹⁹ son cloro;

R¹⁸ y R²⁰ son hidrógeno; y

R²¹ es metilo.

En otra realización, el inhibidor selectivo de 25 ciclooxigenasa-2 está representado por la fórmula (IV):

460



o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco,

en la que:

X es O o S ;

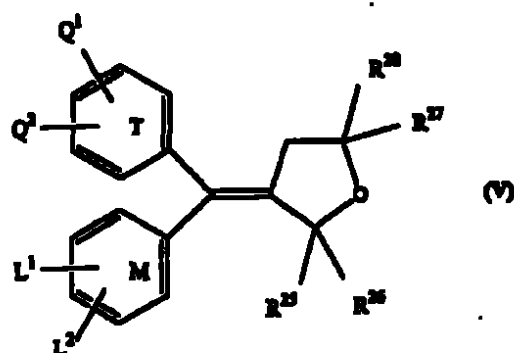
5 J es un carbociclo o un heterociclo;

R^{22} es $NHSO_2CH_3$ o F ;

R^{23} es H , NO_2 o F ; y

R^{24} es H , $NHSO_2CH_3$ o $(SO_2CH_3)C_6H_4$.

Según otra realización, los inhibidores selectivos de
10 ciclooxigenasa-2 utilizados en el(los) presente(s) método(s) tienen la fórmula estructural (V):



a su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster profármaco,

en la que:

15 T y M son independientemente fenilo, naftil, un radical derivado de un heterociclo que comprende de 5 a 6 miembros y que posee de 1 a 4 heteroátomos, o un radical derivado de un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono;

20 Q^1 , Q^2 , L^1 o L^2 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o metoxi inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

468

al menos uno de Q^1 , Q^2 , L^1 o L^2 está en la posición para y es $-S(O)_n-R$, en el que n es 0, 1 ó 2, y R es un radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical haloalquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un $-SO_2NH_2$; o,

Q^1 y Q^2 son metilendioxi; o

L^1 y L^2 son metilendioxi; y

R^{25} , R^{26} , R^{27} y R^{28} son independientemente hidrógeno, halógeno, un radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical haloalquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical aromático seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftil, tienilo, furilo y piridilo; o

R^{25} y R^{26} son O; o

R^{27} y R^{28} son O; o

R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^{27} y R^{28} , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

En una realización particularmente preferida, los compuestos N-(2-ciclohexiloxinitrofenil)metansulfonamida y (E)-4-[(4-metilfenil)(tetrahydro-2-oxo-3-furaniliden)-metil]bencensulfonamida, que tienen la estructura de la fórmula (V), se emplean como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.

Los ejemplos de compuestos que son útiles para el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 en conexión con el(los) método(s) de la presente invención, cuyas estructuras se indican en la tabla 3 a continuación, incluyen, pero no se limitan a:

ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

262

- ácido 6-clor -8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 2-trifluorometil-3H-nafto [2,1-b]piran-3-carboxílico;
- 5 ácido 7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-bromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-trifluorometoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 5,7-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 8-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 7,8-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-bis (dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 20 ácido 7-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 25 ácido 6-cloro-7-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-8-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 30 ácido 6,7-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 35 ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;



- ácido 8-cloro-6-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-bromo-8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 8-bromo-6-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-5-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-cloro-8-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-bromo-8-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 6-[[(fenilmetil) amino] sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(dimetilamino) sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(metilamino) sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 20 ácido 6-[(4-morfolino) sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(1,1-dimetiletil) aminosulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 25 ácido 6-[(2-metilpropil) aminosulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-metilsulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-[[(fenilmetil) amino] sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 30 ácido 6-fenilacetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dibromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 35 ácido 8-cloro-5,6-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-(S)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

264

- ácido 6-bencil-sulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[[N-(2-furilmetil)amino]sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 6-[[N-(2-feniletíl)amino]sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-yodo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 7-(1,1-dimetiletíl)-2-pentafluoroetil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzotiopiran-3-carboxílico;
- 3-[(3-clorofenil)-(4-metansulfonilfenil)metilen]-dihidrofuran-2-ona;
- 15 8-acetil-3-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonil)fenil-imidazo(1,2-a)piridina;
- 5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil-3-fenil-2-(5H)-furanona;
- 5-(4-fluorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(trifluorometil)pirazol;
- 20 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)pirazol;
- 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 25 4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(5-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 30 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 35 4-(5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;

59

- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 5 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 10 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 15 4-[3-(difluorometil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-(difluorometil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-(difluorometil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 20 4-[3-ciano-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 25 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[4-cloro-5-fenil-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 30 4-[5-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-spiro[2.4]hept-5-eno;
- 4-[6-(4-fluorofenil)spiro[2.4]hept-5-en-5-il]bencensulfonamida;
- 35 6-(4-fluorofenil)-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-spiro[3.4]oct-6-eno;
- 5-(3-clor-4-metoxifenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-

166 ~~988~~

- spiro[2.4]hept-5-eno;
4-[6-(3-cloro-4-metoxifenil)spiro[2.4]hept-5-en-5-il]bencensulfonamida;
5- (3,5-dicloro-4-metoxifenil)-6-[4-(metilsulfonil)-
5 fenil]spiro[2.4]hept-5-eno;
5- (3-cloro-4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-
spiro[2.4]hept-5-eno;
4-[6-(3,4-diclorofenil)spiro[2.4]hept-5-en-5-il]bencensulfonamida;
10 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)tiazol;
2-(2-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)tiazol;
5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-
15 metiltiazol;
4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluorometiltiazol;
4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-(2-tienil)tiazol;
20 4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-bencilaminotiazol;
4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-(1-propilamino)tiazol;
2-[(3,5-diclorofenoxi)metil]-4-(4-fluorofenil)-5-[4-
25 (metilsulfonil)fenil]tiazol;
5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluorometiltiazol;
1-metilsulfonil-4-[1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il]benceno;
30 4-[4-(4-fluorofenil)-1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-il]bencensulfonamida;
5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-spiro[2.4]hepta-4,6-dieno;
4-[6-(4-fluorofenil)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-il]bencensulfonamida;
35 6-(4-fluorofenil)-2-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-piridin-3-carbonitrilo;
2-bromo-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-

167-582

- piridin-3-carbonitril ;
6-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-fenilpiridin-3-carbonitrilo;
4-[2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
5 4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
10 3-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina;
2-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina;
2-metil-4-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(trifluoro-
15 metil)-1H-imidazol-2-il]piridina;
2-metil-6-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina;
4-[2-(6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
20 2-(3,4-difluorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
4-[2-(4-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2-(4-clorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-
25 1H-imidazol;
2-(4-clorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-fenil-1H-imidazol;
2-(4-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-imidazol;
30 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazol;
2-(4-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol;
35 4-[2-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2-(3-fluoro-5-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-

26

- 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-
4-[2-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2-(3-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-
5 trifluorometil-1H-imidazol;
4-[2-(3-metilfenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(3-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol;
10 4-[2-(3-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4-[2-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4-[2-(4-metoxi-3-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
15 1-alil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(trifluorometil)-1H-pirazol;
4-[1-etil-4-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]bencensulfonamida;
20 N-fenil-[4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
[4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo;
4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-feniletil)-1H-pirazol;
25 4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)pirazol;
1-etil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(trifluorometil)-1H-pirazol;
30 5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluorometil-1H-imidazol;
4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(2-tiofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol;
5-(4-fluorofenil)-2-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)piridina;
35 2-etoxi-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)piridina;
5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-

263

- propiniloxi)-6-(trifluorometil)piridina;
2-bromo-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
6-(trifluorometil)piridina;
4-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-difluorofenil]-
5 bencensulfonamida;
1-(4-fluorofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]bencen ;
5-difluorometil-4-(4-metilsulfonilfenil)-3-
fenilisoxazol;
4-[3-etil-5-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
10 4-[5-difluorometil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
15 1-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
20 (metilsulfonil)benceno;
1-[2-(2,4-diclorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-trifluorometilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
25 1-[2-(4-metiltiofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-
30 il]bencensulfonamida;
1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-
il]bencensulfonamida;
35 4-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]bencen-
sulfonamida;
4-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulf namida;
1-[2-(4-metoxifenil)cicl penten-1-il]-4-(metil-

220

- sulfonil)benceno;
1- [2- (2,3-difluorofenil) ciclopenten-1-il] -4-
(metilsulfonil)benceno;
4- [2- (3-fluoro-4-metoxifenil) ciclopenten-1-
5 il]bencensulfonamida;
1- [2- (3-cloro-4-metoxifenil) ciclopenten-1-il] -4-
(metilsulfonil)benceno;
4- [2- (3-cloro-4-fluorofenil) ciclopenten-1-
il]bencensulfonamida;
10 4- [2- (2-metilpiridin-5-il) ciclopenten-1-
il]bencensulfonamida;
2- [4- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] oxazol-
2-il] -2-bencilacetato de etilo;
ácido 2- [4- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
15 oxazol-2-il]acético;
2- (terc-butil) -4- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) -
fenil] oxazol;
4- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -2-
feniloxazol;
20 4- (4-fluorofenil) -2-metil-5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
oxazol;
4- [5- (3-fluoro-4-metoxifenil) -2-trifluorometil-4-
oxazolil]bencensulfonamida;
ácido 6-cloro-7- (1,1-dimetiletíl) -2-trifluorometil-2H-
25 1-benzopiran-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-
benzopiran-3-carboxílico;
5,5-dimetil-3- (3-fluorofenil) -4-metilsulfonil-2 (5H) -
furanona;
30 ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-
carboxílico;
4- [5- (4-clorofenil) -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-
il]bencensulfonamida;
4- [5- (4-metilfenil) -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-
35 il]bencensulfonamida;
4- [5- (3-fluoro-4-metoxifenil) -3- (difluorometil) -1H-
pirazol-1-il]bencensulfonamida;
3- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-trifluorometil-1H-

278

- imidazol-2-il]piridina;
2-metil-5-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]piridina;
4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-
5 imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
[2-trifluorometil-5-(3,4-difluorofenil)-4-oxazolil]-
10 bencensulfonamida;
4-[2-metil-4-fenil-5-oxazolil]bencensulfonamida;
4-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil]bencensulfonamida;
ácido [2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil]-
15 acético;
N-(4-nitro-2-fenoxifenil)metansulfonamida o nimesulida;
N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxoindan-5-il]metansulfonamida o flosulida;
20 sal sódica de la N-[6-(2,4-difluorofenilsulfanil)-1-oxo-1H-inden-5-il]metansulfonamida;
N-[5-(4-fluorofenilsulfanil)tiofen-2-il]metansulfonamida;
3-(3,4-difluorofenoxi)-4-(4-metansulfonilfenil)-5-
25 metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furan-2-ona;
(5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]metilen]-4(5H)-tiazolona o darbufelona;
N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metansulfonamida;
30 ácido (6aR,10aR)-3-(1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-carboxílico;
4-[[3,5-bis(1,1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]metilen]-dihidro-2-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona;
35 ácido 6-dioxo-9H-purin-8-ilcinnámico (B-231);
4-[4-(metil)sulfonil]fenil]-3-fenil-2(5H)-furanona;
4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazol);
2-(6-metilpirid-3-il)-3-(4-metilsulfonilfenil)-5-

cl ropiridina;

4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-piraz 1-1-ilo];

N-[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil]sulfonil];

5 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;

ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-
10 [4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona;

ácido 2-trifluorometil-3H-nafto[2,1-b]piran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

15 ácido [2-(2,4-dicloro-6-etil-3,5-dimetilfenilamino)-5-propilfenil]acético; o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco.

Como se ha indicado anteriormente, los inhibidores de COX-2 pueden estar en forma de sales farmacéuticamente
20 aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas, y sales preparadas a partir de ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Las sales
25 derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de alumini, amonio, calcio, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y
30 terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina,
35 histidina, hidr Abramina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina,

trimetilamina, tripropilamina y similares. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso y similares.

5 Las sales derivadas de ácidos no tóxicos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos (alquil(C₁₋₆))carboxílicos, ácido dicarboxílicos y ácidos tricarboxílicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido maleico,
10 ácido adípico y ácido cítrico, y ácidos aril- y alquilsulfónicos, como ácidos toluensulfónicos y similares.

Dosificaciones y composiciones farmacéuticas para la terapia de combinación del PV

La expresión "cantidad eficaz" de un compuesto, según
15 se proporciona en la presente, significa una cantidad no tóxica pero suficiente de uno o más agentes antivíricos en combinación con uno o más compuestos inhibidores de COX-2 para proporcionar el efecto deseado. El efecto deseado puede ser prevenir, proporcionar alivio o mejorar el PV.

20 Como se indicó anteriormente, la cantidad exacta del agente antivírico y el compuesto inhibidor de COX-2 requerida para tratar el PV variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la enfermedad que se está tratando,
25 el(los) compuesto(s) concreto(s) que se emplea(n), el modo de administración, como la vía y la frecuencia de la administración, y el(los) compuesto(s) concret (s) empleado(s) y similares. Por tanto, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, un
30 experto en la técnica puede determinar una cantidad eficaz apropiada utilizando sólo experimentos habituales.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener el agente antivírico y el compuesto inhibidor de COX-2, cada uno en un intervalo de aproximadamente 0,001 a 100
35 mg/kg/día para un adulto, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día para un adulto. Una dosis diaria tal de aproximadamente 1 a 1000 mg de cada ingrediente activo puede resultar adecuada para un adulto.

La dosificación deseada puede presentarse de modo conveniente en una dosis única, o dividida en múltiples dosis administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis diarias. La subdosis, en sí misma, puede dividirse aún más, por ejemplo, en un número de administraciones discretas libremente espaciadas.

El tratamiento inicial de un paciente que padece PV puede comenzar con un régimen de dosificación como se indicó anteriormente. El tratamiento continúa, en general, según sea necesario a lo largo de un periodo de varias semanas a varios meses o años, hasta que el trastorno enfermedad se ha controlado o eliminado. Los pacientes sometidos a un tratamiento con una composición de la invención pueden someterse a controles de rutina mediante cualquier método conocido en la técnica para determinar la eficacia de la terapia. El análisis continuo de los datos de este control permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia, de forma que se administran unas cantidades óptimamente eficaces del fármaco en cualquier momento, y de forma que puede determinarse la duración del tratamiento. De esta forma, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación puede modificarse, de forma lógica, a lo largo del transcurso de la terapia de modo que se administra la cantidad más baja de inhibidor de COX-2 que muestra una eficacia satisfactoria, y de forma que la administración continúa sólo mientras sea necesario para tratar satisfactoriamente el trastorno o enfermedad.

Además, debe entenderse que la dosificación inicial administrada puede aumentarse más allá del nivel superior para lograr la concentración plasmática deseada con rapidez. Por otra parte, la dosificación inicial puede ser menor que la óptima, y la dosificación diaria puede aumentarse progresivamente durante el transcurso del tratamiento, dependiendo de la situación concreta.

En una terapia de combinación, el(los) compuesto(s) agente(s) antivíric(s) y el(l)s compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2 puede(n) administrarse de forma

simultánea en intervalos separados. Cuando se administran de forma simultánea, el(los) compuesto(s) agente(s) antivírico(s) y el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2 puede(n) incorporarse en una única composición farmacéutica o en composiciones separadas, por ejemplo, el(los) compuesto(s) antivírico(s) en una composición, y el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2 en otra composición. Por ejemplo, en la terapia de combinación, el(los) compuesto(s) agente(s) antivírico(s) puede(n) administrarse al mismo tiempo o concomitantemente con el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2. La expresión "al mismo tiempo" significa que el sujeto que se está tratando toma un fármaco en un periodo de aproximadamente 5 minutos después de tomar el otro fármaco. El término "concomitantemente" significa que el sujeto que se está tratando toma un fármaco dentro del mismo periodo de tratamiento de la toma del otro fármaco. El mismo periodo de tratamiento es, preferiblemente, un periodo dentro de doce horas hasta cuarenta y ocho horas.

Cuando se administran por separado, las cantidades terapéuticamente eficaces del(los) compuesto(s) agente(s) antivírico(s) y el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2 se administran con un programa diferente. Uno puede administrarse antes del otro, con la condición de que el tiempo entre las dos administraciones se encuentre dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz. Un intervalo terapéuticamente eficaz es un periodo de tiempo que empieza cuando uno de (a) el(los) compuesto(s) agente(s) antivírico(s), o (b) el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2, se administran a un mamífero, y termina en el límite del efecto beneficioso en el tratamiento del PV de la combinación de (a) y (b). Los métodos de administración del(los) compuesto(s) agente(s) antivírico(s) y el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2 puede variar. Por tanto, un agente puede administrarse por vía oral, mientras que el otro se administra mediante inyección.

Un agente activo específico puede tener más de un intervalo de dosificación recomendado, en particular para

diferentes vías de administración. En general, una cantidad eficaz de dosificación del(los) compuesto(s) agente(s) antivírico(s), tanto si se administra de modo individual o en combinación con otro y el(los) compuest (s) inhibidor(es) de COX-2, se encuentra en el interval de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal/día, y de f rma más conveniente de 50 a 500 mg por forma de dosificación unitaria. En general, una cantidad eficaz de dosificación del(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2, tanto si se administra de modo individual o en combinación con otro y el(los) compuesto(s) agente(s) antivírico(s), se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal/día, y de forma más conveniente desde 50 a 500 mg por forma de dosificación unitaria. Debe entenderse de las dosificaciones del(los) componente(s) activo(s) pueden variar dependiendo de las necesidades de cada sujeto que se está tratando y de la gravedad de la infección vírica.

Además de el(los) compuesto(s) antivírico(s) e inhibidor(es) de COX-2, la composición para uso terapéutico también puede comprender un o o más materiales o excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. El término material "vehículo" o "excipiente" significa, en la presente, cualquier sustancia que en sí misma no es un agente terapéutico, utilizada como vehículo y/o diluyente y/o adyuvante, o un vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar su manipulación o las propiedades de conservación, o para permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición en un artículo discreto, como un cápsula o comprimido adecuado para la administración oral. Los excipientes pueden incluir, como ilustración y no como limitación, diluyentes, disgregantes, agentes ligantes, adhesivos, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, deslizantes, sustancias añadidas

177527

para enmascarar contrarrestar un sabor u l r desagradable, aromas, tintes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición. Los excipientes aceptables incluyen lactosa, sacarosa, p lvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres de alquilcelulosa, talco, ácido esteárico, estearat de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calci del ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alc hol vinílico), y después formar comprimidos o encapsularse para su administración conveniente. Estas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, que puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa, u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. Si se desea pueden incluirse tros ingredientes activos en la composición.

Además de la dosificación oral, como se indicó anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previst . Las composiciones pueden, por ejemplo, ser administradas por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravascular, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. Para la administración parenteral puede utilizarse disolución salina, disolución de dextrosa y agua como vehículo adecuado. Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones . suspensiones para inyección estériles isotónicas acu sas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los vehículos o diluyentes menci nados para utilizar en las formulaciones para la administración oral. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz,

aceite de semilla de algodónero, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodi y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y vías de administración son muy conocidos en la técnica farmacéutica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir uno o más agentes antivíricos, uno más inhibidores de COX-2, y uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que inhiben la cicloxigenasa. Los ejemplos de NSAID que inhiben la ciclooxigenasa incluyen los compuestos conocidos aspirina, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, tolmetina, cetorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, oxaprozina, flurbiprofeno, nitroflurbiprofeno, piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, apazona o nimesulida, o su sal farmacéuticamente aceptable, su derivado o su profármaco. En una realización preferida de la invención, el NSAID se selecciona del grupo que comprende indometacina, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno o nitroflurbiprofeno. En una realización aún más preferida de la invención, el NSAID es nitroflurbiprofeno. En una terapia de combinación, el(1 s) agente(s) antivírico(s), el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2, y el(los) NSAID pueden administrarse de forma simultánea o en intervalos separados. Cuando se administran de forma simultánea, el(los) agente(s) antivíric (s), el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2, y el(1 s) NSAID pueden incorporarse en una única composición farmacéutica o en composiciones separadas, por ejemplo, el NSAID en una composición, el(los) compuest (s) inhibidor(es) de COX-2 en otra composición, y el agente antivírico en otra composición. Por ejemplo, en la terapia de combinación, el NSAID puede administrarse al mismo tiempo o concomitantemente con el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2. La expresión "al mismo tiempo" significa que el sujet que se está tratando toma un fármaco en un periodo de aproximadamente 5 minut s después de tomar 1 s tros

fármacos. El término "concomitantemente" significa que el sujeto que se está tratando toma un fármaco dentro del mismo periodo de tratamiento de la toma de los tres fármacos. El mismo periodo de tratamiento es, 5 preferiblemente, un periodo dentro de doce horas hasta cuarenta y ocho horas.

Cuando se administran por separado, las cantidades terapéuticamente eficaces del(los) agente(s) antivírico(s), el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2, y el(los) 10 NSAID se administran con un programa diferente. Uno puede administrarse antes que los otros, con la condición de que el tiempo entre las administraciones se encuentre dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz. Un intervalo terapéuticamente eficaz es un periodo de tiempo que empieza 15 cuando uno de (a) NSAID, o (b) el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2, se administran a un mamífero, y termina en el límite del efecto beneficioso en el tratamiento del PV de la combinación de (a) y (b). Los métodos de administración de 20 NSAID, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) compuesto(s) inhibidor(es) de COX-2 pueden variar. Por tanto, un agente puede administrarse por vía oral, mientras que el otro se administra mediante inyección.

Un agente activo específico puede tener más de un 25 intervalo de dosificación recomendado, en particular para diferentes vías de administración. En general, una cantidad eficaz de dosificación del(los) agente(s) antivírico(s) y los inhibidores de COX-2, tanto si se administran de modo individual o en combinación con NSAID, se encuentra en el 30 intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal/día, y de forma más conveniente de 50 a 500 mg por forma de dosificación unitaria. Debe entenderse que las 35 dosificaciones del(los) componente(s) activo(s) pueden variar dependiendo de las necesidades de cada sujeto que se está tratando y de la gravedad de la infección vírica.

Para infecciones internas, la composición farmacéutica

que incluye uno o más agentes antivíricos y uno más inhibidores de COX-2 puede administrarse por vía oral parenteral a unos niveles de dosis, calculados como la base libre, de cada uno del agente antivírico e inhibidor de COX-2, de 0,1 a 300 mg/kg, preferiblemente de 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal del mamífero, y puede utilizarse en un ser humano en una forma de dosificación unitaria, administrada de una a cuatro veces diarias en la cantidad de 1 a 1000 mg por dosis unitaria.

En general, la concentración de cada uno de los agentes antivíricos y los inhibidores de COX-2 en una composición líquida, como una loción, será desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 10% en peso. La disolución puede contener otros ingredientes, como emulsionantes, antioxidantes tampones. La concentración en una composición semisólida sólida, como un gel o un polvo, será de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 2,5% en peso. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención que puede administrarse por vía tópica se utiliza para realizar un tratamiento dirigido a un sitio interno específico, cada uno del agente antivírico y el inhibidor de COX-2 está contenido preferiblemente en la composición en una cantidad de 0,05-10% en peso, más preferiblemente 0,5-5% en peso.

Vías de administración

En el uso terapéutico para tratar o combatir las infecciones víricas en un mamífero (es decir, seres humanos y animales), la composición farmacéutica que incluye el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 puede administrarse por vía oral, parenteral, tópica, rectal o intranasal.

Las administraciones parenterales incluyen inyecciones para generar un efecto sistémico, o inyecciones directamente al área afectada. Los ejemplos de administraciones parenterales son subcutáneas,

intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intratecales, intraoculares, intraventriculares y las técnicas de infusión general.

Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas o órganos infecciosos a los que puede accederse con facilidad mediante aplicación local como, por ejemplo, ojos, oídos incluyendo las infecciones del oído medio y externo, vaginal, heridas cerradas o suturadas y abiertas, y la piel. También incluye la administración transdérmica para generar un efecto sistémico.

La administración rectal incluye la forma de supositorios.

La administración intranasal incluye un aerosol nasal o aplicaciones mediante inhalación.

De forma típica, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 se administran por vía oral, intravenosa o tópica.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden prepararse mediante métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, procesos de liofilización o secado por pulverización convencionales.

Las composiciones farmacéuticas para utilizar según la presente invención pueden formularse de una manera convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse de forma farmacéutica. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Para la administración oral, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden formularse combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Estos vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen como comprimidos, píldoras, pastillas, grageas,

282

cápsulas, líquidos, disoluciones, emulsiones, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente. Un vehículo puede ser al menos una sustancia que también puede actuar como

5 diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente suspensor, ligante, agente disgregante de comprimidos y agente encapsulante. Los ejemplos de estos vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco,

10 azúcar, lactosa, sacarosa, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, almidones, gelatina, materiales celulósicos, cera de bajo punto de fusión, polvo o mantequilla de cacao, polímeros como polietilenglicoles y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

15 Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, pueden utilizarse disoluciones de azúcares concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio,

20 disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse materiales de tinte o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

25 Las composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse por vía oral incluyen cápsulas de empuje-ajuste fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de empuje-ajuste pueden contener los

30 ingredientes activos mezclados con una carga como lactosa, un ligante como almidón y/o un lubricante como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor,

35 capmul, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga. Además, en estas formulaciones pueden añadirse estabilizantes.



Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, pueden proporcionarse disoluciones de composiciones farmacéuticas con el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 disueltos en agua y sistemas de agua-propilenglicol y agua-polietilenglicol, que contienen opcionalmente agentes colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes convencionales adecuados.

El(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 también pueden formularse para la administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección, inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para la administración parenteral pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

Para la inyección, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden formularse en disolución acuosa, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles o tampón de disolución salina fisiológica. Los agentes tamponantes adecuados incluyen ortofosfato de trisodio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, N-metilglucamina, L(+)-lisina y L(+)-arginina.

Las composiciones también pueden administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las disoluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, y mezclarse opcionalmente con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y sus mezclas, y en aceites. Bajo condiciones normales de conservación y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

1991

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo, que están adaptados para la preparación improvisada en disoluciones o dispersiones inyectables o infusionables estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de fabricación y conservación. El vehículo o portador líquido puede ser un disolvente o un medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y sus mezclas adecuadas. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el ingrediente activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de una esterilización mediante filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y técnicas de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las

disoluciones previamente esterilizadas mediante filtración.

Otras administraciones parenterales también incluyen disoluciones acuosas de una forma soluble en agua, como por ejemplo, pero sin limitación, una sal del(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2. Además, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos, como oleato de etil y triglicéridos, o materiales como liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes y/o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas.

Como alternativa, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Para la administración de supositorios, las composiciones farmacéuticas también pueden formularse mezclando el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen mantequilla de cacao, cera de abejas y otros glicéridos. Para la administración mediante inhalación, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden administrarse de modo conveniente a través de un pulverizado en aerosol en forma de una disolución, polvo seco o crema. El aerosol puede utilizar un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación pueden contrarse proporcionando una válvula para administrar la cantidad medida. Pueden formularse

cápsulas o cartuchos de gelatina, por ejemplo, para utilizar en un inhalador que contienen una base de polvo, como lactosa o almidón.

Para usos oftálmicos y de otitis, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril isotónica con el pH ajustado o, preferiblemente, como disoluciones en disolución salina estéril isotónica con el pH ajustado, con o sin un conservante, como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento, como vaselina.

Además de las formulaciones descritas previamente, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 también pueden formularse como preparaciones depot. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden estar en forma de implantes. El(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden formularse para esta vía de administración con polímeros adecuados, materiales hidrófobos, o un derivado apenas soluble como por ejemplo, pero sin limitación, un sal apenas soluble.

Además, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden administrarse utilizando un sistema de liberación sostenida. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida, y son muy conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante 24 horas hasta varios días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse otras estrategias para la estabilización de proteínas.

En ciertas realizaciones, el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 se aplican por vía tópica. Para aplicaciones tópicas, la composición farmacéutica puede formularse en un ungüento adecuado que contiene el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 suspendidos o disueltos en uno o más

vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, un compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción adecuada como suspensiones, emulsiones o cremas que contienen los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

El(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden proporcionarse en forma de nanopartículas. Las nanopartículas son particularmente adecuadas para la administración tópica del(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 que muestran una baja solubilidad en agua, como celecoxib.

Las nanopartículas que incluyen o consisten esencialmente en el(los) agente(s) antivírico(s) o el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden prepararse según cualquier proceso previamente aplicado para la preparación de fármacos en forma de nanopartículas. Los procesos adecuados, sin restricción, se describen de forma ilustrativa para otros fármacos en las patentes y publicaciones listadas a continuación y que se incorporan en la presente como referencia.

Patente de EEUU n° 4.826.689, de Violanto y Fischer; patente de EEUU n° 5.145.684; patente de EEUU n° 5.298.262, de Na y Rajagopalan; patente de EEUU n° 5.302.401, de Liversidge et al.; patente de EEUU n° 5.336.507, de Na y Rajagopalan; patente de EEUU n° 5.340.564, de Illig y Sarpotdar; patente de EEUU n° 5.346.702, de Na y Rajagopalan; patente de EEUU n° 5.352.459, de Hollister et al.; patente de EEUU n° 5.354.560, de Lovrecich; patente de EEUU n° 5.384.124; patente de EEUU n° 5.429.824, de June;

188/98

patente de EEUU n° 5.503.723, de Ruddy et al.; patente de
EEUU n° 5.510.118, de Bosch et al.; patente de EEUU n°
5.518.187, de Bruno et al.; patente de EEUU n° 5.518.738,
de Eickhoff et al.; patente de EEUU n° 5.534.270, de De
5 Castro; patente de EEUU n° 5.536.508, de Canal et al.;
patente de EEUU n° 5.552.160, de Liversidge et al.; patente
de EEUU n° 5.560.931, de Eickhoff et al.; patente de EEUU
n° 5.560.932, de Bagchi et al.; patente de EEUU n°
5.565.188, de Wong et al.; patente de EEUU n° 5.569.448, de
10 Wong et al.; patente de EEUU n° 5.571.536, de Eickhoff et
al.; patente de EEUU n° 5.573.783, de Desieno y Stetsko;
patente de EEUU n° 5.580.579, de Ruddy et al.; patente de
EEUU n° 5.585.108, de Ruddy et al.; patente de EEUU n°
5.587.143, de Wong; patente de EEUU n° 5.591.456, de
15 Franson et al.; patente de EEUU n° 5.622.938, de Wong;
patente de EEUU n° 5.662.883, de Bagchi et al.; patente de
EEUU n° 5.665.331, de Bagchi et al.; patente de EEUU n°
5.718.919, de Ruddy et al.; patente de EEUU n° 5.747.001,
de Wiedmann et al.; y la publicación de patente
20 internacional n° WO 93/25190, WO 96/24336, WO 97/14407, WO
98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369 y WO
00/30615.

Un experto en la técnica puede adaptar con facilidad
estos procesos descritos en las referencias anteriores para
25 preparar el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los)
inhibidor(es) de COX-2 en forma de nanopartículas. Por
ejemplo, las nanopartículas de inhibidores de COX-2 pueden
prepararse mediante un proceso de molienda, preferiblemente
mediante un proceso de molienda en húmedo en presencia de
30 un agente modificador de la superficie que inhibe la
agregación y/o el crecimiento de cristales de las
nanopartículas cuando se han creado. En otra realización de
la invención pueden prepararse nanopartículas de
inhibidores de COX-2 mediante un proceso de precipitación,
35 preferiblemente un proceso de precipitación en un medio
acuoso a partir de una disolución del fármaco en un
disolvente no acuoso. El disolvente no acuoso puede ser un
gas licuado, por ejemplo supercrítico, baj presión.

Las patentes y tras referencias bibliográficas relacionadas con composiciones de fármacos en nanopartículas indican, en general, que las partículas del fármaco de tamaño más pequeño aumentan, de modo ventajoso, la velocidad de aparición del efecto terapéutico, u otros beneficios farmacodinámicos, obtenidos después de la administración. Véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU n° 5.145.684, 5.298.262, 5.302.401, 5.336.507, 5.340.564, 5.662.883 y 5.665.331.

Un tamaño de partícula más pequeño del fármaco requiere más tiempo de trituración o molienda, energía y trabajo. Por consiguiente, producir un tamaño de partícula más pequeño es más caro y menos eficaz. Por tanto, las partículas de fármaco más pequeñas con un nanotamaño son, en general, significativamente más caras y requieren más trabajo para producirlas en cantidad que las partículas de fármaco más grande con nanotamaño.

De forma sorprendente, se ha descubierto que los inhibidores de COX-2 que tienen un tamaño de partícula medio ponderado de aproximadamente 450 nm a aproximadamente 1000 nm (indicado en la presente como tamaño de partícula y formulación "submicrónico") muestran un tiempo de aparición y biodisponibilidad sustancialmente igual al de una composición comparativa que tiene un tamaño de partícula medio ponderado de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 nm, según se mide in vitro e in vivo. La formulación submicrónica requiere menos tiempo de molienda y energía que la formulación que comprende nanopartículas más pequeñas con un tamaño de partícula medio ponderado en el intervalo de 200-400 nm.

También se contempla que pueden obtenerse ciertas ventajas, además de ahorrar dinero, con tamaños de partícula submicrónicos con relación a un tamaño de partícula más pequeño. Por ejemplo, en situaciones en las que las partículas ultrafinas tienden a aglomerarse o no se dispersan correctamente en los fluidos corporales, las partículas submicrónicas ligeramente mayores pueden presentar una dispersión mejorada.

590

Por consiguiente, en una realización particularmente preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un inhibidor de COX-2 en una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que el inhibidor está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula D_{25} de aproximadamente 450 nm a aproximadamente 1000 nm, y más preferiblemente de 500 nm a aproximadamente 900 nm, proporcionando la composición al menos una C_{max} sustancialmente similar y/o como mucho un T_{max} sustancialmente similar en comparación con una composición que, por lo demás, es similar, que tiene un tamaño de partícula D_{25} menor que 400 nm y/o proporcionando una C_{max} sustancialmente mayor y/o un T_{max} sustancialmente menor en comparación con una composición que, por lo demás, es similar, que tiene un tamaño de partícula D_{25} mayor que 1000 nm. La composición farmacéutica también puede incluir un inhibidor de COX-2 en una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que el fármaco está presente en partículas sólidas, de las cuales aproximadamente 25% al 100% en peso tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 450 nm a aproximadamente 1000 nm, más preferiblemente de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 900 nm. Como alternativa, la composición farmacéutica puede incluir un inhibidor de COX-2 en una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que el fármaco está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula medio ponderado de aproximadamente 450 nm a aproximadamente 1000 nm, y más preferiblemente de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 900 nm, proporcionando la composición al menos una C_{max} sustancialmente similar y/o como mucho un T_{max} sustancialmente similar en comparación con una composición que, por lo demás, es similar, que tiene un tamaño de partícula medio ponderado menor que 400 nm y/o proporcionando una C_{max} sustancialmente mayor y/o un T_{max} sustancialmente menor en comparación con una composición que, por lo demás, es similar, que tiene un tamaño de partícula medio ponderado mayor que 1000 nm. Para los fines de esta descripción, el "tamaño de partícula medio

Sal

p nderado" puede considerarse un sinónimo del tamaño de partícula D₅₀.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquier método adecuado de farmacia
5 que incluye la etapa de poner en asociación el fármac inhibidor selectivo de COX-2 y un vehículo adecuado. Una realización de la presente invención es una composición que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de COX-2, por ejemplo celecoxib, totalmente
10 disuelto en un disolvente líquido que incluye un éter glicólico farmacéuticamente aceptable. En esta realización, sustancialmente ninguna parte del fármaco está suspendido en forma de partículas en el disolvente líquido.

Los éteres glicólicos útiles en la presente invención
15 preferiblemente tienen la fórmula:



en la que R¹ y R² son independientemente hidrógeno o grup s
20 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, fenilo o bencilo, pero no más de uno de R¹ y R² es hidrógeno; m es un número entero de 2 a aproximadamente 5; y n es un número entero de 1 a aproximadamente 20. Se prefiere que uno de R¹ y R² es un grupo alquilo C₁₋₄, y el otro es hidrógeno o un grupo
25 alquilo C₁₋₄; más preferiblemente, al menos uno de R¹ y R² es un grupo metilo o etilo. Se prefiere que m sea 2. Se prefiere que n sea un número entero de 1 a aproximadamente 4, más preferiblemente 2.

Los éteres glicólicos utilizados en las composici nes
30 de la presente invención tienen, de forma típica, un peso molecular de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000, preferiblemente de aproximadamente 75 a aproximadamente 500, y más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 300. De forma importante, los éteres
35 glicólicos utilizados en las composiciones de la presente invención deben ser farmacéuticamente aceptables y deben cumplir todas las otras condiciones prescritas en la presente. Los ejemplos de glicoles y éteres glicólicos que

gdr

pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a etilenglicol monometil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol dietil éter, etilenglicol 5 monobutil éter, etilenglicol dibutil éter, etilenglicol monofenil éter, etilenglicol monobencil éter, etilenglicol butilfenil éter, etilenglicol terpinil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol dietil éter, dietilenglicol 10 divinil éter, etilenglicol monobutil éter, dietilenglicol dibutil éter, dietilenglicol monoisobutil éter, trietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol monoetil éter, trietilenglicol monobutil éter, tetraetilenglicol dimetil éter y sus mezclas. Véase, por ejemplo, Flick 15 (1998): Industrial Solvents Handbook, 5ª ed., Noyes Data Corporation, Westwood, NJ.

Un disolvente de éter glicólico preferido en la presente es dietilenglicol monoetil éter, que a veces se denomina en la técnica DGME o etoxidiglicol. Se encuentra 20 disponible, por ejemplo, con el nombre comercial de Transcutol™ de Gattefossé Corporation.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir opcionalmetne uno o más codisolventes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de 25 codisolventes adecuados para utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a cualquier éter glicólico listado anteriormente; N-metilpirrolidona; alcoholes, por ejemplo alcohol isopropílico, glicerol, glicofurol, etanol, alcohol 30 miristílico y n-butanol; glicoles no listados anteriormente, por ejemplo propilenglicol, 1,3-butanediol y polietilenglicoles como PEG-200, PEG-350, PEG-400, PEG-540 y PEG-600, siendo preferido PEG-400; triglicéridos del ácido oleico y linoleico, por ejemplo aceite de soja; 35 triglicéridos caprílicos/cápricos, por ejemplo Miglyol™ 812 de Huls; mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos, por ejemplo Capmul™ MCM de Abitec; fenilformiat de bencil ;

ftalato de dietil ; leat de etil ; triacetina; polioxietilenglicéridos caprílicos/cápricos, como polioxietilen(8)mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos, por ejemplo Labrasol™ de Gattefossé; triglicéridos de
5 cadena media; ésteres de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol; aceites, por ejemplo aceite de maíz, aceite mineral, aceite de semilla de algodónero, aceite de cacahuete, aceite de semilla de sésamo y aceite de ricino de polioxietileno(35), por
10 ejemplo Cremophor™ de EL of BASF; trioleat de polioxietilenglicerilo, por ejemplo Tagat™ TO de Goldschmidt; y ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos, por ejemplo butirato de etilo, caprilato de etilo y oleato de etilo.

15 La composición farmacéutica también puede incluir potenciadores de la permeación. Los potenciadores de la permeación ayudan a la administración del(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 a través de la piel. Como potenciadores de la permeación adecuados para
20 utilizar con el(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 de la presente invención se prefieren particularmente los terpenos y los alcoholes grasos. Los ejemplos de éstos incluyen, pero no se limitan a etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol oleílico, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol,
25 dihidrocarvona, neomentol, isopulegol, terpen-4-ol, mentona, pulegol, alcanfor, geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, t-anetol, sus isómeros, sus mezclas racémicas y sus mezclas. Los ácidos grasos también pueden utilizarse
30 como potenciadores de la permeación en la presente invención. Además, se ha descubierto que el parecoxib puede utilizarse como potenciador de la permeación para otros inhibidores de COX-2. Pueden utilizarse combinaciones de potenciadores de la permeación con la condición de que sean
35 eficaces para administrar la cantidad deseada del(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 al paciente.

10/11

La forma de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede ser cualquiera de las que se utilizan, de forma típica, para administrar por vía tópica una medicación como un parche, cinta
5 adhesiva, cataplasma, emplasto, crema, pasta o ungüento, y puede formularse según métodos convencionales conocidos en la técnica. La cantidad del(los) agente(s) antivíric(s) el(los) inhibidor(es) de COX-2 contenida en la composición farmacéutica se basa en la cantidad deseada para ser
10 administrada, las propiedades del inhibidor, las propiedades del potenciador de la permeación y el tipo de tratamiento que se va efectuar.

Un ejemplo no limitante de parche que puede utilizarse en la presente invención incluye a) una capa de refuerzo,
15 b) una capa adhesiva, y c) al menos un agente antivírico y al menos un inhibidor de COX-2 que pueden incorporarse a la capa adhesiva o estar separados de la capa adhesiva. La capa de refuerzo debe ser preferiblemente fina y fabricada de un material suave y flexible que puede cambiar de forma
20 según el movimiento del sujeto del tratamiento. Incluye tejidos no entrelazados, tejidos entrelazados, franelas y tejidos de spandex, y materiales laminados derivados de estos materiales y una película de polietileno, una película de etileno-acetato de vinilo, una película de
25 poliuretano o similares, así como películas de poli(cloruro de vinilo), películas de polietileno, películas de poliuretano, películas de aluminio depositado, etc., tanto por sí mismas como en forma de películas de material compuesto derivadas de éstas. La capa de refuerzo puede
30 estar perforada para permitir la difusión o transpiración de la humedad, o impermeable para mejorar la permeabilidad de la piel mediante la oclusión de la humedad.

La función de la capa adhesiva es proporcionar un nivel satisfactorio de adhesividad a la piel del sujeto.
35 Esta adhesividad puede ser proporcionada por ciertas sustancias macromoleculares. Los ejemplos de estas sustancias macromoleculares son gelatina, agar, ácido alginico, manano, carboximetilcelulosa, metilcelulosa,

JS

poli(alc hol vinílico), goma natural, poliisopreno, polibutadieno, copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno, poli(ésteres acrílicos), poli(ésteres metacrílicos), copolímeros de éster acrílico-éster metacrílico, copolímeros de ácido acrílico-éster acrílico - acetato de vinilo, y resinas de petróleo.

Estas sustancias macromoleculares pueden utilizarse por sí solas o en una combinación de dos o más. Cuando se utiliza una goma natural como sustancia macromolecular es recomendable utilizar una composición compuesta de 30-70% (proporción en peso; en lo sucesivo se aplicará lo mismo) del componente de goma, 30-60% de una resina de pegajosidad, no más de 20% de un agente suavizante, y 0,01-2% de un antioxidante. Cuando se utiliza un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como sustancia macromolecular es recomendable utilizar una composición compuesta de 20-50% de dicho copolímero, 25-60% de una resina de pegajosidad, 5-20% de una goma líquida, y 0,01-2% de un antioxidante.

Como resina de pegajosidad mencionada anteriormente pueden mencionarse, por ejemplo, resinas de petróleo de hidrocarburos alicíclicos saturados, colofonia, colofonia glicerol éster, colofonia hidrogenada, colofonia glicerol éster hidrogenado, colofonia pentaeritritol éster hidrogenado, resinas de cumaronindeno, politerpenos, resinas terpenfenólicas, resinas de hidrocarburos cicloalifáticos, resinas de hidrocarburos de alquil aromático, resinas de hidrocarburos, resinas de hidrocarburos aromáticos y resinas fenólicas. El antioxidante incluye, pero no se limita a dibutilhidroxitolueno (BHT), y el agente suavizante incluye, pero no se limita a parafina líquida y vaselina.

Los componentes mencionados anteriormente contienen, en general, cantidades traza de metales como impurezas, que pueden estimular la descomposición del agente activo durante la conservación, y disminuir la estabilidad de conservación de productos en parche. Según la invención puede incorporarse un agente secuestrante de metales en la

596

composición de la base adhesiva, mediante el cual los metales son captados y mantenidos por dicho agente y, por consiguiente, puede evitarse la descomposición estimulada del componente farmacológicamente activo, incluso durante un largo periodo de conservación de los parches. El agente secuestrante para utilizar según la invención incluye, entre otros, EDTA, polifosfato de potasio, polifosfato de sodio, metafosfato de potasio, metafosfato de sodio, dimetilglioxima, 8-hidroxiquinoleína, ácido nitriloacético, dihidroxietilglicina, ácido glucónico, ácido cítrico y ácido tartárico. Estos se utilizan, de forma recomendable, en una cantidad de 0,01-2%.

Los componentes de la preparación de la base adhesiva deben utilizarse en cantidades relativas que proporcionen unas características adhesivas satisfactorias (pegajosidad, fuerza adhesiva, fuerza de cohesión) y una absorción percutánea satisfactoria, que son fundamentales para la preparación de la forma de dosificación final. Los niveles de adición permitibles indicados anteriormente para los componentes respectivos se han establecido desde este punto de vista.

El(los) agente(s) antivírico(s) o el(los) inhibidor(es) de COX-2 pueden estar presentes en una forma disuelta o sólida. Si el agente activo está en forma sólida, puede resultar ventajoso utilizar un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, polvo micronizado o nanopartículas según se describió anteriormente. Pueden añadirse disolventes y/o potenciadores de la permeación adecuados para mejorar el transporte del agente activo. Los constituyentes de la combinación deben seleccionarse, de modo deseable, tomando en consideración el control de la liberación del fármaco y la inhibición de la irritación de la piel. En la práctica de la invención puede añadirse un agente reductor de la irritación de la piel, como vitamina E, ácido glicirrético o difenhidramina. La cantidad de la preparación adhesiva, con o sin el agente activo incorporado, para extender sobre el soporte es, en general, pero sin limitarse a 10-2000 g/m².

Ed

Una característica particular de la presente invención es que la forma de dosificación puede diseñarse de forma que el fármaco penetra en la piel para administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del fármaco al sitio diana, como órganos y tejidos dérmicos, epidérmicos, subcutáneos y articulares, mientras que mantiene los niveles sistémicos del fármaco a un nivel no mayor que el nivel farmacéuticamente eficaz, preferiblemente a niveles sistémicos menores que el nivel farmacéuticamente eficaz.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación puede administrarse por vía tópica para administrar cantidades del(los) agente(s) antivírico(s) y el(los) inhibidor(es) de COX-2 suficientes para lograr unos niveles plasmáticos sistémicos que están en la concentración terapéuticamente eficaz o mayores, para lograr el tratamiento sistémico con el fármaco.

Eficacia de las combinaciones de inhibidores de COX-2 y agentes antivíricos para tratar el PV

La eficacia para tratar el PV con la combinación de inhibidores de COX-2 y agentes antivíricos puede evaluarse a través de varios modelos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un modelo de papilomavirus oral de conejo descrito por Christensen et al., en Virology, 269(2):451-461 (2000); un modelo de papilomavirus oral canino analizado por Nicholls et al., en Virology, 265:365-374 (1999); un modelo de papilomavirus bovino descrito por McBride et al., en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 97, 5534-5539 (2000); modelos de xenoinjertos en ratón que emplean fragmentos de tejido humano implantados en ratones analizados por Kreider et al., en Virology, 177:415-417 (2000), por Bonnez et al., en Virology, 197:455-458 (1993), y por Brandsma et al., en J. Virol., 69:2716-2721 (1995); un modelo de xenoinjerto en ratón que emplea células humanas implantadas en ratones descrito por Sterling et al., J. Virol., 64:6305-6307 (1990); modelos de xenoinjerto en ratón que emplean fragmentos de tejido animal implantados en ratones analizados por Lobe et al., en Antiviral Research, 40:57-71 (1998), y por Pawellek et al., en Antimicrob. Agents

298

Chemother., 45:1014-1021 (2001); un modelo de papilomavirus de primates no humanos descrito por Ostrow et al., en PNAS, 87:8170-8174; y un modelo animal de papilomavirus de c nejo de cola blanca tópico descrito a continuación.

5 Esta invención se describirá más a fondo mediante l s siguientes ejemplos, pero no se limita a estos ejemplos.

Ejemplos

10 Como forma de medir las propiedades de permeación del fármaco a través de la piel de los inhibidores de COX-2, se proporcionó una célula de difusión de Franz utilizando piel de cadáver como membrana y una disolución de Tween 80 al 1% como la fase receptora. La piel del cadáver congelada se descongeló a temperatura ambiente y se realizaron orificios con un punzón de 20 mm. El compartimiento receptor de la
15 célula de difusión de Franz se llenó con una disolución de Tween 80 al 1% y las células de difusión se mantuvieron a 32°C. Un polietilenglicol-20-oleil éter al 6% también resulta adecuado como fluido receptor. La piel se montó sobre el receptor, se cubrió con la copa y se ajustó
20 mediante una grapa. Se eliminaron las burbujas de aire del fluido receptor y se dejó que se equilibrase durante 30 minutos. Las composiciones farmacéuticas de COX-2, según la presente invención, se pusieron en contacto con la piel de cadáver y se determinó la cantidad de fármaco que permeó a
25 través de la piel del cadáver en un periodo de 24 horas mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Ejemplo de ensayo 1

30 Se fabricaron composiciones farmacéuticas de disoluciones saturadas de fármaco de celecoxib formuladas con etanol acuoso al 70%, etanol, polietilenglicol que tiene un peso molecular de 400, y propilenglicol como potenciadores de la permeación, y se utilizaron como composiciones de ensayo con la célula de difusión de Franz analizada anteriormente para evaluar el flujo del fármaco a
35 través de la piel. Los resultados aparecen en la tabla 1.

Ejemplo de ensayo 2

Se prepararon composiciones farmacéuticas de valdecoxib de una manera idéntica al ejemplo de ensayo 1, y

se midió el flujo del fármac a través de la piel de cadáver de la misma manera. Los resultados también aparecen en la tabla 1.

5

Tabla 1

Formulación	Disolución saturada del fármaco							
Activo	Celecoxib				Valdecoxib			
Vehículo	EtOH al 70%	EtOH	PEG 400	PG	EtOH al 70%	EtOH	PEG 400	PG
Solubilidad (mg/ml)	15,2	91,4	297	33,3	12,7	7,48	210	23,6
Flujo (µg/cm²· día)	15,7 ±3,83	5,62 ±1,49	UD	UD	12,8 ±4,96	1,44 ±0,54	UD	UD

Ejemplo de ensayo 3

Se formuló una composición farmacéutica que c ntiene parecoxib como el inhibidor de COX-2 con una disolución de etanol acuoso al 70% y se ensayó para determinar la administración del fármaco a través de la piel de cadáver de la misma manera que en los ejemplos de ensayos previ s. La solubilidad y el flujo a través de la piel de las composiciones farmacéuticas de celecoxib, valdecoxib y parecoxib se muestra en la tabla 2 con fines comparativos.

Tabla 2

COX-2	Solubilidad (mg/ml)	Flujo a través de la piel (µg/cm²·día)
Celecoxib	15,2	15,7±3,83
Valdecoxib	12,7	12,8±4,96
Parecoxib	386	254±164

Ejemplo de ensayo 4

Se prepararon composiciones farmacéuticas que contienen alcohol olefílico al 5% y timol al 3% para celecoxib, valdecoxib y parecoxib. Estas composiciones se ensayaron para determinar sus propiedades potenciadas de permeación de la piel. Los resultados aparecen en la tabla

200

3.

Tabla 3

COX-2	Flujo a través de la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{día}$)	Factor de potenciación
Celecoxib	21,7 $\pm$ 4,6	1,4
Valdecoxib	323 $\pm$ 21	25
Parecoxib	1210 $\pm$ 58,0	4,8

5 Ejemplo de ensayo 5

Se preparó una composición farmacéutica de valdecoxib utilizando diferentes combinaciones de agua, etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol oleflico y timol como vehículos y potenciadores de la permeación de la piel. Las composiciones se ensayaron para determinar la solubilidad del valdecoxib y la capacidad de la composición para administrar el valdecoxib a través de la membrana de la piel de cádaver. Los resultados aparecen en la tabla 4.

15

Tabla 4

Ingredientes	Proporción en peso		
Agua	30	33	30
Etanol	62	62	30
Isopropanol			10
1,3-butandiol			22
Alcohol oleflico	5	5	5
Timol	3		3
Solubilidad (mg/ml)	22,0	18,5	13,4
Flujo a través de la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{día}$)	441 $\pm$ 160	287 $\pm$ 23,9	302 $\pm$ 48,9

Ejemplo de ensayo 6

Se prepararon disoluciones y geles de composiciones farmacéuticas de celecoxib y valdecoxib, y se ensayaron

208

para determinar sus propiedades de permeación de la piel. Los resultados aparecen en la tabla 5.

Tabla 5

Formulación	Celecoxib		Valdecoxib	
	Disolución*	Gel**	Disolución*	Gel**
Concentración (mg/ml)	15,2	10	12,7	10
Cantidad aplicada	250 µl	50 mg	250 µl	50 mg
Oclusivo o no	B	N	B	N
Flujo a través de la piel (µg/cm²·día)	15,7±3,83	3,82±3,36	12,8±4,96	11,3±6,48
Fármaco en la epidermis (µg)	3,92±0,79	2,36±1,06	9,27±3,84	1,81±1,87
Fármaco en la dermis (µg)	2,50±1,53	1,22±0,51	0,543±0,525	UD

5

* Fármaco saturado en una disolución de etanol al 70%.
** 1% del fármaco en una disolución de etanol al 70%, gel KLUCEL al 3%.

10 Ejemplo de ensayo 7

Se prepararon composiciones farmacéuticas de celecoxib y valdecoxib, en las cuales también estaba presente parecoxib al 5% como potenciador de la permeación. El flujo del celecoxib y parecoxib a través de la membrana de la piel de cadáver se midió y se calculó el factor de potenciación. Los resultados aparecen en la tabla 6.

15

Tabla 6

Formulación	Cb saturado en Pb al 5%, EtOH al 67%		Vb saturado en Pb al 5%, EtOH al 67%	
	Cb	Pb	Vb	Pb
Concentración (mg/ml)	15,9	49,4	19,2	49,7
Flujo (µg/cm²·día)	183±153	74,7±14,7	108±16,7	64,1±11,3

202

Factor de potenciación	11,5		8,4	
------------------------	------	--	-----	--

Como se ilustra en las tablas 1-6, los inhibidores de COX-2 pueden administrarse de forma eficaz a un paciente mediante aplicación t6pica. Adem6as, el parecoxib puede utilizarse, de forma inesperada, como un potenciador de la permeaci6n y aumenta la administraci6n transd6rmica de f6rmacos selectivos de COX-2 a trav6s de la piel.

Modelo de conejo de cola blanca

Pueden inducirse papilomas de conejo en conej s dom6sticos inoculando part6culas v6ricas o DNA v6ric aislado en sitios de la piel escarificados. Puesto que las part6culas v6ricas vivas son dif6ciles de obtener, se utiliz6 DNA v6rico molecularmente clonado, que se prepar6 y se inyect6 en conejos seg6n se describe a continuaci6n.

Clon infeccioso de CRPV. Un clon infeccioso de papilomavirus de conejo de cola blanca (CRPV) denominado CRPV-pLA2 en E. coli HB101 se adquiri6 de la American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, Virginia. El inserto de CRPV de 7,8 kb se clon6 de la cepa Washington B de papilomavirus de conejo de cola blanca (Nasseri 1987). El genoma de CRPV se insert6 en el sitio Sal I de pLA2, produciendo un pl6smido recombinante de 11,3 kb denominado CRPV-pLA2 (Nasseri 1989).

Aislamiento del pl6smido. Se reconstituy6 el E. coli HB101 que contiene CRPV-pLA2 utilizando caldo de cultivo LB (Gibco-BRL) que contiene ampicilina 100 µg/ml. Una gota del cultivo reconstituido se traslad6 a agar LB (Gibco-BRL) + ampicilina 100 µg/ml y se aisl6 haciendo cultivos en estr6as. La placa se incub6 durante la noche a 37°C. Al d6a siguiente, una 6nica colonia se cogi6 de la placa y se aisl6 haciendo cultivos en estr6as sobre una segunda placa de agar LB + ampicilina 100 µg/ml. Este procedimiento se repiti6 una tercera vez para asegurarse de que se aislaban s6lo las c6lulas bacterianas que contienen el gen de resistencia a la ampicilina localizado en el pl6smido CRPV-pLA2. Una c lonia bien aislada de E. coli HB101 se cogi6

203

entonces y se trasladó a 2 ml de caldo de cultivo LB + ampicilina 100 µg/ml. El cultivo se incubó con mezcla constante a 37°C durante 6 horas. El cultivo en fase
5 logarítmica entonces se trasladó a un matraz Erlenmeyer de dos litros que contiene 500 ml de caldo de cultivo LB + ampicilina 100 µg/ml y se agitó durante la noche a 150 rpm, 37°C. Al día siguiente el cultivo turbio se trasladó a múltiples botellas de centrifugación Nalgene de 250 ml, se centrifugó a 6000 x g en un rotor Sorval GSA durante 15
10 minutos a 4°C. El sobrenadante se rechazó y el DNA del plásmido se extrajo de cada sedimento bacteriano utilizando el kit EndoFree Plasmid Maxi Kit de Qiagen según las instrucciones del fabricante. El DNA de CRPV-pLA2 purificado se resuspendió en tampón TE exento de
15 endotoxinas, pH 8,0. Se determinó la concentración del plásmido, mediante espectroscopía de UV, y la pureza, mediante análisis sobre un gel de agarosa.

Procedimiento de pistola de genes. Los plásmidos superenrollados se purificaron y se precipitaron sobre
20 partículas de oro (diámetro medio 1,6 µm), con una proporción de 1 µg de DNA:0,5 mg de oro, en espermidina 0,1 M y CaCl₂ 2,5 M durante una incubación de 10 minutos a 20°C. Las partículas de oro revestidas con DNA se sedimentaron a 12000 rpm durante 30 segundos, se lavaron
25 tres veces con etanol al 100% y se resuspendieron a 2 µg de DNA/mg de oro/ml de etanol. La suspensión de DNA-oro-etanol se introdujo en una sección de 55,88 cm de un tubo Tefzel (diámetro externo 0,32 cm, diámetro interno 0,24 cm) (McMaster-Carr, Elmhurst, IL). Se dejó que las partículas se
30 sedimentasen sobre el fondo del tubo y después se retiró el etanol utilizando una bomba peristáltica. El tubo entonces se hizo rotar a 20 rpm durante 30 segundos en un dispositivo (BioRad, Inc.) diseñado para distribuir el oro de forma uniforme sobre las paredes internas del tubo. Se
35 continuó la rotación a medida que el DNA-oro se secaba bajo una corriente continua de nitrógeno gaseoso introducido a 250 ml/min. El tubo se cortó en trozos de 1,27 cm de

Vol

longitud para generar "balas" que contienen 1 ug de DNA/0,5 mg de oro. Las balas se cargaron en un cargador de 12 cámaras de un Helios Gene Delivery Device que funciona con helio (BioRad, Inc.).

5 Modelo de conejo. Se utilizaron conejos hembra New Zealand White (NZW), que pesaban cada uno 2-3 kg. Pudieron acceder sin límite al agua y al pienso para conejos con alto contenido en fibra. Para la inoculación del DNA vírico, los conejos se anestesiaron mediante la
10 administración de una mezcla de hidrocloreuro de quetamina (Ketaset®, 100 mg/ml) y xilazina (Anased®, 20 mg/ml). Se afeitaron los flancos de los conejos y se eliminó el pelo residual mediante el uso de Nare™, un agente depilador. El clon CRPV-pLA2 sobre las partículas de oro portadoras se
15 inyectó a la epidermis de conejos anestesiados utilizando el Helios Gene Gun con una presión de 2.758 kPa. Los sitios de la piel inoculados desarrollaron diversos grados de rojez, junto con algo de coloración marrón, debido a la presencia de partículas de oro dentro y sobre la piel. Se
20 inocularon tres sitios en cada flanco, dando un total de seis sitios por conejo. Los sitios inoculados se inspeccionaron semanalmente durante 8-16 semanas, dependiendo de los diseños experimentales. Se registró el número y tamaño de los papilomas en cada sitio de
25 inoculación individual.

Inmediatamente después de la inyección, los sitios diana eran reconocibles debido a la rojez y a un área externa con restos tenues de oro sobre la superficie de la piel. Se inyectaron seis sitios en la piel por conejo, y
30 los sitios inoculados mostraron pequeños nódulos rosas (aproximadamente 10 nódulos por sitio) de un diámetro de aproximadamente un milímetro en un momento tan temprano como a los 16-18 días después de la inoculación. No había diferencia en las velocidades de formación de papilomas
35 entre los sitios inoculados a 2.413,14 kPa y a 2.758 kPa. En el experimento uno, 24 de 24 sitios (100%) inoculados en cuatro de cuatro conejos formaron papilomas, con una media

709

de diez p r siti (240 papilomas/24 sitios) a las cuatro
semanas después de la inoculación. Se observaron
descubrimientos similares en los segundos estudios. A las
cuatro semanas después de la inoculación, las áreas t tales
5 de lesión eran aproximadamente 10-100 mm² y éstas
aumentaron hasta 50-500 mm² a las ocho semanas, y a
aproximadamente 5000 mm² a las 16 semanas después de la
inoculación. En ambos grupos de estudio se observó una
marcada variabilidad en el tamaño de las verrugas
10 producidas entre diferentes animales y entre los seis
sitios en un mismo animal. Se advirtió que las verrugas
aparecían antes y crecían a una velocidad mayor en algunos
animales comparados con otros. Puesto que se utilizaron
conejos criados por los inventores, esta variación en la
15 respuesta es probable que se haya producido debido al
estado inmunológico del hospedante, que se sabe que afecta
al desarrollo de las verrugas en escenarios clínic s. Los
papilomas eran bastante reconocibles en la mayoría de l s
animales a las cuatro semanas después de la inoculación. Se
20 observaron algunas otras lesiones en los mismos sitios
inoculados durante hasta aproximadamente 7 semanas.

La evaluación histológica de las lesiones recogidas
tras la eutanasia reveló las características típicas de
papilomas víricos, incluyendo hiperplasia, acant sis,
25 paraqueratosis y coilocitosis (los datos no se muestran).
La presencia de DNA de CRPV se confirmó mediante
hibridación in situ con tinción de muestras de tejido
fijados con formaldehído. Los DNA se extrajeron de los
papilomas y se amplificaron mediante reacción en cadena de
30 polimerasa (PCR) utilizando los cebadores de CRPV CR986C
(5'-GCT ATC CTG TGC GCA GGG C-3') y CR1440N (5'-GGT TGT CAC
AGT CTA AAC AGT CC-3') que flanquean una región de 455 bp
de los genes E7-E1 de CRPV. Utilizando este ensayo de PCR,
los DNA de CRPV se detectaron en muestras de papilomas
35 recogidas en todas las etapas del crecimiento del papiloma
(los datos no se muestran).

EXPRESIÓN DE COX-2. La proteína COX-2 desempeña un
papel importante en la inflamación y en la proliferación

206

celular como resultado de la estimulación de la síntesis de prostaglandina E2. Una característica clave de la infección por papilomavirus es la hiperplasia inducida por los virus, que está relacionada con la capacidad del virus para interferir con la regulación del ciclo celular normal. La propiedad estimulante del crecimiento de COX-2 puede estar implicada en el mecanismo patogénico del desarrollo y crecimiento celular anómalo inducido por el virus. Además del efecto de la respuesta del hospedante a la infección, ciertas proteínas del papilomavirus también pueden contribuir a la sobreexpresión de COX-2 en tejido de verruga. Por ejemplo, ciertas proteínas víricas pueden conducir indirectamente a la sobreexpresión de COX-2. Para papilomavirus, se sabe que dos proteínas, E6 y E7, alteran la maduración y crecimiento de las células del hospedante, conduciendo a la formación de papilomas e hiperplasia epitelial. Uno de los efectos de la E6 de PV es la unión y posterior degradación de la proteína supresora de tumor p53 a través de la vía de proteólisis de ubiquitina. Entre sus variadas funciones, se sabe que la p53 suprime la expresión del gen de COX-2. Por tanto, negando o reduciendo, de otra forma, la función de p53, la proteína E6 puede inducir indirectamente la expresión de COX-2 en los tejidos infectados. Aunque peor definida, la proteína E7 también puede conducir a la expresión de COX-2 mediante la activación de la familia AP-1 de los factores de transcripción, produciendo la activación de la transcripción de COX-2.

A pesar de estas observaciones, no se ha producido ningún informe sobre la expresión de COX-2 en tejidos o células infectados por papilomavirus. Se realizaron estudios para investigar la expresión de COX-2 en tejidos de papilomas recogidos de conejos infectados por CRPV. Se tiñeron secciones fijadas con formaldehído para detectar la proteína COX-2 utilizando un anticuerpo de cabra anti-COX-2 de rata, seguido de un procedimiento de detección de sustrato con estreptavidina-HRP y DAB (DAKO). La figura 1 muestra que la inmunorreactividad de COX-2 estaba localizada

predominantemente en células dentro de las capas granulares y espinosas. De manera importante, se sabe que estas capas de la epidermis son los sitios de la amplificación de DNA vírico. Sin embargo, también había pruebas de la presencia de COX-2 en la capa basal y en células endoteliales vasculares. La distribución intracelular de la inmunorreactividad de COX-2 es perinuclear y citoplásmica en todas las células marcadas. La proteína COX-2 se detectó en muestras de verrugas en diversas etapas de crecimiento, lo cual sugiere que la COX-2 se expresa en etapas tempranas (3-4 semanas), así como en etapas posteriores (24 semanas) del crecimiento de la verruga. Esta observación implica que la sobreexpresión de COX-2 es un acontecimiento temprano y continuo en la patogénesis de las verrugas. Además de demostrar la presencia de la proteína de COX-2 en verrugas de conejo, la figura 2 muestra la presencia de COX-2 en células infectadas por papilomavirus humano y en injertos celulares obtenidos de modelos de ratón. La COX-2 puede estimular la hiperplasia epitelial y la formación de verrugas de varias maneras, incluyendo la estimulación del crecimiento celular, la inhibición de células inmunológicas, la inhibición de la apoptosis, y la estimulación de la angiogénesis.

Régimen de tratamiento. Los animales de ensayo se dividieron en grupos separados que consisten en grupos de control no tratados, control con vehículo o placebo, y tratados con fármaco. El control con vehículo consiste en componentes inertes de las formulaciones tópicas, per sin los fármacos, es decir, la composición que contiene el inhibidor de COX-2 y el agente antivírico. Los animales se tratan con las formulaciones tópicas de las preparaciones de fármaco una vez diaria durante un periodo de cuatro semanas, empezando la terapia en diversos momentos después de la inoculación. Una cantidad medida de la formulación tópica se aplica generosamente en cada sitio de inoculación. Después del tratamiento se pusieron collares a los animales durante 1-2 horas para evitar que se lamieran los sitios diana de la piel. Después de terminar la terapia

208

los animales se mantuvieron durante un periodo adicional de 2-4 semanas, dependiendo del diseño experimental.

Evaluación de la eficacia del fármaco. El crecimiento de los papilomas puede medirse en intervalos semanales utilizando un calibrador digital. Las medidas pueden tomarse como longitud, anchura y altura. El volumen del papiloma puede calcularse multiplicando la altura, anchura y longitud de cada verruga, y se expresa en mm^3 . Para cada animal puede sumarse el tamaño de las verrugas en cada flanco para producir un único valor del volumen total de las verrugas. Puede determinarse la eficacia del fármaco de la terapia de combinación para un animal individual comparando el volumen de las verrugas de los animales tratados con los animales que reciben vehículo o placebo. En animales que muestran una regresión total de las verrugas, la eficacia del fármaco también puede registrarse como porcentaje de los sitios en la piel con verrugas de animales tratados frente a animales que reciben vehículo placebo. Además, los inhibidores específicos de COX-2 y los agentes antivíricos, y las cantidades de cada componente en la composición farmacéutica pueden determinarse comparando la eficacia registrada de múltiples composiciones, cada uno con diferentes ingredientes activos y/o cantidad de ingredientes activos.

Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la técnica, utilizando la anterior descripción, puede practicar la presente invención en su mayor grado. La anterior descripción detallada se ofrece sólo para aclarar la comprensión, y no deben considerarse limitaciones innecesarias a partir de ella, puesto que para un experto en la técnica pueden resultar evidentes modificaciones dentro del alcance de la invención.

98/209

REIVINDICACIONES

1.- Un método para tratar el PV, que comprende administrar a un mamífero que necesite un tratamiento del PV, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de COX-2 o su sal farmacéuticamente aceptable, y una cantidad

5 terapéuticamente eficaz de un agente antivírico o su sal farmacéuticamente aceptable.

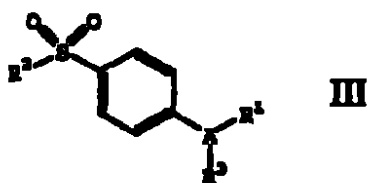
2.- El método de la reivindicación 1, en el que la cantidad eficaz del inhibidor de COX-2 y el agente

10 antivírico se administra al mamífero por vía tópica.

3.- El método de la reivindicación 1, en el que el inhibidor de COX-2 y el agente antivírico se incluyen como componentes de una composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende además un potenciador de

15 la permeación.

4.- El método de las reivindicaciones 1 ó 3, en el que el inhibidor de COX-2 es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula III



en la que A es un sustituyente seleccionado de anillo heterociclilo parcialmente insaturados o insaturados y carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;

20

en la que R¹ es al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y aril, en el que R¹ está opcionalmente sustituido en una posición

25 sustituible con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonil, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfinilo, halógeno, alcoxi y alquiltio;

30 en la que R² es metilo o amino; y

en la que R³ es un radical seleccionado de hidrido, halógeno, alquilo, alquenilo, alquilil, oxo, cian,

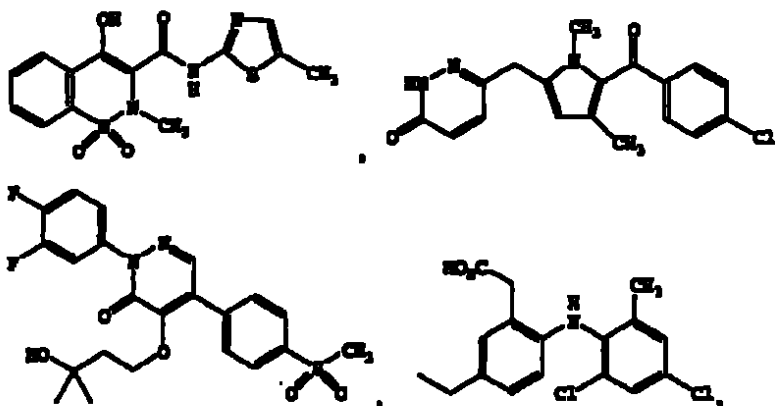
210

carboxil , cianoalquil , heterocicliloxi, alquiloxi,
alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo,
haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo,
heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo,
5 hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo,
aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcoxialquilo,
ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo,
aralcoxialquilo, alcoxiaralcoxialquilo, alcoxicarbonil-
alquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo,
10 alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-
arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxi-
alquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-
alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo,
alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-
15 aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-
alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio,
aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,
aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo,
arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo; o su sal
20 farmacéuticamente aceptable o su derivado o su profármac .

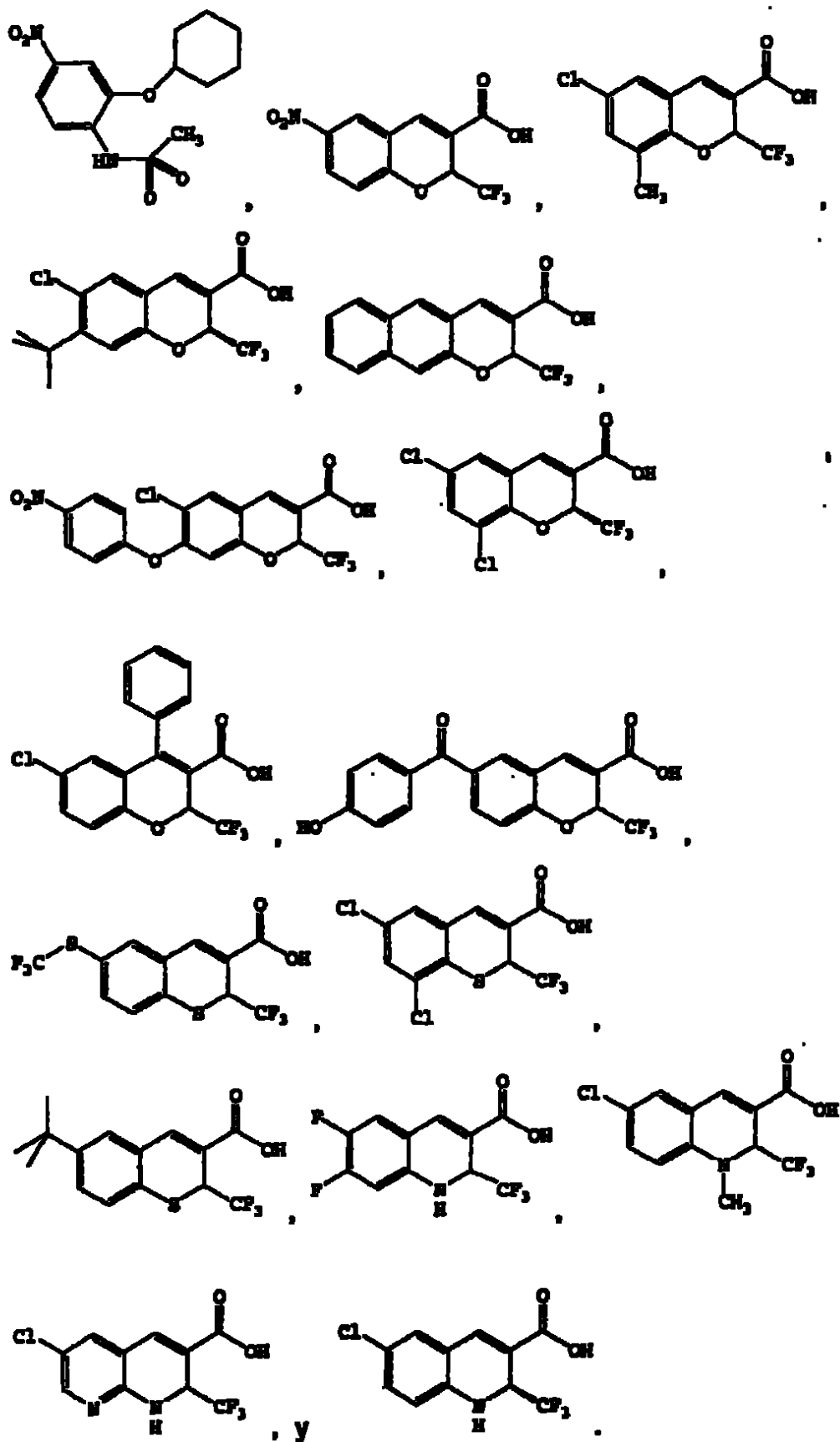
5.- El método de la reivindicación 4, en el que el
compuesto inhibidor de COX-2 es celecoxib (A-21),
valdecoxib (A-22), deracoxib (A-23), rofecoxib (A-24),
etoricoxib (A-25), JTE-522 (A-26) o parecoxib (A-27).

25 6.- El método de la reivindicación 5, en el que el
inhibidor de COX-2 es al menos un miembro seleccionado del
grupo que consiste en celecoxib, valdecoxib y parecoxib.

7.- El método de la reivindicación 1, en el que el
inhibidor de COX-2 es un compuesto seleccionado del grupo
30 que consiste en



2M



9/12

8.- El método de la reivindicación 1, en el que el inhibidor de COX-2 se selecciona de

ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

5 ácido 6-cloro-7-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

10 ácido 6-cloro-8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 2-trifluorometil-3H-nafto[2,1-b]piran-3-carboxílico;

ácido 7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

15 ácido 6-bromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

20 ácido 6-trifluorometoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 5,7-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

25 ácido 7,8-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6,8-bis(dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

30 ácido 7-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

35 ácido 6-cloro-8-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

913

- ácido 6,7-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-bromo-8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-6-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 8-bromo-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-5-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-8-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 20 ácido 6-bromo-8-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[[(fenilmetil) amino] sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 25 ácido 6-[(dimetilamino) sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(metilamino) sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(4-morfolino) sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 30 ácido 6-[(1,1-dimetiletil) aminosulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(2-metilpropil) aminosulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 35 ácido 6-metilsulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-[[(fenilmetil) amino] sulfonil] -2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico ;

214

- ácido 6-fenilacetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dibromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 8-cloro-5,6-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-(S)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-bencilsulfonil-2-trifluorometil-2H-1-
10 benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[N-(2-furilmetil)amino]sulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[N-(2-feniletal)amino]sulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 6-yodo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 7-(1,1-dimetiletal)-2-pentafluoroetil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzotiopiran-3-
20 carboxílico;
- 3-[(3-clorofenil)-(4-metansulfonilfenil)metilen]-dihidrofuran-2-ona;
- 8-acetil-3-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonil)fenilimidazo(1,2-a)piridina;
- 25 5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil-3-fenil-2-(5H)-furanona;
- 5-(4-fluorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(trifluorometil)pirazol;
- 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-fenil-
30 3-(trifluorometil)pirazol;
- 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 35 4-(5-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;

915

- 4- (5- (4-clorofenil) -3- (4-metilfenil) -1H-pirazol-1-il) bencensulfonamida;
- 4- (5- (4-clorofenil) -3- (4-nitrofenil) -1H-pirazol-1-il) bencensulfonamida;
- 5 4- (5- (4-clorofenil) -3- (5-cloro-2-tienil) -1H-piraz 1-1-il) bencensulfonamida;
- 4- (4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-il) bencensulfonamida;
- 4- [5- (4-clorofenil) -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 10 4- [5-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [5- (4-fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1H-piraz 1-1-il] bencensulfonamida;
- 15 4- [5- (4-metoxifenil) -3- (trifluorometil) -1H-piraz 1-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [5- (4-clorofenil) -3- (difluorometil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [5- (4-metilfenil) -3- (trifluorometil) -1H-piraz 1-1-il] bencensulfonamida;
- 20 4- [4-cloro-5- (4-clorofenil) -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [3- (difluorometil) -5- (4-metilfenil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 25 4- [3- (difluorometil) -5-fenil-1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [3- (difluorometil) -5- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [3-ciano-5- (4-fluorofenil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 30 4- [3- (difluorometil) -5- (3-fluoro-4-metoxifenil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [5- (3-fluoro-4-metoxifenil) -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 35 4- [4-cloro-5-fenil-1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [5- (4-clorofenil) -3- (hidroximetil) -1H-pirazol-1-il] bencensulfonamida;
- 4- [5- (4- (N,N-dimetilamino) fenil) -3- (trifluorometil) -

916

- 1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
5- (4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hept-5-eno;
4- [6- (4-fluorofenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
5 il]bencensulfonamida;
6- (4-fluorofenil) -7- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[3.4]oct-6-eno;
5- (3-cloro-4-metoxifenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hept-5-eno;
10 4- [6- (3-cloro-4-metoxifenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
il]bencensulfonamida;
5- (3,5-dicloro-4-metoxifenil) -6- [4- (metilsulfonil) -
fenil] spiro[2.4]hept-5-eno;
5- (3-cloro-4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
15 spiro[2.4]hept-5-eno;
4- [6- (3,4-diclorofenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
il]bencensulfonamida;
2- (3-cloro-4-fluorofenil) -4- (4-fluorofenil) -5- (4-
metilsulfonilfenil) tiazol;
20 2- (2-clorofenil) -4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonil-
fenil) tiazol;
5- (4-fluorofenil) -4- (4-metilsulfonilfenil) -2-
metiltiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2-
25 trifluorometiltiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2- (2-
tienil) tiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2-
bencilaminotiazol;
30 4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2- (1-
propilamino) tiazol;
2- [(3,5-diclorofenoxi) metil] -4- (4-fluorofenil) -5- [4-
(metilsulfonil) fenil] tiazol;
5- (4-fluorofenil) -4- (4-metilsulfonilfenil) -2-
35 trifluorometiltiazol;
1-metilsulfonil-4- [1,1-dimetil-4- (4-
fluorofenil) ciclopenta-2,4-dien-3-il]bencen ;
4- [4- (4-fluorofenil) -1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-

918

- il]bencensulf namida;
5- (4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro [2.4]hepta-4,6-dieno;
4- [6- (4-fluorofenil) spiro [2.4]hepta-4,6-dien-5-
5 il]bencensulfonamida;
6- (4-fluorofenil) -2-metoxi-5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
piridin-3-carbonitrilo;
2-bromo-6- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
piridin-3-carbonitrilo;
10 6- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -2-
fenilpiridin-3-carbonitrilo;
4- [2- (4-metilpiridin-2-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4- [2- (5-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
15 imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4- [2- (2-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
3- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-2-il]piridina;
20 2- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-2-il]piridina;
2-metil-4- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluoro-
metil) -1H-imidazol-2-il]piridina;
2-metil-6- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluor -
25 metil) -1H-imidazol-2-il]piridina;
4- [2- (6-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2- (3,4-difluorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-
(trifluorometil) -1H-imidazol;
30 4- [2- (4-metilfenil) -4- (trifluorometil) -1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
2- (4-clorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-metil-
1H-imidazol;
2- (4-clorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-fenil-
35 1H-imidazol;
2- (4-clorofenil) -4- (4-fluorofenil) -1- [4- (metil-
sulfonil) fenil] -1H-imidazol;
2- (3-fluor -4-metoxifenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -

9/18

- 4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-fenil-4-trifluorometil-
1H-imidazol;
2-(4-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-
5 trifluorometil-1H-imidazol;
4-[2-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2-(3-fluoro-5-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-
4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
10 4-[2-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2-(3-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-
trifluorometil-1H-imidazol;
4-[2-(3-metilfenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
15 il]bencensulfonamida;
1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(3-clorofenil)-4-
trifluorometil-1H-imidazol;
4-[2-(3-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
20 4-[2-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
4-[2-(4-metoxi-3-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
1-alil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-
25 (trifluorometil)-1H-pirazol;
4-[1-etil-4-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-
pirazol-3-il]bencensulfonamida;
N-fenil-[4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-
5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
30 [4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-
(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo;
4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-
feniletil)-1H-pirazol;
4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-
35 feniletil)-5-(trifluorometil)pirazol;
1-etil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-
(trifluorometil)-1H-pirazol;
5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-

21a

- trifluorometil-1H-imidaz 1;
4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(2-tiofenil)-2-
(trifluorometil)-1H-imidazol;
5-(4-fluorofenil)-2-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
5 6-(trifluorometil)piridina;
2-etoxi-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
6-(trifluorometil)piridina;
5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-
propiniloxi)-6-(trifluorometil)piridina;
10 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
6-(trifluorometil)piridina;
4-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-difluorofenil]-
bencensulfonamida;
1-(4-fluorofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]benceno;
15 5-difluorometil-4-(4-metilsulfonilfenil)-3-
fenilisoxazol;
4-[3-etil-5-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
4-[5-difluorometil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
20 4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
1-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
25 1-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(2,4-diclorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
30 (metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-trifluorometilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-metiltiofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
35 1-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-
il]bencensulfonamida;

220

- 1-[2-(4-cl rofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
5 4-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
4-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
1-[2-(4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
10 1-[2-(2,3-difluorofenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
1-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
15 4-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
4-[2-(2-metilpiridin-5-il)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
20 2-[4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxaz 1-2-il]-2-bencilacetato de etilo;
ácido 2-[4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-oxazol-2-il]acético;
2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol;
25 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-feniloxazol;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-oxazol;
30 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil]bencensulfonamida;
ácido 6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
35 5,5-dimetil-3-(3-fluorofenil)-4-metilsulfonil-2(5H)-furanona;
ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-

928

- carboxílico ;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 5 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 3-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]piridina;
- 10 2-metil-5-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]piridina;
- 4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
- 15 4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
- [2-trifluorometil-5-(3,4-difluorofenil)-4-oxazolil]bencensulfonamida;
- 4-[2-metil-4-fenil-5-oxazolil]bencensulfonamida;
- 20 4-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil]bencensulfonamida;
- ácido [2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil]-acético;
- N-(4-nitro-2-fenoxifenil)metansulfonamida o
- 25 nimesulida;
- N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxoindan-5-il]metansulfonamida o flosulida;
- sal sódica de la N-[6-(2,4-difluorofenilsulfanil)-1-oxo-1H-inden-5-il]metansulfonamida;
- 30 N-[5-(4-fluorofenilsulfanil)tiofen-2-il]metansulfonamida;
- 3-(3,4-difluorofenoxi)-4-(4-metansulfonilfenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furan-2-ona;
- (5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metilen]-4(5H)-tiazolona o darbufelona;
- 35 N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metansulfonamida;
- ácido (6aR,10aR)-3-(1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-

922

tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo [b,d]piran-9-carboxílico;

4- [[3,5-bis (1,1-dimetiletíl) -4-hidroxifenil]metilen] -
dihidro-2-metil-2H-1,2-oxazin-3 (4H) -ona;

5 ácido 6-dioxo-9H-purin-8-ilcinnámico (B-231);

4- [4- (metil) sulfonil) fenil] -3-fenil-2 (5H) -furanona;

4- (5-metil-3-fenil-4-isoxazol);

2- (6-metilpirid-3-il) -3- (4-metilsulfonilfenil) -5-
cloropiridina;

10 4- [5- (4-metilfenil) -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-
ilo];

N- [[4- (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) fenil] sulfonil];

4- [5- (3-fluoro-4-metoxifenil) -3-difluorometil) -1H-
pirazol-1-il]bencensulfonamida;

15 ácido (S) -6,8-dicloro-2- (trifluorometil) -2H-1-
benzopiran-3-carboxílico;

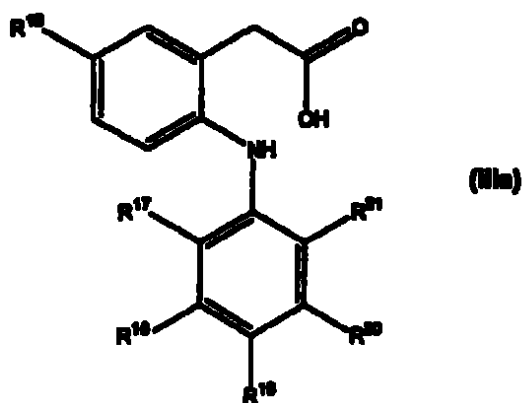
2- (3,4-difluorofenil) -4- (3-hidroxi-3-metilbutoxi) -5-
[4- (metilsulfonil) fenil] -3 (2H) -piridazinona;

20 ácido 2-trifluorometil-3H-nafto [2,1-b]piran-3-
carboxílico;

ácido 6-cloro-7- (1,1-dimetiletíl) -2-trifluorometil-2H-
1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido [2- (2,4-dicloro-6-etil-3,5-dimetilfenilamino) -5-
propilfenil]acético; o su isómero, sal farmacéuticamente
25 aceptable, éster o profármaco.

9.- El método de la reivindicación 1, en el que el
inhibidor de COX-2 tiene la fórmula



su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco;

en la que

R^{16} es metilo o etilo;

5 R^{17} es cloro o fluoro;

R^{18} es hidrógeno o fluoro;

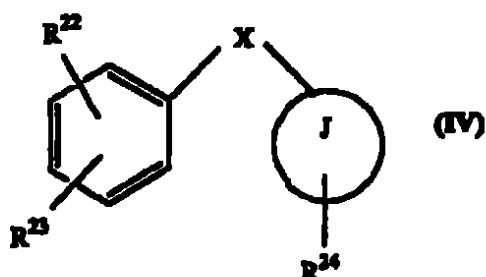
R^{19} es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etil , metoxi, etoxi o hidroxí;

R^{20} es hidrógeno o fluoro; y

10 R^{21} es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo,

con la condición de que R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} no son t dos fluoro cuando R^{16} es etilo y R^{19} es H.

10.- El método de la reivindicación 1, en el que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula



15 o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco,

en la que:

X es O o S;

J es un carbociclo o un heterociclo;

20 R^{22} es NHSO_2CH_3 o F;

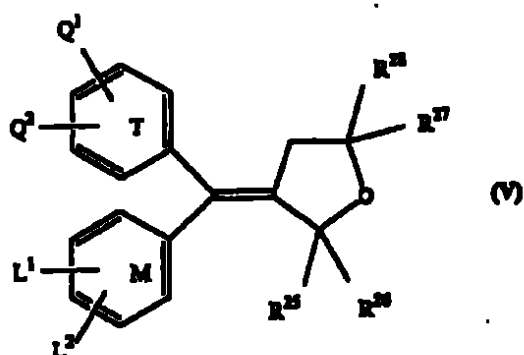
R^{23} es H, NO_2 o F; y

R^{24} es H, NHSO_2CH_3 o $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$.

11.- El método de la reivindicación 1, en el que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula

25

224



a su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster profármaco,

en la que:

- 5 T y M son independientemente fenilo, naftilo, un radical derivado de un heterociclo que comprende de 5 a 6 miembros y que posee de 1 a 4 heteroátomos, o un radical derivado de un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono;
- 10 Q¹, Q², L¹ o L² son independientemente hidrógen, halógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o metoxi inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y
- 15 al menos uno de Q¹, Q², L¹ o L² está en la posición para y es -S(O)_n-R, en el que n es 0, 1 ó 2, y R es un radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical haloalquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un -SO₂NH₂; o,
- 20 Q¹ y Q² son metilendioxí; o
- 20 L¹ y L² son metilendioxí; y
- 25 R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son independientemente hidrógen, halógeno, un radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical haloalquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical aromático seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftil, tienilo, furilo y piridilo; o
- 25 R²⁵ y R²⁶ son O; o
- 25 R²⁷ y R²⁸ son O; o
- 30 R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene

de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{27} y R^{28} , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

5 12.- El método de la reivindicación 3, en el que el potenciador de la permeación comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol olefílico, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neumentol,
10 isopulegol, terpen-4-ol, mentona, pulegol, alcanfor, geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, t-anetol y parecoxib.

13.- El método de la reivindicación 12, en el que el potenciador de la permeación comprende un compuest
15 seleccionado del grupo de etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol olefílico, timol y paracoxib.

14.- El método de la reivindicación 13, en el que el potenciador de la permeación comprende paracoxib.

15.- El método de la reivindicación 4, en el que el
20 potenciador de la permeación comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol olefílico, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neumentol, isopulegol, terpen-4-ol, mentona, pulegol, alcanfor,
25 geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, t-anetol y parecoxib.

16.- El método de la reivindicación 15, en el que el potenciador de la permeación comprende un compuest
30 seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol olefílico, timol y paracoxib.

17.- El método de la reivindicación 16, en el que el potenciador de la permeación comprende paracoxib.

18.- El método de la reivindicación 1, en el que el inhibidor selectivo de COX-2 está contenido en la
35 composición farmacéutica en una cantidad de 0,05-10% en peso.

19.- El método de la reivindicación 1, en el que el

26

inhibidor de COX-2 es un componente en una composición farmacéutica que comprende además un éter glicólico de fórmula



en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{1-6} , fenilo o bencil, pero sólo uno de R^1 y R^2 es hidrógeno; m es un número entero de 2 a 5; y n es un número entero de 1 a 20.

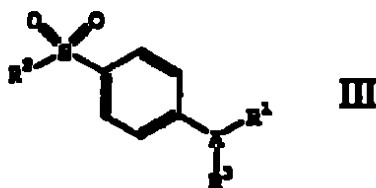
20.- El método de la reivindicación 1, en el que al menos 25% en peso del inhibidor de COX-2 está en forma de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 450 a aproximadamente 900 nm.

15 21.- El método de la reivindicación 15, en el que al menos 50% en peso del inhibidor de COX-2 está en forma de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 450 a aproximadamente 900 nm.

22.- El método de la reivindicación 16, en el que al menos 75% en peso del inhibidor de COX-2 está en forma de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 450 a aproximadamente 900 nm.

23.- Un método para tratar el PV, que comprende administrar por vía tópica una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de COX-2 y un agente antivírico, ambos en una concentración suficiente para obtener una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de COX-2 y el agente antivírico en el tejido infectado por PV.

24.- El método de la reivindicación 23, en el que el inhibidor de COX-2 es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula III



229

en la que A es un sustituyente seleccionado de anillo heterociclilo parcialmente insaturados o insaturados y carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;

5 en la que R¹ es al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo, cicloalquilo, cicloalqueno y arilo, en el que R¹ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, 10 arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfinilo, halógeno, alcoxi y alquiltio;

en la que R² es metilo o amino; y

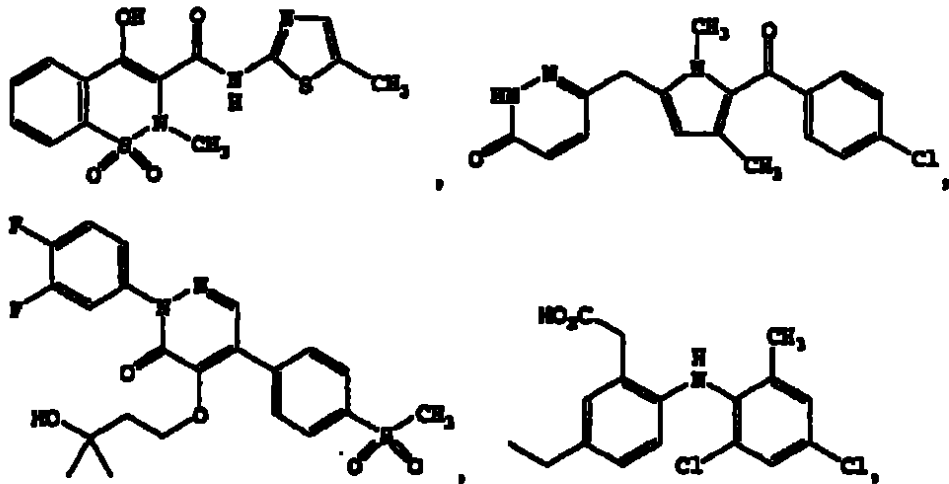
en la que R³ es un radical seleccionado de hidrido, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, oxo, ciano, 15 carboxilo, cianoalquilo, heterociclilo, alquilo, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalqueno, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilcarbonilo, 20 aralquilcarbonilo, aralqueno, alcóxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcóxialquilo, alcóxiaralcóxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, 25 carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, arilti, 30 aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

35 25.- El método de la reivindicación 24, en el que el compuesto inhibidor de COX-2 es celecoxib (A-21), valdecoxib (A-22), deracoxib (A-23), rofecoxib (A-24), et ricoxib (A-25), JTE-522 (A-26) o parecoxib (A-27).

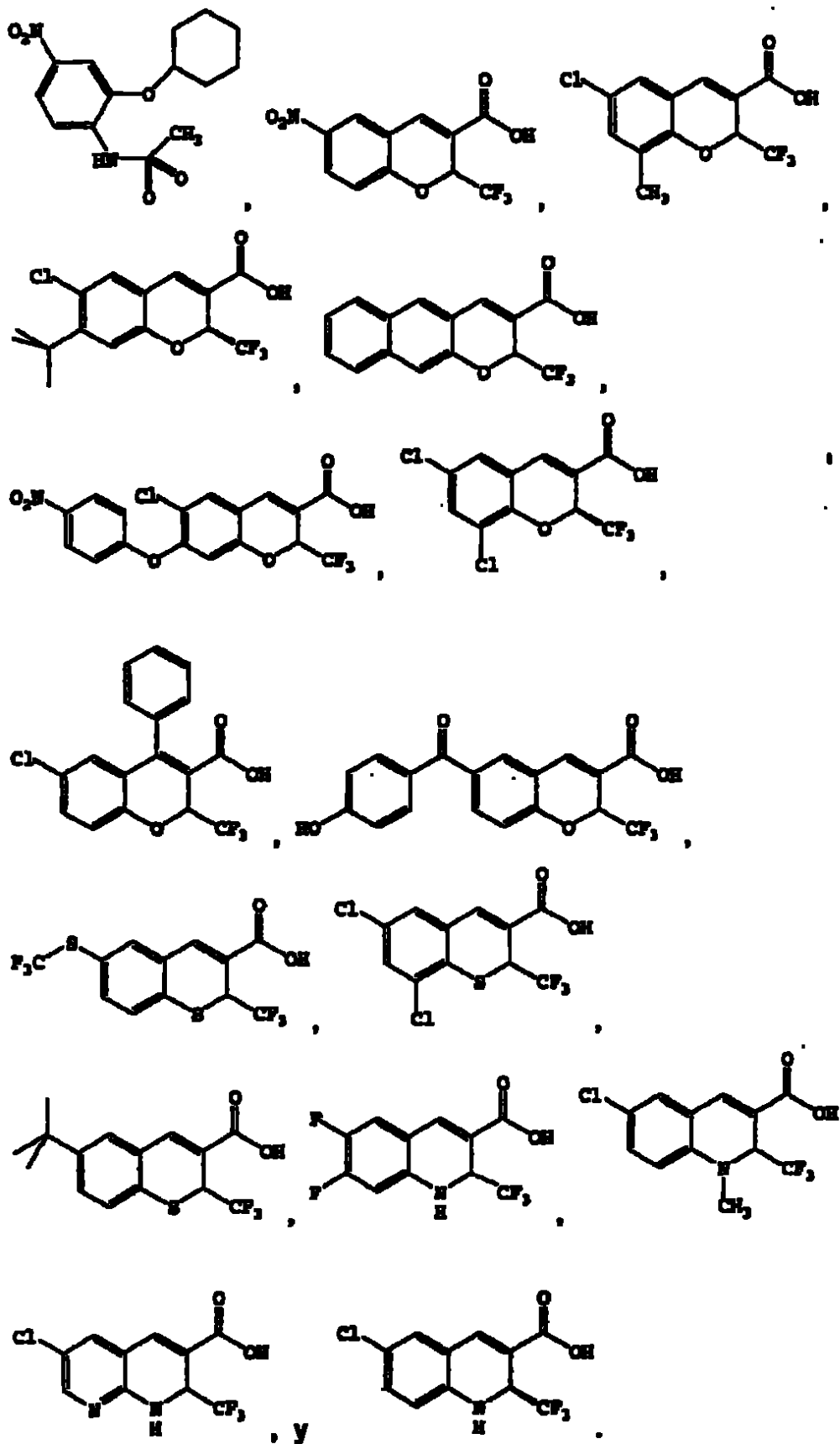
228

26.- El método de la reivindicación 25, en el que el inhibidor de COX-2 es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en celecoxib, valdecoxib y parecoxib.

27.- El método de la reivindicación 23, en el que el
5 inhibidor de COX-2 es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



gpd



920

28.- El método de la reivindicación 23, en el que el inhibidor de COX-2 se selecciona de

ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

5 ácido 6-cloro-7-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

10 ácido 6-cloro-8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 2-trifluorometil-3H-nafto[2,1-b]piran-3-carboxílico;

ácido 7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

15 ácido 6-bromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

20 ácido 6-trifluorometoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 5,7-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

25 ácido 7,8-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6,8-bis(dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

30 ácido 7-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

35 ácido 6-cloro-8-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

938

- ácido 6,7-diclor -2-trifluor metil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-bromo-8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-6-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 8-bromo-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-5-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-8-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 20 ácido 6-bromo-8-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[[(fenilmetil) amino] sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 25 ácido 6-[(dimetilamino) sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(metilamino) sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(4-morfolino) sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 30 ácido 6-[(1,1-dimetiletil) aminosulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(2-metilpropil) aminosulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 35 ácido 6-metilsulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-[[(fenilmetil) amin] sulf nil]-2-trifluor metil-2H-1-benzopiran-3-carboxílic ;

232

- ácido 6-fenilacetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dibromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 8-cloro-5,6-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-(S)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-bencilsulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-[N-(2-furilmetil)amino]sulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[N-(2-feniletal)amino]sulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 6-yodo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 7-(1,1-dimetiletal)-2-pentafluoroetil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzotiopiran-3-carboxílico;
- 20 3-[(3-clorofenil)-(4-metansulfonilfenil)metilen]-dihidrofuran-2-ona;
- 8-acetil-3-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonil)fenilimidazo(1,2-a)piridina;
- 25 5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil-3-fenil-2-(5H)-furanona;
- 5-(4-fluorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(trifluorometil)pirazol;
- 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)pirazol;
- 30 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 35 4-(5-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;

237

- 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 5 4-(5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 10 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 15 4-[5-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 20 4-[4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-(difluorometil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 25 4-[3-(difluorometil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-(difluorometil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-ciano-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 30 4-[3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 35 4-[4-cloro-5-fenil-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-

234

- 1H-piraz 1-1-il]bencensulf namida;
5- (4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hept-5-eno;
4- [6- (4-fluorofenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
5 il]bencensulfonamida;
6- (4-fluorofenil) -7- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[3.4]oct-6-eno;
5- (3-cloro-4-metoxifenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hept-5-eno;
10 4- [6- (3-cloro-4-metoxifenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
il]bencensulfonamida;
5- (3,5-dicloro-4-metoxifenil) -6- [4- (metilsulfonil) -
fenil] spiro[2.4]hept-5-eno;
5- (3-cloro-4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
15 spiro[2.4]hept-5-eno;
4- [6- (3,4-diclorofenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
il]bencensulfonamida;
2- (3-cloro-4-fluorofenil) -4- (4-fluorofenil) -5- (4-
metilsulfonilfenil) tiazol;
20 2- (2-clorofenil) -4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulf nil-
fenil) tiazol;
5- (4-fluorofenil) -4- (4-metilsulfonilfenil) -2-
metiltiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2-
25 trifluorometiltiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2- (2-
tienil) tiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2-
bencilaminotiazol;
30 4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2- (1-
propilamino) tiazol;
2- [(3,5-diclorofenoxi) metil] -4- (4-fluorofenil) -5- [4-
(metilsulfonil) fenil] tiazol;
5- (4-fluorofenil) -4- (4-metilsulfonilfenil) -2-
35 trifluorometiltiazol;
1-metilsulfonil-4- [1,1-dimetil-4- (4-
flu rofenil) ciclopenta-2,4-dien-3-il]benceno;
4- [4- (4-fluorofenil) -1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-

735

- il]bencensulf namida;
5- (4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hepta-4,6-dieno;
4- [6- (4-fluorofenil) spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-
5 il]bencensulfonamida;
6- (4-fluorofenil) -2-metoxi-5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
piridin-3-carbonitrilo;
2-bromo-6- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
piridin-3-carbonitrilo;
10 6- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -2-
fenilpiridin-3-carbonitrilo;
4- [2- (4-metilpiridin-2-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4- [2- (5-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
15 imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4- [2- (2-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
3- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-2-il]piridina;
20 2- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-2-il]piridina;
2-metil-4- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluoro-
metil) -1H-imidazol-2-il]piridina;
2-metil-6- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluor -
25 metil) -1H-imidazol-2-il]piridina;
4- [2- (6-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2- (3,4-difluorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-
 (trifluorometil) -1H-imidazol;
30 4- [2- (4-metilfenil) -4- (trifluorometil) -1H-imidaz 1-1-
il]bencensulfonamida;
2- (4-clorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-metil-
1H-imidazol;
2- (4-clorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-fenil-
35 1H-imidazol;
2- (4-clorofenil) -4- (4-fluorofenil) -1- [4- (metil-
sulfonil) fenil] -1H-imidazol;
2- (3-flu r -4-metoxifenil) -1- [4- (metilsulf nil) fenil] -

296

- 4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-fenil-4-trifluorometil-
1H-imidazol;
2-(4-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-
5 trifluorometil-1H-imidazol;
4-[2-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2-(3-fluoro-5-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-
4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
10 4-[2-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2-(3-metilfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-
trifluorometil-1H-imidazol;
4-[2-(3-metilfenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
15 il]bencensulfonamida;
1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(3-clorofenil)-4-
trifluorometil-1H-imidazol;
4-[2-(3-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
20 4-[2-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
4-[2-(4-metoxi-3-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
1-ail-4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-
25 (trifluorometil)-1H-pirazol;
4-[1-etil-4-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-
pirazol-3-il]bencensulfonamida;
N-fenil-[4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-
5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida;
30 [4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-
(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo;
4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-
feniletil)-1H-pirazol;
4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-
35 feniletil)-5-(trifluorometil)pirazol;
1-etil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-
(trifluorometil)-1H-pirazol;
5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-

237

- trifluorometil-1H-imidaz 1;
4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(2-tiofenil)-2-
(trifluorometil)-1H-imidazol;
5-(4-fluorofenil)-2-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
5 6-(trifluorometil)piridina;
2-etoxi-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
6-(trifluorometil)piridina;
5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-
propiniloxi)-6-(trifluorometil)piridina;
10 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
6-(trifluorometil)piridina;
4-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-difluorofenil]-
bencensulfonamida;
1-(4-fluorofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]benceno;
15 5-difluorometil-4-(4-metilsulfonilfenil)-3-
fenilisoxazol;
4-[3-etil-5-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
4-[5-difluorometil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
20 4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
1-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
25 1-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(2,4-diclorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
30 (metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-trifluorometilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-metiltiofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
35 1-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-
il]bencensulfonamida;

228

- 1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
- 4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
- 5 4-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
- 1-[2-(4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
- 10 1-[2-(2,3-difluorofenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
- 4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
- 1-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
- 15 4-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[2-(2-metilpiridin-5-il)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
- 20 2-[4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol-2-il]-2-bencilacetato de etilo;
- ácido 2-[4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol-2-il]acético;
- 2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol;
- 25 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-feniloxazol;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol;
- 30 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil]bencensulfonamida;
- ácido 6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 35 5,5-dimetil-3-(3-fluorofenil)-4-metilsulfonil-2(5H)-furan na;
- ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-

239

- carboxílico;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 5 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 3-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]piridina;
- 10 2-metil-5-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]piridina;
- 4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
- 15 4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
- [2-trifluorometil-5-(3,4-difluorofenil)-4-oxazolil]bencensulfonamida;
- 4-[2-metil-4-fenil-5-oxazolil]bencensulfonamida;
- 20 4-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil]bencensulfonamida;
- ácido [2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil]-acético;
- N-(4-nitro-2-fenoxifenil)metansulfonamida o
- 25 nimesulida;
- N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxoindan-5-il]metansulfonamida o flosulida;
- sal sódica de la N-[6-(2,4-difluorofenilsulfanil)-1-oxo-1H-inden-5-il]metansulfonamida;
- 30 N-[5-(4-fluorofenilsulfanil)tiofen-2-il]metansulfonamida;
- 3-(3,4-difluorofenoxi)-4-(4-metansulfonilfenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furan-2-ona;
- (5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metilen]-4(5H)-tiazolona o darbufelona;
- 35 N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metansulfonamida;
- ácido (6aR,10aR)-3-(1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-

240 ~~240~~

tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-carboxílico;

4-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metilen]-dihidro-2-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona;

5 ácido 6-dioxo-9H-purin-8-ilcinnámico (B-231);

4-[4-(metil)sulfonil]fenil]-3-fenil-2(5H)-furanona;

4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazol);

2-(6-metilpirid-3-il)-3-(4-metilsulfonilfenil)-5-cloropiridina;

10 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo];

N-[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil]sulfonilo];

4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-difluorometil]-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;

15 ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

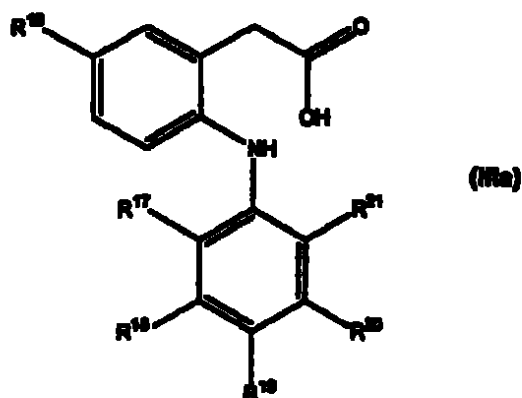
2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona;

20 ácido 2-trifluorometil-3H-nafto[2,1-b]piran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

25 ácido [2-(2,4-dicloro-6-etil-3,5-dimetilfenilamino)-5-propilfenil]acético; o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco.

29.- El método de la reivindicación 23, en el que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula



241

o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster profármaco;

en la que

R^{16} es metilo o etilo;

5 R^{17} es cloro o fluoro;

R^{18} es hidrógeno o fluoro;

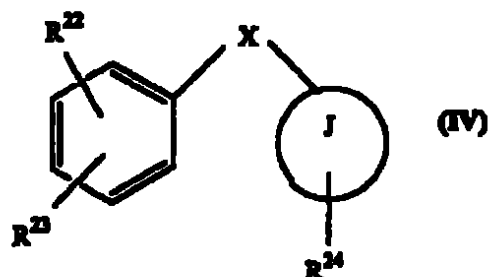
R^{19} es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxilo;

R^{20} es hidrógeno o fluoro; y

10 R^{21} es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo,

con la condición de que R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} no son todos fluoro cuando R^{16} es etilo y R^{19} es H.

30.- El método de la reivindicación 23, en el que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula



15 o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco,

en la que:

X es O o S;

J es un carbociclo o un heterociclo;

20 R^{22} es NHSO_2CH_3 o F;

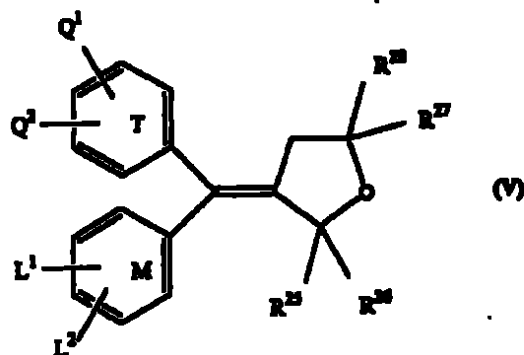
R^{23} es H, NO_2 o F; y

R^{24} es H, NHSO_2CH_3 o $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$.

31.- El método de la reivindicación 23, en el que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula

25

242



a su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster profármaco,

en la que:

5 T y M son independientemente fenilo, naftilo, un radical derivado de un heterociclo que comprende de 5 a 6 miembros y que posee de 1 a 4 heteroátomos, o un radical derivado de un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono;

10 Q¹, Q², L¹ o L² son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o metoxi inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

al menos uno de Q¹, Q², L¹ o L² está en la posición para y es -S(O)_n-R, en el que n es 0, 1 ó 2, y R es un
15 radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical haloalquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un -SO₂NH₂; o,

Q¹ y Q² son metilendioxo; o

20 L¹ y L² son metilendioxo; y

R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, un radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical haloalquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical aromático
25 seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, tienilo, furilo y piridilo; o

R²⁵ y R²⁶ son O; o

R²⁷ y R²⁸ son O; o

R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de carbono al cual están
30 unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene

243

de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{27} y R^{28} , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

5 32.- El método de la reivindicación 29, en el que R^{16} es etilo.

33.- El método de la reivindicación 29, en el que R^{21} es metilo.

10 34.- El método de la reivindicación 23, en el que la composición farmacéutica comprende un potenciador de la permeación.

35.- El método de la reivindicación 34, en el que el potenciador de la permeación comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, 15 1,3-butandiol, alcohol oleílico, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neumentol, isopulegol, terpen-4-ol, mentona, pulegol, alcanfor, geraniol, α -terpineol, linalol, carvacrol, l-mentol y paracoxib.

20 36.- El método de la reivindicación 35, en el que el potenciador de la permeación comprende un compuesto seleccionado del grupo de etanol, isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol oleílico, timol y paracoxib.

25 37.- El método de la reivindicación 36, en el que el potenciador de la permeación comprende paracoxib.

38.- El método de la reivindicación 23, en el que el inhibidor selectivo de COX-2 está contenido en la composición farmacéutica en una cantidad de 0,05-10% en peso.

30 39.- El método de la reivindicación 23, en el que la composición farmacéutica comprende un éter glicólico de fórmula



35

en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , fenilo bencil, pero sólo uno de R^1 y R^2 es hidrógeno; m es un número entero de

244

2 a 5; y n es un número entero de 1 a 20.

40.- El método de la reivindicación 23, en el que al menos 25% en peso del inhibidor de COX-2 está en forma de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de
5 aproximadamente 450 a aproximadamente 900 nm.

41.- El método de la reivindicación 40, en el que al menos 50% en peso del inhibidor de COX-2 está en forma de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 450 a aproximadamente 900 nm.

10 42.- El método de la reivindicación 41, en el que al menos 75% en peso del inhibidor de COX-2 está en forma de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 450 a aproximadamente 900 nm.

43.- El método de la reivindicación 1 ó 23, en el que
15 el agente antivírico es una podofilina, un análogo de nucleósido, un inmunomodulador, un oligonucleótido antisentido, una vacuna profiláctica, o una vacuna terapéutica.

44.- El método de la reivindicación 43, en el que el
20 agente antivírico es una podofilina, un análogo de nucleósido, o un inmunomodulador.

45.- El método de la reivindicación 44, en el que el agente antivírico es una podofilina.

46.- El método de la reivindicación 45, en el que la
25 podofilina es podofilox o podofilina.

47.- El método de la reivindicación 44, en el que el agente antivírico es un análogo de nucleósido.

48.- El método de la reivindicación 47, en el que el análogo de nucleósido se selecciona de aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, BVDU, broavir, HPMPA, FIAC, FIAU, cidofovir, zidovudina, zalcitabina, didanosina, lamivudina, estavudina, vidarabina, ribavirina y foscarnet.
30

49.- El método de la reivindicación 48, en el que el
35 análogo de nucleósido se selecciona de vidarabina, ribavirina y cidofovir.

50.- El método de la reivindicación 44, en el que el agente antivírico es un inmunomodulador.

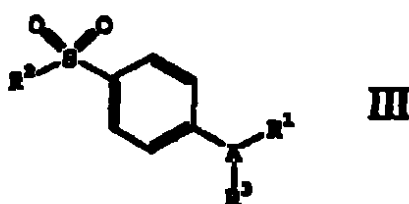
215

51.- El método de la reivindicación 50, en el que el inmunomodulador es imiquimod.

52.- Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de COX-2 su sal farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antivírico o su sal farmacéuticamente aceptable.

53.- La composición farmacéutica de la reivindicación 52, que comprende además un potenciador de la permeación.

54.- La composición farmacéutica de la reivindicación 52, en la que el inhibidor de COX-2 es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula III



en la que A es un sustituyente seleccionado de anillos heterociclilo parcialmente insaturados o insaturados y carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;

en la que R¹ es al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y aril, en el que R¹ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxycarbonil, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxí, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halógeno, alcoxi y alquiltio;

en la que R² es metilo o amino; y

en la que R³ es un radical seleccionado de hidrido, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquil, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo,

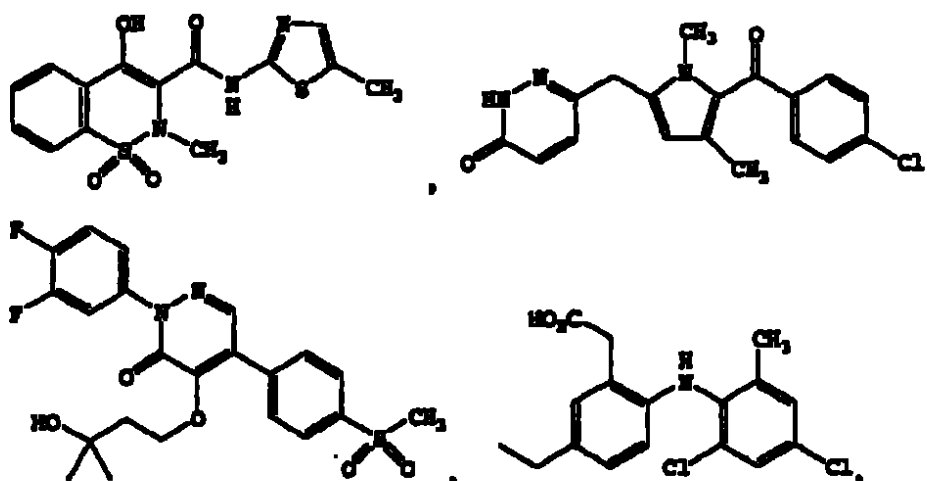
246

aralquilcarbonil , aralquenil , alcoxialquilo,
 ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo,
 aralcoxialquilo, alcoxialaralcoxialquilo, alcoxicarb nil-
 alquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo,
 5 alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-
 arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo,
 carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino,
 N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino,
 aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquil , N-
 10 aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquil , N-
 alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio,
 aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,
 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulf nilo,
 arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo; o su sal
 15 farmacéuticamente aceptable.

55.- La composición farmacéutica de la reivindicación
 54, en la que el compuesto inhibidor de COX-2 es celecoxib
 (A-21), valdecoxib (A-22), deracoxib (A-23), rofecoxib (A-
 24), etoricoxib (A-25), JTE-522 (A-26) o parecoxib (A-27).

20 56.- La composición farmacéutica de la reivindicación
 55, en la que el inhibidor de COX-2 es al menos un miembro
 seleccionado del grupo que consiste en celecoxib,
 valdecoxib y parecoxib.

25 57.- La composición farmacéutica de la reivindicación
 52, en la que el inhibidor de COX-2 es un compuest
 seleccionado del grupo que consiste en



948

58.- El método de la reivindicación 52, en la que el inhibidor de COX-2 se selecciona de

ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

5 ácido 6-cloro-7-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

10 ácido 6-cloro-8-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 2-trifluorometil-3H-nafto[2,1-b]piran-3-carboxílico;

ácido 7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

15 ácido 6-bromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

20 ácido 6-trifluorometoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 5,7-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 8-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

25 ácido 7,8-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6,8-bis(dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

30 ácido 7-(1-metiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

35 ácido 6-cloro-8-etil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-fenil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico ;

249

- ácido 6,7-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-bromo-8-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-6-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 8-bromo-6-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-5-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-8-fluoro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 20 ácido 6-bromo-8-metoxi-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[[(fenilmetil) amino] sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 25 ácido 6-[(dimetilamino) sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(metilamino) sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(4-morfolino) sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 30 ácido 6-[(1,1-dimetiletíl) aminosulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[(2-metilpropil) aminosulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 35 ácido 6-metilsulfonil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-6-[[(fenilmetil) amino] sulfonil]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico ;

250

- ácido 6-fenilacetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dibromo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 5 ácido 8-cloro-5,6-dimetil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-(S)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-bencilsulfonyl-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-[[N-(2-furilmetil)amino]sulfonyl]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-[[N-(2-feniletil)amino]sulfonyl]-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- 15 ácido 6-yodo-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 7-(1,1-dimetiletil)-2-pentafluoroetil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzotiopiran-3-carboxílico;
- 20 ácido 3-[(3-clorofenil)-(4-metansulfonylfenil)metileno]-dihidrofuran-2-ona;
- 8-acetil-3-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonyl)fenilimidazo(1,2-a)piridina;
- 25 5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonyl)fenil-3-fenil-2-(5H)-furanona;
- 5-(4-fluorofenil)-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(trifluorometil)pirazol;
- 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)pirazol;
- 30 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 35 4-(5-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;

258

- 4-(5-(4-clor fenil)-3-(4-metilfenil)-1H-piraz 1-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 5 4-(5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-piraz 1-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 10 4-[5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-piraz 1-1-il]bencensulfonamida;
- 15 4-[5-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 20 4-[4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-(difluorometil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 25 4-[3-(difluorometil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-(difluorometil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[3-ciano-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 30 4-[3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 35 4-[4-cloro-5-fenil-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-

957

- 1H-piraz 1-1-il]bencensulfonamida;
5- (4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hept-5-eno;
4- [6- (4-fluorofenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
5 il]bencensulfonamida;
6- (4-fluorofenil) -7- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[3.4]oct-6-eno;
5- (3-cloro-4-metoxifenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hept-5-eno;
10 4- [6- (3-cloro-4-metoxifenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
il]bencensulfonamida;
5- (3,5-dicloro-4-metoxifenil) -6- [4- (metilsulfonil) -
fenil] spiro[2.4]hept-5-eno;
5- (3-cloro-4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
15 spiro[2.4]hept-5-eno;
4- [6- (3,4-diclorofenil) spiro[2.4]hept-5-en-5-
il]bencensulfonamida;
2- (3-cloro-4-fluorofenil) -4- (4-fluorofenil) -5- (4-
metilsulfonilfenil) tiazol;
20 2- (2-clorofenil) -4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonil-
fenil) tiazol;
5- (4-fluorofenil) -4- (4-metilsulfonilfenil) -2-
metiltiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2-
25 trifluorometiltiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2- (2-
tienil) tiazol;
4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2-
bencilaminotiazol;
30 4- (4-fluorofenil) -5- (4-metilsulfonilfenil) -2- (1-
propilamino) tiazol;
2- [(3,5-diclorofenoxi) metil] -4- (4-fluorofenil) -5- [4-
(metilsulfonil) fenil] tiazol;
5- (4-fluorofenil) -4- (4-metilsulfonilfenil) -2-
35 trifluorometiltiazol;
1-metilsulfonil-4- [1,1-dimetil-4- (4-
flu rofenil) ciclopenta-2,4-dien-3-il]benceno;
4- [4- (4-fluorofenil) -1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-

953

- il]bencensulf namida;
5- (4-fluorofenil) -6- [4- (metilsulfonil) fenil] -
spiro[2.4]hepta-4,6-dieno;
4- [6- (4-fluorofenil) spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-
5 il]bencensulfonamida;
6- (4-fluorofenil) -2-metoxi-5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
piridin-3-carbonitrilo;
2-bromo-6- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -
piridin-3-carbonitrilo;
10 6- (4-fluorofenil) -5- [4- (metilsulfonil) fenil] -2-
fenilpiridin-3-carbonitrilo;
4- [2- (4-metilpiridin-2-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4- [2- (5-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
15 imidazol-1-il]bencensulfonamida;
4- [2- (2-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
3- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-2-il]piridina;
20 2- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-2-il]piridina;
2-metil-4- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluoro-
metil) -1H-imidazol-2-il]piridina;
2-metil-6- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluoro-
25 metil) -1H-imidazol-2-il]piridina;
4- [2- (6-metilpiridin-3-il) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2- (3,4-difluorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-
(trifluorometil) -1H-imidazol;
30 4- [2- (4-metilfenil) -4- (trifluorometil) -1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
2- (4-clorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-metil-
1H-imidazol;
2- (4-clorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-fenil-
35 1H-imidazol;
2- (4-clorofenil) -4- (4-fluorofenil) -1- [4- (metil-
sulf nil) fenil] -1H-imidazol;
2- (3-flu ro-4-metoxifenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -

- 4- (triflu rometil) -1H-imidazol;
1- [4- (metilsulfonil) fenil] -2-fenil-4-trifluorometil-
1H-imidazol;
2- (4-metilfenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-
5 trifluorometil-1H-imidazol;
4- [2- (3-cloro-4-metilfenil) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2- (3-fluoro-5-metilfenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -
4- (trifluorometil) -1H-imidazol;
10 4- [2- (3-fluoro-5-metilfenil) -4- (trifluorometil) -1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
2- (3-metilfenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4-
trifluorometil-1H-imidazol;
4- [2- (3-metilfenil) -4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
15 il]bencensulfonamida;
1- [4- (metilsulfonil) fenil] -2- (3-clorofenil) -4-
trifluorometil-1H-imidazol;
4- [2- (3-clorofenil) -4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
20 4- [2-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-
il]bencensulfonamida;
4- [2- (4-metoxi-3-clorofenil) -4-trifluorometil-1H-
imidazol-1-il]bencensulfonamida;
1-alil-4- (4-fluorofenil) -3- [4- (metilsulfonil) fenil] -5-
25 (trifluorometil) -1H-pirazol;
4- [1-etil-4- (4-fluorofenil) -5- (trifluorometil) -1H-
pirazol-3-il]bencensulfonamida;
N-fenil- [4- (4-fluorofenil) -3- [4- (metilsulfonil) fenil] -
5- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-il]acetamida;
30 [4- (4-fluorofenil) -3- [4- (metilsulfonil) fenil] -5-
(trifluorometil) -1H-pirazol-1-il]acetato de etilo;
4- (4-fluorofenil) -3- [4- (metilsulfonil) fenil] -1- (2-
feniletil) -1H-pirazol;
4- (4-fluorofenil) -3- [4- (metilsulfonil) fenil] -1- (2-
35 feniletil) -5- (trifluorometil)pirazol;
1-etil-4- (4-fluorofenil) -3- [4- (metilsulfonil) fenil] -5-
(trifluorometil) -1H-pirazol;
5- (4-flu rofenil) -4- (4-metilsulfonilfenil) -2-

- trifluorometil-1H-imidaz 1;
4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(2-tiofenil)-2-
(trifluorometil)-1H-imidazol;
5-(4-fluorofenil)-2-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
5 6-(trifluorometil)piridina;
2-etoxi-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
6-(trifluorometil)piridina;
5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-
propiniloxi)-6-(trifluorometil)piridina;
10 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
6-(trifluorometil)piridina;
4-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-difluorofenil]-
bencensulfonamida;
1-(4-fluorofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]benceno;
15 5-difluorometil-4-(4-metilsulfonilfenil)-3-
fenilisoxazol;
4-[3-etil-5-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
4-[5-difluorometil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
20 4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]-
bencensulfonamida;
4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
1-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
25 1-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(2,4-diclorofenil)ciclopenten-1-il]-4-
30 (metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-trifluorometilfenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
1-[2-(4-metiltiofenil)ciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
35 1-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-
(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-
il]bencensulfonamida;

JSb

- 1-[2-(4-cl rofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
5 4-[2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
4-[2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
1-[2-(4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
10 1-[2-(2,3-difluorofenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
1-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il]-4-(metilsulfonil)benceno;
15 4-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
4-[2-(2-metilpiridin-5-il)ciclopenten-1-il]bencensulfonamida;
20 2-[4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol-2-il]-2-bencilacetato de etilo;
ácido 2-[4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol-2-il]acético;
2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol;
25 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-feniloxazol;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxazol;
30 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil]bencensulfonamida;
ácido 6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
35 5,5-dimetil-3-(3-fluorofenil)-4-metilsulfonil-2(5H)-furan na;
ácido 6-cloro-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-

251

- carboxílico;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 5 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida;
- 3-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]piridina;
- 10 2-metil-5-[1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]piridina;
- 4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencensulfonamida;
- 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
- 15 4-[5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il]bencensulfonamida;
- [2-trifluorometil-5-(3,4-difluorofenil)-4-oxazolil]bencensulfonamida;
- 4-[2-metil-4-fenil-5-oxazolil]bencensulfonamida;
- 20 4-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil]bencensulfonamida;
- ácido [2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil]-acético;
- N-(4-nitro-2-fenoxifenil)metansulfonamida o
- 25 nimesulida;
- N-[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxoindan-5-il]metansulfonamida o flosulida;
- sal sódica de la N-[6-(2,4-difluorofenilsulfanil)-1-oxo-1H-inden-5-il]metansulfonamida;
- 30 N-[5-(4-fluorofenilsulfanil)tiofen-2-il]metansulfonamida;
- 3-(3,4-difluorofenoxi)-4-(4-metansulfonilfenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furan-2-ona;
- (5Z)-2-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metilen]-4(5H)-tiazolona o darbufelona;
- 35 N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopíran-7-il]metansulfonamida;
- ácido (6aR,10aR)-3-(1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-

950

tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo [b,d]piran-9-carboxílico;

4- [[3,5-bis (1,1-dimetiletíl) -4-hidroxifenil]metilen] -
dihidro-2-metil-2H-1,2-oxazin-3 (4H) -ona;

5 ácido 6-dioxo-9H-purin-8-ilcinnámico (B-231);

4- [4- (metil) sulfonil) fenil] -3-fenil-2 (5H) -furanona;

4- (5-metil-3-fenil-4-isoxazol);

2- (6-metilpirid-3-il) -3- (4-metilsulfonilfenil) -5-
cloropiridina;

10 4- [5- (4-metilfenil) -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-1-
ilo];

N- [[4- (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) fenil] sulfonilo];

4- [5- (3-fluoro-4-metoxifenil) -3-difluorometil) -1H-
pirazol-1-il]bencensulfonamida;

15 ácido (S) -6,8-dicloro-2- (trifluorometil) -2H-1-
benzopiran-3-carboxílico;

2- (3,4-difluorofenil) -4- (3-hidroxi-3-metilbutoxi) -5-

[4- (metilsulfonil) fenil] -3 (2H) -piridazinona;

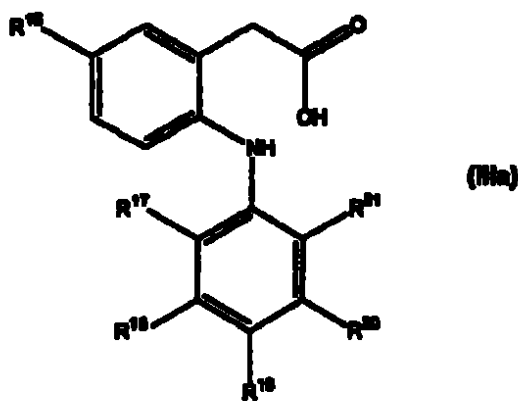
20 ácido 2-trifluorometil-3H-nafto [2,1-b]piran-3-
carboxílico;

ácido 6-cloro-7- (1,1-dimetiletíl) -2-trifluorometil-2H-
1-benzopiran-3-carboxílico;

ácido [2- (2,4-dicloro-6-etil-3,5-dimetilfenilamino) -5-
propilfenil]acético; o su isómero, sal farmacéuticamente

25 aceptable, éster o profármaco.

59.- La composición farmacéutica de la reivindicación
52, en la que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula



239

o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco;

en la que

R^{16} es metilo o etilo;

5 R^{17} es cloro o fluoro;

R^{18} es hidrógeno o fluoro;

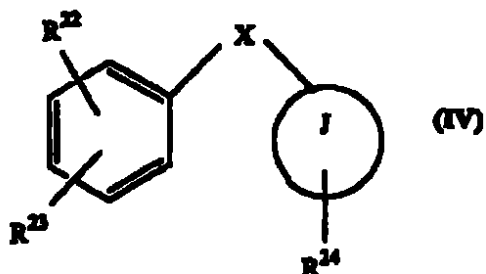
R^{19} es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etil , metoxi, etoxi o hidroxil;

R^{20} es hidrógeno o fluoro; y

10 R^{21} es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo,

con la condición de que R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} no son todos fluoro cuando R^{16} es etilo y R^{19} es H.

60.- La composición farmacéutica de la reivindicación 52, en la que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula



15 o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster profármaco,

en la que:

X es O o S;

J es un carbociclo o un heterociclo;

20 R^{22} es NHSO_2CH_3 o F;

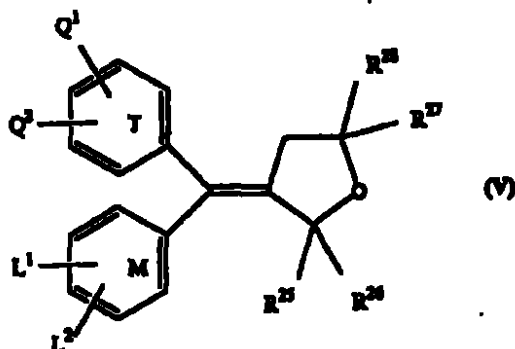
R^{23} es H, NO_2 o F; y

R^{24} es H, NHSO_2CH_3 o $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$.

61.- La composición farmacéutica de la reivindicación 52, en la que el inhibidor de COX-2 tiene la fórmula

25

260



a su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco,

en la que:

T y M son independientemente fenilo, naftilo, un
5 radical derivado de un heterociclo que comprende de 5 a 6
miembros y que posee de 1 a 4 heteroátomos, o un radical
derivado de un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de
3 a 7 átomos de carbono;

Q¹, Q², L¹ o L² son independientemente hidrógeno,
10 halógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de
carbono, trifluorometilo o metoxi inferior que tiene de 1 a
6 átomos de carbono; y

al menos uno de Q¹, Q², L¹ o L² está en la posición
para y es -S(O)_n-R, en el que n es 0, 1 ó 2, y R es un
15 radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de
carbono, o un radical haloalquilo inferior que tiene de 1 a
6 átomos de carbono, o un -SO₂NH₂; o,

Q¹ y Q² son metilendioxi; o

L¹ y L² son metilendioxi; y

20 R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son independientemente hidrógeno,
halógeno, un radical alquilo inferior que tiene de 1 a 6
átomos de carbono, un radical haloalquilo inferior que
tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical aromático
seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftil ,
25 tienilo, furilo y piridilo; o

R²⁵ y R²⁶ son O; o

R²⁷ y R²⁸ son O; o

30 R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de carbono al cual están
unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene
de 3 a 7 átomos de carbono;

264

R²⁷ y R²⁸, junt c n el átomo de carbon al cual están
unidos, forman un anillo de hidrocarburo saturado que tiene
de 3 a 7 átomos de carbono.

62.- La composición farmacéutica de la reivindicación
5 53, en la que el potenciador de la permeación comprende un
compuesto seleccionado del grupo que consiste en etanol,
isopropanol, 1,3-butandiol, alcohol oleílico, timol,
mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol,
dihidrocarvona, neomentol, isopulegol, terpen-4-ol,
10 mentona, pulegol, alcanfor, geraniol, α-terpineol, linalol,
carvacrol, t-anetol y paracoxib.

63.- La composición farmacéutica de la reivindicación
62, en la que el potenciador de la permeación comprende un
compuesto seleccionado del grupo de etanol, isopropanol,
15 1,3-butandiol, alcohol oleílico, timol y paracoxib.

64.- La composición farmacéutica de la reivindicación
63, en la que el potenciador de la permeación comprende
paracoxib.

65.- La composición farmacéutica de la reivindicación
20 52, en la que el inhibidor de COX-2 está contenido en la
composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente
0,05% a aproximadamente 10% en peso.

66.- La composición farmacéutica de la reivindicación
52, en la que el agente antivírico está contenido en la
25 composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente
0,05% a aproximadamente 10% en peso.

67.- La composición farmacéutica de la reivindicación
52, que comprende además un éter glicólico de fórmula



en la que R¹ y R² son independientemente hidrógeno o
un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, fenilo o bencilo, pero
sólo uno de R¹ y R² es hidrógeno; m es un número entero de
35 2 a 5; y n es un número entero de 1 a 20.

68.- La composición farmacéutica de la reivindicación
52, en la que el agente antivírico es una podofilina, un
análogo de nucleósido, un inmunomodulador, un

oligonucleótido antisentido, una vacuna profiláctica, o una vacuna terapéutica.

69.- La composición farmacéutica de la reivindicación 68, en la que el agente antivírico es una podofilina, un
5 análogo de nucleósido, o un inmunomodulador.

70.- La composición farmacéutica de la reivindicación 69, en la que el agente antivírico es una podofilina.

71.- La composición farmacéutica de la reivindicación 70, en la que la podofilina es podofilox o podofilina.

10 72.- La composición farmacéutica de la reivindicación 69, en la que el agente antivírico es un análogo de nucleósido.

73.- La composición farmacéutica de la reivindicación 72, en la que el análogo de nucleósido se selecciona de
15 aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, BVDU, broavir, HPMPA, FIAC, FIAU, cidofovir, zidovudina, zalcitabina, didanosina, lamivudina, estavudina, vidarabina, ribavirina y foscarnet.

20 74.- La composición farmacéutica de la reivindicación 73, en la que el análogo de nucleósido se selecciona de vidarabina, ribavirina y cidofovir.

75.- La composición farmacéutica de la reivindicación 69, en la que el agente antivírico es un inmunomodulador.

25 76.- La composición farmacéutica de la reivindicación 75, en la que el inmunomodulador es imiquimod.



RESUMEN

La invención proporciona terapias de combinación para tratar papilomavirus.

PATENT COOPERATION TREATY

264

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

PERRY, Robert Edward
GILL JENNINGS & EVERY
Broadgate House
7 Eldon Street
London EC2M 7LH
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

NOV 18 2003

PHARMACIA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 00679.PCT1		Date of mailing (day/month/year) 20/10/2003
International application No. PCT/US 03/ 00016		International filing date (day/month/year) 10/01/2003
Priority date (day/month/year) 10/01/2002		Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

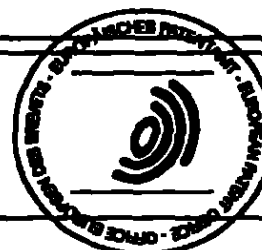
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

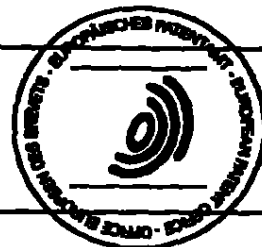
(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 00679.PCT1	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPRA/416)	
International application No. PCT/US 03/ 00016	International filing date (day/month/year) 10/01/2003	Priority date (day/month/year) 10/01/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/415		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30/06/2003	Date of completion of this report 15/10/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 03/ 00016

266

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Classification No.

PCT/US 03/00016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/415 A61K31/42 A61K31/341 A61K31/435 A61K31/421
 A61K31/5415 A61K31/496 A61K31/4965 A61K31/196 A61K31/196
 A61K31/352 A61K31/382 A61K31/437 A61K31/10 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, MEDLINE, EPO-Internal, BIOSIS; ENBASE; CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LISA A. ORLOFF: "Laryngeal recurrent respiratory papillomatosis" CURRENT OPINION IN OTOLARYNGOLOGY & HEAD AND NECK SURGERY, vol. 8, 2000, pages 485-488, XP009009450 page 485-487	1-76
Y	ROBINSON A B ET AL: "Characterization of cyclooxygenase in laryngeal papilloma by molecular techniques." THE LARYNGOSCOPE. UNITED STATES JUL 1999, vol. 109, no. 7 Pt 1, July 1999 (1999-07), pages 1137-1141, XP009010205 ISSN: 0023-852X abstract page 1139 -page 1141	1-76
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 May 2003

Date of mailing of the international search report

22/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010 Patenkamp 2
 NL - 2200 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 81 881 apo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Domingues, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Search Report No.
PCT/US 03/00016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/426 A61K31/4439 A61K31/34 A61P29/00 A61P31/12
A61K31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 114 314 A (FALK RUDOLF EDGAR ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 6 -column 7	1-3,9, 12,13, 15,16, 23,29, 34-36, 43-76
Y	WO 99 30721 A (DANNENBERG ANDREW J ;CORNELL RES FOUNDATION INC (US)) 24 June 1999 (1999-06-24) page 2 -page 15 page 17 -/-	1-76

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document not published on or after the international filing date

L document which may have priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 May 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911, 6000 Leuven 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2000, Tx: 31 651 650 m,
Fax: (+31-70) 340-2000

Authorized officer

Dominguez, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Publication No.
 PCT/US 03/00016

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 69255 A (ANTON PETER A ;ELLIOTT JULIE E (US); GIORGI JANIS V (US); POLES MI) 23 November 2000 (2000-11-23) page 3 page 24 page 30 the whole document	52-63, 69,72,73
Y	MORESI J M ET AL: "Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream." PEDIATRIC DERMATOLOGY. UNITED STATES 2001 SEP-OCT, vol. 18, no. 5, September 2001 (2001-09), pages 448-450;discussion 452, XP002239946 ISSN: 0706-8046 page 448 page 449	1-76 50,51, 75,76
Y	MILLER R L ET AL: "IMIQUIMOD APPLIED TOPICALLY: A NOVEL IMMUNE RESPONSE MODIFIER AND NEW CLASS OF DRUG" INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPHARMACOLOGY, ELMSFORD, NY, US, vol. 21, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 1-14, XP000900725 ISSN: 0192-0561 page 5 -page 8	50,51, 75,76
Y	DE CLERCQ E: "Therapeutic potential of Cidofovir (HPMPC, Vistide) for the treatment of DNA virus (i.e. herpes-, papova-, pox- and adenovirus) infections." VERHANDELINGEN - KONINKLIJKE ACADEMIE VOOR GENEESKUNDE VAN BELGIE. BELGIUM 1996, vol. 58, no. 1, 1996, pages 19-47;discussion 47 - 49, XP002239947 ISSN: 0302-6469 abstract table 1	1-76
X,P	WO 02 085327 A (ORALTECH PHARMACEUTICALS INC) 31 October 2002 (2002-10-31) page 3 -page 7 page 11 -page 12	1-3,7, 43,44, 48,49, 52,53, 57,68, 69,72-74

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.
PCT/US 03/00016

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 02 085342 A (EISEN DRORE ;HERLANDS LOUIS (US); ORALTECH PHARMACEUTICALS INC (US) 31 October 2002 (2002-10-31) page 6 page 8 -page 10	1-3, 7, 43, 44, 48, 49, 52, 53, 57, 68, 69, 72-74

270

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/BA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-4, 10-24, 30-35, 60-76 (all in part)

Present claims 1-3, 12-14, 18-20, 23 and 34-51 relate to methods and claims 52-53, 62-76 relate to pharmaceutical compositions in which a product is defined by reference to a desirable characteristic or property, namely: the ability of that product to inhibit Cox-2 ("a Cox-2 inhibitor").

The claims cover all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Attention is particularly drawn to the fact that compounds may already be known for the treatment of PV in combination with antivirals but may not have been described as "Cox-2 inhibitors". Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, specifically for the term "Cox-2 inhibitor" per se, for the compounds defined in claims 5-8 and 9 and for the patent references provided in the description on the basis of the registry number of the compounds.

Present claims 4, 10 and 11 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options and variables that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Concretely, in the case of claim 4, said lack of clarity and conciseness is due to the fact that A is defined as being an unsaturated heterocyclyl or a partially unsaturated carboxylic ring; in the case of claim 10 it is particularly due to the fact J can be a carbocycle or a heterocycle; and in claim 11 it arises from the fact that T and M can be a radical derived from a heterocycle or a radical derived from a saturated hydrocarbon. The same argument applies to claims 24, 30, 31, 54 and 60.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/00016

972

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-51 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-4, 10-24, 30-35, 60-76 (all in part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No.

PCT/US 03/00016

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6114314	A	05-09-2000	WO 9407505 A1	14-04-1994
			WO 9526193 A1	05-10-1995
			US 5834444 A	10-11-1998
			US 5614506 A	25-03-1997
			US 5990096 A	23-11-1999
			US 5990096 A	23-11-1999
			US 5942498 A	24-08-1999
			US 6218373 B1	17-04-2001
			US 5977088 A	02-11-1999
			US 6147059 A	14-11-2000
			US 5972906 A	26-10-1999
			US 2002077314 A1	20-06-2002
WO 9930721	A	24-06-1999	AU 1703799 A	05-07-1999
			CA 2313049 A1	24-06-1999
			EP 1039914 A1	04-10-2000
			WO 9930721 A1	24-06-1999
WO 0069255	A	23-11-2000	AU 5010800 A	05-12-2000
			BR 0010546 A	05-03-2002
			CA 2368593 A1	23-11-2000
			CN 1353573 T	12-06-2002
			EP 1202620 A1	08-05-2002
			JP 2002544210 T	24-12-2002
			TR 200103271 T2	21-06-2002
			WO 0069255 A1	23-11-2000
WO 02085327	A	31-10-2002	WO 02085327 A2	31-10-2002
			US 2003004143 A1	02-01-2003
WO 02085342	A	31-10-2002	WO 02085342 A2	31-10-2002
			US 2003004142 A1	02-01-2003

273

50.
274

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0464572 02330230 Folios: 273
Fecha (REC): 2004-07-08 09:42:13
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 o 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 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: Claudia M Nueva

Fecha:



275

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

Oficio N° - 07618

ASUNTO:	Radicación N°	04-64572
	Solicitud internacional	PCT/US2003/00016
	Fecha inicio fase nacional	10/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 AGO. 2004.